

# サブリル散分包 500 mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、サノフィ株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

サノフィ株式会社



サノフィ株式会社

サブリル散分包 500 mg

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

---

---

Total number of pages: 13

## 目 次

<b>1</b>	<b>起原又は発見の経緯及び開発の経緯</b> .....	<b>4</b>
1.1	対象疾患の治療法及び本剤の臨床的位置づけ.....	5
1.2	開発の経緯.....	6
1.2.1	非臨床試験.....	6
1.2.1.1	薬理試験.....	6
1.2.1.2	薬物動態試験.....	6
1.2.1.3	毒性試験.....	6
1.2.2	臨床試験.....	7
1.2.2.1	規制当局との対面助言等の経緯.....	7
1.2.2.2	第Ⅲ相臨床試験（EFC12369）及び長期投与試験（LTS12745）結果.....	7
1.2.2.3	臨床データパッケージ.....	10
1.3	開発の経緯図.....	10

## 目 次

図 1 - ビガバトリンの構造式 .....	4
図 2 サブリル散分包 500mg に係る開発の経緯図 .....	11

## 1 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

サブシル散の有効成分であるビガバトリン（化学名（±）-4-アミノ-5-ヘキセン酸）（[図1](#)）は、Merrell Dow Research Instituteにて合成・開発された抗てんかん薬であり、脳における抑制性神経伝達物質γ-アミノ酪酸（GABA）の異化に関わる酵素GABAトランスアミナーゼ（GABA-T）の不可逆的阻害剤で、脳内GABA濃度を上昇させることにより、抗てんかん作用を発揮すると考えられている。

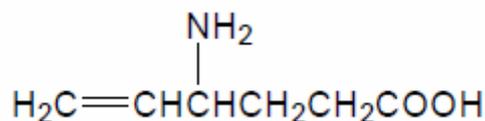


図1 - ビガバトリンの構造式

ビガバトリンは、小児及び成人の「難治性部分発作の併用療法」に対して1989年に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。その後、1997年に視野狭窄発現が報告されたことにより、当時、既にビガバトリンが販売されていた欧州では、リスク&ベネフィットの再検討がなされ、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（West症候群）に対する単独療法に」と限定して使用をすることを厳守することで、本剤の使用を継続することが確認された。

米国では、1994年にMarion Merrell Dow社（当時）から成人の部分てんかんに対してNew Drug Application（NDA）が行われた。審査過程において上述の視野狭窄発現の問題を受け、1998年にFood and Drug Administration（FDA）は申請企業に対し、not approvableとの判断を示した。これを受け、Hoechst Marion Roussel社（当時）では小児てんかんに限定して開発を継続することとしたが、その後、FDAから小児てんかんでの申請は成人てんかんのNDA Amendmentでなく、新たな申請をやり直す必要がある旨を指示されたことから、小児てんかんについても開発（申請）の継続は困難と判断した。しかし、2004年に[REDACTED]（[REDACTED]）が米国における開発並びに販売の権利をAventis社（当時）から取得し、成人てんかん患者の難治性複雑部分発作に対する申請のNDA Amendmentを2006年10月と2007年3月に提出した。また、小児の點頭てんかんに対する新たな申請を2007年12月に行い、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同時に承認された。ビガバトリンの使用は欧州と同様に非常に限定されており、加えてリスクを最小限にするために厳重な販売管理体制が求められている。

なお、現在では世界中の50か国以上で発売されている。

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 M071754 - ビガバトリン

本邦においては、19■年にメレル・ダウ製薬株式会社（当時）が成人の難治性てんかんを対象に開発を開始し、1996年に国内第3相試験を終了した。申請の準備を進めていた1997年に、上述したビガバトリンの海外安全性情報としての不可逆性の視野狭窄発現の報告があり、それに対する欧米での状況を踏まえ、20■年にアベンティス株式会社（当時）は、開発中であった成人の難治性てんかんに対する適応での申請を断念し、また、その他の適応症での開発も行わないこととした。

しかし、本邦では小児の点頭てんかんに対する有効な治療薬がなく、米国で承認を受けたことや関連学会からの要望を受け、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」にて医療上の必要性が高い薬剤と評価され、早期に国内で製造販売承認を取得し、医療現場で使用することができるよう、2010年12月13日に厚生労働省より開発要請を受けた[[Module 1.13.4.2-1、未承認薬・適応外薬の開発の要請について](#)]。

これにより、2013年1月より点頭てんかん患者を対象に国内第3相試験を実施した。その結果、治療薬投与による攣縮頻度の減少が認められ、忍容性も良好であることが示された。また、ビガバトリンは2014年9月17日に「点頭てんかん」を予定効能・効果として希少疾病用医薬品の指定を受けた。

今般、国内第3相臨床試験成績並びにビガバトリンの臨床薬物動態、用法・用量、有効性及び安全性に関して公表された論文のデータなども踏まえ、承認申請を行うこととした。

### 1.1 対象疾患の治療法及び本剤の臨床的位置づけ

点頭てんかんは、小児期の稀な難治性てんかんで、攣縮、精神運動発達遅滞、脳波（EEG）異常所見が特徴である。点頭てんかんの治療に最も多く用いられている薬剤は、副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）やプレドニゾロン等のステロイド剤である。これらの薬剤は多くの患者で少なくとも投与初期には有効であるが、再発率が高く、長期にわたって効果が持続するのはごく少数である。また、ACTH等のホルモン療法は、場合によっては死に至る高度な有害事象をもたらす可能性がある。バルプロ酸ナトリウム、ベンゾジアゼピン、新規の抗てんかん薬等のその他の薬剤も点頭てんかんの治療に用いられている。しかし、これらの薬剤の効果は対照試験でほとんど証明されておらず、これらの薬剤も高度の有害事象をもたらす可能性がある。

ビガバトリンは点頭てんかんに対し単独療法で有効であったため、英国の治療ガイドラインでは点頭てんかんの第一選択薬に位置付けられている。米国においても2009年には点頭てんかんと難治性複雑部分発作の治療薬として同時に承認された。適応症は、他の抗てんかん薬に十分反応しなかった患者における部分発作の治療及び点頭てんかんの単独療法による治療である。ビガバトリンは特に結節性硬化症による点頭てんかんの患者において有効率が高いことが複数の試験で証明されており、ビガバトリンを早期に使用した場合や患者がビガバトリンに反応した場合には、患者の長期予後を改善する可能性がある。

なお、ビガバトリン治療にあたっては、視野異常の発現する可能性はあるため、ベネフィット・リスク評価をより慎重に行った上で投与することが必要である。

## 1.2 開発の経緯

### 1.2.1 非臨床試験

#### 1.2.1.1 薬理試験

ビガバトリンの *in vitro* での GABA-T 阻害作用及び *in vivo* での GABA-T 阻害作用とそれに伴う脳内 GABA 濃度の増加をマウス及びラットで検討した。ビガバトリンの抗痙攣作用を、幼若ラットを含む種々の動物モデルで検討した。更に、ビガバトリンはラセミ体であることから、エナンチオマーの薬理活性を *in vitro* 及び *in vivo* で検討した。副次的薬理試験として鎮痛作用及び抗不安作用を評価した。

ビガバトリンの安全性薬理試験は、「安全性薬理試験ガイドライン」（平成 13 年 6 月 21 日 医薬審発第 902 号）発出前の 1996 年以前に、「一般薬理試験ガイドライン」（平成 3 年 1 月 29 日 薬新薬第 4 号 薬務局新医薬品課長通知の別添）に従って一般薬理試験（非 GLP）として実施した。本薬の一般薬理試験では、安全性薬理試験ガイドライン（S7A）におけるコアバッテリー項目である中枢神経系、心血管系、呼吸系について概ね充足していた。しかしながらその後発出された S7B ガイドラインを鑑み、GLP 適用下に *in vitro* でヒト ether-a-go-go 関連遺伝子（hERG）チャンネル及びウサギ心臓のプルキンエ線維の活動電位に対する作用を検討した。これらのことから、ヒトの安全性に関連すると思われる本薬の薬理作用について評価は可能であると判断された。なお、データパッケージを充足させるため、社内で実施された試験だけでなく、公表された論文の情報も用いて評価した。

#### 1.2.1.2 薬物動態試験

ラット、イヌ又はサルを用いてビガバトリンの吸収、分布、代謝及び排泄を明らかにするために、放射能で標識したビガバトリン（<sup>14</sup>C-ビガバトリン）又は非標識のビガバトリンを用いて、血漿中濃度、体内分布、*in vivo* での代謝、尿及び糞中排泄などの検討を行った。また、*in vitro* 及び *in vivo* での薬物代謝酵素誘導及び薬物動態学的薬物相互作用を検討した。

#### 1.2.1.3 毒性試験

マウス及びラットを用いた単回投与毒性試験、ラット及びイヌを用いた最長 12 か月間経口投与毒性試験、サルを用いた最長 6 年間経口投与毒性試験、*in vitro* 及び *in vivo* の遺伝毒性試験、マウス及びラットを用いたがん原性試験、ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験、ラット及びイヌの新生児を用いた試験、ラット及びサルを用いた依存性試験に加え、脳への影響をみる検討試験、眼毒性試験及びエナンチオマーの反復投与毒性試験などを実施した。なお、非げっ歯類の急性毒性は、イヌを用いた 2 週間経口投与試験及びサルを用いた 1 か月間経口投与試験の初回投与又は投与初期の観察結果に基づいて評価した。重要な試験については米国、英国、仏国又は日本の GLP 基準に従って実施した。また、トキシコキネティクス（TK）はラット、イヌ及びサルを用いた試験において評価した。不純物に関する毒性試験は実施していない。

## 1.2.2 臨床試験

日本人乳幼児の点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、海外で上市后 20 年以上が経過し、点頭てんかん治療においては、標準的教科書のほか、海外ではガイドラインにその有用性も含めて収載されるなど、点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。また、日本と欧米の間で、点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、点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。ビガバトリン自体が代謝を受けにくく、健康成人の比較ではあるが、日本人健康成人男性に本剤 1 g、2 g 又は 4 g を単回経口投与したときの血漿中ビガバトリンの薬物動態パラメータは、外国人健康成人と大きな違いは見られなかったことなどから、民族的要因に大きな差はないと考えた。

以上のことから、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。

### 1.2.2.1 規制当局との対面助言等の経緯

本邦におけるビガバトリンの申請にあたり、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」という）との対面助言を 20 年 月 日に実施した[Module 1.13.2-1、医薬品第 II 相試験終了後相談]。

対面助言の内容は、

に関するものであった。その後、複数回の事前面談を行い、

について協議を行った。その結果、本邦における製造承認申請には、本邦で実施した第 3 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、欧米における点頭てんかん及び点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およ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。

### 1.2.2.2 第 III 相臨床試験（EFC12369）及び長期投与試験（LTS12745）結果

#### 1.2.2.2.1 EFC12369 試験及び LTS12745 試験の有効性

EFC12369 試験は、日本人点頭てんかん患者に対して、ビガバトリンを経口投与したときの有効性について、攣縮頻度の変化を指標として検討する第 3 相、多施設共同、単盲検、非対照試験であった。生後 4 週（28 日）以上 2 歳未満で、攣縮及び EEG 上のヒプスアリスミアの発現が認められる点頭てんかんと診断された日本人患者を対象とした。試験は、スクリーニング期、用量調整期、維持投与期、用量漸減期及び後観察期の 5 期で構成した。治験薬投与期間は、用量調整期の 6 日～8 週間（単盲検として 3 日間のプラセボ投与を含む）、維持投与期の 2 週間及び用量漸減期の 3 週間である。ただし、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とした。投与期間は有効性及び安全性の

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 M071754 - ビガバトリン

観点より治験責任医師又は治験分担医師による変更が可能であり、患者ごとに異なる。ビガバトリンの投与量は、初期用量を 50 mg/kg/日とし、最高 150 mg/kg/日（上限 3 g/日）まで増量を可能とした。

有効性の主要評価項目は、治験薬投与前後での攣縮頻度の変化とし、主要評価攣縮判定日の攣縮頻度が、ベースラインと比較して 50%以上減少した患者の割合とした。その他の有効性の評価は、攣縮頻度の変化、攣縮の消失、點頭てんかんの完全消失、EEG 所見、保護者の印象も含めた治験責任医師及び治験分担医師による総合的評価で行った。

有効性主要評価項目の治験薬投与前後での攣縮頻度の変化について、主要評価攣縮判定日の攣縮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 名中 8 名（61.5%、95%CI：31.6%～86.1%）で認められた。本試験では閾値有効率を 15%と設定しており、95%CI の下限値 31.6%は、閾値有効率を上回る結果であった。また、その後の維持投与期攣縮判定日においても、8 名（61.5%）で攣縮頻度の 50%以上の減少が認められた。

LTS12745 試験は、日本人點頭てんかん患者に対して、ビガバトリンを長期投与したときの安全性及び有効性を検討する第 3 相、多施設共同、非盲検、非対照試験であった。攣縮が認められる點頭てんかんと診断された日本人患者で、EFC12369 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 1）、ビガバトリン治療中の生後 4 週（28 日）以上 6 歳未満でビガバトリンの累積投与量及び攣縮回数が確認できる患者（ケース 2）、及びビガバトリン治療歴のある生後 4 週（28 日）以上 6 歳未満でビガバトリンの累積投与量が確認でき安全性に起因したビガバトリンの投与中止がない患者、若しくはビガバトリン治療歴のない 2 歳以上 6 歳未満の患者（ケース 3）を対象とした。試験は、スクリーニング期、用量調整期、維持投与期、用量漸減期及び後観察期の 5 期で構成されるが、EFC12369 試験に参加している患者か否か、参加していない患者の場合はビガバトリン治療が現在も行われているか否かによって試験期間構成が異なる。ビガバトリンの投与量は、初期用量を 50 mg/kg/日（ケース 3 のみ）とし、最高 150 mg/kg/日（上限 3 g/日）まで増量を可能とした。

有効性の評価は、攣縮頻度の変化、攣縮の消失、點頭てんかんの完全消失、EEG 所見、保護者の印象も含めた治験責任医師及び治験分担医師による総合的評価で行った。

LTS12745 試験へは 7 名が移行し、32 週間の評価時点で 6 名に、56 週間の評価時点で 5 名に攣縮頻度の 50%以上の減少が認められた。さらに、攣縮が消失した患者は、EFC12369 試験の維持投与期攣縮判定日に 6 名（46.2%）、LTS12745 試験の 32 週間の評価時点では 4 名に、56 週間の評価時点では 2 名に認められた。また、攣縮の消失だけでなくヒプスアリスミアの消失も確認された點頭てんかんの完全消失を示した患者は、EFC12369 試験の維持投与期攣縮判定日に 4 名（30.8%）に認められ、そのうち 3 名が LTS12745 試験の 32 週間の評価時点において持続し、56 週間の評価時点では 2 名が持続している。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では、ほとんどの患者で「有効」と評価された。

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 M071754 - ビガバトリン

以上の結果より、日本人點頭てんかん患者を対象とした EFC12369 試験及び LTS12745 試験において、参加した患者数は少ないものの、外国人點頭てんかんを対象とした比較試験の結果に劣らない有効性が示されていることから、日本人點頭てんかん患者に対するビガバトリン治療による効果が期待できると考えられる。

### 1.2.2.2.2 EFC12369 試験及び LTS12745 試験の安全性

日本人點頭てんかん患者を対象とした EFC12369 試験及び LTS12745 試験の維持投与期 56 週間までに発現した有害事象 (TEAE) 及び重篤な有害事象 (SAE) は、日本人點頭てんかん患者の患者数が 23 名と少ないため、海外データと単純に比較することは困難であるが、外国人點頭てんかん患者に発現した TEAE 発現割合及び TEAE の種類に大きな違いはないと考えられる。しかし、日本人點頭てんかん患者において、LTS12745 試験の維持投与期 48 週間の後にビガバトリンとの因果関係が否定できない TEAE として、脳症 (1 名) 及び低カルニチン血症 (1 名) が認められた。脳症については、ビガバトリン投与量の増加に伴い脳波の悪化を認めたこと、また、高用量のビガバトリン投与により画像異常、脳症を認めた患者もいることから、治験責任医師はビガバトリンとの因果関係は否定できないと判断した。なお、LTS12745 試験の維持投与期 56 週間までで脳症が発現したのは 1 名のみであった。低カルニチン血症については、治験責任医師はビガバトリン投与との因果関係は否定できないと判断しているが、当該患者は SAE として核磁気共鳴画像異常、発熱、細気管支炎、肺炎、気管支炎も認められ、また、感染症の TEAE も度々発症しており、他の抗てんかん薬 (バルプロ酸) や抗生剤等も服薬していた。

ビガバトリン投与により懸念される視野異常に関しては、患者数は少ないものの EFC12369 試験及び LTS12745 試験の維持投与期 56 週間までに、眼科検査総合評価で異常変動を示した患者は認められず、また、視野異常及び視野異常に関連する TEAE は認められなかった。しかし、日本人成人てんかん患者においては、視野狭窄はビガバトリン投与開始後 6 か月未満から認められ、12 か月以降では約 40% の患者に認められた。また、ビガバトリンの累積投与量 200 g 未満でも視野狭窄は認められ (20.0%)、500 g 以上では 40% 以上の患者に視野狭窄が認められた。この結果は、外国人乳幼児てんかん患者、並びに外国人の成人及び小児の難治性部分てんかん患者と矛盾するものではなかった。EFC12369 試験及び LTS12745 試験の維持投与期 32 週間までに、眼科検査総合評価で異常変動を示した患者は認められていないものの、視野異常はビガバトリン投与開始後 6 か月未満においても発現の可能性があると考えられる。

したがって、日本人點頭てんかん患者に対するビガバトリンの安全性プロファイルは、外国人點頭てんかん患者と同様であると考えられる。また、ビガバトリンによる視野異常に関しても、外国人成人及び小児、日本人成人てんかん患者と同様のプロファイルが得られており、日本人點頭てんかん患者も同様のリスクがあるものと考えられる。

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 M071754 - ビガバトリン

### 1.2.2.3 臨床データパッケージ

以上の経緯を踏まえ、国内で実施した臨床試験成績と海外の豊富な臨床使用経験によるビガバトリンの臨床薬物動態、用法・用量、有効性及び安全性に関して公表された論文のデータなどを用い、臨床データパッケージを構築し、以下に示した申請効能・効果、申請用法・用量として、承認申請を行うこととした。

なお、日本人點頭てんかん患者の長期投与の検討は LTS12745 試験の成績で評価する。申請時は維持投与期 32 週間までの成績を提出し、申請中に維持投与期 56 週間までの成績を再度提出した。

#### 【効能又は効果】

點頭てんかん

#### 【用法及び用量】

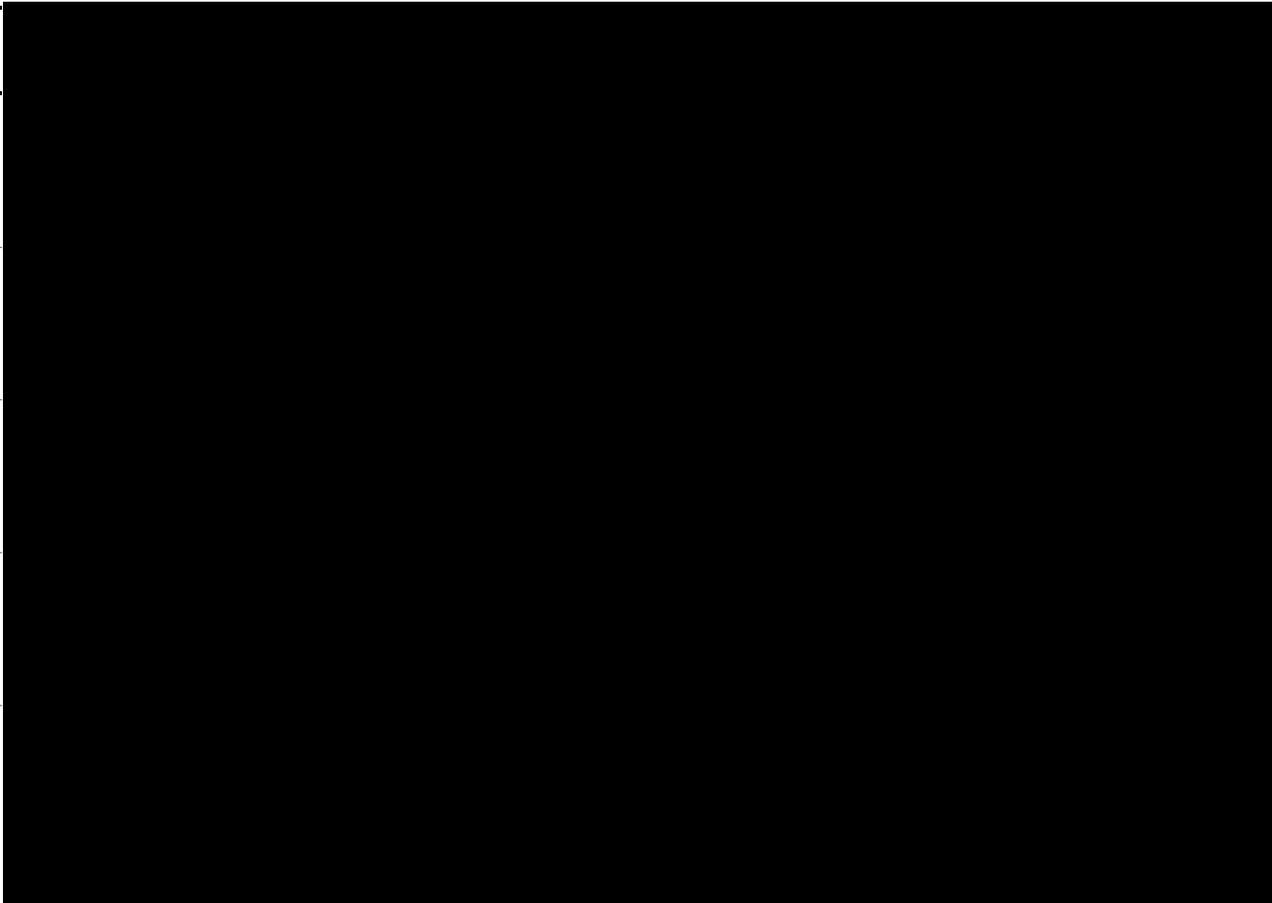
通常、小児にはビガバトリンとして 1 日 50mg/kg を開始用量として、1 日 2 回に分けて経口投与する。攣縮の改善が認められず、安全性に問題がない場合には、3 日毎に 1 日投与量として 25～50mg/kg ずつ漸増し、攣縮の改善が認められる有効投与量を維持用量とする。ただし、1 日投与量として 150mg/kg (1 日の総投与量として 3g) を超えないこと。

## 1.3 開発の経緯図

開発の経緯図を [図 2](#) に示す。

図 2 サブリル散分包 500mg に係る開発の経緯図

資料区分	試験項目	
第三部	物理的・化学的性質に係る試験	
	規格及び試験方法	原薬
		製剤
	安定性	原薬
		製剤



 : 国内試験  
 : 外国試験  
 数字は開始及び終了月を示す。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯  
M071754 - ビガバトリン

資料区分	試験項目	
第四部	薬理試験	効力薬理
		副次的薬理
		安全性薬理
	毒性試験	単回投与毒性
		反復投与毒性
		遺伝毒性
		がん原性
		生殖発生毒性
		依存性
		その他の毒性

■ : 国内試験

■ ■ ■ ■ ■ : 外国試験

数字は開始及び終了月を示す。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯  
M071754 - ビガバトリン

資料区分	試験項目		[Redacted]
第五部	臨床試験	第Ⅲ相試験	

: 国内試験  




 : 外国試験  
 数字は開始及び終了月を示す。



サノフィ株式会社

サブリル散分包 500 mg

## 1.6 外国における使用状況等に関する資料

---

---

Total number of pages: 129

Property of the Sanofi group - strictly confidential

## 目 次

1	外国での承認(許可)及び使用状況.....	4
---	-----------------------	---

## 表 目 次

表 1 主要な国における申請・承認状況 (2015 年 12 月調査).....	4
--	---

## 1 外国での承認(許可)及び使用状況

ビガバトリンは、小児及び成人の「難治性部分発作の併用療法」に対して 1989 年 9 月に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。その後、1997 年に視野狭窄発現が報告されたことにより、当時、既にビガバトリンが販売されていた欧州では、リスク&ベネフィットの再検討がなされ、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 (West 症候群) に対する単独療法に」と限定して使用をすることを厳守することで、ビガバトリンの使用を継続することが確認された。

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同時に承認された。適応症は、他の抗てんかん薬に十分反応しなかった患者における部分発作の治療及び點頭てんかんの単独療法による治療である。2015 年 12 月現在、ビガバトリンは世界中の 50 か国以上で発売されている。

なお、主要な国における申請・承認状況を表 1 に示す。

表 1 主要な国における申請・承認状況 (2015 年 12 月調査)

	EU (英国)	米国
販売名	Sabril 500 mg granules for oral solution	SABRIL (vigabatrin) powder for oral solution SABRIL (vigabatrin) tablets
承認年月日	1989 年 9 月 22 日	2009 年 8 月 21 日
剤型・含量	内用液用顆粒 分包 1 袋にビガバトリン 500 mg 入り	内用液用粉末：500 mg、 錠剤：500 mg
効能・効果	點頭てんかん (West 症候群) 治療のために単独投与する。  適切な併用薬物療法がすべて不十分である、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) の患者に対し、他の抗てんかん薬と併せて投与する。	點頭てんかん (IS)  SABRIL は、潜在的ベネフィットが視力喪失の潜在的リスクを上回る場合の、生後 1 ヶ月～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。  難治性複雑部分発作 (CPS)  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覚喪失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。  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。

	EU (英国)	米国						
用法・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>小児：</p> <p>点頭てんかん（West 症候群）に対する単独投与</p> <p>推奨開始用量は 50 mg/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 150 mg/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：</p> <p>通常 2～3 g/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投与計画に開始用量の 1 日 1 g を追加すること。その後、臨床反応と忍容性に応じて 1 日量を 0.5 g ずつ 1 週間の間隔を空けて漸増すること。最大推奨用量は 3 g/日である。</p> <p>小児：</p> <p>新生児、小児、青年に対する推奨開始用量は 40 mg/kg/日である。以下は体重別の推奨維持用量である。</p> <p>体重：</p> <p>10～15 kg：0.5～1 g/日 15～30 kg：1～1.5 g/日 30～50 kg：1.5～3 g/日 50 kg 超：2～3 g/日</p> <p>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>SABRIL 内用液用粉末は投与前に水と混合すること。</p> <p>点頭てんかん</p> <p>初回 1 日用量は 50 mg/kg/日で、これを 2 回に分けて投与し、その後 3 日おきに 25 mg/kg/日ないし 50 mg/kg/日ずつ投与する。最大 150 mg/kg/日まで増量することができ、これを 2 回に分けて投与する。</p> <p>難治性複雑部分発作</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>成人（16 歳を超える患者）</li> </ul> <p>治療は 1000 mg/日（500 mg 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 500 mg ずつ漸増してもよい。成人における SABRIL の推奨用量は 3000 mg/日（1500 mg 1 日 2 回）である。6000 mg/日の用量が 3000 mg/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あり、有害事象の発現率の上昇と関連があると考えられる。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>10～16 歳の小児患者</li> </ul> <p>表に示すように体重に基づいて投与を行う。1 日の総投与量は 500 mg/日（250 mg、1 日 2 回）より開始し、総維持用量 2000 mg/日（1000 mg、1 日 2 回）まで週に 500mg/kg ずつ漸増してもよい。体重 60 kg 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 CPS に対する推奨投与</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>体重 [kg]</th> <th>総 1 日*開始用量 [mg/日]</th> <th>総 1 日*維持用量† [mg/日]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>25～60<sup>††</sup></td> <td>500</td> <td>2000</td> </tr> </tbody> </table> <p>*1 日 2 回に分けて投与する。 †維持用量は、3000 mg/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 <sup>††</sup>	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 <sup>††</sup>	500	2000						

1.6 外国における使用状況等に関する資料  
M071754 - ビガバトリン

本剤の英国及び米国の添付文書の概要、並びに企業中核データシートを以下に添付する。

## 製品特性概要

### 1 医薬品名

Sabril 500 mg 内用液用顆粒

### 2 組成

分包 1 袋にビガバトリン 500 mg 入り。

添加物リストは第 6.1 項に記載。

### 3 剤形

内用液用顆粒  
白色から灰白色の顆粒状粉末。

### 4 臨床に関する詳細

#### 4.1 効能・効果

他のてんかん薬では十分にコントロールできない、又は他の併用薬物療法に対する忍容性がない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）の患者に対し、他の抗てんかん薬と併せて投与する。

點頭てんかん（West 症候群）治療のために単独投与する。

## 4.2 用法

Sabril が投与できるのは、てんかん学、神経学、小児神経学専門医に限られている。経過観察はてんかん学、神経学、小児神経学専門医の指示に従って実施すること。

### 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。

試行投与を行った結果、てんかんのコントロールに臨床的に有意な改善が認められない場合は、ビガバトリンの投与を継続してはならない。医師の厳重な管理下でビガバトリンを段階的に減量して中止すること。

### 成人

通常2～3 g/日で最大効果が現れる。患者の現在の抗てんかん薬療法に開始用量である1日1 gを追加すること。その後、臨床効果と忍容性に応じて1日量を0.5 gずつ1週間の間隔を空けて漸増すること。最大推奨用量は3 g/日である。

血中濃度と有効性の間に直接的な相関関係はない。薬物効果の持続時間は本剤の血中濃度ではなくGABAトランスアミナーゼの再合成速度によって決まる。（第5.1項及び第5.2項を参照）。

### 小児

#### 難治性部分てんかん

新生児、小児、青少年に対する推奨開始用量は40 mg/kg/日である。体重別の推奨維持用量は以下のとおりである。

体重：	10～15 kg：0.5～1 g/日
	15～30 kg：1～1.5 g/日
	30～50 kg：1.5～3 g/日
	50 kg 超：2～3 g/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。

#### 點頭てんかん (West 症候群) に対する単独投与

推奨開始用量は 50 mg/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 150 mg/kg/日までの用量は忍容性が高いことが確認されている。

#### 高齢患者及び腎機能障害の患者

ビガバトリンは腎臓から排泄されるため、本剤を高齢者あるいは特にクレアチニンクリアランスが 60 mL/分未満の患者に投与する際には慎重を期すこと。用量又は投与頻度の調節を検討すること。上述した患者はより低い維持量でも反応する可能性がある。患者に鎮静や錯乱等の副作用が発現しないかどうか観察すること（第4.4項及び第4.8項を参照）。

### 4.3 禁忌

ビガバトリン又は第 6.1 項に記載されている添加物に対する過敏症。

### 4.4 特別な警告及び使用上の注意

Sabrilは、點頭てんかんの治療を除いて単独投与に用いてはならない。

ビガバトリンを投与した患者は視野欠損の発現率が高い（患者の約 1/3）ことが報告されている。オープン試験によって得られた発現頻度については第 5.1 項に示した。通常、ビガバトリンの投与開始後、数ヵ月から数年で発現する。重度の視野狭窄が発現する可能性もあり、その場合患者に現実的な影響が出る。視野検査により欠損が確認された患者の多くは無症候性である。そのため、この副作用は体系的な視野検査によってのみ検出できるが、この検査が行えるのは通常、発達年齢が 9 歳以上の患者に限られる。弊社は、3 歳以上の小児の周辺視力検査専用が開発された、視野用の視覚誘発電位（VEP）を用いる方法を、要望に応じて提供することができる。現在のところこの方法は、ビガバトリンに起因する視野欠損の検出に関する検証はされていない。網膜電位検査は有用であるが、視野検査の適用が出来ない成人、又は非常に低年齢の患者にのみ用いること（「視野欠損」の項を参照）。

これまでに得られたデータによれば、視野欠損はビガバトリンの投与を中止しても回復しない。投与後に視野欠損が悪化する可能性を完全に排除することはできない。

したがって、ビガバトリンは、ベネフィットとリスクのバランスを、他の治療法との間で慎重に比較評価したうえで使用すること。

本剤を投与する以前より臨床的に重大な視野欠損がある患者にビガバトリンを投与することは推奨できない。

ビガバトリンの投与開始時及びそれ以降も、視野欠損を検出するために患者の体系的スクリーニングを定期的に行うこと。投与中を通じて 6 ヶ月に 1 回視野検査を行うこと（「視野欠損」の項を参照）。

## 視野欠損 (VFD)

これまでに得られたデータによれば、通常見られるタイプは両眼の求心性視野狭窄で、一般的に耳側よりも鼻側に顕著である。中心視野（偏心度 30° 以内）内には鼻側の輪状欠損が多く見られた。ビガバトリン投与患者で報告されている視野欠損は軽度から重度に及ぶ。重症例では日常生活に支障を来す可能性もある。

視野検査により欠損が確認された患者の大部分は、重度の欠損が認められた場合を含めて、それまで症状を自覚していなかった。これまでに得られたエビデンスは、ビガバトリンの投与を中止しても視野欠損は回復しないことを示唆している。投与中止後も視野欠損が悪化する可能性を完全に排除することはできない。

罹患率調査のプールデータによれば、ビガバトリンの投与患者の 1/3 に視野欠損が認められる。男性の方が女性よりもリスクが高い可能性がある。1つのオープン試験によって得られた発現頻度を第 5.1 項に示した。視野欠損のリスクはビガバトリンの曝露量（1~3 g 以上の 1 日量、及び最大 3 年間の投与期間の両方を考慮）と関連している可能性があることが、この試験によって明らかになった。

ビガバトリンの投与前に、患者は必ず眼科医による視野検査を受けること。

投与開始前、及び投与中を通じて 6 ヶ月に 1 回、標準化された静的視野検査（Humphrey 又は Octopus）又は動的視野検査（Goldmann）を行わなければならない。ビガバトリンに関連する視野欠損を検出する場合は、静的視野検査を行うのが望ましい。

網膜電位検査は有用であるが、視野検査を適用できない成人にのみ用いること。これまでに得られたデータによれば、網膜電位図の最初の律動様小波と 30 Hz フリッカ応答がビガバトリンによる視野欠損と関連していると考えられる。これらの反応は正常範囲を超えて遅延、減少する。視野欠損が認められないビガバトリン投与患者には、このような変化は生じなかった。

ビガバトリンを投与する際には、患者及び／又は介護者に視野欠損が発現する頻度と引き起こされる影響について十分に説明しなければならない。患者には視野狭窄が関係している可能性がある視力障害及び症状をすべて報告するよう指導すること。視覚症状が発現した場合は患者を眼科医に紹介すること。

経過観察時に視野狭窄が認められた場合はビガバトリンの段階的な中止を検討すること。投与を継続すると判断した場合は、進行や視力に影響する欠損を検出するために、より頻繁に経過観察（視野検査）を行うことを検討すること。

ビガバトリンは網膜毒性がある他の薬物と併用してはならない。

## 小児

視野検査は発達年齢が 9 歳未満の小児の場合ほとんど不可能である。投与に伴うリスクと、小児が得る可能性があるベネフィットを、きわめて慎重に比較検討しなければならない。現在のところ、標準的な視野検査を行うことができない小児の視野欠損を診断又は除外できる確立された方法はない。弊社は、3 歳以上の小児の周辺視力検査専用が開発された、視野用の視覚誘発電位（VEP）を用いる方法を、要望に応じて提供することができる。現在のところこの方法は、ビガバトリンに起因する視野欠損の検出に関する検証は済んでいない。この方法により中心視野の反応は正常であるが周辺視野の反応がないことが確認された場合は、ビガバトリンのベネフィット - リスクを再評価して、段階的な中止を検討しなければならない。周辺視野が認められても視野欠損が発現する可能性を排除することはできない。網膜電位検査は有用な場合もあるが 3 歳未満の小児にのみ使用すること。

## 神経学的症状及び精神学的症状

安全性動物試験の結果（第5.3項を参照）に基づけば、ビガバトリンの投与患者は神経機能に対する副作用を綿密に監視することが望ましい。

ビガバトリンの投与開始直後に、脳電図（EEG）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が、まれではあるが報告されている。これらの反応を引き起こす危険因子は、推奨用量より高い開始用量、推奨値より大きい増量幅、腎不全である。これらのイベントはビガバトリンを減量又は中止することにより解消した（第4.8項を参照）。

MRI 所見に異常が認められた症例が報告されており、特に點頭てんかん治療のために高用量のビガバトリンを投与した若年幼児に多かった。これらの所見の臨床的意義は現在のところ不明である。

點頭てんかん治療のために本剤を投与した患者にジストニア、ジスキネジア、筋緊張亢進等の運動障害が生じたことが報告されている。ビガバトリンのベネフィット／リスクは患者ごとに個別に評価すること。ビガバトリンの投与中に新たな運動障害が生じた場合は、減量又は段階的な投与中止を検討すること。

他の抗てんかん薬と同様に、一部の患者はビガバトリンの投与によるてんかん重積状態を含む発作頻度の上昇、又は新たなタイプの発作を発現させる可能性がある（第4.8項を参照）。これらの現象は過量投与、併用する抗てんかん薬の血中濃度低下、逆説的効果のいずれかに起因する可能性がある。

他の抗てんかん薬と同様、投与を突然中止すると反跳発作が発現する可能性がある。ビガバトリンの投与を中止する場合は2～4週間かけて段階的に減量することが望ましい。

精神病、うつ病、行動障害の既往歴がある患者にビガバトリンを投与する場合は慎重を期すこと。ビガバトリンの投与中に精神医学的イベント（例：激越、うつ病、異常思考、妄想反応）が発現したことが報告されている。これらのイベントは精神病歴の有無にかかわらず生じており、また多くの場合ビガバトリンを減量又は段階的に中止したところ解消した。

### 自殺念慮と自殺行動

様々な適応で抗てんかん薬を投与した患者に自殺念慮及び自殺行動の発現が報告されている。抗てんかん薬に関する無作為化プラセボ対照試験のメタアナリシスの結果も、自殺念慮及び自殺行動のリスクが若干上昇することを示している。この作用の機序は不明であるが、これまでに得られたデータによれば、ビガバトリンによってリスクが上昇する可能性を排除することはできない。したがって、患者の自殺念慮及び自殺行動の兆候を監視して適切な治療を検討すること。自殺念慮又は自殺行動の兆候が発現した場合は、ただちに医師に相談するよう患者（及びその介護者）に指導すること。

### 高齢患者及び腎機能障害がある患者

ビガバトリンは腎臓から排泄されるため、クレアチニンクリアランスが60 mL/分未満の患者及び高齢患者の場合は慎重を期すこと。これらの患者は鎮静や錯乱等の副作用の発現を綿密に監視すること（第4.2項を参照）。

#### 4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

ビガバトリンは代謝を受けず、タンパク質とも結合せず、薬物代謝酵素チトクロームP450の誘導因子でもないため、他の薬物との相互作用が生じる可能性は低い。しかし、臨床試験においてフェニトインの血中濃度が16～33%低下した。この相互作用の正確な性質はわかっていないが、ほとんどの場合治療上重大な問題となる可能性は低い。

臨床試験においてカルバマゼピン、フェノバルビタール、バルプロ酸ナトリウムの血漿濃度も測定されたが、臨床的に重大な相互作用は認められなかった。

ビガバトリンは、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 、及び (程度は比較的低いものの) アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) の血中活性値を低下させる可能性がある。ALT 抑制の程度は 30～100%と多様であることが報告されている。したがって、ビガバトリン投与患者の場合、これらの肝臓検査値が信頼できない可能性がある (第 4.8 項を参照) 。

ビガバトリン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:  $\alpha$  - 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。

#### 4.6 受胎能、妊娠、授乳への影響

##### 妊娠

##### *てんかん及び抗てんかん薬に関連する一般的なリスク*

抗てんかん薬を投与した母体から出生した児の先天性欠損症のリスクは2～3倍に上昇し、口唇裂、心血管欠損症、神経管欠損症が多く報告されている。

抗てんかん薬の多剤併用投与は、単独投与よりも先天奇形のリスクが高いため、可能な限り単独投与することが重要である。

妊娠が可能になっている、あるいは出産年齢の患者には、必ず専門的な助言を行うこと。患者が妊娠を計画している場合は、抗てんかん薬投与の必要性を再確認しなければならない。

患者が妊娠した場合、有効な抗てんかん薬の投与を突然中止してはならない。疾患が増悪して母体と胎児の双方に有害な影響が及ぶ可能性がある。

#### ビガバトリンに関連するリスク

自発報告によって得られた、ビガバトリンに曝露した妊婦に関するデータによれば、ビガバトリンを服用した母体から出生した児の転帰に異常（先天異常や自然流産）が認められた。データの数に限られていること、また抗てんかん薬が併用投与されたことから、妊娠中に服用したビガバトリンが奇形のリスクを高めるかどうかについて明確な結論を導き出すことはできない。

動物試験の結果、生殖毒性があることが明らかになっている（第 5.3 項参照）。

ビガバトリンの投与を要する状態にある女性を除いて、本剤を妊娠中に使用してはならない。

子宮内でビガバトリンに曝露した児に視野欠損が発現する可能性に関する情報はない。

#### 授乳

ビガバトリンはヒトの乳汁中に分泌される。ビガバトリンが新生児／乳児に及ぼす影響に関しては、十分な情報が得られていない。乳児への授乳と、母体への投与によってそれぞれ得られるベネフィットを考え合わせて、授乳を中止するか本剤の投与を中止／中断するかを判断しなければならない。

#### 受胎能

ラットを用いた受胎能試験の結果、雌雄のラットの受胎能に対する影響は認められなかった（第 5.3 項を参照）。

### **4.7 運転及び機械操作の能力**

原則として、コントロール不良のてんかん患者が運転又は危険を伴う可能性がある機械操作を行うことは禁じられている。本剤の臨床試験の結果、傾眠状態

が観察されているため、この症状が現れる可能性があることを投与開始時に患者に警告すること。

本剤によって、運転及び機械操作の能力に大きく影響する可能性がある視野欠損が発現したことが多く報告されている。患者に視野欠損がないかどうかを検査すること（第 4.4 項を参照）。運転、機械操作、その他の危険な作業を行う患者の場合は特に注意すること。

## 4.8 副作用

### 安全性プロファイルの概要

ビガバトリン投与患者に軽度から重度の視野欠損が発現したことが多く報告されている。重症例では日常生活に支障を来す可能性もある。通常はビガバトリンの投与開始後数ヵ月から数年で発現する。罹患率調査のデータは、ビガバトリンを投与した患者の 1/3 に視野欠損が発現することを示唆している（第 4.4 項参照）。

臨床試験に参加した患者の約 50%に、ビガバトリンの投与中に副作用が発現した。成人の場合、副作用の主なものは鎮静、傾眠状態、疲労、集中力低下等、中枢神経系に関連するものであった。一方、小児の場合は興奮又は激越が多い。副作用の発現率は一般的に投与開始時に高く、経時的に低下する。

他の抗てんかん薬と同様、一部の患者はビガバトリンによって、てんかん重積状態に陥るなど発作頻度が上昇する。ミオクローヌス発作の患者は特にこの現象が起きやすい。まれにミオクローヌスの新たな発現や、既存のミオクローヌスの増悪が起きる可能性がある。

---

### 副作用一覧表

副作用を、以下のように分類して発生頻度順に示す。

非常に高頻度（1/10 以上）、高頻度（1/100 以上 1/10 未満）、低頻度（1/1,000 以上 1/100 未満）、まれ（1/10,000 以上 1/1,000 未満）、非常にまれ（1/10,000 未満）、不明（得られたデータからは推定不能）。

	非常に 高頻度	高頻度	低頻度	まれ	非常に まれ	不明
血液及び リンパ系障害		貧血				
精神障害*		激越、 攻撃性、 神経過敏、 うつ病、 妄想反応	軽躁、 躁病、 精神病性 疾患	自殺企図	幻覚	
神経系障害	傾眠	会話障害、 頭痛、 浮動性め まい、 錯感覚、 注意力障 害及び 記憶障害、 精神的機 能障害(思 考障害)、 振戦	協調性異 常(運動 失調)	脳症**	視神経炎	脳 MRI の 異常所見 が報告さ れている (第 4.4 項 参照)。 運動障害 (ジスト ニア、ジス キネジア、 筋緊張亢 進)が報告 されてお り、症状の みが発現 する場合 と MRI 所 見の異常 を伴う場 合があっ た(第 4.4 項参照)。
眼障害	視野欠損	霧視、 複視、 眼振		網膜障害 (末梢網膜萎 縮等)	視神経萎 縮	

胃腸障害		悪心、 嘔吐、 腹痛				
肝臓胆道系 障害					肝炎	
皮膚及び 皮下組織障害			発疹	血管浮腫、 蕁麻疹		
筋骨格及び 結合組織障害	関節痛					
一般・全身障 害及び投与部 位の状態	疲労	浮腫、 易刺激性				
検査値***		体重増加				

\*ビガバトリン投与中に精神病性反応が認められたことが報告されている。これらの反応は精神病歴の有無とは無関係に発現しており、多くはビガバトリンを減量又は段階的に中止したところ回復した（第4.4項を参照）。うつ病は臨床試験において高頻度に認められた精神病性反応であるが、ビガバトリンの投与中止を要することはまれであった。

\*\*ビガバトリン投与の開始直後に、著明な鎮静、昏迷、錯乱等の脳症症状が EEG 上の非特異的な徐波活動を伴って発現することが、まれに報告されている。これらの反応はビガバトリンの減量又は中止によって完全に回復した（第 4.4 項を参照）。

\*\*\*臨床検査データによれば、ビガバトリンを投与しても腎毒性は誘発されない。ビガバトリンによる阻害に起因すると考えられる ALT 及び AST の減少が認められた。ビガバトリンの長期投与によりヘモグロビンが僅かに減少する可能性があるが、臨床的に重大な症例はまれにしか発現しない。

## 小児

### 精神障害

非常に高頻度：興奮、激越

### 副作用が疑われる症例の報告

医薬品の承認後に副作用が疑われる症例を報告することは重要である。報告が行われることにより当該医薬品のベネフィット／リスクのバランスを継続的に監視することができる。医療関係者は副作用が疑われる症例をすべてYellow Card Schemeを通じて報告すること ([www.mhra.gov.uk/yellowcard](http://www.mhra.gov.uk/yellowcard))。

## 4.9 過量投与

### 症状

ビガバトリンの過量投与が報告されている。最も多く用いられる投与量は7.5～30 gであるが、最大90 gが摂取されたことが報告されている。過量投与例のほぼ半数は多剤摂取であった。最も多く報告されている症状は傾眠状態又は昏睡である。その他に頻度は低いが回転性めまい、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、会話障害の症状が報告されている。過量投与による死亡例はなかった。

### 処置

特定の解毒剤はない。通常の特症療法を行うこと。未吸収の薬物を排出させる処置を検討すること。*In vitro* 試験の結果、活性炭はビガバトリンを大量には吸着できないことが明らかになっている。血液透析による治療がビガバトリンの過量投与に有効であるかどうかは不明である。治療量のビガバトリンを投与した腎不全患者に関する個別の症例報告によれば、血液透析によってビガバトリンの血中濃度が40～60%低下した。

## 5 薬理学的特性

### 5.1 薬力学的特性

薬効分類名：抗てんかん薬、ATCコード：N03AG04

### 作用機序

ビガバトリンは作用機序が明確にされている抗てんかん薬である。ビガバトリンを投与することにより脳内の主要抑制性神経伝達物質である GABA（ $\gamma$ アミノ酪酸）の濃度が上昇する。これはビガバトリンが合理的に設計された GABA トランスアミナーゼ（GABA の分解を担う酵素）の選択的不可逆阻害剤であることによる。

### 臨床的有効性及び安全性

長期の臨床試験の結果、ビガバトリンは従来の治療法では十分にコントロールできないてんかん患者に追加投与した場合に効果を発揮する抗痙攣薬であることが明らかになっている。この効果は部分てんかん発作の場合に特に顕著に現れる。

難治性部分てんかんが 1 年以上持続している 8 歳以上の患者 734 例を対象に、オープンラベル、多施設共同、比較対照、並行群間、第Ⅳ相観察試験が行われ、難治性部分てんかん患者における視野欠損の疫学調査が行われた。

患者を次の 3 投与群に割り付けた：現在ビガバトリンを服用中の患者（Ⅰ群）、過去にビガバトリンに曝露した患者（Ⅱ群）、ビガバトリンに曝露したことがない患者（Ⅲ群）。

評価可能集団（n=524）の組み入れ、初回の結論的評価、最後の結論的評価の各時点における主要結果を下表に示す。

	小児（8歳～12歳）			成人（13歳以上）		
	I 群 <sup>1</sup>	II 群 <sup>2</sup>	III 群	I 群 <sup>3</sup>	II 群 <sup>4</sup>	III 群
	N=38	N=47	N=41	N=150	N=151	N=97
病因未特定の 視野欠損						
- 組み入れ時に 検出	1 (4.4%)	3 (8.8%)	2 (7.1%)	31 (34.1%)	20 (19.2%)	1 (1.4%)
- 初回の結論的 評価時に検出	4 (10.5%)	6 (12.8%)	2 (4.9%)	59 (39.3%)	39 (25.8%)	4 (4.1%)
- 最後の結論的 評価時に検出	10 (26.3%)	7 (14.9%)	3 (7.3%)	70 (46.7%)	47 (31.1%)	5 (5.2%)

<sup>1</sup> 投与期間の中央値：44.4 ヲ月間、平均 1 日量 1.48g

<sup>2</sup> 投与期間の中央値：20.6 ヲ月間、平均1日量 1.39g

<sup>3</sup> 投与期間の中央値：48.8 ヲ月間、平均1日量 2.10g

<sup>4</sup> 投与期間の中央値：23.0 ヲ月間、平均1日量 2.18g

## 5.2 薬物動態学的特性

### 吸収

ビガバトリンは水溶性化合物であり、胃腸管から迅速かつ完全に吸収される。食物摂取によってビガバトリンの吸収量が増えることはない。最高血中濃度到達時間 ( $t_{max}$ ) は約1時間である。

### 分布

ビガバトリンは広範に分布し、見かけの分布容積は体内総水分量より若干大きい。血漿タンパク質とはほとんど結合しない。血中及び脳脊髄液濃度と、推奨範囲内の用量とは直線関係にある。

### 生体内変化

ビガバトリンはほとんど代謝されることはない。血中代謝物は特定されていない。

### 排泄

ビガバトリンは腎排泄され、消失半減期は5~8時間である。ビガバトリンの経口クリアランス (Cl/F) は、約7 L/時 (すなわち0.10 L/時/kg) である。経口1回用量の約70%が投与後24時間以内に未変化の状態です尿中から回収される。

### 薬物動態/薬力学の関係

血中濃度と有効性との間に直接的な相関関係はない。薬物効果の持続時間はGABA トランスアミナーゼの再合成速度によって決まる。

### 小児

難治性てんかんの新生児 6 例（日齢 15～26 日目）、幼児 6 例（月齢 5～22 ヲ月目）、小児 6 例（4.6～14.2 歳）の 3 群を対象に、ビガバトリンの薬物動態学的特性を調査した。ビガバトリン内用液 37～50 mg/kg を単回投与した結果、 $t_{max}$  は新生児と幼児が約 2.5 時間、小児が約 1 時間であった。ビガバトリンの平均消失半減期は、新生児が約 7.5 時間、幼児が約 5.7 時間、小児が約 5.5 時間であった。ビガバトリンの活性化 S-エナンチオマーの平均 Cl/F は、幼児が 0.591 L/時/kg、小児が 0.446 L/時/kg であった。

### 5.3 前臨床安全性データ

ラット、マウス、イヌ、サルを用いた安全性動物試験の結果、ビガバトリンは肝臓、腎臓、肺、心臓、胃腸管に重大な副作用を及ぼさないことが明らかになった。

ラット、マウス、イヌに 30～50 mg/kg/日を投与したところ、脳白質路に微細空胞化が認められた。サルの場合この病変は非常に小さく不明瞭であった。この現象は有髄神経線維の髄鞘の表層が分離したことによるもので、髄鞘内浮腫に特徴的な変化である。ラットとイヌはともにビガバトリンの投与を中止すると髄鞘内浮腫は解消し、投与を継続した場合も組織学的には浮腫が軽減した。ただし、げっ歯類の場合は軸索腫脹（好酸性円形小体）と微小体の石灰化という変化が残った。イヌを用いた電気生理学的試験の結果、髄鞘内浮腫には体性感覚誘発電位の潜時延長が関連していることが明らかになったが、浮腫は投薬を中止すると回復した。

ビガバリンが関連する網膜毒性はアルビノラットにのみ認められ、有色ラット、イヌ、サルには発現しなかった。アルビノラットの網膜変化は、外顆粒層の限局性又は多発性の退化を特徴とし、核の桿体部及び錐体部への移動が認められた。他の網膜層に影響はなかった。300 mg/kg/日を経口投与した動物の 80～100% に同じ病変が認められた。これらの病変の組織学的外観は過剰な光線に曝露させたアルビノラットに認められるものと類似していた。しかしこの網膜変化は薬物によって直接的に誘発された作用である可能性もある。

動物試験の結果、ビガバトリンは受胎能又は仔の発育に悪影響を及ぼさないことが明らかになった。最大 150 mg/kg（ヒトの用量の 3 倍）を投与したラット、又は最大 100 mg/kg を投与したウサギに対する催奇形性は認められなかった。し

かし、ウサギに 150～200 mg/kg を投与したところ口蓋裂の発現率が若干上昇した。

ビガバトリンを用いた試験の結果、変異原性作用又は発癌作用を示すエビデンスは得られなかった。

## **6 薬剤に関する詳細**

### **6.1 添加物リスト**

ポビドン K30 (E1201)

### **6.2 配合禁忌**

該当なし

### **6.3 有効期間**

3年

再調製後、直ちに使用すること

### **6.4 貯蔵時の特別な注意**

本剤に特別な貯蔵条件はない。

### **6.5 容器の性状と内容物**

1箱にラミネート（ポリエチレン／アルミホイル／ポリエチレン／紙）ヒートシール袋 50、60 又は 100 包入り。

全サイズの箱が市販されるわけではない。

## 6.6 廃棄及びその他の取扱上の注意

特別な要求事項はない。

服用する直前に、推奨数の分包の内容物を 100 mL 以上の水、フルーツジュース、又は牛乳に溶解する。

水で再調製した溶液の外観は黄色透明である。

## 7 製造承認取得者

Aventis Pharma Limited

One Onslow Street

Guildford

Surrey

GU1 4YS

販売元：

Sanofi-aventis (Sanofi)

One Onslow Street

Guildford

Surrey

GU1 4YS

## 8 製造承認番号

PL 04425/0170

**9 初回承認／更新年月日**

2001年1月26日／2006年6月19日

**10 本文改訂年月日**

2014年6月9日

**分類**

処方箋薬

## 処方情報の主要部

SABRIL<sup>®</sup>を安全かつ効果的に使用するのに必要とされるすべての情報はここには含まれない。SABRILに関する処方情報の全文を参照すること。

SABRIL (ビガバトリン) 経口錠

SABRIL (ビバガトリン) 内用液用粉末

米国内での初回承認：2009年

### 警告：視覚喪失

*枠内の警告文の詳細については、処方情報の全文を参照すること。*

- ・ SABRIL は、投与患者において高い割合で進行性及び永久的な両眼の求心性視野狭窄を引き起こす。SABRIL が視力を低下させることもある (第 5.1 項)。
- ・ 総投与量及び投与期間により、そのリスクは増加するが、SABRIL に曝露しなければ、視覚喪失のリスクはないことが知られている (第 5.1 項)。
- ・ SABRIL を使用する限り新たな視覚喪失や視覚喪失の悪化するリスクは続き、SABRIL の中止後でも継続する可能性がある (第 5.1 項)。
- ・ SABRIL 投与患者に対しては、患者を正式に除外しない限り、定期的な視覚評価が必要である。しかし、この評価が必ずしも視覚障害を予防できるわけではない (第 5.1 項)。
- ・ SABRIL は永久的な視覚喪失を引き起こす可能性があるため、SHARE プログラムと称する限定プログラムを通してのみ使用することができる (第 5.2 項)。

- 最近の大きな変更 -

用法及び用量 (第 2.2 項) 2015 年 9 月

警告及び注意 (第 5.3 項、第 5.4 項) 2015 年 9 月

- 適応症及び使用 -

SABRIL は、以下の疾患を適応症とする抗てんかん薬 (AED) である。

- ・ 10 歳以上の患者における難治性複雑部分発作。複数の代替治療に対する効果が不十分な

患者における補助療法として用いること（第 1.1 項）。

- ・点頭てんかん - 生後 1 ヶ月から 2 歳までの乳幼児を対象とした単独投与（第 1.2 項）。

- 用法及び用量 -

#### 難治性複雑部分発作

- ・ 16 歳を超える成人：開始用量は 1 回 500 mg（1 日 2 回）とし、指示に従って 1 日の総投与量を増やす。推奨用量は 1 回 1500 mg（1 日 2 回）である（第 2.2 項）。
- ・ 10～16 歳の小児：投与は体重に基づいて行う。開始用量を 1 回 250 mg（1 日 2 回）とし、指示に従って 1 日の総投与量を増やす。推奨維持用量は 1 回 1000 mg（1 日 2 回）である。体重 60 kg 以上の患者は成人用の推奨用量に従って投与すること（第 2.2 項）。

#### 点頭てんかん

- ・ 開始用量は 50 mg/kg/日（1 日 2 回に分けて投与）とする。指示に従って最大 150 mg/kg/日（1 日 2 回にわけて投与）まで 1 日の総投与量を増やすことができる（第 2.3 項）。

- 剤形及び強度 -

- ・錠剤：500 mg（第 3 項）
- ・内用液用粉末：500 mg（第 3 項）

- 禁忌 -

なし（第 4 項）

- 警告及び注意 -

- ・永久的な視覚喪失：ベースライン時及び定期的な視力評価が必要である（第 5.1 項）。
- ・SABRIL を服用している点頭てんかんの乳幼児において MRI シグナルの異常変化が報告されている（第 5.3 項）。
- ・自殺行動及び自殺念慮：SABRIL 等の抗てんかん薬は、自殺念慮及び自殺行動のリスクを高める（第 5.5 項）。
- ・AED の離脱症状：反跳発作を回避するため、段階的な減薬が必要である（第 5.6 項）。
- ・貧血：貧血症状について監視する（第 5.7 項）。
- ・傾眠及び疲労：SABRIL に関する十分な経験を得るまでは、運転や機械の操作を行わない

いよう患者に助言する（第 5.8 項）。

- 副作用 -

*難治性複雑部分発作*

臨床試験において最も高頻度で発現した副作用は以下のとおりである。

・ 16 歳を超える成人（プラセボ群と比較して $\geq 5\%$ の変化）：永久的な視覚喪失以外に、疲労、傾眠、眼振、振戦、霧視、記憶障害、体重増加、関節痛、協調異常、及び錯乱状態（第 6.1 項）

・ 10～16 歳の小児（プラセボ群と比較して $\geq 5\%$ の変化）：体重増加、上気道感染症、振戦、疲労、攻撃性及び複視（第 6.1 項）

*點頭てんかん*（発現率 $> 5\%$ ）

・ 傾眠、気管支炎、耳感染症、及び急性中耳炎（第 6.1 項）

副作用が疑われる場合には、Lundbeck 1-800-455-1141 又は FDA 1-800-FDA-1088、もしくは [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch) に連絡の上、報告すること。

- 医薬品相互作用 -

・ 血漿中フェニトイン濃度の減少：用量調整が必要な場合がある（第 7.1 項）。

- 特定の集団における使用 -

・ 妊娠：動物試験データによると、致命的な障害が生じることがある。妊娠登録簿を入手する（第 8.1 項）。

・ 授乳中の母親：SABRIL はヒト母乳中に分泌される（第 8.3 項）。

・ 腎障害：用量調整を推奨する（第 2.4 項、第 8.5 項、第 8.6 項）。

患者カウンセリング情報及び患者向医薬品ガイドについては、第 17 項を参照。

改訂：2015 年 9 月

処方情報全文：内容\*

警告：視覚喪失

## 1 適応症及び使用法

1.1 難治性複雑部分発作（CPS）

1.2 點頭てんかん（IS）

## 2 用法及び用量

2.1 重要な投与方法に関する指示

2.2 難治性複雑部分発作

2.3 點頭てんかん

2.4 腎障害患者

## 3 剤形及び強度

## 4 禁忌

## 5 警告及び注意

5.1 視覚喪失

5.2 SABRIL SHARE プログラム

5.3 乳児における磁気共鳴画像（MRI）の異常

5.4 神経毒性

5.5 自殺行動及び自殺念慮

5.6 抗てんかん薬（AED）の離脱症状

5.7 貧血

5.8 傾眠及び疲労

5.9 末梢神経症

5.10 体重増加

5.11 浮腫

## 6 副作用

6.1 臨床試験経験

6.2 市販後経験

## 7 薬物相互作用

7.1 抗てんかん薬

7.2 経口避妊薬

- 7.3 臨床検査に関する薬物相互作用
- 8 特定の集団における使用**
  - 8.1 妊娠
  - 8.3 授乳中の母親
  - 8.4 小児に対する使用
  - 8.5 老人に対する使用
  - 8.6 腎障害
- 9 薬剤濫用及び依存性**
  - 9.1 規制物質
  - 9.2 乱用
  - 9.3 依存性
- 10 過量投与**
  - 10.1 過量投与の兆候、症状、及び臨床検査所見
  - 10.2 過量投与の管理
- 11 性状**
- 12 臨床薬理**
  - 12.1 作用機序
  - 12.2 薬力学
  - 12.3 薬物動態
- 13 非臨床毒性**
  - 13.1 癌原性、変異原性、受胎障害
- 14 臨床試験**
  - 14.1 複雑部分発作
  - 14.2 點頭てんかん
- 16 供給方法／保存及び取り扱い**
  - 16.1 供給方法
  - 16.2 保存及び取り扱い
- 17 患者カウンセリング情報**

\*処方情報全文から省略したセクション又はサブセクションは記載していない。

警告：視覚喪失

- SABRIL は、永久的な両眼の求心性視野狭窄を引き起こす。乳幼児及び小児において視力を評価することは困難なことがあるため、これらの患者における視覚喪失の頻度及び程度の確認は不十分である。こうした理由から、下記のリスクは主に成人における経験に基づいている。
- 成人を対象とした試験によると、患者の 30%以上が影響を受ける可能性があり、その重症度は軽度から重度にまでわたる。視野狭窄から 10°以内の固視等が認められ、身体障害を引き起こす可能性がある。さらに、SABRIL は中心網膜を損傷する可能性があり、視力を低下させることもある。
- SABRIL による視覚喪失の発現は予測不能で、投与を開始してから数週間以内に発現する可能性もあれば、また投与開始後数ヵ月又は数年後の場合もあり、いずれの時点でも起こる可能性がある。
- SABRIL による視覚喪失の症状は、重度にならないと患者又は介護者が気付きにくい。比較的軽度の視覚喪失は患者又は介護者に気付かれないことが多い一方で、視覚機能をさらに悪化させる可能性がある。
- 視覚喪失のリスクは用量及び累積曝露量の増加に伴って増大するが、視覚喪失のリスクのない用量及び曝露量は不明である。
- SHARE プログラムで文書化されているように、患者が正式に定期的な眼科学的評価を免除されない限り、ベースライン時（SABRIL 投与開始後 4 週間以内）及び投与期間中少なくとも 3 ヶ月ごとに可能な範囲で視力評価を実施すること。視力評価は、SABRIL の投与中止後約 3~6 ヶ月にも必要である。
- SABRIL による視覚喪失は回復することはなく、頻繁にモニタリングしたとしても、重度の視覚喪失が発現する場合もあると予想される。
- 視覚喪失が確認された場合、ベネフィットとリスクのバランスを鑑みて、薬剤の中止を検討すること。
- SABRIL の投与を中止しても、視覚喪失が悪化する可能性がある。
- 視覚喪失のリスクがあることから、実質的な臨床的ベネフィットが示されない難治性

複雑部分発作患者については投与開始後3ヵ月以内に、點頭てんかん患者については投与開始後2~4週間以内に、又は治療の不成功が明らかな場合にはそれよりも早い時点で、SABRILの投与を中止すること。SABRILに対する患者の反応及びSABRILによる治療継続の必要性を定期的に再評価しなければならない。

- 治療によるベネフィットが明らかにリスクを上回る場合を除いては、他の種類の不可逆的視覚喪失のある患者、又はそのリスクの高い患者に対しSABRILを使用すべきではない。他の種類の不可逆的視覚障害とSABRILによる視覚障害との相互作用は、その特徴は明らかにされていないが、悪影響を及ぼす可能性がある。
- ベネフィットが明らかにリスクを上回る場合を除いては、網膜症又は緑内障等重篤な眼科学的副作用を伴う他の薬剤とSABRILとを併用してはならない。
- 成人よりも乳幼児及び小児にSABRILによる視覚喪失がより多く発現し、重症又はより重度の機能的転帰を示す可能性を排除できない。
- 臨床目的と一致するよう、最低用量及び最短曝露時間でSABRILを使用すること。

永久的な視覚喪失のリスクがあるため、SABRILはSHAREプログラムと称するリスク評価・リスク緩和戦略（REMS）の下で、規制プログラムを通じてのみ利用可能である [警告及び注意（第5.2項）参照]。詳細情報は [www.sabril.net 又は 1-888-45-SHARE] にて閲覧可能である。

## 1 適応症及び使用法

### 1.1 難治性複雑部分発作（CPS）

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覚喪失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 [警告及び注意（第5.1項）参照]。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。

### 1.2 點頭てんかん（IS）

SABRILは、潜在的ベネフィットが視覚喪失の潜在的リスクを上回る場合の、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 [警告及び注意（第5.1項）参照]。

## 2 用法及び用量

### 2.1 投与方法に関する重要な指示事項

SABRIL は、食事の有無にかかわらず経口投与する。SABRIL の投与方法は、適応症、年齢群、体重、及び剤形（錠剤又は内用液用粉末）によって異なる。腎機能障害のある患者の場合は用量調整が必要である [用法及び用量（第2.4 項）参照]。

SABRIL 錠及び内用液用粉末は生物学的に同等であり、錠剤又は粉末のいずれかを CPS に対して用いることができる。乳児及び幼児へは錠剤の投与が困難であることから、IS に対して錠剤は使用せず、内用液用粉末を使用すること。

SABRIL 内用液用粉末は投与前に水と混合すること。

SABRIL 内用液用粉末を用いる場合、医師は患者又は介護者に対し、患者向医薬品ガイド及びSABRILの混合・投与説明書の内容を説明すること。医師は、患者又は介護者がSABRIL粉末を水と混合して正しい1日用量を投与する方法を理解したかどうかを確認する。500 mg の分包の全量を清潔なカップに入れ、各分包につき 10 mL の冷水又は室温の水に溶かす（表2 参照）。薬剤と共に提供された 10 mL の経口投与用シリンジを用い、得られた溶液を投与する。最終溶液の濃度は 50 mg/mL である。液が澄明（粒子のまったくない状態）で無色でない場合は、その溶液を廃棄する。各用量を個別に調製し、直ちに使用する。正しい用量の投与後の溶液の未使用分があれば廃棄する。

治療を最適化するための SABRIL 血漿濃度のモニタリングは有用でない。

SABRIL の投与中止を決定した場合、段階的に用量を減らすこと [警告及び注意（第5.6 項）参照]。

### 2.2 難治性複雑部分発作

成人（16 歳を超える患者）

治療は 1000 mg/日（1 回 500 mg 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 500 mg ずつ漸増してもよい。成人における SABRIL の推奨用量は 3000 mg/日

(1回 1500 mg 1日 2回)である。6000 mg/日の用量が 3000 mg/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あり、有害事象の発現率の上昇と関連があると考えられる。

複雑部分発作を有する成人患者を対象とした臨床試験では、SABRILの投与を中止するまで1日用量を毎週 1000 mg/日ずつ漸減した [警告及び注意 (第5.6項) 参照]。

### 10～16歳の小児患者

表1に示すように体重に基づいて投与を行う。1日の総投与量は 500 mg/日 (1回 250 mg、1日 2回)より開始し、総維持用量 2000 mg/日 (1回 1000 mg、1日 2回)まで週に 500mg/kg ずつ漸増してもよい。体重 60 kg を超える患者には、成人の推奨用量に従って投与する。

表 1. 小児の複雑部分発作に対する推奨投与

体重 [kg]	総 1 日*開始用量 [mg/日]	総 1 日*維持用量 <sup>†</sup> [mg/日]
25～60 <sup>††</sup>	500	2000

\*1日 2回に分けて投与

<sup>†</sup>維持用量は、成人の 3000 mg/日に相当

<sup>††</sup>体重 60kg 以上の小児患者には、成人の推奨用量に従って投与する。

複雑部分発作を有する小児患者を対象とした臨床試験では、SABRILの1日用量を毎週 1/3 ずつ、3週間にわたって漸減した [警告及び注意 (第5.6項) 参照]。

## 2.3 点頭てんかん

初回 1 日用量は 50 mg/kg/日で、これを 2 回に分けて投与し、その後 3 日おきに 25 mg/kg/日ないし 50 mg/kg/日ずつ投与する。最大 150 mg/kg/日まで増量することができ、これを 2 回に分けて投与する [特定の集団における使用 (第8.4項) 参照]。

個々の用量を調製するために必要な分包数と水量 (mL) について、表 2 に示す。溶解後の濃度は 50 mg/mL である。

表 2. 個々の用量に必要とされる SABRIL 分包数及び水の mL 数

個々の用量 [mg] [1 日 2 回 に分けて投与]	SABRIL 分包の総数	溶かすのに必要とされる水 量 (mL)
0～500	1 分包	10 mL
501～1000	2 分包	20 mL
1001～1500	3 分包	30 mL

表 3 に、さまざまな体重の乳幼児において個別用量として投与すべき 50mg/mL 投与溶液の容量を示す。

表 3. 乳幼児に対する投与表

体重 [kg]	開始用量 50 mg/kg/日	最大用量 150 mg/kg/日
3	1.5 mL (1 日 2 回)	4.5 mL (1 日 2 回)
4	2 mL (1 日 2 回)	6 mL (1 日 2 回)
5	2.5 mL (1 日 2 回)	7.5 mL (1 日 2 回)
6	3 mL (1 日 2 回)	9 mL (1 日 2 回)
7	3.5 mL (1 日 2 回)	10.5 mL (1 日 2 回)
8	4 mL (1 日 2 回)	12 mL (1 日 2 回)
9	4.5 mL (1 日 2 回)	13.5 mL (1 日 2 回)
10	5 mL (1 日 2 回)	15 mL (1 日 2 回)
11	5.5 mL (1 日 2 回)	16.5 mL (1 日 2 回)
12	6 mL (1 日 2 回)	18 mL (1 日 2 回)
13	6.5 mL (1 日 2 回)	19.5 mL (1 日 2 回)
14	7 mL (1 日 2 回)	21 mL (1 日 2 回)
15	7.5 mL (1 日 2 回)	22.5 mL (1 日 2 回)
16	8 mL (1 日 2 回)	24 mL (1 日 2 回)

点頭てんかん患者を対象とした臨床試験では、SABRIL を 3 日ないし 4 日おきに 25 mg/kg から 50 mg/kg の割合で 1 日用量を減ずることにより、SABRIL を段階的に漸減した [警告

及び注意 (第5.6 項) 参照]。

## 2.4 腎障害患者

SABRIL は主に腎臓を經由して消失する。

### 幼児

腎障害のある幼児における用量調節方法に関する情報は入手できていない。

### 10 歳以上の小児患者、及び成人患者

- ・軽度腎障害 (CLcr > 50~80 mL/分) : 用量を 25%減らすこと。
- ・中等度腎障害 (CLcr > 30~50 mL/分) : 用量を 50%減らすこと。
- ・重度腎障害 (CLcr > 10~30 mL/分) : 用量を 75%減らすこと。

CLcr (mL/分) は、下式を用いて血清クレアチニン (mg/dL) から推定してもよい。

- ・10 歳以上 12 歳未満の患者 :  $CLcr (mL/分/1.73 m^2) = (K \times Ht) / Scr$

身長 (Ht) cm、血清クレアチニン (Scr) mg/dL

K (比例定数) : 女児 (12 歳未満) : K=0.55 ;

男児 (12 歳未満) : K=0.70

- ・12 歳以上の小児患者及び成人患者 :  $CLcr (mL/分) = [140 - 年齢 (歳)] \times 体重 (kg) / [72 \times 血清クレアチニン (mg/mL)]$  (女性患者については×0.85)

SABRIL のクリアランスに対する透析の効果は、十分には検討されていない [臨床薬理 (第 12.3 項) 及び特定の集団における使用 (第 8.6 項) 参照]。

## 3 剤形及び強度

錠剤 : 500 mg の白色、楕円形、フィルムコーティング、両凸で、片面に割線があり、もう一面に OV 111 と刻印された錠剤。

内用液用粉末 : 白色から灰白色の顆粒状粉末の 500 mg 分包。

## 4 禁忌

なし

## 5 警告及び注意

### 5.1 視覚喪失

視覚喪失のリスクの一方で、SABRIL が有効である場合には注目すべき症状改善のベネフィットがもたらされることがあるため、患者の反応及び継続的投与の必要性について定期的に評価すること。

難治性複雑部分発作を有する患者では、投与開始後 3 ヶ月以内に実質的な臨床的ベネフィットが認められない場合には SABRIL を中止する。治療不成功のエビデンスが 3 ヶ月以内に認められる場合、処方医の臨床的判断において、治療を中止する。

点頭てんかん患者では、2～4 週以内に実質的な臨床的ベネフィットが明らかにならなかった場合、その時点で治療を中止する [枠内の警告参照]。

### 視覚モニタリング

SHARE (Support, Help And Resources for Epilepsy) プログラムに示された正式な眼科学的評価を免除される患者でない限り、視野評価及び網膜の瞳孔散大間接眼底検査を行うことができる眼科専門医による視覚モニタリングが必要となる [警告及び注意(第 5.2 項) 参照]。乳児における視力検査は困難であるため、視覚喪失は重度になるまで検出されないことがある。SABRIL の投与を受けており、眼科検査が免除されない患者については、ベースライン時 (SABRIL 開始後 4 週未満) 及び投与期間中少なくとも 3 ヶ月ごと、及び投与中止後約 3～6 ヶ月に視力評価が必要である。

診断方法は患者及び臨床的状況別に応じて個別に検討する。いずれの患者についても、SHARE プログラムの下で、定期的な視力検査 (の実施状況) 又は正式に検査免除となったことの記録をしなければならない。成人及び適用可能な小児患者においては、できれば自動閾値視野検査による視野計測が推奨される。追加検査としては、電気生理学的検査

(例：網膜電図写真 [ERG])、網膜画像化 (例：光断層映像法 [OCT])、又は患者に適したその他の検査方法も含まれるが、これらの追加検査は必須ではない。視野検査を免除された患者では、適切な患者カウンセリング及び SHARE プログラムの適用除外の記録をもって、臨床的判断に従って投与を続けることができる。変動しやすいため、眼科学的モニタリングから得た結果を慎重に解釈しなければならず、結果が異常又は解釈不能である場合、反復評価が推奨される。最初の数週間の治療における反復評価が、その後の検査のレベル、再現可能な結果が得られるかどうか、患者に対する適切なモニタリングの選択を決める要因となる。

SABRIL による視覚喪失の発現及び進行は予測不能で、次の評価までの間に急激に発現又は悪化することがある。SABRIL による視覚喪失は回復することはない。SABRIL 投与患者の中には、頻繁にモニタリングを行っても、重度の視覚喪失を発現する症例もであると予測される。視覚喪失が確認された場合、ベネフィットとリスクのバランスを勘案して、薬剤の投与中止について検討すること。

## 5.2 SABRIL SHARE プログラム

SABRIL は、視覚喪失のリスクのため、SHARE プログラムと称する限定配給プログラムを通してのみ入手可能である。

SHARE プログラムの重要な内容について以下記載する。

- 処方医は同プログラムに登録し、教育資材で学習した上で認証されなければならない。また、以下の基準に適合する必要がある。
  - 投与開始前及び以降の投与期間中は3ヵ月おきに視力を評価する。
  - 患者に有意な発作の減少がみられない場合には、患者を SABRIL 治療から除外する。
  - 処方医は、以下のような場合、適切な記録及び介護者のカウンセリングを用い、眼科学的評価用紙を使用することにより、特定の患者の視力評価を除外してもよい。
    - 患者が失明している場合 (その後は REMS 調整センターに眼科学的評価用紙を提出する必要はない)。
    - 患者の全般的な神経的及び精神状態が、視覚評価の必要性を永久的にゼロにしている場合 (その後の眼科学的評価用紙を REMS 調整センターに提出する必要はない)。

- 患者の全般的な神経の状態が視覚的機能を評価する能力を一時的にゼロにしている場合。しかし、臨床的に適用可能になれば、その後評価を行うことがある。
  - 患者の病状が視力の評価を安全に行うことを妨げている場合。
  - 処方医によって規定されたその他の合理的理由がある場合。
- 患者／親／法定後見人は、リスク及び受益性を理解し、患者・処方医間の合意書に署名しなければならない。
  - SABRIL を販売する薬局は、認定を受け、REMS 要件を遵守することに同意しなければならない。認定された薬局は、プログラムに登録された患者に対してのみ、SABRIL を販売する。

### 5.3 乳児における磁気共鳴画像（MRI）の異常

點頭てんかんに対してビバガトリンを投与された幼児患者数名において、T2 シグナルの増加、及び視床、脳幹神経節、脳幹、及び小脳を含む左右対称のパターンでの限局的な拡散を特徴とする MRI シグナルの異常な変化が認められている。IS を有する幼児（N=205）を対象とした後向き疫学研究において、これらの変化の発現率は、ビバガトリン投与患者で 22%であったのに対し、その他の治療法で治療した患者では 4%であった。

上記の研究、市販後の経験、及び公表された文献報告において、これらの変化は一般に投与の中止によって回復した。使用を継続したにもかかわらず病変が消失した症例もあった。運動異常を併発した乳幼児も報告されているが、因果関係は確定しておらず、長期にわたる臨床的後遺症の可能性はまだ十分には検討されていない。

妊娠後期、新生児期、及び発達の幼齢期にビバガトリンに曝露したラットにおいて、神経毒性（脳の病理組織学及び神経行動学的異常）が認められた。また、発達の幼齢期にビバガトリンに曝露したイヌにおいて、脳の組織病理学的変化が認められた。これらの所見と點頭てんかんに対してビバガトリンが投与された幼児における異常な MRI 所見との間の関係は不明である [警告及び注意（第 5.4 項）及び特定の集団における使用（第 8.1 項）参照]。

IS 患者において認められたシグナルの変化の特異的なパターンは、難治性 CPS に対してビガバトリンを投与された年長の小児患者及び成人患者では認められなかった。3 歳以上の難治性 CPS 患者 (N=656) を対象とした前向き臨床試験で得られた MRI 画像の盲検的再検討審査において、ビガバトリン投与患者とプラセボ投与患者の間で、MRI シグナルの変化の解剖学的分布又は有病率に差は認められなかった。

SABRIL を投与された成人患者について、ビガバトリンがこの集団において MRI 変化を引き起こす証拠はないことから、定期的な MRI 調査は不要である。

#### 5.4 神経毒性

液体蓄積及びミエリン外層の分離を特徴とする空胞形成が、ビガバトリン投与後の成体及び幼弱ラットならびに成体マウス、イヌ、及びおそらくサルの脳の白質路においても認められた。この病変はミエリン内浮腫 (IME) と呼ばれ、ヒトにおける治療域内の用量で動物に認められた。無影響量はネズミ又はイヌでは確定していない。ラット及びイヌにおいて、空胞形成はビガバトリン投与中止後に回復したが、ラットでは軸索の腫脹又は変性、石化、及びグリオシスで構成される病理学的変化が、先に空胞形成が認められた脳の領域に認められた。成体動物における空胞形成は、MRI の変化、及び視覚ならびに体知覚の誘発電位 (EP) の変化と相関した。

新生児期及び発達の幼齢期のラットにビガバトリンを投与すると、脳の灰白質 (視床、中脳、深部小脳核、黒質、海馬、及び前脳) にビガバトリンを投与した成体動物に認められる IME と異なると思われる空胞性変化が発現した。髄鞘形成の減少及び乏突起膠細胞損傷のエビデンスはビガバトリン投与ラットの脳における追加所見であった。アポトーシスの増加は、出生後早期のビガバトリン曝露後の脳のいくつかの領域に認められた。長期神経行動学的異常 (痙攣、神経運動障害、学習障害) も若令ラットのビガバトリン投与後に認められた。幼若イヌにビガバトリンを投与すると、脳の灰白質 (視床、中脳、深部小脳核、黒質、海馬、及び前脳) に空胞性変化が発現した。幼若イヌでのビガバトリンの神経行動作用は評価されていない。若令動物におけるこれらの影響は、成体動物において神経毒性を引き起こす用量より低い用量で起こり、幼児及び小児において臨床的に達成されるものよりかなり低い血漿中ビガバトリン濃度と関連があった [特定の集団における使用 (第 8.1

項) 及び (第8.4 項) 参照]。

公表された試験において、ピガバトリン (200、400 mg/kg/日) は、生後 5~7 日に腹腔内注射によって投与された場合の若令ラットの脳にアポトーシス神経変性を引き起こした。

妊娠中及び授乳中の雌ラットに、臨床的に用いられるものより低い用量でピガバトリンを投与すると、成熟した子において海馬の空胞形成及び痙攣を引き起こした。T2 シグナルの増加、及び視床、脳幹神経節、脳幹、及び小脳を含む左右対称のパターンでの限局的な拡散を特徴とする MRI シグナルの異常な変化が、IS に対してピガバトリンを投与した幼児数名に認められた。成人てんかん患者における MRI 及び EP に対するピガバトリンの影響に関する試験は、明確な異常を示さなかった [警告及び注意 (第5.3 項) 参照]。

## 5.5 自殺行動及び自殺念慮

SABRIL 等の抗てんかん薬 (AED) は、いずれ適応症に対してもこれらの薬剤を服用している患者において自殺念慮又は自殺行動のリスクを高める。いずれかの適応症に対して何らかの AED が投与された患者については、うつ病、自殺念慮又は自殺行動、及び/又は気分もしくは行動の異常な変化の出現又は悪化について監視を行うこと。

11 剤の異なる AED に関する 199 件のプラセボ対照臨床試験 (単剤療法及び補助療法) のメタアナリシスは、AED の 1 つに無作為割付された患者はプラセボに無作為割付された患者と比較して自殺念慮又は自殺行動のリスクが約 2 倍 (補正後相対リスク 1.8、95%CI : 1.2、2.7) であることを明らかにした。投与期間の中位数が 12 週間のこれらの試験では、AED 投与患者 27,863 名における自殺行動又は自殺念慮の推定発現率が 0.43%であったのに対し、プラセボ投与患者 16,029 名では 0.24%で、投与患者 530 名につき自殺念慮又は自殺行動の症例約 1 名の増加に相当した。これらの試験における薬剤投与患者では自殺が 4 件認められ、プラセボ投与患者では 0 件であったが、症例数が限られており自殺に対する薬剤の影響に関する結論を引き出すことができなかった。

AED による自殺念慮又は自殺行動のリスク上昇は、AED の投与開始後 1 週間に早くも認められ、投与期間中持続した。解析した試験の期間は大多数が 24 週間以内であったため、

24 週目以降の自殺念慮又は自殺行動を評価することはできなかった。

データを解析した薬剤は概ね共通して自殺念慮又は自殺行動のリスクを有していた。AED は作用機序及び適応症に関わらずリスクを上昇させる、という結果はあらゆる適応症に用いられるすべての AED にこのリスクが伴うことを示唆している。解析した試験では、年齢（5～100 歳）によってリスクが大きく異なることはなかった。評価したすべての AED に関する適応症別の絶対リスク及び相対リスクを表 4 に示す。

表 4. 統合分析における抗てんかん薬に関する適応症別のリスク

適応症	患者 1000 名につき事象を示したプラセボ患者	患者 1000 名につき事象を示した薬剤投与患者	相対リスク：薬剤投与患者における医薬品事象の発現率 / プラセボ患者における発現率	リスクの差：患者 1000 名につき事象を示した追加薬剤投与患者
てんかん	1.0	3.4	3.5	2.4
精神病	5.7	8.5	1.5	2.9
その他	1.0	1.8	1.9	0.9
合計	2.4	4.3	1.8	1.9

自殺念慮又は自殺行動に関する相対リスクは、精神病又はその他の疾患に関する臨床試験よりもてんかんに関する臨床試験の方が高かったが、絶対リスクの差はてんかんと精神病で同様であった。

SABRIL 又はその他の AED の処方 considerando している人がいれば、自殺念慮又は自殺行動のリスクと未治療疾患のリスクとのバランスを考慮しなければならない。てんかん及び AED が処方されるその他の多くの疾患は、その疾患自体が病的状態及び死亡率ならびに自殺念慮及び自殺行動のリスクの増加と関連がある。自殺念慮及び自殺行動が治療中に出現する場合、処方医は患者におけるこれらの症状の出現が治療中の疾患と関係があるかどうかを

考慮する必要がある。

患者、その介護者及び家族には、AED が自殺念慮及び自殺行動のリスクを高めることを伝え、うつ病の兆候及び症状の出現又は悪化、気分又は行動の異常な変化、もしくは自殺念慮、自殺行動、あるいは自傷行為に対する考えの出現に関する警告の必要性を知らせること。気に掛かる行動は、医療サービス提供者に直ちに報告すること。

### 5.6 抗てんかん薬（AED）の離脱症状

すべての AED と同様に、SABRIL は段階的に（減量して）中止すること。患者及び介護者には、SABRIL の服用を突然中止しないよう伝えること。

複雑部分発作を有する成人を対象とした臨床試験では、1 日用量を毎週 1000 mg/日ずつ中止するまで減ずることによって SABRIL を段階的に漸減した。

複雑部分発作を有する小児患者を対象とした臨床試験では、1 日用量を毎週 1/3 ずつ 3 週間にわたって減ずることによって SABRIL を段階的に漸減した。

點頭てんかん患者を対象とした臨床試験では、1 日用量を 3～4 日おきに 25～50 mg/kg の割合で減ずることによって SABRIL を段階的に漸減した [用法及び用量 (第 2.1 項) 参照]。

### 5.7 貧血

成人を対象とした北米の臨床試験において、SABRIL 投与患者の 6% (16/280) 及びプラセボ投与患者の 2% (3/188) が、貧血の有害事象を示すか、又はヘモグロビン、ヘマトクリット又は RBC の指標を含む臨床的に重要である可能性のある血液学的変化に関する基準に適合した。米国での臨床試験では、SABRIL 投与患者及びプラセボ投与患者において、それぞれ約 3% 及び 0% のヘモグロビン平均値の減少が認められた。SABRIL 投与患者ではヘマトクリット平均値が約 1% 減少したのに対し、プラセボ投与患者では平均値が約 1% 増加した。

成人及び小児患者を対象とした非盲検てんかん試験において、SABRIL 投与患者 3 名

(0.06%、3/4855) が貧血のために投与を中止し、SABRIL 投与患者 2 名はヘモグロビンの 8 g/dL 以下、及びヘマトクリットの 24% 以下への説明のつかない減少を経験した。

## 5.8 傾眠及び疲労

SABRIL は傾眠及び疲労を引き起こす。車を運転したりその他の複雑な機械を操作したりする活動を行う能力に対して、SABRIL の影響に慣れるまで、これらの行動を行わないよう患者に指導すること。

成人を対象とした 2 件の SABRIL の臨床試験から得た統合データでは、SABRIL 投与患者の 24% (54/222) が傾眠を経験したのに対し、プラセボ投与患者では 10% (14/135) であった。これらと同じ試験において、SABRIL 投与患者の 28% が疲労を経験したのに対し、プラセボ投与患者では 15% (20/135) であった。SABRIL 投与患者の約 1% は傾眠のため、約 1% は疲労のために臨床試験を中止した。

小児患者を対象とした SABRIL の 3 件の臨床試験から得た統合データでは、SABRIL 投与患者の 6% (10/165) が傾眠を経験したのに対し、プラセボ投与患者では 5% (5/104) であった。これらと同じ試験において、SABRIL 投与患者の 10% (17/165) は疲労を経験したのに対し、プラセボ投与患者では 7% (7/104) であった。SABRIL 投与患者で、傾眠又は疲労により臨床試験を中止した患者はいなかった。

## 5.9 末梢神経症

SABRIL は、成人において末梢神経症の症状を引き起こす。末梢神経症の症状を評価するための小児の臨床試験は計画されなかったが、小児の試験からの統合データに基づく症状の発現率はビガバトリン及びプラセボの投与を受けている小児患者で同様と考えられた。てんかんに関する北米の臨床試験及び非対照試験の統合データにおいて、SABRIL 投与患者の 4.2% (19/457) は末梢神経症の兆候又は症状を発現した。てんかんに関する北米のプラセボ対照試験の部分集合では、SABRIL 投与患者の 1.4% (4/280) 及びプラセボ投与患者の 0% (0/188) が末梢神経症の兆候又は症状を発現した。これらの試験における末梢神経症の初期の兆候は、いくつかの組み合わせにおいて足指又は脚におけるしびれ感又はピリピリ感の症状、遠位下肢振動又は位置感覚の減少の兆候、又は累進的反射喪失等であっ

た。末梢神経症を系統的に調査するための開発プログラムにおける臨床試験は計画されず、神経伝達試験、定量的感覚試験、又は皮膚もしくは神経の生検は含まなかった。これらの兆候及び症状の発現が SABRIL 投与期間、累積用量と関係があるかどうか、又は末梢神経症の所見が SABRIL の中止で完全に元に戻るかどうかを明らかにするためのエビデンスは不十分であった。

## 5.10 体重増加

SABRIL は成人患者及び小児患者において体重増加を引き起こす。

成人を対象とした無作為化臨床試験から統合したデータにより、SABRIL 投与患者の 17% (77/443) がベースラインから 7%以上の体重増加を示したが、プラセボ投与患者では 8% (22/275) であることが判明した。これらと同じ試験において、SABRIL 投与患者における平均体重変化量は 3.5 kg であったのに対し、プラセボ投与患者では 1.6 kg であった。

難治性複雑部分発作を有する小児患者における無作為化臨床試験から得た統合データから、SABRIL 投与患者の 47% (77/163) がベースラインから 7%以上の体重増加を示したが、プラセボ投与患者では 19% (19/102) であった。

てんかんに関するすべての試験において、SABRIL 投与患者の 0.6% (31/4855) が体重増加のために中止した。体重増加に関する SABRIL の長期の影響は不明である。体重増加は浮腫の発生とは無関係であった。

## 5.11 浮腫

SABRIL は成人において浮腫を引き起こす。小児を対象として浮腫を評価するための臨床試験は計画されなかったが、小児を対象とした臨床試験から得た浮腫の統合データによる発現率は、小児患者ではビガバトリンでもプラセボでも同じであると思われた。

臨床試験から得た統合データは、プラセボ投与患者と比較して、SABRIL 投与患者において末梢浮腫 (SABRIL 2%、プラセボ 1%) 及び浮腫 (SABRIL 1%、プラセボ 0%) とともにリスク増加が示された。これらの試験において、SABRIL 投与患者 1 名で浮腫に関する AE

のために中止したが、プラセボ投与患者では浮腫に関連する AE のために投与中止した患者はいなかった。成人では、浮腫と、高血圧又はうっ血性心不全等の心血管性有害事象との間に明らかな関連はなかった。浮腫は腎機能又は肝機能の悪化を示唆する臨床検査値の変化を伴わなかった。

## 6 副作用

以下の副作用は、処方情報のその他のセクションにおいてさらに詳細に考察する。

- ・視覚喪失 [枠で囲まれた警告、さらに警告及び注意 (第 5.1 項) 参照]
- ・幼児における磁気共鳴画像 (MRI) の異常 [警告及び注意 (第 5.3 項) 参照]
- ・神経毒性 [警告及び注意 (第 5.4 項) 参照]
- ・自殺行動及び自殺念慮 [警告及び注意 (第 5.5 項) 参照]
- ・抗てんかん薬 (AED) の離脱症状 [警告及び注意 (第 5.6 項) 参照]
- ・貧血 [警告及び注意 (第 5.7 項) 参照]
- ・傾眠及び疲労 [警告及び注意 (第 5.8 項) 参照]
- ・末梢神経症 [警告及び注意 (第 5.9 項) 参照]
- ・体重増加 [警告及び注意 (第 5.10 項) 参照]
- ・浮腫 [警告及び注意 (第 5.11 項) 参照]

### 6.1 臨床試験経験

臨床試験は広くさまざまな条件下で行われるため、ある薬剤の臨床試験で認められる副作用発現率を別の薬剤の臨床試験における発現率と直接比較することはできず、実際に認められる発現率を反映しないことがある。

#### *米国と米国以外での主要な臨床試験における副作用*

SABRIL 投与患者 4,079 名を対象とした米国と米国以外での主要な臨床試験において、SABRIL と他の AED との併用に伴って最も多く認められた ( $\geq 5\%$ ) 副作用は、頭痛、傾眠、疲労、浮動性めまい、痙攣、鼻咽頭炎、体重増加、上気道感染症、視野欠損、うつ病、振戦、眼振、悪心、下痢、記憶障害、不眠症、易刺激性、協調運動異常、霧視、複視、嘔吐、インフルエンザ、発熱、及び発疹であった。

患者の $\geq 1\%$ において SABRIL 投与中止を伴う最も多い副作用は、痙攣及びうつ病であった。

點頭てんかん患者では、患者の $\geq 1\%$ において SABRIL 投与中止を伴う最も多い副作用は、感染症、てんかん重積状態、協調運動発達障害、ジストニア、筋緊張低下、筋緊張亢進、体重増加、及び不眠症であった。

### 臨床試験において最も多い副作用

#### 難治性複雑部分発作

成人

表 5 には、SABRIL 投与群の $\geq 2\%$ 及び患者 1 名以上で治療により発現し、成人における難治性 CPS に関する 2 つの米国での上乗せ併用臨床試験においてプラセボ患者より頻繁に発生した副作用を示す。

表 5. SABRIL 投与群 1 群につき $\geq 2\%$ 及び患者 1 名以上で、プラセボ投与患者より頻繁に発生する、治療下で発現した副作用（試験 024 及び 025）

器官分類 副作用	SABRIL 群 (mg/日)		プラセボ [N=135] %
	3000 [N=134] %	6000 [N=43] %	
耳疾患			
耳鳴	2	0	1
めまい	2	5	1
眼疾患			
霧視	13	16	5
複視	7	16	3
眼精疲労	2	2	0
眼痛	0	2	0
胃腸障害			
下痢	10	16	7
悪心	10	2	8
嘔吐	7	9	6
便秘	8	5	3
上腹部痛	5	5	1
消化不良	4	5	3

胃部不快感	4	2	1
腹痛	3	2	1
歯痛	2	5	2
腹部膨満	2	0	1
一般・全身障害			
疲労	23	40	16
歩行障害	6	12	7
無力症	5	7	1
末梢性浮腫	5	7	1
発熱	4	7	3
胸痛	1	5	1
口渇	2	0	0
倦怠感	0	5	0
感染症			
鼻咽頭炎	14	9	10
上気道感染症	7	9	6
インフルエンザ	5	7	4
尿路感染症	4	5	0
気管支炎	0	5	1
傷害			
挫傷	3	5	2
捻挫	1	2	1
筋挫傷	1	2	1
傷口からの分泌液	0	2	0
代謝および栄養障害			
食欲増進	1	5	1
体重増加	6	14	3
筋骨格障害			
関節痛	10	5	3
背部痛	4	7	2
四肢痛	6	2	4
筋肉痛	3	5	1
筋攣縮	1	9	1
筋痙縮	3	0	1
神経系障害			
頭痛	33	26	31
傾眠	22	26	13
浮動性めまい	24	26	17
眼振	13	19	9
振戦	15	16	8
記憶障害	7	16	3
協調運動異常	7	16	2
注意障害	9	0	1
感覚障害	4	7	2
反射低下	4	5	1
錯感覚	7	2	1
嗜眠	4	7	2

反射亢進	4	2	3
知覚鈍麻	4	5	1
鎮静	4	0	0
てんかん重積状態	2	5	0
構音障害	2	2	1
発作後状態	2	0	1
感覚消失	0	5	0
精神障害			
易刺激性	7	23	7
うつ病	6	14	3
錯乱状態	4	14	1
不安	4	0	3
抑うつ気分	5	0	1
思考障害	3	7	0
異常行動	3	5	1
表出性言語障害	1	7	1
神経過敏	2	5	2
異常な夢	1	5	1
生殖系障害			
月経困難症	9	5	3
勃起不全	0	5	0
呼吸器および胸郭障害			
咽喉頭痛	7	14	5
咳	2	14	7
肺うっ血	0	5	1
副鼻腔炎性頭痛	6	2	1
皮膚及び皮下組織障害			
発疹	4	5	4

#### 10～16歳の小児

表6には、難治性複雑部分発作に対する上乘せ併用療法として SABRIL 又はプラセボの投与を受けている小児患者の臨床試験における副作用を示す。SABRIL 投与患者で少なくとも2%以上発生し、プラセボより頻度が高い副作用を記載した。SABRIL 用量の中央値は49.4 mg/kg であった（範囲 8.0～105.9 mg/kg）。

表6. SABRIL を投与した小児 CPS 患者（10～16歳）の $\geq 2\%$ によって、さらにプラセボより多く報告された、治療下で発現した副作用

器官分類 副作用	SABRIL 全群 [N=109] %	プラセボ [N=46] %
眼障害		

複視	5	0
霧視	3	0
胃腸障害		
下痢	6	2
上腹部痛	3	0
便秘	3	2
一般・全身障害		
疲労	9	4
感染症および寄生虫症		
上気道感染症	10	4
インフルエンザ	6	2
中耳炎	6	2
臨床検査		
体重増加	17	2
神経系障害		
傾眠	6	2
振戦	6	0
眼振	5	2
精神運動性機能亢進	4	2
精神障害		
異常行動	6	2
攻撃性	5	0
失見当識	4	0
生殖器および乳房障害		
月経困難症	3	0
皮膚および皮下組織障害		
ざ瘡	3	0

### 點頭てんかん

5日間の二重盲検投与期を設置した無作為化プラセボ対照 IS 試験 (n=40) において、SABRIL の投与を受けた患者で発現頻度が 5% を超え、かつ、プラセボ投与患者より発現頻度が高った有害事象は、傾眠 (SABRIL 45%、プラセボ 30%)、気管支炎 (SABRIL 30%、プラセボ 15%)、耳炎 (SABRIL 10%、プラセボ 5%)、及び急性中耳炎 (SABRIL 10%、プラセボ 0%) であった。

低用量 (18~36 mg/kg/日) と高用量 (100~148 mg/kg/日) のビガバトリンを比較する用量反応試験において、用量と有害事象との間に明確な相関関係は認められなかった。治療により発現した副作用 (いずれかの群で  $\geq 5\%$ ) を表 7 にまとめて示す。

表 7. 點頭てんかん患者の $\geq 5\%$ で発生した、治療下で発現した副作用

	SABRIL 低用量	SABRIL 高用量
器官分類 副作用	[N-114] %	[N-108] %
眼疾患（視野又は視力の変化以外）		
斜視	5	5
結膜炎	5	2
胃腸障害		
嘔吐	14	20
便秘	14	12
下痢	13	12
一般・全身障害		
発熱	29	19
感染症		
上気道感染症	51	46
中耳炎	44	30
ウイルス感染	20	19
肺炎	13	11
カンジダ症	8	3
眼感染症	7	14
ウイルス性胃腸炎	6	5
副鼻腔炎	5	9
尿路感染症	5	6
インフルエンザ	5	3
クループ感染	5	1
代謝および栄養障害		
食欲減退	9	7
神経系障害		
鎮静	19	17
傾眠	17	19
てんかん重積状態	6	4
嗜眠	5	7
痙攣	4	7
筋緊張低下	4	6
精神障害		
易刺激性	16	23
不眠症	10	12
呼吸器障害		
鼻閉	13	4
咳	3	8
皮膚および皮下組織障害		
発疹	8	11

## 6.2 市販後経験

以下の副作用が世界での SABRIL の承認後使用中に報告された。臨床試験において報告された副作用として上記に記載されていない副作用、集団で比較的頻度が低い副作用及び有用であるかどうかが不確かな副作用についてすべてが本項に記載されている。これらの副作用は不確かな大きさの集団から任意で報告されたものであるため、頻度を推定したり、薬剤曝露との因果関係を確定したりすることはできない。副作用は器官別大分類別に分類されている。

**先天性欠損症**：先天性心欠損、先天性外耳異常、先天性心血管腫、先天性水腎症、先天性男性性器奇形、先天性口腔奇形、先天性膀胱尿管逆流、歯及び顔面の異常、異形症、胎児抗痙攣剤症候群、血腫、股関節形成不全、四肢奇形、肢欠損、低位耳介、腎無形成、色素性網膜炎、多乳頭、彎足

**耳障害**：難聴

**内分泌障害**：思春期遅発症

**胃腸障害**：胃腸出血、食道炎

**一般・全身障害**：発育遅延、顔面浮腫、悪性高熱、多臓器不全

**肝胆道系障害**：胆汁うっ滞

**神経系障害**：ジストニア、脳症、筋緊張亢進、筋緊張低下、筋痙直、ミオクローヌス、視神経炎、ジスキネジア

**精神障害**：急性精神病、無感情、譫妄、軽躁、新生児不穏、精神障害

**呼吸器障害**：喉頭浮腫、肺塞栓症、呼吸不全、上気道性喘鳴

**皮膚及び皮下組織障害**：血管浮腫、斑状丘疹状皮疹、そう痒症、スティーブンス・ジョンソン症候群（SJS）、中毒性表皮壊死融解症（TEN）

## 7 医薬品相互作用

### 7.1 抗てんかん薬

#### フェニトイン

フェニトインの用量調整は通常不要であるが、SABRIL がフェニトインの総血漿中濃度を中程度に減少させることから、臨床的に指示された場合にはフェニトインの用量調整を考慮する [臨床薬理 (第 12.3 項) 参照]。

#### クロナゼパム

SABRIL はクロナゼパムの  $C_{max}$  を中程度に増加させ、クロナゼパム関連の副作用を増加させることがある [臨床薬理 (第 12.3 項) 参照]。

#### その他の AED

SABRIL といずれかのフェノバルビタール又はバルプロ酸ナトリウムとの間に臨床的に有意な薬物動態学的相互作用はない。ポピュレーション PK によれば、カルバマゼピン、クロラゼパート、プリミドン、及びバルプロ酸ナトリウムはビガバトリンの血漿濃度に影響しないと考えられる [臨床薬理 (第 12.3 項) 参照]。

### 7.2 経口避妊薬

SABRIL は、ステロイド系の経口避妊薬の有効性に影響しないと思われる [臨床薬理 (第 12.3 項) 参照]。

### 7.3 臨床検査に関する医薬品相互作用

SABRIL は、患者の 90% においてアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) の血漿中活性を低下させる。患者の中には、これらの酵素が検出できなくなる場合がある。SABRIL による ALT 及び AST 活性の抑制は、早期肝障害を検出するためのこれらのマーカー、特に ALT の使用を妨げることがある。

SABRIL は尿中アミノ酸量を増加させ、ある特定のまれな遺伝的代謝疾患に関する偽陽性の結果につながる可能性がある（例： $\alpha$  - アミノアジピン酸性尿症）。

## 8 特定の集団における使用

### 8.1 妊娠

妊娠カテゴリー：C。ビガバトリンは、臨床的意義のある用量で妊娠動物に投与したところ、催奇形性及び神経病理組織学的効果等の発生毒性を引き起こした。また、ヒトの妊娠の第3期に相当する出生後発達期間中にビガバトリンを投与したラットにおいて発生神経毒性が認められた。妊娠女性を対象とした十分かつよくコントロールされた試験はない。妊娠中は、潜在的ベネフィットが胎児に対する潜在的リスクを正当化する場合にのみ SABRIL を使用すること。

器官形成期間中の妊娠ウサギへのビガバトリン（経口用量 50～200 mg/kg）の投与は、奇形（口蓋裂）及び胚・胎児死亡の発現率の増加を伴い、これらの所見は2件の別個の試験で認められた。ウサギにおける催奇形性及び胚死亡に関する無影響量（100 mg/kg）は、体表面積（mg/m<sup>2</sup>）ベースのヒトにおける最大推奨用量（MRHD）3g/日の約1/2である。ラットでは、ビガバトリン（50、100、又は150 mg/kg）の経口投与が胎児体重の減少及び胎児の解剖学的変異の発現率の増加を引き起こした。ラットにおける胚・胎児毒性に関する無影響量（50 mg/kg）は、mg/m<sup>2</sup>ベースのMRHDの約1/5である。妊娠後半から離乳期間までのラットへビガバトリン（50、100、150 mg/kg）の経口投与は子において長期の神経病理組織学的異常（海馬の空胞形成）及び神経行動学的異常（痙攣）を引き起こした。ラットにおける発達神経毒性に関する無影響量は設定されておらず、低影響量（50 mg/kg）はmg/m<sup>2</sup>ベースでMRHDの約1/5である。

公表された試験では、ビガバトリン（300又は450 mg/kg）を器官形成期の変異マウス系統に1日のみ（7、8、9、10、11、又は12日）、腹腔内注射によって投与した。（口蓋裂を含む）奇形の増加が双方の用量で認められた。

新生児期及び幼若期の発達期間中（生後4～65日）の若令ラットへのビガバトリン（5、15、又は50 mg/kg）の経口投与は、投与動物において神経行動異常（痙攣、神経運動障害、学

習障害)及び神経病理組織学的異常(脳の空胞形成、髄鞘形成の減少、及び網膜形成異常)を引き起こした。ラットにおける出生後初期の期間は、一般に脳の発達に関してヒトにおける妊娠後期に相当すると考えられている。幼若ラットにおける発達神経毒性に関する無影響量(5 mg/kg)は、50 mg/kgの経口投与を受けている小児患者において測定したものの1/30未満の血漿中ピガバトリン曝露量(AUC)と関連があった。

妊娠登録台帳：SABRILへの子宮内曝露の影響に関する情報を提供するため、医師は、SABRILを服用している妊娠患者を北米抗てんかん薬(NAAED)妊娠登録台帳に登録することを推奨するよう勧められる。この登録は、フリーダイヤル1-888-233-2334に電話することによって行うことができ、患者自身が行わなければならない。登録台帳に関する情報はウェブサイト <http://www.aedpregnancyregistry.org/>より閲覧可能である。

### 8.3 授乳中の母親

ピガバトリンはヒト母乳中に分泌される。乳児においてピガバトリンによる重篤な副作用が発生する可能性があるため、母親に対する薬剤の重要性を考慮して、授乳を中止するか、又は薬剤を中止するかを決定すること [警告及び注意(第5.3項)及び(第5.4項)参照]。

### 8.4 小児に対する使用

10～16歳の小児患者における難治性複雑部分発作の補助治療としてのSABRILの安全性及び有効性は既に確立している [臨床試験(第14.1項)参照]。この集団における推奨投与は年齢群によって異なり、体重ベースとなっている [用法及び用量(第2.2項)参照]。この小児集団における副作用は成人集団において認められるものと同じである [副作用(第6.1項)参照]。

SABRILの安全性及び有効性は、難治性複雑部分発作を有する10歳未満の小児患者では確立していない。

点頭てんかんを有する小児患者(1ヵ月～2歳)のための単剤療法としてのSABRILの安全性及び有効性は確立している [用法及び用量(第2.3項)及び臨床試験(第14.2項)参照]。

點頭てんかん患者における発達の転帰に関するカナダでの點頭てんかんネットワーク (CPEN) 試験の事後解析で評価した。この解析は、ビガバトリン療法の総期間 6 ヶ月間は點頭てんかんの治療のためには十分であることを示唆している。しかし、処方医は、最も適切な使用期間に関して臨床的に判断しなければならない [臨床試験 (第 14.2 項) 参照]。

MRI シグナルの異常な変化が乳幼児で認められた [警告及び注意 (第 5.3 項) 及び (第 5.4 項) 参照]。

新生児期及び幼若期の発達期間中 (生後 4~65 日) の若令ラットへのビガバトリン (5、15、又は 50 mg/kg) の経口投与は、投与動物において神経行動異常 (痙攣、神経運動障害、学習障害) 及び神経病理組織学的異常 (脳の空胞形成、髄鞘形成の減少、及び網膜形成異常) を引き起こした。幼若ラットにおける発達神経毒性に関する無影響量 (5 mg/kg) は、50 mg/kg の経口投与を受けている小児患者において測定したものの 1/30 未満の血漿中ビガバトリン曝露量 (AUC) と関連があった。

## 8.5 老人に対する使用

ビガバトリンの臨床試験には、若年患者と異なる反応を示すかどうかを明らかにするのに十分な人数の 65 歳以上の患者を組み入れなかった。

ビガバトリンは実質的に腎臓によって排泄されることが知られており、この薬剤に対する毒性反応のリスクは、腎機能障害のある患者で高い可能性がある。高齢患者は腎機能の低下を引き起こしやすいため、用量選択の際には注意しなければならない、腎機能をモニターすることが有用な場合がある。

クレアチニンクリアランスが低下 (<50 mL/分) している高齢患者 (>65 歳) へのビガバトリン 1.5 g の経口投与は、患者 5 名中 4 名において中等度ないし重度の鎮静及び錯乱を伴い、最大 5 日間持続した。

ビガバトリンの腎クリアランスは、若年健康男性よりも高齢の健康被験者 (>65 歳) の方

が36%低かった。用量又は投与頻度の調整を考慮しなければならない。このような患者はさらに低い維持用量にも反応することがある〔臨床薬理(第12.3項)及び用法及び用量(第2.4項)参照〕。

他に報告された臨床経験では、高齢患者と若年患者との間の反応の差を確認していない。

## 8.6 腎障害

軽度(クレアチンクリアランス>50~80 mL/分)、中等度(クレアチンクリアランス>30~50 mL/分)及び重度(クレアチンクリアランス>10~30 mL/分)の腎障害を有する10歳以上の小児患者及び成人では、低用量で治療を開始する等の用量調整が必要である〔臨床薬理(第12.3項)及び用法及び用量(第2.4項)参照〕。

## 9 薬剤濫用及び依存性

### 9.1 規制物質

ビガバトリンは規制物質ではない。

### 9.2 乱用

ビガバトリンをヒト又は動物に投与したところ、有害事象又は濫用に伴う明らかな行動を引き起こさなかった。CNSに作用する薬剤が市販された後に誤用され、流用され、又は濫用される程度を予測することはできない。その結果、医師は薬物濫用歴について患者を慎重に評価し、このような患者を注意深く観察し、ビガバトリンの誤用又は濫用の兆候(例:用量漸増、薬剤を求める行動)について患者を観察すること。

### 9.3 依存性

ビガバトリンの動物への長期投与後、薬剤中止時に明らかな退薬症状は認められなかった。しかし、他のAEDと同様に、発作頻度の上昇を最小限に抑えるためにビガバトリンを段階的に中止すること〔警告及び注意(第5.6項)参照〕。

## 10 過量投与

### 10.1 過量投与の兆候、症状、及び臨床検査所見

臨床試験及び市販後調査において、ビガバトリンの確定した過量投与とその疑いのあるものが報告されている。ビガバトリンの過量投与で死亡はみられていない。過量投与として報告されたビガバトリンの服用量は3～90 gの範囲であったが、ほとんどは7.5～30 gであった。ほぼ半数の症例がカルバマゼピン、バルビツール酸塩、ベンゾジアゼピン類、ラモトリギン、バルプロ酸、アセトアミノフェン、及び／又はクロルフェニラミン等複数の薬剤の服薬がみられた。

昏睡、意識喪失、及び嗜眠状態がビガバトリン過量投与の症例の大部分に認められた。その他の報告頻度の低い症状は、めまい、精神病、無呼吸又は呼吸抑制、徐脈、激越、易刺激性、混乱、頭痛、低血圧、異常行動、発作の機能活動の増加、てんかん重積状態、及び発話障害等であった。これらの症状は対症療法で消失した。

## 10.2 過量投与の管理

SABRILの過量投与に特異的な解毒剤はない。催吐又は胃洗浄による排除等、吸収されない薬剤を除去するための標準的な処置を用いなければならない。バイタルサインのモニタリング及び患者の臨床的状況の観察等、補助的な処置を採用しなければならない。

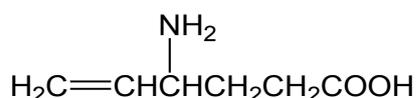
*In vitro* 試験において、活性炭はビガバトリンを有意に吸着しなかった。

SABRILの過量投与の治療における血液透析の有効性は不明である。治療的用量のビガバトリンの投与を受けている腎不全患者における個別の症例報告において、血液透析はビガバトリンの血漿中濃度を40～60%減少させた。

## 11 性状

SABRIL（ビガバトリン）は、経口抗てんかん薬で、白色の500 mgのフィルムコーティング錠及び白色から灰白色の500 mg 分包入り内用液用顆粒状粉末として入手できる。

2つのエナンチオマーで構成されるラセミ化合物であるビガバトリンの化学名は、(±) 4-アミノ-5-ヘキセノン酸である。分子式は $C_6H_{11}NO_2$ で、分子量は129.16である。これは以下の構造式を有する。



ビガバトリンは白色から灰白色の粉末で、水に溶解やすく、メチルアルコールに溶解にくく、エチルアルコール及びクロロホルムに極めて溶解にくく、トルエン及びヘキサンに溶解しない。1%水溶液の pH は約 6.9 である。ビガバトリンの n-オクタノール/水分配係数は、生理的 pH で約 0.011 (log P=-1.96) である。ビガバトリンは 171~176°C の温度範囲内の 3°C の範囲で分解を伴って融ける。ビガバトリンの解離定数 (pK<sub>a</sub>) は室温で 4 及び 9.7 である。

SABRIL 錠 1 錠につきビガバトリン 500 mg を含む。不活性成分はヒドロキシプロピルメチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、微結晶セルロース、ポリエチレングリコール、ポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、及び二酸化チタン等である。

内用液用 SABRIL 粉末は白色ないし灰白色の経口投与用顆粒状粉末として入手できる。1 分包につきビガバトリン 500 mg を含む。不活性成分はポビドンである。

## 12 臨床薬理

### 12.1 作用機序

ビガバトリンの抗痙攣効果の正確な機序は不明であるが、阻害性神経伝達物質である γ-アミノ酪酸 (GABA) の代謝の責任酵素である γ-アミノ酪酸トランスアミナーゼ (GABA-T) の不可逆的阻害薬としてのその作用の結果であると考えられている。この作用は中枢神経系における GABA の濃度上昇を引き起こす。

血漿中濃度と有効性との間の直接の相関関係は確立されていない。薬物の作用の持続時間は、全身循環からの薬剤の除去率よりもむしろ酵素再合成率に依存すると推測される。

### 12.2 薬力学

#### 心電図への影響

最大 6.0 g までの単回投与において SABRIL の QT/QTc 延長作用はみられていない。無作為

化プラセボ対照クロスオーバー試験において、健康被験者 58 名に SABRIL (3 g 及び 6 g) 及びプラセボを単回経口投与した。6.0 g SABRIL に関する最高濃度は、3.0 g 単回経口投与後の最高濃度より約 2 倍高かった。

### 12.3 薬物動態

ビガバトリンは 0.5~4 g の用量の単回投与後、0.5 g 及び 2.0 g の 1 日 2 回の反復投与後に直線的な薬物動態を示した。内用液と錠剤との間に生物学的同等性が確立されている。ビガバトリンの以下の PK 情報 ( $T_{max}$ 、半減期、及びクリアランス) は独立した PK 試験及び集団 PK 解析から得られた。

#### 吸収

経口投与後、ビガバトリンは基本的に完全に吸収される。最大濃度到達時間 ( $T_{max}$ ) は、小児 (10~16 歳) 及び成人については約 1 時間、乳幼児 (5 ヶ月~2 歳) については約 2.5 時間であった。成人及び小児患者において複数回投与しても、蓄積はわずかであった。絶食条件下及び食後の健康被験者に対するビガバトリンの投与を含む、食物の影響に関する試験は、 $C_{max}$  が 33% 減少し、 $T_{max}$  が 2 時間まで増加し、AUC は食後でも変化しないことを示した。

#### 分布

ビガバトリンは血漿タンパクに結合しない。ビガバトリンは全身に広く分布し、定常状態の平均分布容積は 1.1 L/kg (CV=20%) である。

#### 代謝及び消失

ビガバトリンはほとんど代謝されず、主に腎排泄によって消失する。ビガバトリンの消失半減期は、乳幼児 (5 ヶ月~2 歳) については 5.7 時間、小児 (10~16 歳) については 9.5 時間、成人については 10.5 時間である。<sup>[14]</sup>C-ビガバトリンの健康男性被験者への投与後、総放射能の約 95% が 72 時間の尿中に回収され、親薬物はその約 80% に相当した。ビガバトリンは CYP2C9 を誘導するが、その他の肝チトクローム P450 酵素系を誘導しない。

#### 特殊な集団における薬物動態

### 高齢者

高齢の健康被験者（ $\geq 65$  歳）におけるピガバトリンの腎クリアランスは、若年の健康被験者より 36% 少なかった。この所見は、臨床試験から得たデータの解析によって確認されている [特異的な集団における使用 (第 8.5 項) 参照]。

### 小児

ピガバトリンのクリアランスは、乳幼児（5 ヶ月～2 歳）については 2.4 L/時、小児（10～16 歳）については 5.8 L/時、成人については 7 L/時である。

### 性別

患者におけるピガバトリンの薬物動態パラメータについては、性差は認められなかった。

### 人種

ピガバトリンの薬物動態に対する人種の影響を検討するための特異的な試験は行われなかった。ピガバトリン 1、2、及び 4 g の投与を受けた白人患者 23 名と日本人患者 7 名との間の交差試験比較は、AUC、C<sub>max</sub>、及び半減期が 2 つの集団について同じであることを示した。しかし、白人の平均腎クリアランス (5.2 L/時) は日本人 (4.0 L/時) より約 25% 大きかった。腎クリアランスの被験者間のばらつきは、白人では 20%、日本人では 30% であった。

### 腎障害

軽度腎疾患 (CL<sub>cr</sub> > 50～80 mL/分) の成人患者では、健康被験者と比較して、平均 AUC が 30% 増加し、終末相半減期は 55% 増加した (8.1 時間対 12.5 時間)。

中等度腎疾患 (CL<sub>cr</sub> > 30～50 mL/分) の成人患者では、健康被験者と比較して、平均 AUC が倍増し、終末相半減期も倍増した。

重度腎疾患 (CL<sub>cr</sub> > 10～30 mL/分) の成人患者では、健康被験者と比較して、平均 AUC が 4.5 倍増加し、終末相半減期も 3.5 倍増加した。

### 成人の腎障害患者

腎障害のある成人患者では、いずれの程度でも低用量で開始する等の用量調整を推奨する [特異的集団における使用 (第8.6項) 及び用法及び用量 (第2.4項) 参照]。

### 腎障害のある幼児

腎障害のある幼児における用量調整方法に関する情報は入手できていない。

### 腎障害のある10歳以上の小児患者

10歳以上の小児患者におけるビガバトリンのクリアランスに対する腎障害の影響に関する情報は入手していないが、用量は成人のデータ及び設定された式に基づいて計算することができる [特異的集団における使用 (第8.6項) 及び用法及び用量 (第2.4項) 参照]。

### 肝障害

ビガバトリンはほとんど代謝されない。肝機能障害患者におけるビガバトリンの薬物動態は検討していない。

### 医薬品相互作用

#### フェニトイン

成人を対象とした臨床試験において、フェニトインの総血漿中濃度の平均16~20%の減少が報告された。In vitro 薬物代謝試験は、ビガバトリンの上乗せ併用によるフェニトイン濃度の低下が一部の患者におけるチトクローム P450 2C 酵素の誘導の結果であるかもしれないことを示唆している。フェニトインの用量調整は通常は不要であるが、臨床的に指示される場合には、フェニトインの用量調整を考慮しなければならない [医薬品相互作用 (第7.1項) 参照]。

#### クロナゼパム

健康成人被験者12名の試験において、クロナゼパム (0.5 mg) の併用は SABRIL (1.5 g 1日2回) の濃度に影響しなかった。SABRIL はクロナゼパムの平均  $C_{max}$  を30%増加させ、平均  $T_{max}$  を45%増加させる [医薬品相互作用 (第7.1項) 参照]。

### その他のAED

ビガバトリンと併用した場合、フェノバルビタール濃度（フェノバルビタール又はプリミドン由来）は平均8～16%減少し、バルプロ酸ナトリウムの血漿中濃度は平均8%減少した。これらの減少は臨床的に意義がないようであった。集団の薬物動態に基づくと、カルバマゼピン、クロラゼブ酸、プリミドン、及びバルプロ酸ナトリウムはビガバトリンの血漿中濃度に影響しないようである [医薬品相互作用（第7.1項）参照]。

### アルコール

エタノール（0.6 g/kg）とビガバトリン（1.5 g、1日2回）との併用は、いずれの薬剤も一方の薬物動態に影響しないことを示した。

### 経口避妊薬

エチニルエストラジオール30 mcg及びレボノルゲストレル150 mcgを含む経口避妊薬合剤を用いる二重盲検プラセボ対照試験において、ビガバトリン（3 g/日）は試験した避妊薬のチトクローム P450 アイソザイム（CYP3A）を介した代謝を有意に妨げなかった。この試験に基づくと、ビガバトリンはステロイド経口避妊薬の有効性に影響しない可能性がある。また、エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの投与後、ビガバトリンの薬物動態パラメータ（消失半減期、AUC、 $C_{max}$ 、見かけの経口クリアランス、最高濃度到達時間、及び見かけの分布容積）に有意差は認められなかった [医薬品相互作用（第7.2項）参照]。

## 13 非臨床毒性

### 13.1 癌原性、変異原性、受胎障害

ビガバトリンは、最大150 mg/kg/日の用量で18ヵ月間（マウス）又は最大150 mg/kg/日の用量で2年間（ラット）混餌投与した場合のマウスもしくはラットにおいて癌原性を示さなかった。これらの用量は、點頭てんかんに関するヒトの最大推奨用量（MRHD）（150 mg/kg/日）及び難治性複雑部分発作に関するMRHD（3g/日）より  $\text{mg/m}^2$  ベースで低かった。

ビガバトリンは、*in vitro* アッセイ（Ames、遺伝子変異に対するCHO/HGPRT哺乳類細胞、ラットリンパ球における染色体異常）及び *in vivo* アッセイ（マウス骨髄小核）において陰

性であった。

(難治性複雑部分発作に対する治療を受けた成人についての 3 g/日 (mg/m<sup>2</sup> ベース) の MRHD の約 1/2 である) 最大 150 mg/kg/日の経口用量のラットにおいて、雌雄の生殖能力に対する有害作用は認められなかった。

## 14 臨床試験

### 14.1 複雑部分発作

#### 成人

成人患者における補助療法としての SABRIL の有効性は、米国における 2 つの多施設共同二重盲検プラセボ対照平行群臨床試験で確認された。二次性全般化発作の有無にかかわらず、複雑部分発作のある成人 (18~60 歳) 計 357 名を登録した (試験 1 及び 2)。患者には十分かつ安定した用量の抗痙攣薬の投与を受け、カルバマゼピン又はフェニトインの適切な処方に失敗した履歴があった。患者には、試験に入る前に約 20 年 (中央値) にわたり、月に約 1 回 (中位数) の発作の前歴があった。これらの試験では、試験デザインにより、患者が十分に反応しなかった処方に追加された他の抗痙攣薬に対する SABRIL の優位性を直接証明することができなかった。さらに、これらの試験では、患者に限られた範囲の抗痙攣薬が投与されていた。

有効性に関する主な尺度は、複雑部分発作の月別の平均頻度及び試験終了時に二次的に全般化する部分発作をベースラインと比較したときの、患者別の減少であった。

#### 試験 1

試験 1 (N=174) は、8 週間のベースライン期間の後 18 週間の投与期間で構成される、無作為化二重盲検プラセボ対照用量反応試験であった。患者を 1 日 2 回投与するプラセボ、又はビガバトリン 1、3、又は 6 g/日のいずれかに無作為化した。無作為化後の最初の 6 週間、3 g/日及び 6 g/日群では用量を 1 g/日からその後毎週の 1 及び 5 日目に 0.5 g/日ずつ、割り当てられた用量に到達するまで漸増させた。

有効性の主要な尺度である複雑部分発作の月別頻度の減少に関する結果を表 8 に示す。3 g/

日及び6g/日用量群は、プラセボより統計的に有意に優れていたが、6g/日用量は3g/日用量より優れていなかった。

表 8. 複雑部分発作の月別頻度の中位数<sup>+</sup>

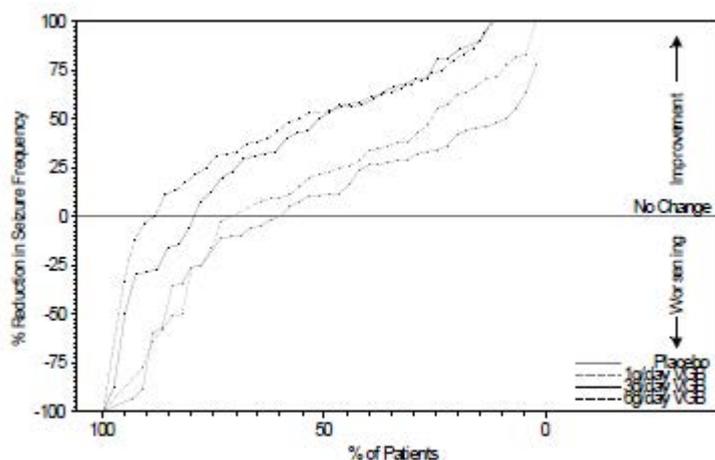
	N	ベースライン	試験終了
プラセボ	45	9.0	8.8
1g/日 SABRIL	45	8.5	7.7
3g/日 SABRIL	41	8.5	3.7*
6g/日 SABRIL	43	8.5	4.5*

\*プラセボと比較して  $p < 0.05$

<sup>+</sup>二次性全般化発作だけを伴う単純部分発作のある患者 1 名を含む

図 1 は、Y 軸に示したものと少なくとも同じ大きさのベースラインから維持期までの発作頻度（応答率）の減少率（%）を示す患者の割合（%）（X 軸）を示す。Y 軸上のプラスの値はベースラインからの改善（すなわち、複雑部分発作の頻度の減少）を示すのに対し、マイナスの値はベースラインからの悪化（すなわち、複雑部分発作の頻度の増加）を示す。よって、この種の表示では、有効な治療に関する曲線がプラセボに関する曲線の左に移動する。複雑部分発作の頻度のいずれか特定のレベルの減少を達成した患者の割合は、プラセボ群と比較して、SABRIL 3 g 群及び 6 g/日群で一貫して高かった。例えば、SABRIL（3 g/日）群に無作為割付された患者の 51% 及び SABRIL（6 g/日）群に無作為割付された患者の 53% は、50% 以上の発作頻度の減少を経験したのに対し、プラセボ群に無作為割付された患者では 9% であった。発作頻度が 100% 超に増加した患者は、-100% と同等ないしはそれ以上として Y 軸上に示されている。

図 1. 発作頻度のベースラインからの減少率 (%)



## 試験 2

試験 2 (N=無作為化 183 名、有効性評価 182 名) は、8 週間のベースライン期間及び 16 週間の投与期間で構成される無作為化二重盲検プラセボ対照平行試験であった。無作為化後の最初の 4 週間、ビガバトリンの用量を 1 g/日から漸増し、週 1 回 0.5 g/日ずつ増量し、3 g/日の維持用量とした。

有効性の主な尺度、すなわち複雑部分発作の月別頻度の減少に関する結果を表 9 に示す。ビガバトリン (3 g/日) 群は、発作頻度を減らすことに関してプラセボ群より統計的に有意に優れていた。

表 9. 複雑部分発作の月別頻度の中央値

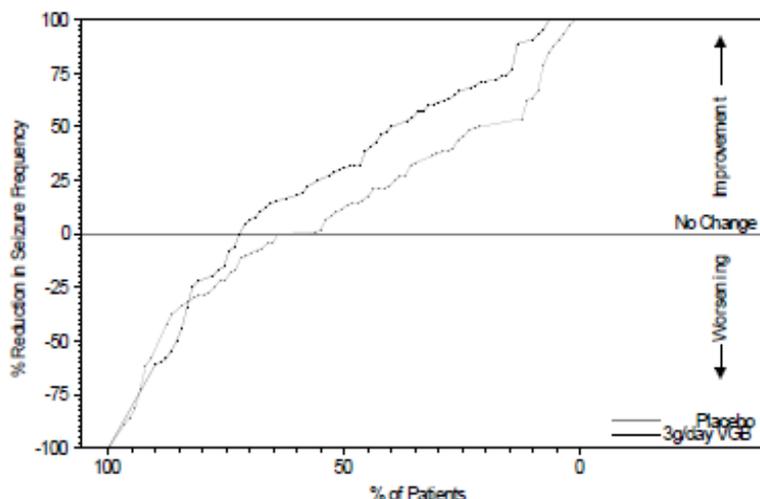
	N	ベースライン	試験終了
プラセボ	90	9.0	7.5
3g/日 SABRIL	92	8.3	5.5*

\*プラセボ群と比較して  $p < 0.05$

図 2 は、Y 軸に示したものと少なくとも同じ大きさのベースラインから維持期までの発作頻度 (応答率) の減少率 (%) を示す患者の割合 (%) (X 軸) を示す。Y 軸上のプラスの

値はベースラインからの改善（すなわち、複雑部分発作の頻度の減少）を示すのに対し、マイナスの値はベースラインからの悪化（すなわち、複雑部分発作の頻度の増加）を示す。よって、この種の表示では、有効な治療に関する曲線がプラセボ群に関する曲線の左に移動する。複雑部分発作の頻度のいずれか特定のレベルの減少を達成した患者の割合は、プラセボ群と比較して、SABRIL（3 g/日）群で一貫して高かった。例えば、SABRIL（3 g/日）群に無作為割付された患者の 39% が複雑部分発作頻度の 50% 以上の減少を経験したのに対し、プラセボ群に無作為割付された患者では 21% であった。発作頻度が 100% 超に増加した患者は、-100% と同等ないしそれ以上として Y 軸上に示されている。

図 2. 発作頻度のベースラインからの減少率（%）



いずれの試験についても、男女の患者間でビガバトリンの有効性に差はなかった。ほぼ全員が 18～65 歳の白人であったことから、年齢及び人種による解析はできなかった。

#### 10～16 歳の小児患者

SABRIL の投与を受けた患者 269 名及びプラセボの投与を受けた患者 104 名を対象とした 3 件の二重盲検プラセボ対照平行群試験において SABRIL を検討した。個々の試験は、10 歳以上の小児患者における有効性を明らかにするほど十分な検出力があるとは思われなかった。小児を対象とした 3 件すべての試験から得たデータを統合し、有効性を確立し、適切な投与方法を決定するために荷重正規化用量を用いる計量薬物学的ブリッジング解析に使

用した。3件の試験はいずれも、二次性全般化発作の有無にかかわらず、制御できない複雑部分発作のある3～16歳の患者を対象とした、無作為化二重盲検プラセボ対照平行群補助治療試験であった。試験期間には6～10週間のベースライン期間及び14～17週間の治療期間が含まれた（用量漸増及び維持期間で構成される）。

計量薬物学的ブリッジング法は、荷重正規化用量反応を規定すること、及びSABRILを複雑部分発作のための補助療法として投与した場合の小児患者と成人患者との間に同じ用量反応関係が存在することを示すことで構成された。10～16歳の小児患者における推奨投与は、これらの計量薬物学的用量反応解析を用いるシミュレーションに由来するものであった [用法及び用量 (第2.2項) 参照]。

## 14.2 點頭てんかん

點頭てんかんに対する単剤療法としてのSABRILの有効性を、2つの多施設共同臨床試験において確認した。いずれの試験も疾患特性及び患者の前治療について同様に、登録された幼児全員が點頭てんかんの確定診断を受けていた。

### 試験1

試験1 (N=221) は、點頭てんかんを新たに発現した2歳未満の患者を対象としてビガバトリンの安全性及び有効性を評価するための多施設共同、無作為化、低用量高用量、平行群部分盲検試験であった（介護者は実際の用量を知っていたが、子供が低用量又は高用量のいずれに分類されたかを知らず、EEGリーダーには知らされなかったが、治験責任医師は知っていた）。症候性と原因不明の双方の疾患を有する患者を検討した。試験は2つの期間で構成された。第1期は、低用量（18～36 mg/kg/日）又は高用量（100～148 mg/kg/日）のビガバトリンのいずれかを受けるように患者を無作為化する14～21日間の部分盲検期間であった。試験薬剤を7日間漸増した後、一定用量で7日間投与した。患者が14日目までに痙攣をまったく示さなくなった場合、さらに7日間一定用量を投与した。この試験の主要有効性評価項目は、ビガバトリン療法の最初の14日以降連続7日間にわたって痙攣をまったく示さなかった患者の割合であった。痙攣がまったくないとみなされた患者は、引き続き痙攣がまったくない患者（痙攣頻度に関する直接的な質問に対する介護者の回答に従って評価した）及び痙攣のまったくない7日間のうち3日以内に行われ、盲検的なEEG

リーダーによって解釈された CCTV EEG 記録 (少なくとも 1 回の睡眠-覚醒-睡眠周期を含む) の 8 時間に痙攣又はヒプスアリスミアを示さない患者と定義した。高用量群の患者 17 名は痙攣を経験しなかったのに対し、低用量群では 8 名であった。この差は統計的に有意であった ( $p=0.0375$ )。主な有効性の結果を表 10 に示す。

表 10. 一次基準による痙攣を経験しなかった状態 (試験 1)

SABRIL 投与群		
	18~36 mg/kg/日 [N=114] n (%)	100~148 mg/kg/日 [N=107] n (%)
痙攣を経験しなかった患者	8 (7.0)	17 (15.9)

$p=0.0375$

注：主要な基準を、痙攣を経験しなかった状態が 7 日間のうち 3 日以内で確認できた介護者の評価及び CCTV EEG 確認に基づいて評価した。

## 試験 2

試験 2 (N=40) は、2~3 日の前治療 (ベースライン) 期間の後、患者にビガバトリン (初期用量 50 mg/kg/日を漸増して 150 mg/kg/日とする) 又はプラセボを投与する 5 日間の二重盲検投与期間で構成される多施設共同、無作為化二重盲検プラセボ対照平行群試験であった。この試験における有効性の主要評価項目は、1 日の痙攣頻度の平均変化率で、あらかじめ規定した、一貫した 2 時間の評価ウィンドウの間に評価し、5 日間の二重盲検投与期間のうちの最後の 2 日間とベースラインを比較した。2 時間の評価ウィンドウを用いた痙攣の平均頻度に、統計的有意差は認められなかった。しかし、24 時間の臨床評価ウィンドウを用いる事後の代替有効性解析では、ビガバトリン群 (68.9%) とプラセボ群 (17.0%) との間の全般的な痙攣減少率に統計的有意差を認めた ( $p=0.030$ )。

點頭てんかんに対する治療期間を、點頭てんかん患者における発達の転帰に関するカナダ小児てんかんネットワーク (CPEN) 試験の事後解析で評価した。この試験でビガバトリン療法に反応した幼児 68 名中 38 名 (痙攣及びヒプスアリスミアの完全停止) は、ビガバトリン療法を計 6 ヶ月間続けた。反応した幼児 38 名はその後臨床的転帰を明らかにするた

め、ピガバトリン中止後さらに18ヵ月間追跡調査した。事後解析は、これらの38名の幼児のいずれにおいても點頭てんかんの再発を認めないことを示唆した。

## 16 供給方法／保存及び取り扱い

### 16.1 供給方法

SABRIL 500 mg 錠は、白色でフィルムコーティングした楕円形の両凸で、一方の側に割り線を入れられ、もう一方の側にはOV III と刻印されている。これは100錠入りの瓶（NDC 67386-111-01）として供給される。

SABRIL 500 mg 分包には、白色から灰白色の顆粒状粉末が入っており、50個入りの包装で供給される（NDC 6783-211-65）。

### 16.2 保存及び取り扱い

20～25°C（68～77°F）で保存する。USP 規制室温参照。

## 17 患者カウンセリング情報

FDA-承認の患者ラベリング（患者向医薬品ガイド及び使用説明書）参照。

### 視覚喪失

患者及び介護者に、SABRILによる永久的な視覚喪失、特に周辺視力の喪失のリスク、ならびに視覚をモニタリングする必要性を知らせること [警告及び注意（第5.1項）参照]。

視野及び視力の評価を含む視覚のモニタリングは、ベースライン時（SABRILの開始後4週間以内）、及び処方医によって記録されたとおりに正式に免除されない限り投与中は少なくとも3ヵ月おきに必要である。視力検査のできない患者では、患者又は介護者の適切なカウンセリング及び視力検査不能に関するSHAREプログラムにおける文書を作成することで、臨床的判断に従って治療を続けてもよい。患者又は介護者には、ベースライン又はその後の視力が正常でない場合、SABRIL投与のベネフィットが更なる視覚喪失のリスクより明らかに上回る場合にのみSABRILを使用すべきであるということを知らせること。

患者及び介護者は、視力検査が無反応で、重度になる前に視覚喪失を検出しないかもしれないということを理解しなければならない。患者は、視覚喪失が記録される場合、このような喪失は元に戻らないということも理解しなければならない。

患者及び介護者には、視力の変化が疑われる場合、それを医師に直ちに知らせるべきであるということを指導すること。

### SABRIL SHARE プログラム

SABRIL は、SABRIL SHARE プログラムと称する限定的なプログラムを通してのみ入手することができる [警告及び注意 (第 5.2 項) 参照]。患者には以下の要件を知らせる。

- ・患者は、患者／親／法的後見人 - 医師間の合意文書に署名しなければならない。
- ・患者は、患者向医薬品ガイドを読み、リスクを理解しなければならない。
- ・SABRIL は、SHARE プログラムに登録した薬局を通じて入手可能である。同プログラムでは登録薬局に対し、SABRIL の入手方法に関する情報と電話番号をウェブサイトで提供している。
- ・医師は、介護者が内用液用 SABRIL を混合し、正しい用量を幼児に投与する方法を理解していることを確認すること。

### 幼児における MRI 異常

介護者には、幼児は臨床意義の不明な異常 MRI シグナルを発現する可能性を伝える [警告及び注意 (第 5.3 項) 参照]。

### 自殺念慮及び自殺行動

患者、その介護者及び家族には、SABRIL を含む AED が自殺念慮及び自殺行動のリスクを高めることを伝え、うつ病の兆候及び症状の出現又は悪化、気分又は行動の異常な変化、もしくは自殺念慮、自殺行動、もしくは自傷行為に対する考えの出現に関する警告の必要性を通知しなければならない。懸念のある行動は、医療サービス提供者に直ちに報告する [警告及び注意 (第 5.5 項) 参照]。

### 妊娠中の使用

患者には、治療中に妊娠した場合又は妊娠しようと考えている場合に医師に通知し、治療中に授乳している場合又は授乳しようと考えている場合に医師に通知するよう指導する [特異的集団における使用 (第8.1項) 及び (第8.3項) 参照]。

患者には、妊娠した場合に NAAED 妊娠登録台帳に登録するよう促す。この登録台帳は、妊娠中の抗てんかん薬の安全性に関する情報を収集している。患者はフリーダイアル 1-888-232-2334 に電話し、登録を行うことができる。登録台帳に関する情報は、ウェブサイト <http://www.aedpregnancyregistry.org/>より閲覧可能である [特異的集団における使用 (第8.1項) 参照]。

### SABRIL 療法の中止

患者及び介護者には、SABRIL 療法を突然中止しないよう伝える。他の抗てんかん薬と同様に、中止は徐々に行うべきである [警告及び注意 (第5.6項) 参照]。

製造元：Patheon

Cincinnati, OH 45237, U.S.A.

宛先：Lundbeck

Deerfield, IL, 60015, U.S.A.

SABRIL は Lundbeck の登録商標である。

## **SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS**

### **1 NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Sabril 500 mg granules for oral solution

### **2 QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION**

Each sachet contains 500 mg vigabatrin.

For the full list of excipients, see section 6.1.

### **3 PHARMACEUTICAL FORM**

Granules for oral solution

White to off-white granular powder.

### **4 CLINICAL PARTICULARS**

#### **4.1 Therapeutic indications**

Treatment in combination with other antiepileptic medicinal products for patients with resistant partial epilepsy with or without secondary generalisation, that is where all other appropriate medicinal product combinations have proved inadequate or have not been tolerated.

Monotherapy in the treatment of infantile spasms (West's syndrome).

#### **4.2 Posology and method of administration**

Sabril treatment may only be initiated by a specialist in epileptology, neurology or paediatric neurology. Follow-up should be arranged under supervision of a specialist in epileptology, neurology or paediatric neurology.

### Posology

Sabril is for oral administration once or twice daily and may be taken before or after meals. Sachet contents may be placed in beverage (e.g. water, fruit juice or milk) immediately before oral administration.

If the control of epilepsy is not clinically significantly improved after an adequate trial, vigabatrin treatment should not be continued. Vigabatrin should be gradually withdrawn under close medical supervision.

### Adults

Maximal efficacy is usually seen in the 2- 3g/day range. A starting dose of 1 g daily should be added to the patient's current antiepileptic medicinal product regimen. The daily dose should then be titrated in 0.5g increments at weekly intervals depending on clinical response and tolerability. The highest recommended dose is 3 g/day.

No direct correlation exists between the plasma concentration and the efficacy. The duration of the effect of the medicinal product is dependent on the rate of GABA transaminase resynthesis rather than the concentration of the drug in the plasma (see also sections 5.1 and 5.2).

### Paediatric population

#### *Resistant partial epilepsy*

The recommended starting dose in neonates, children and adolescents is 40 mg/kg/day. Maintenance recommendations in relation to bodyweight are:

Bodyweight:	10 to 15kg: 0.5-1g/day
	15 to 30kg: 1-1.5g/day
	30 to 50kg: 1.5-3g/day
	>50kg: 2-3g/day

The maximum recommended dose in each of these categories should not be exceeded.

*Monotherapy for infantile spasms (West's Syndrome).*

The recommended starting dose is 50 mg/kg/day. This may be titrated over a period of one week if necessary. Doses of up to 150 mg/kg/day have been used with good tolerability.

Older people and patients with renal impairment

Since vigabatrin is eliminated via the kidney, caution should be exercised when administering the drug to the older people and more particularly in patients with creatinine clearance less than 60 ml/min. Adjustment of dose or frequency of administration should be considered. Such patients may respond to a lower maintenance dose. Patients should be monitored for undesirable effects such as sedation or confusion (see sections 4.4 and 4.8).

### 4.3 Contraindications

Hypersensitivity to vigabatrin or to any of the excipients listed in section 6.1.

### 4.4 Special warnings and precautions for use

Except for the treatment of infantile spasms, Sabril should not be initiated as monotherapy.

Visual field defects (VFD) have been reported in patients receiving vigabatrin with a high prevalence (about 1/3 of patients). Frequencies found in an open clinical study are presented in section 5.1. The onset is usually after months to years of vigabatrin therapy. The degree of visual field restriction may be severe and this may have practical consequences for the patient. Most of the patients with perimetry-confirmed defects have been asymptomatic. Hence, this undesirable effect can only be reliably detected by systematic perimetry which is usually possible only in patients with a developmental age of more than 9 years. A specifically developed method based on field specific Visual Evoked Potentials (VEP) is available from the company on request to test the presence of peripheral vision in children aged 3 years and above. At present this method has not been validated in the detection of vigabatrin attributed visual field defects. Electroretinography may be useful but should be used only in adults who are unable to cooperate with perimetry or in the very young (see Visual Field Defects).

Available data suggests that visual field defects are irreversible even after discontinuation of vigabatrin. A deterioration of VFD after the treatment is discontinued cannot be excluded.

Therefore, vigabatrin should only be used after a careful assessment of the balance of benefits and risk compared with alternatives.

Vigabatrin is not recommended for use in patients with any pre-existing clinically significant visual field defect.

Patients should undergo systematic screening examination when starting vigabatrin and at regular intervals for detection of visual field defects. Visual field testing should

continue at 6 month intervals for the whole duration of treatment (see Visual Field Defects).

### Visual Field Defects (VFD)

Based on available data, the usual pattern is a concentric constriction of the visual field of both eyes, which is generally more marked nasally than temporally. In the central visual field (within 30 degree of eccentricity), frequently an annular nasal defect is seen. However, the VFDs reported in patients receiving vigabatrin have ranged from mild to severe. Severe cases are potentially disabling.

Most patients with perimetry-confirmed defects had not previously spontaneously noticed any symptoms, even in cases where a severe defect was observed in perimetry. Available evidence suggests that the VFD is irreversible even after discontinuation of vigabatrin. A deterioration of VFD after the treatment is discontinued cannot be excluded.

Pooled data from prevalence surveys suggest that as many as 1/3 of patients receiving vigabatrin therapy have VFDs. Males may be at greater risk than females. Frequencies found in an open clinical study are presented in section 5.1. A possible association between the risk of visual field defects and the extent of vigabatrin exposure, both in terms of daily dose (from 1 gram to more than 3 grams) and in terms of duration of treatment (maximum during the first three years) has been shown in this study.

All patients should have ophthalmological consultation with visual field examination before the initiation of vigabatrin treatment.

Appropriate visual field testing (perimetry) by using a standardised static perimetry (Humphrey or Octopus) or kinetic perimetry (Goldmann) must be performed before treatment initiation and at six-month intervals for the whole duration of treatment. Static perimetry is the preferred method for detecting vigabatrin associated visual field defect.

Electroretinography may be useful but should only be used in adults who are unable to cooperate with perimetry. Based on the available data the first oscillatory potential

and 30 Hz flicker responses of the electroretinogram appear to be correlated with a vigabatrin associated VFD. These responses are delayed and reduced beyond the normal limits. Such changes have not been seen in vigabatrin treated patients without a VFD.

The patient and/or caregiver must be given a thorough description of the frequency and implications of the development of VFD during vigabatrin treatment. Patients should be instructed to report any new visual problems and symptoms which may be associated with visual field constriction. If visual symptoms develop, the patient should be referred to an ophthalmologist.

If a visual field constriction is observed during follow-up, consideration should be given to gradual discontinuation of vigabatrin. If the decision to continue treatment is made, consideration should be given to more frequent follow-up (perimetry) in order to detect progression or sight threatening defects.

Vigabatrin should not be used concomitantly with other retinotoxic drugs.

#### Paediatric population

Perimetry is seldom possible in children less than 9 years of developmental age. The risks of treatment must be very carefully weighed against possible benefit in children. Currently, there is no established method to diagnose or exclude visual field defects in children in whom a standardised perimetry cannot be performed. A specifically developed method based on field specific Visual Evoked Potentials (VEP) is available from the company on request to test the presence of peripheral vision in children aged 3 years and above. At present this method has not been validated in the detection of vigabatrin attributed visual field defects. If the method reveals normal central visual field response but an absent peripheral response, benefit-risk of vigabatrin must be reviewed and consideration given to gradual discontinuation. The presence of peripheral vision does not exclude the possibility of developing VFD. Electroretinography may be useful but should be used only in children less than 3 years of age.

#### Neurological and psychiatric conditions

In view of the results of the animal safety studies (see section 5.3), it is recommended that patients treated with vigabatrin are closely observed for adverse effects on neurological function.

Rare reports of encephalopathic symptoms such as marked sedation, stupor and confusion in association with non-specific slow wave activity on electroencephalogram have been described soon after the initiation of vigabatrin treatment. Risk factors for the development of these reactions include higher than recommended starting dose, faster dose escalation at higher steps than recommended, and renal failure. These events have been reversible following dose reduction or discontinuation of vigabatrin. (see section 4.8

Cases of abnormal brain MRIs findings have been reported, in particular in young infants treated for infantile spasms with high doses of vigabatrin. The clinical significance of these findings is currently unknown.

Movement disorders including dystonia, dyskinesia and hypertonia, have been reported in patients treated for infantile spasms. The benefit/risk of vigabatrin should be evaluated on an individual patient basis. If new movement disorders occur during treatment with vigabatrin, consideration should be given to dose reduction or a gradual discontinuation of treatment.

As with other antiepileptic medicinal products some patients may experience an increase in seizure frequency or the onset of new types of seizures with vigabatrin (see section 4.8). These phenomena may also be the consequence of an overdose, a decrease in plasma concentrations of concomitant antiepileptic treatment, or a paradoxical effect.

As with other antiepileptic medicinal products, abrupt withdrawal may lead to rebound seizures. If a patient is to be withdrawn from vigabatrin treatment, it is recommended that this is done by gradual dose reduction over a 2- to 4-week period.–

Vigabatrin should be used with caution in patients with a history of psychosis, depression or behavioural problems. Psychiatric events (e.g., agitation, depression, abnormal thinking, paranoid reactions) have been reported during vigabatrin treatment.

These events occurred in patients with and without a psychiatric history, and were usually reversible when vigabatrin doses were reduced or gradually discontinued.

#### Suicidal ideation and behaviour

Suicidal ideation and behaviour have been reported in patients treated with antiepileptic agents in several indications. A meta-analysis of randomised placebo-controlled trials of antiepileptic medicinal products has also shown a small increased risk of suicidal ideation and behaviour. The mechanism of this effect is not known and the available data do not exclude the possibility of an increased risk for vigabatrin.

Therefore, patients should be monitored for signs of suicidal ideation and behaviour, and appropriate treatment should be considered. Patients (and caregivers of patients) should be advised to seek medical advice immediately should signs of suicidal ideation or behaviour emerge.

#### Older people and patients with renal impairment

Since vigabatrin is eliminated via the kidney, caution should be exercised in patients with a creatinine clearance of less than 60 ml/min and in older people. These patients should be monitored closely for undesirable effects such as sedation and confusion. (see section 4.2).

### **4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

As vigabatrin is neither metabolised, nor protein bound and is not an inducer of hepatic cytochrome P450 drug metabolising-enzymes, interactions with other medicinal products are unlikely. However, during controlled clinical studies, a gradual reduction of 16-33% in the plasma concentration of phenytoin has been observed. The exact nature of this interaction is presently not understood, however, in the majority of cases it is unlikely to be of therapeutic significance.

The plasma concentrations of carbamazepine, phenobarbital, and sodium valproate have also been monitored during controlled clinical trials and no clinically significant interactions have been detected.

Vigabatrin may lead to a decrease in measured plasma activity of alanine aminotransferase (ALT) and to a lesser extent, aspartate aminotransferase (AST). The magnitude of suppression for ALT has been reported to vary between 30% and 100%. Therefore, these liver tests may be quantitatively unreliable in patients taking vigabatrin. (see section 4.8)

Vigabatrin may increase the amount of amino acids in the urine possibly leading to a false positive test for certain rare genetic metabolic disorders (e.g., alpha aminoadipic aciduria).

#### **4.6 Fertility, pregnancy and lactation**

##### Pregnancy

###### *Risk related to epilepsy and antiepileptic medicinal products in general*

In the offspring of women treated with antiepileptic medication, the prevalence of malformations is two to three times greater than in the general population. Most frequently reported are cleft lip, cardiovascular malformations and neural tube defects. Polytherapy may be associated with a higher risk of congenital malformations than monotherapy, therefore it is important that monotherapy is practiced whenever possible.

Specialist advice should be provided to all patients who could begin a pregnancy or who are in the fertile age. The need of antiepileptic treatment must be re-evaluated when a patient plans a pregnancy.

If a patient becomes pregnant, effective antiepileptic therapy should not be suddenly interrupted, since the aggravation of the illness may be detrimental to both the mother and the foetus.

###### *Risk related to vigabatrin*

Based on data on pregnancies exposed to vigabatrin, available from spontaneous reports, abnormal outcomes (congenital anomalies or spontaneous abortion) were reported in the offspring of mothers taking vigabatrin. No definite conclusion can be drawn as to whether vigabatrin produces an increased risk of malformation when taken during pregnancy because of limited data and the presence of concomitant antiepileptics.

Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3).

Sabril should not be used during pregnancy unless the clinical condition of the woman requires treatment with vigabatrin.

There is no limited amount of information on the possible occurrence of visual field defect in children who have been exposed to vigabatrin in utero.

#### Breast-feeding

Vigabatrin is excreted into human milk. There is insufficient information on the effects of vigabatrin in newborns/infants. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from Sabril therapy taking into account the benefit to breast-feeding for the child and the benefit therapy for the woman.

#### Fertility

Fertility studies in rats have shown no effect on male and female fertility (see section 5.3).

### **4.7 Effects on ability to drive and use machines**

As a general rule, patients with uncontrolled epilepsy are not allowed to drive or handle potentially dangerous machinery. In view of the fact that drowsiness has been observed in clinical trials with Sabril, patients should be warned of this possibility at the start of treatment.

Visual field defects which can significantly affect the ability to drive and use machines have been frequently reported in association with Sabril. Patients should be evaluated for the presence of visual field defect (see also section 4.4). Special care should be taken by patients driving, operating machinery or performing any hazardous task.

### **4.8 Undesirable effects**

### Summary of the safety profile

Visual field defects ranging from mild to severe have been reported frequently in patients receiving vigabatrin. Severe cases are potentially disabling. The onset is usually after months to years of vigabatrin therapy. Pooled data from prevalence surveys suggest that as many as 1/3 of patients receiving vigabatrin therapy develop visual field defects (see also section 4.4).

Approximately 50% of patients in controlled clinical studies have experienced undesirable effects during vigabatrin treatment. In adults, these were mostly central nervous system related such as sedation, drowsiness, fatigue and impaired concentration. However, in children excitation or agitation is frequent. The incidence of these undesirable effects is generally higher at the beginning of treatment and decreases with time.

As with other antiepileptic drugs, some patients may experience an increase in seizure frequency, including status epilepticus with vigabatrin. Patients with myoclonic seizures may be particularly liable to this effect. New onset myoclonus and exacerbation of existing myoclonus may occur in rare cases.

---

### Tabulated list of adverse reactions

Undesirable effects ranked under headings of frequency are listed below, using the following convention:

Very common ( $\geq 1/10$ ); common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ); uncommon ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ); very rare ( $< 1/10,000$ ); not known (cannot be estimated from the available data).

	<b>Very common</b>	<b>Common</b>	<b>Uncommon</b>	<b>Rare</b>	<b>Very rare</b>	<b>Not known</b>
<i>Blood and lymphatic system disorders</i>		anaemia				
<i>Psychiatric disorders*</i>		agitation, aggression,	hypomania,	suicide attempt	hallucination	

		nervousness, depression, paranoid reaction	mania, psychotic disorder			
<i>Nervous system disorders</i>	somnolence	speech disorder, headache, dizziness, paraesthesia, disturbance in attention and memory impairment, mental impairment (thought disturbance), tremor	coordination abnormal (ataxia)	encephalopathy**	optic neuritis	Cases of brain MRI abnormalities have been reported (see section 4.4). Movement disorder, including dystonia, dyskinesia and hypertonia have been reported, either alone or in association with abnormalities in MRI (see section 4.4).
<i>Eye disorders</i>	visual field defect	vision blurred, diplopia, nystagmus		retinal disorder (such as peripheral retinal	optic atrophy	

				atrophy)		
<i>Gastrointestinal disorders</i>		nausea, vomiting, abdominal pain				
<i>Hepato-biliary disorders</i>					hepatitis	
<i>Skin and subcutaneous tissue disorders</i>			rash	angioedema, urticaria		
<i>Musculoskeletal and connective tissue disorders</i>	arthralgia					
<i>General disorders and administration site conditions</i>	fatigue	oedema, irritability				
<i>Investigations*</i> **		weight increased				

\*Psychiatric reactions have been reported during vigabatrin therapy. These reactions occurred in patients with and without a psychiatric history and were usually reversible when vigabatrin doses were reduced or gradually discontinued (see section 4.4). Depression was a common psychiatric reaction in clinical trials but seldom required discontinuation of vigabatrin.

\*\*Rare reports of encephalopathic symptoms such as marked sedation, stupor and confusion in association with non-specific slow wave activity on electroencephalogram have been described soon after the initiation of vigabatrin treatment. Such reactions have been fully reversible following dose reduction or discontinuation of vigabatrin (see section 4.4).

\*\*\*Laboratory data indicate that vigabatrin treatment does not lead to renal toxicity. Decreases in ALT and AST, which are considered to be a result of inhibition of these aminotransferases by vigabatrin, have been observed. Chronic treatment with

vigabatrin may be associated with a slight decrease in haemoglobin which rarely attains clinical significance.

### Paediatric population

#### *Psychiatric disorders*

Very common: excitation, agitation

### Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via Yellow Card Scheme at: [www.mhra.gov.uk/yellowcard](http://www.mhra.gov.uk/yellowcard)

## **4.9 Overdose**

### Symptoms

Vigabatrin overdose has been reported. When provided, doses most commonly were between 7.5 to 30g; however, ingestions up to 90g have been reported. Nearly half of the cases involved multiple drug ingestions. When reported, the most common symptoms included drowsiness or coma. Other less frequently reported symptoms included vertigo, headache, psychosis, respiratory depression or apnea, bradycardia, hypotension, agitation, irritability, confusion, abnormal behaviour, and speech disorder. None of the overdoses resulted in death.

### Management

There is no specific antidote. The usual supportive measures should be employed. Measures to remove unabsorbed drug should be considered. Activated charcoal has been shown to not significantly adsorb vigabatrin in an in vitro study. The effectiveness of hemodialysis in the treatment of vigabatrin overdose is unknown. In isolated case reports in renal failure patients receiving therapeutic doses of vigabatrin, hemodialysis reduced vigabatrin plasma concentrations by 40% to 60%.

## 5 PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

### 5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmaco-therapeutic group: Antiepileptics, ATC code: N03AG04

#### Mechanism of action

Vigabatrin is an antiepileptic medicinal product with a clearly defined mechanism of action. Treatment with vigabatrin leads to an increase in the concentration of GABA (gamma aminobutyric acid), the major inhibitory neurotransmitter in the brain. This is because vigabatrin was designed rationally as a selective irreversible inhibitor of GABAtransaminase, the enzyme responsible for the breakdown of GABA.

#### Clinical efficacy and safety

Controlled and longterm clinical trials have shown that vigabatrin is an effective anticonvulsant agent when given as addon therapy in patients with epilepsy not controlled satisfactorily by conventional therapy. This efficacy is particularly marked in patients with seizures of partial origin.

Epidemiology of VFD in patients with refractory partial epilepsy was examined in an observational, open-label, multicentre, comparative, parallel group, Phase IV study, including 734 patients, at least 8 years old, with refractory partial epilepsy for at least one year.

Patients were split in three treatment groups: patients currently treated with vigabatrin (group I), patients previously exposed to vigabatrin (group II) and patients never exposed to vigabatrin (group III). The following table presents the main findings at inclusion and at the first and last conclusive evaluations in the evaluable population (n=524):

	Children (from 8 to 12 years old)			Adults (>12 years old)		
	Group I <sub>1</sub>	Group II <sub>2</sub>	Group III	Group I <sub>3</sub>	Group II <sup>4</sup>	Group III
	N=38	N=47	N=41	N=150	N=151	N=97

Visual field defect with non-identified aetiology:						
- Observed at inclusion	1 (4.4%)	3 (8.8%)	2 (7.1%)	31 (34.1%)	20 (19.2%)	1 (1.4%)
- Observed at first conclusive evaluation	4 (10.5%)	6 (12.8%)	2 (4.9%)	59 (39.3%)	39 (25.8%)	4 (4.1%)
- Observed at last conclusive evaluation	10 (26.3%)	7 (14.9%)	3 (7.3%)	70 (46.7%)	47 (31.1%)	5 (5.2%)

<sup>1</sup> Median treatment duration: 44.4 months, mean daily dose 1.48 g

<sup>2</sup> Median treatment duration: 20.6 months, mean daily dose 1.39 g

<sup>3</sup> Median treatment duration: 48.8 months, mean daily dose 2.10 g

<sup>4</sup> Median treatment duration: 23.0 months, mean daily dose 2.18 g

## 5.2 Pharmacokinetic properties

### Absorption

Vigabatrin is a water soluble compound and it is rapidly and completely absorbed from the gastrointestinal tract. Food administration does not alter the extent of vigabatrin absorption. Time to reach maximum plasma concentrations ( $t_{max}$ ) is approximately 1 hour.

### Distribution

Vigabatrin is widely distributed with an apparent volume of distribution slightly greater than total body water. Binding to plasma proteins is negligible. Plasma and cerebrospinal fluid concentrations are linearly related to dose over the recommended dose range.

### Biotransformation

Vigabatrin is not significantly metabolised. No metabolites have been identified in plasma.

### Elimination

Vigabatrin is eliminated via renal excretion with a terminal half-life of 5-8 hours. Oral clearance (Cl/F) of vigabatrin is approximately 7 L/h (i.e. 0.10 L/h/kg). Approximately 70% of a single oral dose was recovered as unchanged drug in the urine in the first 24 hours post-dose.

### Pharmacokinetic/pharmacodynamics relationships

There is no direct correlation between plasma concentration and efficacy. The duration of the effect of the drug is dependent on the GABA transaminase re-synthesis rate.

### Paediatric population

Pharmacokinetic properties of vigabatrin have been investigated in groups of six neonates (age 15-26 days), six infants (age 5-22 months) and six children (age 4.6-14.2 years) with refractory epilepsy. After administration of a single 37-50 mg/kg dose of an oral solution vigabatrin  $t_{max}$  was approximately 2.5 hours in neonates and infants, and 1 hour in children. Mean terminal half-life of vigabatrin was about 7.5 hours in neonates, 5.7 hours in infants and 5.5 hours in children. The mean Cl/F of active S-enantiomer of vigabatrin in infants and children was 0.591 L/h/kg and 0.446 L/h/kg respectively.

## **5.3 Preclinical safety data**

Animal safety studies carried out in the rat, mouse, dog and monkey have indicated that vigabatrin has no significant adverse effects on the liver, kidney, lung, heart or gastrointestinal tract.

In the brain, microvacuolation has been observed in white matter tracts of rat, mouse and dog at doses of 30-50mg/kg/day. In the monkey these lesions are minimal or equivocal. This effect is caused by a separation of the outer lamellar sheath of myelinated fibres, a change characteristic of intramyelinic oedema. In both rat and dog the intramyelinic oedema was reversible on stopping vigabatrin treatment and even with continued treatment histologic regression was observed. However, in rodents, minor residual changes consisting of swollen axons (eosinophilic spheroids) and mineralised microbodies have been observed. In the dog, the results of an electrophysiological study indicate that intramyelinic oedema is associated with an increase in the latency of the somatosensory evoked potential which is reversible when the medicinal product is withdrawn.

Vigabatrin-associated retinotoxicity has only been observed in albino rats, but not in pigmented rats, dogs or monkeys. The retinal changes in albino rats were characterised as focal or multifocal disorganisation of the outer nuclear layer with displacement of nuclei into the rod and cone area. The other layers of retina were not affected. These lesions were observed in 80-100% of animals at the dose of 300mg/kg/day orally. The histologic appearance of these lesions was similar to that found in albino rats following excessive exposure to light. However, the retinal changes may also represent a direct drug-induced effect.

Animal experiments have shown that vigabatrin has no negative influence on fertility or pup development. No teratogenicity was seen in rats in doses up to 150mg/kg (3 times the human dose) or in rabbits in doses up to 100mg/kg. However, in rabbits, a slight increase in the incidence of cleft palate at doses of 150-200mg/kg was seen.

Studies with vigabatrin revealed no evidence of mutagenic or carcinogenic effects.

## **6 PHARMACEUTICAL PARTICULARS**

### **6.1 List of excipients**

Povidone K30 (E1201)

### **6.2 Incompatibilities**

Not applicable

### **6.3 Shelf life**

3 years

Use immediately following reconstitution

### **6.4 Special precautions for storage**

This medicinal product does not require any special storage conditions.

### **6.5 Nature and contents of container**

Laminated (polyethylene/aluminium foil/polyethylene/paper) heat-sealed sachet packs containing 50, 60 or 100 sachets.

Not all pack sizes may be marketed.

### **6.6 Special precautions for disposal and other handling**

No special requirements.

The content of the recommended number of sachets is dissolved in at least 100 ml of water, fruit juice or milk just before administration.

Upon reconstitution with water, the solution has a clear and yellow appearance.

## **7 MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Aventis Pharma Limited  
One Onslow Street  
Guildford

Surrey  
GU1 4YS

Or trading as:

Sanofi-aventis or Sanofi  
One Onslow Street  
Guildford  
Surrey  
GU1 4YS

**8      MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

PL 04425/0170

**9      DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE  
AUTHORISATION**

26<sup>th</sup> January, 2001 / 19<sup>th</sup> June 2006

**10     DATE OF REVISION OF THE TEXT**

9 June 2014

**LEGAL STATUS**

POM

## HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use SABRIL® safely and effectively. See full prescribing information for SABRIL.

SABRIL (vigabatrin) tablets, for oral use  
SABRIL (vigabatrin) powder for oral solution  
Initial U.S. Approval: 2009

### WARNING: VISION LOSS

See full prescribing information for complete boxed warning

- SABRIL causes progressive and permanent bilateral concentric visual field constriction in a high percentage of patients. In some cases, SABRIL may also reduce visual acuity (5.1).
- Risk increases with total dose and duration of use, but no exposure to SABRIL is known that is free of risk of vision loss (5.1).
- Risk of new and worsening vision loss continues as long as SABRIL is used, and possibly after discontinuing SABRIL (5.1).
- Unless a patient is formally exempted, periodic vision assessment is required for patients on SABRIL. However, this assessment cannot always prevent vision damage (5.1).
- SABRIL can cause permanent vision loss. SABRIL is available only through a restricted program called the SHARE Program (5.2).

### RECENT MAJOR CHANGES

Dosage and Administration (2.2) 09/2015  
Warnings and Precautions (5.3, 5.4) 09/2015

### INDICATIONS AND USAGE

SABRIL is indicated for the treatment of:

- Refractory Complex Partial Seizures in patients ≥10 years of age; Sabril should be used as adjunctive therapy in patients who have responded inadequately to several alternative treatments (1.1)
- Infantile Spasms - monotherapy in infants 1 month to 2 years of age (1.2)

### DOSAGE AND ADMINISTRATION

#### Refractory Complex Partial Seizures

- Adults (patients 17 years of age and older): Initiate SABRIL at 1000 mg/day (500 mg twice daily); increase total daily dose weekly in 500 mg/day increments, to the recommended dose of 3000 mg/day (1500 mg twice daily) (2.2)
- Pediatric (patients 10 to 16 years of age): Initiate SABRIL at 500 mg/day (250 mg twice daily); increase total daily dose weekly in 500 mg/day increments, to the recommended maintenance dose of 2000 mg/day (1000 mg twice daily); patients weighing more than 60 kg should be dosed according to adult recommendations (2.2)

#### Infantile Spasms

- Initiate SABRIL at a daily dose of 50 mg/kg (25 mg/kg twice daily); increase total daily dose every 3 days, in increments of 25 mg/kg/day to

50 mg/kg/day, up to a maximum daily dose of 150 mg/kg (75 mg/kg twice daily) (2.3)

Renal Impairment: Dose adjustment recommended (2.4, 8.5, 8.6)

### DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- Tablet: 500 mg (3)
- Powder for Oral Solution: 500 mg (3)

### CONTRAINDICATIONS

None (4)

### WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Abnormal MRI signal changes have been reported in some infants with Infantile Spasms receiving SABRIL (5.3)
- Suicidal behavior and ideation: Antiepileptic drugs, including SABRIL increase the risk of suicidal thoughts and behavior (5.5)
- Withdrawal of AEDs: Dose should be tapered gradually to avoid withdrawal seizures (5.6)
- Anemia: Monitor for symptoms of anemia (5.7)
- Somnolence and fatigue: Advise patients not to drive or operate machinery until they have gained sufficient experience on SABRIL (5.8)

### ADVERSE REACTIONS

#### Refractory Complex Partial Seizures

Most common adverse reactions in controlled studies include (incidence ≥5% over placebo):

- Adults: in addition to permanent vision loss, fatigue, somnolence, nystagmus, tremor, blurred vision, memory impairment, weight gain, arthralgia, abnormal coordination, and confusional state (6.1)
  - Pediatric patients (10 to 16 years of age): weight gain, upper respiratory tract infection, tremor, fatigue, aggression, and diplopia (6.1)
- Infantile Spasms (incidence ≥5% and greater than on placebo)
- Somnolence, bronchitis, ear infection, and acute otitis media (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Lundbeck at 1-800-455-1141 or FDA at 1-800-FDA-1088 or [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).

### DRUG INTERACTIONS

Decreased phenytoin plasma levels: dosage adjustment may be needed (7.1)

### USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Pregnancy: Based on animal data, may cause fetal harm. (8.1)
- Nursing Mothers: SABRIL is excreted in human milk (8.3)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 09/2015

## FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS\*

### WARNING: VISION LOSS

#### 1 INDICATIONS AND USAGE

- 1.1 Refractory Complex Partial Seizures (CPS)
- 1.2 Infantile Spasms (IS)

#### 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Important Dosing Instructions
- 2.2 Refractory Complex Partial Seizures
- 2.3 Infantile Spasms
- 2.4 Patients with Renal Impairment

#### 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

#### 4 CONTRAINDICATIONS

#### 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Vision Loss
- 5.2 SABRIL SHARE Program
- 5.3 Magnetic Resonance Imaging (MRI) Abnormalities in Infants
- 5.4 Neurotoxicity
- 5.5 Suicidal Behavior and Ideation
- 5.6 Withdrawal of Antiepileptic Drugs (AEDs)
- 5.7 Anemia
- 5.8 Somnolence and Fatigue
- 5.9 Peripheral Neuropathy
- 5.10 Weight Gain
- 5.11 Edema

#### 6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trial Experience
- 6.2 Post Marketing Experience

#### 7 DRUG INTERACTIONS

- 7.1 Antiepileptic Drugs
- 7.2 Oral Contraceptives
- 7.3 Drug-Laboratory Test Interactions

#### 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.3 Nursing Mothers
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Renal Impairment

#### 9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE

- 9.1 Controlled Substance
- 9.2 Abuse
- 9.3 Dependence

#### 10 OVERDOSAGE

- 10.1 Signs, Symptoms, and Laboratory Findings of Overdosage
- 10.2 Management of Overdosage

#### 11 DESCRIPTION

#### 12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

**13 NONCLINICAL TOXICOLOGY**

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

**14 CLINICAL STUDIES**

14.1 Complex Partial Seizures

14.2 Infantile Spasms

**16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING**

16.1 How Supplied

16.2 Storage and Handling

**17 PATIENT COUNSELING INFORMATION**

\* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

---

## FULL PRESCRIBING INFORMATION

### WARNING: VISION LOSS

- SABRIL causes permanent bilateral concentric visual field constriction. Because assessing vision may be difficult in infants and children, the frequency and extent of vision loss is poorly characterized in these patients. For this reason, the risk described below is primarily based on the adult experience.
- Based upon adult studies, 30 percent or more of patients can be affected, ranging in severity from mild to severe, including tunnel vision to within 10 degrees of visual fixation, and can result in disability. In some cases, SABRIL also can damage the central retina and may decrease visual acuity.
- The onset of vision loss from SABRIL is unpredictable, and can occur within weeks of starting treatment or sooner, or at any time after starting treatment, even after months or years.
- Symptoms of vision loss from SABRIL are unlikely to be recognized by patients or caregivers before vision loss is severe. Vision loss of milder severity, while often unrecognized by the patient or caregiver, can still adversely affect function.
- The risk of vision loss increases with increasing dose and cumulative exposure, but there is no dose or exposure known to be free of risk of vision loss.
- Unless a patient is formally exempted from periodic ophthalmologic assessment as documented in the SHARE program, vision should be assessed to the extent possible at baseline (no later than 4 weeks after starting SABRIL) and at least every 3 months during therapy. Vision assessment is also required about 3 to 6 months after the discontinuation of SABRIL therapy.
- Once detected, vision loss due to SABRIL is not reversible. It is expected that, even with frequent monitoring, some patients will develop severe vision loss.
- Drug discontinuation should be considered, balancing benefit and risk, if visual loss is documented.
- It is possible that vision loss can worsen despite discontinuation of SABRIL.
- Because of the risk of visual loss, SABRIL should be withdrawn from patients with refractory complex partial seizures who fail to show substantial clinical benefit within 3 months of initiation and within 2-4 weeks of initiation for patients with infantile spasms, or sooner if treatment failure becomes obvious. Patient response to and continued need for SABRIL should be periodically reassessed.
- SABRIL should not be used in patients with, or at high risk of, other types of irreversible vision loss unless the benefits of treatment clearly outweigh the risks. The interaction of other types of irreversible vision damage with vision damage from SABRIL has not been well-characterized, but is likely adverse.
- SABRIL should not be used with other drugs associated with serious adverse ophthalmic effects such as retinopathy or glaucoma unless the benefits clearly outweigh the risks.
- The possibility that vision loss from SABRIL may be more common, more severe or have more severe functional consequences in infants and children than in adults cannot be excluded.
- The lowest dose and shortest exposure to SABRIL consistent with clinical objectives should be used.

Because of the risk of permanent vision loss, SABRIL is available only through a restricted program under a Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) called the SHARE Program [see *Warnings and Precautions (5.2)*]. Further information is available at [www.sabrill.net or 1-888-45-SHARE].

## 1 INDICATIONS AND USAGE

### 1.1 Refractory Complex Partial Seizures (CPS)

SABRIL is indicated as adjunctive therapy for adults and pediatric patients 10 years of age and older with refractory complex partial seizures who have inadequately responded to several alternative treatments and for whom the potential benefits outweigh the risk of vision loss [see *Warnings and Precautions (5.1)*]. SABRIL is not indicated as a first line agent for complex partial seizures.

### 1.2 Infantile Spasms (IS)

SABRIL is indicated as monotherapy for pediatric patients with infantile spasms 1 month to 2 years of age for whom the potential benefits outweigh the potential risk of vision loss [see *Warnings and Precautions (5.1)*].

## 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

### 2.1 Important Dosing Instructions

SABRIL is given orally with or without food. The SABRIL dosing regimen depends on the indication, age group, weight, and dosage

form (tablets or powder for oral solution). Patients with impaired renal function require dose adjustment [see *Dosage and Administration (2.4)*].

SABRIL tablets and powder for oral solution are bioequivalent. Either tablet or powder can be used for CPS. Powder for oral solution should be used for IS; tablets should not be used for IS because of difficulty in the administration of tablets to infants and young children.

SABRIL powder for oral solution should be mixed with water prior to administration.

If using SABRIL powder for oral solution, physicians should review and discuss the Medication Guide and instructions for mixing and giving SABRIL with the patient or caregiver(s). Physicians should confirm that patients or caregiver(s) understand how to mix SABRIL powder with water and administer the correct daily dose. Empty the entire contents of each 500 mg packet into a clean cup, and dissolve in 10 mL of cold or room temperature water per packet (see Table 2). Administer the resulting solution using the 10 mL oral syringe supplied with the medication. The concentration of the final solution is 50 mg/mL. Discard the resulting solution if it is not clear (or free of particles) and colorless. Each individual dose should be prepared and used immediately. Discard any unused portion of the solution after administering the correct dose.

Monitoring of SABRIL plasma concentrations to optimize therapy is not helpful.

If a decision is made to discontinue SABRIL, the dose should be gradually reduced [see *Warnings and Precautions (5.6)*].

## 2.2 Refractory Complex Partial Seizures

### Adults (Patients 17 Years of Age and Older)

Treatment should be initiated at 1000 mg/day (500 mg twice daily). Total daily dose may be increased in 500 mg increments at weekly intervals, depending on response. The recommended dose of SABRIL in adults is 3000 mg/day (1500 mg twice daily). A 6000 mg/day dose has not been shown to confer additional benefit compared to the 3000 mg/day dose and is associated with an increased incidence of adverse events.

In controlled clinical studies in adults with complex partial seizures, SABRIL was tapered by decreasing the daily dose 1000 mg/day on a weekly basis until discontinued [see *Warnings and Precautions (5.6)*].

### Pediatric (Patients 10 to 16 Years of Age)

Treatment is based on body weight as shown in Table 1. Treatment should be initiated at a total daily dose of 500 mg/day (250 mg twice daily) and may be increased weekly in 500 mg/day increments to a total maintenance dose of 2000 mg/day (1000 mg twice daily). Patients weighing more than 60 kg should be dosed according to adult recommendations.

**Table 1. Pediatric CPS Dosing Recommendations**

Body Weight [kg]	Total Daily* Starting Dose [mg/day]	Total Daily* Maintenance Dose <sup>†</sup> [mg/day]
25 to 60 <sup>††</sup>	500	2000

\*Administered in two divided doses.

<sup>†</sup>Maintenance dose is based on 3000 mg/day adult-equivalent dose

<sup>††</sup>Patients weighing more than 60 kg should be dosed according to adult recommendations

In a controlled study in pediatric patients with complex partial seizures, SABRIL was tapered by decreasing the daily dose by one third every week for three weeks [see *Warnings and Precautions (5.6)*].

## 2.3 Infantile Spasms

The initial daily dosing is 50 mg/kg/day given in two divided doses (25 mg/kg twice daily); subsequent dosing can be titrated by 25 mg/kg/day to 50 mg/kg/day increments every 3 days, up to a maximum of 150 mg/kg/day given in 2 divided doses (75 mg/kg twice daily) [see *Use in Specific Populations (8.4)*].

Table 2 below describes how many packets and how many milliliters (mL) of water will be needed to prepare each individual dose. The concentration after reconstitution is 50 mg/mL.

**Table 2. Number of SABRIL Packets and mL of Water Needed for Each Individual Dose**

Individual Dose [mg] [Given Twice Daily]	Total Number of SABRIL Packets	Total mL of Water Required for Dissolving
0 to 500	1 Packet	10 mL
501 to 1000	2 Packets	20 mL
1001 to 1500	3 Packets	30 mL

Table 3 provides the volume of the 50 mg/mL dosing solution that should be administered as individual doses in infants of various weights.

**Table 3. Infant Dosing Table**

Weight [kg]	Starting Dose 50 mg/kg/day	Maximum Dose 150 mg/kg/day
3	1.5 mL twice daily	4.5 mL twice daily
4	2 mL twice daily	6 mL twice daily
5	2.5 mL twice daily	7.5 mL twice daily
6	3 mL twice daily	9 mL twice daily
7	3.5 mL twice daily	10.5 mL twice daily
8	4 mL twice daily	12 mL twice daily
9	4.5 mL twice daily	13.5 mL twice daily
10	5 mL twice daily	15 mL twice daily
11	5.5 mL twice daily	16.5 mL twice daily
12	6 mL twice daily	18 mL twice daily
13	6.5 mL twice daily	19.5 mL twice daily
14	7 mL twice daily	21 mL twice daily
15	7.5 mL twice daily	22.5 mL twice daily
16	8 mL twice daily	24 mL twice daily

In a controlled clinical study in patients with infantile spasms, SABRIL was tapered by decreasing the daily dose at a rate of 25 mg/kg to 50 mg/kg every 3 to 4 days [see *Warnings and Precautions (5.6)*].

#### 2.4 Patients with Renal Impairment

SABRIL is primarily eliminated through the kidney.

##### Infants

Information about how to adjust the dose in infants with renal impairment is unavailable.

##### Adult and pediatric patients 10 years and older

- Mild renal impairment (CLcr >50 to 80 mL/min): dose should be decreased by 25%
- Moderate renal impairment (CLcr >30 to 50 mL/min): dose should be decreased by 50%
- Severe renal impairment (CLcr >10 to 30 mL/min): dose should be decreased by 75%.

CLcr in mL/min may be estimated from serum creatinine (mg/dL) using the following formulas:

- Patients 10 to <12 years old:  $CLcr \text{ (mL/min/1.73 m}^2\text{)} = (K \times Ht) / Scr$

height (Ht) in cm; serum creatinine (Scr) in mg/dL

K (proportionality constant): Female Child (<12 years): K=0.55;

Male Child (<12 years): K=0.70

- Adult and pediatric patients 12 years or older:  $CLcr \text{ (mL/min)} = [140 - \text{age (years)}] \times \text{weight (kg)} / [72 \times \text{serum creatinine (mg/dL)}] (\times 0.85 \text{ for female patients})$

The effect of dialysis on SABRIL clearance has not been adequately studied [see *Clinical Pharmacology (12.3)* and *Use in Specific Populations (8.6)*].

### 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Tablet: 500 mg: white, oval, film-coated, biconvex, scored on one side, and debossed with OV 111 on the other.

Powder for Oral Solution: 500 mg packets of a white to off-white granular powder.

#### 4 CONTRAINDICATIONS

None.

#### 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

##### 5.1 Vision Loss

Because of the risk of vision loss, and because, when it is effective, SABRIL provides an observable symptomatic benefit, patient response and continued need for treatment should be periodically assessed.

In patients with refractory complex partial seizures, SABRIL should be withdrawn if a substantial clinical benefit is not observed within 3 months of initiating treatment. If, in the clinical judgment of the prescriber, evidence of treatment failure becomes obvious earlier than 3 months, treatment should be discontinued at that time.

In patients with infantile spasms, SABRIL should be withdrawn if a substantial clinical benefit is not observed within 2 to 4 weeks. If, in the clinical judgment of the prescriber, evidence of treatment failure becomes obvious earlier than 2 to 4 weeks, treatment should be discontinued at that time [see *BOXED WARNING*].

##### Monitoring of Vision

Monitoring of vision by an ophthalmic professional with expertise in visual field interpretation and the ability to perform dilated indirect ophthalmoscopy of the retina is required, unless a patient is formally exempted from periodic ophthalmologic assessment as documented in the Support, Help And Resources for Epilepsy (SHARE) program [see *Warnings and Precautions (5.2)*]. Because vision testing in infants is difficult, vision loss may not be detected until it is severe. For patients receiving SABRIL who are not exempted, vision assessment is required at baseline (no later than 4 weeks after starting SABRIL) and at least every 3 months while on therapy and about 3-6 months after the discontinuation of therapy.

The diagnostic approach should be individualized for the patient and clinical situation. For all patients, attempts to monitor vision periodically and/or formal exemptions must be documented under the SHARE program.

In adults and cooperative pediatric patients, perimetry is recommended, preferably by automated threshold visual field testing. Additional testing may also include electrophysiology (e.g., electroretinography [ERG]), retinal imaging (e.g., optical coherence tomography [OCT]), and/or other methods appropriate for the patient, but this additional testing is not required. In patients exempted from vision testing, treatment may continue according to clinical judgment, with appropriate patient counseling and with documentation in the SHARE program of the exemption. Because of variability, results from ophthalmic monitoring must be interpreted with caution, and repeat assessment is recommended if results are abnormal or uninterpretable. Repeat assessment in the first few weeks of treatment is recommended to establish if, and to what degree, reproducible results can be obtained, and to guide selection of appropriate ongoing monitoring for the patient.

The onset and progression of vision loss from SABRIL is unpredictable, and it may occur or worsen precipitously between assessments. Once detected, vision loss due to SABRIL is not reversible. It is expected that even with frequent monitoring, some SABRIL patients will develop severe vision loss. Drug discontinuation should be considered, balancing benefit and risk, if visual loss is documented.

##### 5.2 SABRIL SHARE Program

SABRIL is available only through a restricted distribution program called the SHARE program, because of the risk of vision loss.

Notable requirements components of the SHARE Program include the following:

- Prescribers must be certified with the program by enrolling and reviewing educational materials and comply with the following:
  - Assess vision prior to initiating therapy and then every 3 months during therapy.
  - Remove patients from SABRIL therapy if the patients do not experience a meaningful reduction in seizures.
  - The prescriber may, with appropriate documentation and caregiver counseling, exempt certain patients from vision assessment, using the Ophthalmologic Assessment Form, if:
    - The patient is blind (subsequent Ophthalmologic Assessment Forms do not need to be submitted to the REMS coordinating center)

- The patient's general neurological and/or mental condition permanently precludes the need for visual assessment (subsequent Ophthalmologic Assessment Forms do not need to be submitted to the REMS coordinating center)
  - The patient's general neurological condition temporarily precludes the ability to assess visual function. The evaluation, however, may be performed at a later time as clinically appropriate.
  - The patient's medical condition prevents visual assessment being performed safely
  - For other reasons specified by the prescriber
- Patient/parent/legal guardian must understand the risks and benefits and sign a Patient-Prescriber Agreement.
  - Pharmacies that dispense SABRIL must be certified and agree to comply with the REMS requirements. Certified pharmacies must only dispense SABRIL to patients who are enrolled in the program.

### 5.3 Magnetic Resonance Imaging (MRI) Abnormalities in Infants

Abnormal MRI signal changes characterized by increased T2 signal and restricted diffusion in a symmetric pattern involving the thalamus, basal ganglia, brain stem, and cerebellum have been observed in some infants treated with vigabatrin for infantile spasms. In a retrospective epidemiologic study in infants with IS (N=205), the prevalence of these changes was 22% in vigabatrin treated patients versus 4% in patients treated with other therapies.

In the study above, in post marketing experience, and in published literature reports, these changes generally resolved with discontinuation of treatment. In a few patients, the lesion resolved despite continued use. It has been reported that some infants exhibited coincident motor abnormalities, but no causal relationship has been established and the potential for long-term clinical sequelae has not been adequately studied.

Neurotoxicity (brain histopathology and neurobehavioral abnormalities) was observed in rats exposed to vigabatrin during late gestation and the neonatal and juvenile periods of development, and brain histopathological changes were observed in dogs exposed to vigabatrin during the juvenile period of development. The relationship between these findings and the abnormal MRI findings in infants treated with vigabatrin for infantile spasms is unknown [see *Warnings and Precautions (5.4) and Use in Specific Populations (8.1)*].

The specific pattern of signal changes observed in IS patients was not observed in older pediatric and adult patients treated with vigabatrin for refractory CPS. In a blinded review of MRI images obtained in prospective clinical trials in patients with refractory CPS 3 years and older (N=656), no difference was observed in anatomic distribution or prevalence of MRI signal changes between vigabatrin treated and placebo treated patients.

For adults treated with SABRIL, routine MRI surveillance is unnecessary as there is no evidence that vigabatrin causes MRI changes in this population.

### 5.4 Neurotoxicity

Vacuolation, characterized by fluid accumulation and separation of the outer layers of myelin, has been observed in brain white matter tracts in adult and juvenile rats and adult mice, dogs, and possibly monkeys following administration of vigabatrin. This lesion, referred to as intramyelinic edema (IME), was seen in animals at doses within the human therapeutic range. A no-effect dose was not established in rodents or dogs. In the rat and dog, vacuolation was reversible following discontinuation of vigabatrin treatment, but, in the rat, pathologic changes consisting of swollen or degenerating axons, mineralization, and gliosis were seen in brain areas in which vacuolation had been previously observed. Vacuolation in adult animals was correlated with alterations in MRI and changes in visual and somatosensory evoked potentials (EP).

Administration of vigabatrin to rats during the neonatal and juvenile periods of development produced vacuolar changes in the brain gray matter (including the thalamus, midbrain, deep cerebellar nuclei, substantia nigra, hippocampus, and forebrain) which are considered distinct from the IME observed in vigabatrin treated adult animals. Decreased myelination and evidence of oligodendrocyte injury were additional findings in the brains of vigabatrin-treated rats. An increase in apoptosis was seen in some brain regions following vigabatrin exposure during the early postnatal period. Long-term neurobehavioral abnormalities (convulsions, neuromotor impairment, learning deficits) were also observed following vigabatrin treatment of young rats. Administration of vigabatrin to juvenile dogs produced vacuolar changes in the brain gray matter (including the septal nuclei, hippocampus, hypothalamus, thalamus, cerebellum, and globus pallidus). Neurobehavioral effects of vigabatrin were not assessed in the juvenile dog. These effects in young animals occurred at doses lower than those producing neurotoxicity in adult animals and were associated with plasma vigabatrin levels substantially lower than those achieved clinically in infants and children [see *Use in Specific Populations (8.1) and (8.4)*].

In a published study, vigabatrin (200, 400 mg/kg/day) induced apoptotic neurodegeneration in the brain of young rats when administered by intraperitoneal injection on postnatal days 5-7.

Administration of vigabatrin to female rats during pregnancy and lactation at doses below those used clinically resulted in hippocampal vacuolation and convulsions in the mature offspring.

Abnormal MRI signal changes characterized by increased T2 signal and restricted diffusion in a symmetric pattern involving the thalamus, basal ganglia, brain stem, and cerebellum have been observed in some infants treated for IS with vigabatrin. Studies of the effects of vigabatrin on MRI and EP in adult epilepsy patients have demonstrated no clear-cut abnormalities [see *Warnings and Precautions (5.3)*].

### 5.5 Suicidal Behavior and Ideation

Antiepileptic drugs (AEDs), including SABRIL, increase the risk of suicidal thoughts or behavior in patients taking these drugs for any indication. Patients treated with any AED for any indication should be monitored for the emergence or worsening of depression, suicidal thoughts or behavior, and/or any unusual changes in mood or behavior.

Pooled analyses of 199 placebo-controlled clinical trials (mono- and adjunctive therapy) of 11 different AEDs showed that patients randomized to one of the AEDs had approximately twice the risk (adjusted Relative Risk 1.8, 95% CI: 1.2, 2.7) of suicidal thinking or behavior compared to patients randomized to placebo. In these trials, which had a median treatment duration of 12 weeks, the estimated incidence rate of suicidal behavior or ideation among 27,863 AED treated patients was 0.43%, compared to 0.24% among 16,029 placebo treated patients, representing an increase of approximately one case of suicidal thinking or behavior for every 530 patients treated. There were four suicides in drug treated patients in the trials and none in placebo treated patients, but the number is too small to allow any conclusion about drug effect on suicide.

The increased risk of suicidal thoughts or behavior with AEDs was observed as early as one week after starting drug treatment with AEDs and persisted for the duration of treatment assessed. Because most trials included in the analysis did not extend beyond 24 weeks, the risk of suicidal thoughts or behavior beyond 24 weeks could not be assessed.

The risk of suicidal thoughts or behavior was generally consistent among drugs in the data analyzed. The finding of increased risk with AEDs of varying mechanisms of action and across a range of indications suggests that the risk applies to all AEDs used for any indication. The risk did not vary substantially by age (5-100 years) in the clinical trials analyzed. Table 4 shows absolute and relative risk by indication for all evaluated AEDs.

**Table 4. Risk by Indication for Antiepileptic Drugs in the Pooled Analysis**

Indication	Placebo Patients with Events per 1000 Patients	Drug Patients with Events per 1000 Patients	Relative Risk: Incidence of Drug Events in Drug Patients/Incidence in Placebo Patients	Risk Difference: Additional Drug Patients with Events per 1000 Patients
Epilepsy	1.0	3.4	3.5	2.4
Psychiatric	5.7	8.5	1.5	2.9
Other	1.0	1.8	1.9	0.9
Total	2.4	4.3	1.8	1.9

The relative risk for suicidal thoughts or behavior was higher in clinical trials for epilepsy than in clinical trials for psychiatric or other conditions, but the absolute risk differences were similar for the epilepsy and psychiatric indications.

Anyone considering prescribing SABRIL or any other AED must balance the risk of suicidal thoughts or behavior with the risk of untreated illness. Epilepsy and many other illnesses for which AEDs are prescribed are themselves associated with morbidity and mortality and an increased risk of suicidal thoughts and behavior. Should suicidal thoughts and behavior emerge during treatment, the prescriber needs to consider whether the emergence of these symptoms in any given patient may be related to the illness being treated.

Patients, their caregivers, and families should be informed that AEDs increase the risk of suicidal thoughts and behavior and should be advised of the need to be alert for the emergence or worsening of the signs and symptoms of depression, any unusual changes in mood or behavior, or the emergence of suicidal thoughts, behavior, or thoughts about self-harm. Behaviors of concern should be reported immediately to healthcare providers.

### 5.6 Withdrawal of Antiepileptic Drugs (AEDs)

As with all AEDs, SABRIL should be withdrawn gradually. Patients and caregivers should be told not to suddenly discontinue SABRIL therapy.

In controlled clinical studies in adults with complex partial seizures, SABRIL was tapered by decreasing the daily dose 1000 mg/day on a weekly basis until discontinued.

In a controlled study in pediatric patients with complex partial seizures, SABRIL was tapered by decreasing the daily dose by one third every week for three weeks.

In a controlled clinical study in patients with infantile spasms, SABRIL was tapered by decreasing the daily dose at a rate of 25-50 mg/kg every 3-4 days [see *Dosage and Administration (2.1)*].

### **5.7 Anemia**

In North American controlled trials in adults, 6% of patients (16/280) receiving SABRIL and 2% of patients (3/188) receiving placebo had adverse events of anemia and/or met criteria for potentially clinically important hematology changes involving hemoglobin, hematocrit, and/or RBC indices. Across U.S. controlled trials, there were mean decreases in hemoglobin of about 3% and 0% in SABRIL and placebo treated patients, respectively, and a mean decrease in hematocrit of about 1% in SABRIL treated patients compared to a mean gain of about 1% in patients treated with placebo.

In controlled and open label epilepsy trials in adults and pediatric patients, 3 SABRIL patients (0.06%, 3/4855) discontinued for anemia and 2 SABRIL patients experienced unexplained declines in hemoglobin to below 8 g/dL and/or hematocrit below 24%.

### **5.8 Somnolence and Fatigue**

SABRIL causes somnolence and fatigue. Patients should be advised not to drive a car or operate other complex machinery until they are familiar with the effects of SABRIL on their ability to perform such activities.

Pooled data from two SABRIL controlled trials in adults demonstrated that 24% (54/222) of SABRIL patients experienced somnolence compared to 10% (14/135) of placebo patients. In those same studies, 28% of SABRIL patients experienced fatigue compared to 15% (20/135) of placebo patients. Almost 1% of SABRIL patients discontinued from clinical trials for somnolence and almost 1% discontinued for fatigue.

Pooled data from three SABRIL controlled trials in pediatric patients demonstrated that 6% (10/165) of SABRIL patients experienced somnolence compared to 5% (5/104) of placebo patients. In those same studies, 10% (17/165) of SABRIL patients experienced fatigue compared to 7% (7/104) of placebo patients. No SABRIL patients discontinued from clinical trials due to somnolence or fatigue.

### **5.9 Peripheral Neuropathy**

SABRIL causes symptoms of peripheral neuropathy in adults. Pediatric clinical trials were not designed to assess symptoms of peripheral neuropathy, but observed incidence of symptoms based on pooled data from controlled pediatric studies appeared similar for pediatric patients on vigabatrin and placebo. In a pool of North American controlled and uncontrolled epilepsy studies, 4.2% (19/457) of SABRIL patients developed signs and/or symptoms of peripheral neuropathy. In the subset of North American placebo-controlled epilepsy trials, 1.4% (4/280) of SABRIL treated patients and no (0/188) placebo patients developed signs and/or symptoms of peripheral neuropathy. Initial manifestations of peripheral neuropathy in these trials included, in some combination, symptoms of numbness or tingling in the toes or feet, signs of reduced distal lower limb vibration or position sensation, or progressive loss of reflexes, starting at the ankles. Clinical studies in the development program were not designed to investigate peripheral neuropathy systematically and did not include nerve conduction studies, quantitative sensory testing, or skin or nerve biopsy. There is insufficient evidence to determine if development of these signs and symptoms were related to duration of SABRIL treatment, cumulative dose, or if the findings of peripheral neuropathy were completely reversible upon discontinuation of SABRIL.

### **5.10 Weight Gain**

SABRIL causes weight gain in adult and pediatric patients.

Data pooled from randomized controlled trials in adults found that 17% (77/443) of SABRIL patients versus 8% (22/275) of placebo patients gained  $\geq 7\%$  of baseline body weight. In these same trials, the mean weight change among SABRIL patients was 3.5 kg compared to 1.6 kg for placebo patients.

Data pooled from randomized controlled trials in pediatric patients with refractory complex partial seizures found that 47% (77/163) of SABRIL patients versus 19% (19/102) of placebo patients gained  $\geq 7\%$  of baseline body weight.

In all epilepsy trials, 0.6% (31/4855) of SABRIL patients discontinued for weight gain. The long term effects of SABRIL related weight gain are not known. Weight gain was not related to the occurrence of edema.

### **5.11 Edema**

SABRIL causes edema in adults. Pediatric clinical trials were not designed to assess edema, but observed incidence of edema based pooled data from controlled pediatric studies appeared similar for pediatric patients on vigabatrin and placebo.

Pooled data from controlled trials demonstrated increased risk among SABRIL patients compared to placebo patients for peripheral edema (SABRIL 2%, placebo 1%), and edema (SABRIL 1%, placebo 0%). In these studies, one SABRIL and no placebo patients discontinued for an edema related AE. In adults, there was no apparent association between edema and cardiovascular adverse events such as hypertension or congestive heart failure. Edema was not associated with laboratory changes suggestive of deterioration in renal or hepatic function.

## 6 ADVERSE REACTIONS

The following serious and otherwise important adverse reactions are described elsewhere in labeling:

- Vision Loss [see **BOXED WARNING** and *Warnings and Precautions (5.1)*]
- Magnetic Resonance Imaging (MRI) Abnormalities in Infants [see *Warnings and Precautions (5.3)*]
- Neurotoxicity [see *Warnings and Precautions (5.4)*]
- Suicidal Behavior and Ideation [see *Warnings and Precautions (5.5)*]
- Withdrawal of Antiepileptic Drugs (AEDs) [see *Warnings and Precautions (5.6)*]
- Anemia [see *Warnings and Precautions (5.7)*]
- Somnolence and Fatigue [see *Warnings and Precautions (5.8)*]
- Peripheral Neuropathy [see *Warnings and Precautions (5.9)*]
- Weight Gain [see *Warnings and Precautions (5.10)*]
- Edema [see *Warnings and Precautions (5.11)*]

### 6.1 Clinical Trial Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

In U.S. and primary non-U.S. clinical studies of 4,079 SABRIL treated patients, the most common ( $\geq 5\%$ ) adverse reactions associated with the use of SABRIL in combination with other AEDs were headache, somnolence, fatigue, dizziness, convulsion, nasopharyngitis, weight gain, upper respiratory tract infection, visual field defect, depression, tremor, nystagmus, nausea, diarrhea, memory impairment, insomnia, irritability, abnormal coordination, blurred vision, diplopia, vomiting, influenza, pyrexia, and rash.

The adverse reactions most commonly associated with SABRIL treatment discontinuation in  $\geq 1\%$  of patients were convulsion and depression.

In patients with infantile spasms, the adverse reactions most commonly associated with SABRIL treatment discontinuation in  $\geq 1\%$  of patients were infections, status epilepticus, developmental coordination disorder, dystonia, hypotonia, hypertonia, weight gain, and insomnia.

#### Refractory Complex Partial Seizures

##### *Adults*

Table 5 lists the adverse reactions that occurred in  $\geq 2\%$  and more than one patient per SABRIL treated group and that occurred more frequently than in placebo patients from 2 U.S. add-on clinical studies of refractory CPS in adults.

**Table 5. Adverse Reactions in Pooled, Add-On Trials in Adults with Refractory Complex Partial Seizures**

Body System Adverse Reaction	SABRIL dosage (mg/day)		Placebo [N=135] %
	3000 [N=134] %	6000 [N=43] %	
<b>Ear Disorders</b>			
Tinnitus	2	0	1
Vertigo	2	5	1
<b>Eye Disorders</b>			
Blurred vision	13	16	5
Diplopia	7	16	3

**Table 5. Adverse Reactions in Pooled, Add-On Trials in Adults with Refractory Complex Partial Seizures**

Body System	SABRIL dosage (mg/day)		
	3000 [N=134]	6000 [N=43]	Placebo [N=135]
Adverse Reaction	%	%	%
Asthenopia	2	2	0
Eye pain	0	5	0
<b>Gastrointestinal Disorders</b>			
Diarrhea	10	16	7
Nausea	10	2	8
Vomiting	7	9	6
Constipation	8	5	3
Upper abdominal pain	5	5	1
Dyspepsia	4	5	3
Stomach discomfort	4	2	1
Abdominal pain	3	2	1
Toothache	2	5	2
Abdominal distension	2	0	1
<b>General Disorders</b>			
Fatigue	23	40	16
Gait disturbance	6	12	7
Asthenia	5	7	1
Oedema peripheral	5	7	1
Fever	4	7	3
Chest pain	1	5	1
Thirst	2	0	0
Malaise	0	5	0
<b>Infections</b>			
Nasopharyngitis	14	9	10
Upper respiratory tract infection	7	9	6
Influenza	5	7	4
Urinary tract infection	4	5	0
Bronchitis	0	5	1
<b>Injury</b>			
Contusion	3	5	2
Joint sprain	1	2	1
Muscle strain	1	2	1
Wound secretion	0	2	0
<b>Metabolism and Nutrition Disorders</b>			
Increased appetite	1	5	1
Weight gain	6	14	3
<b>Musculoskeletal Disorders</b>			
Arthralgia	10	5	3
Back pain	4	7	2
Pain in extremity	6	2	4
Myalgia	3	5	1
Muscle twitching	1	9	1
Muscle spasms	3	0	1
<b>Nervous System Disorders</b>			
Headache	33	26	31
Somnolence	22	26	13
Dizziness	24	26	17
Nystagmus	13	19	9
Tremor	15	16	8
Memory impairment	7	16	3
Abnormal coordination	7	16	2

**Table 5. Adverse Reactions in Pooled, Add-On Trials in Adults with Refractory Complex Partial Seizures**

Body System Adverse Reaction	SABRIL dosage (mg/day)		
	3000 [N=134] %	6000 [N=43] %	Placebo [N=135] %
Disturbance in attention	9	0	1
Sensory disturbance	4	7	2
Hyporeflexia	4	5	1
Paraesthesia	7	2	1
Lethargy	4	7	2
Hyperreflexia	4	2	3
Hypoaesthesia	4	5	1
Sedation	4	0	0
Status epilepticus	2	5	0
Dysarthria	2	2	1
Postictal state	2	0	1
Sensory loss	0	5	0
<b>Psychiatric Disorders</b>			
Irritability	7	23	7
Depression	6	14	3
Confusional state	4	14	1
Anxiety	4	0	3
Depressed mood	5	0	1
Abnormal thinking	3	7	0
Abnormal behaviour	3	5	1
Expressive language disorder	1	7	1
Nervousness	2	5	2
Abnormal dreams	1	5	1
<b>Reproductive System</b>			
Dysmenorrhoea	9	5	3
Erectile dysfunction	0	5	0
<b>Respiratory and Thoracic Disorders</b>			
Pharyngolaryngeal pain	7	14	5
Cough	2	14	7
Pulmonary congestion	0	5	1
Sinus headache	6	2	1
<b>Skin and Subcutaneous Tissue Disorders</b>			
Rash	4	5	4

*Pediatrics 10 to 16 years of age*

Table 6 lists adverse reactions from controlled clinical studies of pediatric patients receiving SABRIL or placebo as add-on therapy for refractory complex partial seizures. Adverse reactions that are listed occurred in at least 2% of SABRIL treated patients and more frequently than placebo. The median SABRIL dose was 49.4 mg/kg, (range of 8.0 – 105.9 mg/kg).

**Table 6. Adverse Reactions in Pooled, Add-On Trials in Pediatric Patients 10 to 16 Years of Age with Refractory Complex Partial Seizures**

<b>Body System</b> Adverse Reaction	All SABRIL [N=109] %	Placebo [N=46] %
<b>Eye Disorders</b>		
Diplopia	5	0
Blurred vision	3	0
<b>Gastrointestinal Disorders</b>		
Diarrhoea	6	2
Upper abdominal pain	3	0
Constipation	3	2
<b>General Disorders</b>		
Fatigue	9	4
<b>Infections and Infestations</b>		
Upper respiratory tract infection	10	4
Influenza	6	2
Otitis media	6	2
<b>Investigations</b>		
Weight gain	17	2
<b>Nervous System Disorders</b>		
Somnolence	6	2
Tremor	6	0
Nystagmus	5	2
Psychomotor hyperactivity	4	2
<b>Psychiatric Disorders</b>		
Abnormal behavior	6	2
Aggression	5	0
Disorientation	4	0
<b>Reproduction and Breast Disorders</b>		
Dysmenorrhea	3	0
<b>Skin and Subcutaneous Tissue Disorders</b>		
Acne	3	0

#### Infantile Spasms

In a randomized, placebo-controlled IS study with a 5 day double-blind treatment phase (n=40), the adverse reactions that occurred in >5% of patients receiving SABRIL and that occurred more frequently than in placebo patients were somnolence (SABRIL 45%, placebo 30%), bronchitis (SABRIL 30%, placebo 15%), ear infection (SABRIL 10%, placebo 5%), and acute otitis media (SABRIL 10%, placebo 0%).

In a dose response study of low-dose (18-36 mg/kg/day) versus high-dose (100-148 mg/kg/day) SABRIL, no clear correlation between dose and incidence of adverse reactions was observed. The adverse reactions (≥5% in either dose group) are summarized in Table 7.

**Table 7. Adverse Reactions in a Placebo-Controlled Trial in Patients with Infantile Spasms**

<b>Body System</b> Adverse Reaction	SABRIL Low Dose [N=114] %	SABRIL High Dose [N=108] %
<b>Eye Disorders (other than field or acuity changes)</b>		
Strabismus	5	5
Conjunctivitis	5	2
<b>Gastrointestinal Disorders</b>		
Vomiting	14	20
Constipation	14	12
Diarrhea	13	12

**Table 7. Adverse Reactions in a Placebo-Controlled Trial in Patients with Infantile Spasms**

<b>General Disorders</b>		
Fever	29	19
<b>Infections</b>		
Upper respiratory tract infection	51	46
Otitis media	44	30
Viral infection	20	19
Pneumonia	13	11
Candidiasis	8	3
Ear infection	7	14
Gastroenteritis viral	6	5
Sinusitis	5	9
Urinary tract infection	5	6
Influenza	5	3
Croup infectious	5	1
<b>Metabolism &amp; Nutrition Disorders</b>		
Decreased appetite	9	7
<b>Nervous System Disorders</b>		
Sedation	19	17
Somnolence	17	19
Status epilepticus	6	4
Lethargy	5	7
Convulsion	4	7
Hypotonia	4	6
<b>Psychiatric Disorders</b>		
Irritability	16	23
Insomnia	10	12
<b>Respiratory Disorders</b>		
Nasal congestion	13	4
Cough	3	8
<b>Skin and Subcutaneous Tissue Disorders</b>		
Rash	8	11

## 6.2 Post Marketing Experience

The following adverse reactions have been reported during post approval use of SABRIL worldwide. All adverse reactions that are not listed above as adverse reactions reported in clinical trials, that are not relatively common in the population and are not too vague to be useful are listed in this section. These reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size; therefore, it is not possible to estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure. Adverse reactions are categorized by system organ class.

### Birth Defects

Congenital cardiac defects, congenital external ear anomaly, congenital hemangioma, congenital hydronephrosis, congenital male genital malformation, congenital oral malformation, congenital vesicoureteric reflux, dentofacial anomaly, dysmorphism, fetal anticonvulsant syndrome, hamartomas, hip dysplasia, limb malformation, limb reduction defect, low set ears, renal aplasia, retinitis pigmentosa, supernumerary nipple, talipes

Ear Disorders: Deafness

Endocrine Disorders: Delayed puberty

Gastrointestinal Disorders: Gastrointestinal hemorrhage, esophagitis

General Disorders: Developmental delay, facial edema, malignant hyperthermia, multi-organ failure

Hepatobiliary Disorders: Cholestasis

Nervous System Disorders: Dystonia, encephalopathy, hypertonia, hypotonia, muscle spasticity, myoclonus, optic neuritis, dyskinesia

Psychiatric Disorders: Acute psychosis, apathy, delirium, hypomania, neonatal agitation, psychotic disorder

Respiratory Disorders: Laryngeal edema, pulmonary embolism, respiratory failure, stridor

Skin and Subcutaneous Tissue Disorders: Angioedema, maculo-papular rash, pruritus, Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN)

## 7 DRUG INTERACTIONS

### 7.1 Antiepileptic Drugs

#### Phenytoin

Although phenytoin dose adjustments are not routinely required, dose adjustment of phenytoin should be considered if clinically indicated, since SABRIL may cause a moderate reduction in total phenytoin plasma levels [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

#### Clonazepam

SABRIL may moderately increase the  $C_{max}$  of clonazepam resulting in an increase of clonazepam-associated adverse reactions [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

#### Other AEDs

There are no clinically significant pharmacokinetic interactions between SABRIL and either phenobarbital or sodium valproate. Based on population pharmacokinetics, carbamazepine, clonazepam, primidone, and sodium valproate appear to have no effect on plasma concentrations of vigabatrin [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

### 7.2 Oral Contraceptives

SABRIL is unlikely to affect the efficacy of steroid oral contraceptives [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

### 7.3 Drug-Laboratory Test Interactions

SABRIL decreases alanine transaminase (ALT) and aspartate transaminase (AST) plasma activity in up to 90% of patients. In some patients, these enzymes become undetectable. The suppression of ALT and AST activity by SABRIL may preclude the use of these markers, especially ALT, to detect early hepatic injury.

SABRIL may increase the amount of amino acids in the urine, possibly leading to a false positive test for certain rare genetic metabolic diseases (e.g., alpha aminoacidic aciduria).

## 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

### 8.1 Pregnancy

Pregnancy Category C.

Vigabatrin produced developmental toxicity, including teratogenic and neurohistopathological effects, when administered to pregnant animals at clinically relevant doses. In addition, developmental neurotoxicity was observed in rats treated with vigabatrin during a period of postnatal development corresponding to the third trimester of human pregnancy. There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. SABRIL should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

Administration of vigabatrin (oral doses of 50 to 200 mg/kg) to pregnant rabbits throughout the period of organogenesis was associated with an increased incidence of malformations (cleft palate) and embryo-fetal death; these findings were observed in two separate studies. The no-effect dose for teratogenicity and embryoletality in rabbits (100 mg/kg) is approximately 1/2 the maximum recommended human dose (MRHD) of 3 g/day on a body surface area ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) basis. In rats, oral administration of vigabatrin (50, 100, or 150 mg/kg) throughout organogenesis resulted in decreased fetal body weights and increased incidences of fetal anatomic variations. The no-effect dose for embryo-fetal toxicity in rats (50 mg/kg) is approximately 1/5 the MRHD on a  $\text{mg}/\text{m}^2$  basis. Oral administration of vigabatrin (50, 100, 150 mg/kg) to rats from the latter part of pregnancy through weaning produced long-term neurohistopathological (hippocampal vacuolation) and neurobehavioral (convulsions) abnormalities in the offspring. A no-effect dose for developmental neurotoxicity in rats was not established; the low-effect dose (50 mg/kg) is approximately 1/5 the MRHD on a  $\text{mg}/\text{m}^2$  basis.

In a published study, vigabatrin (300 or 450 mg/kg) was administered by intraperitoneal injection to a mutant mouse strain on a single day during organogenesis (day 7, 8, 9, 10, 11, or 12). An increase in malformations (including cleft palate) was observed at both doses.

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 vacuolation, decreased myelination, and retinal dysplasia) abnormalities in treated animals. The early postnatal period in rats is generally thought to correspond to late pregnancy in humans in terms of brain development. The no-effect dose for developmental neurotoxicity in juvenile rats (5 mg/kg) was associated with plasma vigabatrin exposures (AUC) less than 1/30 of those measured in pediatric patients receiving an oral dose of 50 mg/kg.

#### Pregnancy Registry

To provide information regarding the effects of *in utero* exposure to SABRIL, physicians are advised to recommend that pregnant patients taking SABRIL enroll in the North American Antiepileptic Drug (NAAED) Pregnancy Registry. This can be done by calling the toll free number 1-888-233-2334, and must be done by patients themselves. Information on the registry can also be found at the website <http://www.aedpregnancyregistry.org/>.

### **8.3 Nursing Mothers**

Vigabatrin is excreted in human milk. Because of the potential for serious adverse reactions from vigabatrin in nursing infants a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother [*see Warnings and Precautions (5.3) and (5.4)*].

### **8.4 Pediatric Use**

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 [*see Clinical Studies (14.1)*]. The dosing recommendation in this population varies according to age group and is weight based [*see Dosage and Administration (2.2)*]. Adverse reactions in this pediatric population are similar to those observed in the adult population [*see Adverse Reactions, (6.1)*].

The safety and effectiveness of SABRIL have not been established in pediatric patients under 10 years of age with refractory complex partial seizures.

The safety and effectiveness of SABRIL as monotherapy for pediatric patients with infantile spasms (1 month to 2 years of age) have been established [*see Dosage and Administration (2.3) and Clinical Studies (14.2)*].

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 [*see Clinical Studies (14.2)*].

Abnormal MRI signal changes were observed in infants [*see Warnings and Precautions (5.3) and (5.4)*].

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 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 [*see Warnings and Precautions (5.4)*].

### **8.5 Geriatric Use**

Clinical studies of vigabatrin did not include sufficient numbers of patients aged 65 and over to determine whether they responded differently from younger patients.

Vigabatrin is known to be substantially excreted by the kidney, and the risk of toxic reactions to this drug may be greater in patients with impaired renal function. Because elderly patients are more likely to have decreased renal function, care should be taken in dose selection, and it may be useful to monitor renal function.

Oral administration of a single dose of 1.5 g of vigabatrin to elderly ( $\geq 65$  years) patients with reduced creatinine clearance ( $< 50$

mL/min) was associated with moderate to severe sedation and confusion in 4 of 5 patients, lasting up to 5 days. The renal clearance of vigabatrin was 36% lower in healthy elderly subjects ( $\geq 65$  years) than in young healthy males. Adjustment of dose or frequency of administration should be considered. Such patients may respond to a lower maintenance dose [see *Dosage and Administration (2.4), Clinical Pharmacology (12.3)*].

Other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients.

## 8.6 Renal Impairment

Dose adjustment, including initiating treatment with a lower dose, is necessary in pediatric patients 10 years of age and older and adults with mild (creatinine clearance  $>50$  to  $80$  mL/min), moderate (creatinine clearance  $>30$  to  $50$  mL/min) and severe (creatinine clearance  $>10$  to  $30$  mL/min) renal impairment [see *Dosage and Administration (2.4), Clinical Pharmacology (12.3)*].

## 9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE

### 9.1 Controlled Substance

Vigabatrin is not a controlled substance.

### 9.2 Abuse

Vigabatrin did not produce adverse events or overt behaviors associated with abuse when administered to humans or animals. It is not possible to predict the extent to which a CNS active drug will be misused, diverted, and/or abused once marketed. Consequently, physicians should carefully evaluate patients for history of drug abuse and follow such patients closely, observing them for signs of misuse or abuse of vigabatrin (e.g., incrementation of dose, drug-seeking behavior).

### 9.3 Dependence

Following chronic administration of vigabatrin to animals, there were no apparent withdrawal signs upon drug discontinuation. However, as with all AEDs, vigabatrin should be withdrawn gradually to minimize increased seizure frequency [see *Warnings and Precautions (5.6)*].

## 10 OVERDOSAGE

### 10.1 Signs, Symptoms, and Laboratory Findings of Overdosage

Confirmed and/or suspected vigabatrin overdoses have been reported during clinical trials and in post marketing surveillance. No vigabatrin overdoses resulted in death. When reported, the vigabatrin dose ingested ranged from  $3$  g to  $90$  g, but most were between  $7.5$  g and  $30$  g. Nearly half the cases involved multiple drug ingestions including carbamazepine, barbiturates, benzodiazepines, lamotrigine, valproic acid, acetaminophen, and/or chlorpheniramine.

Coma, unconsciousness, and/or drowsiness were described in the majority of cases of vigabatrin overdose. Other less commonly reported symptoms included vertigo, psychosis, apnea or respiratory depression, bradycardia, agitation, irritability, confusion, headache, hypotension, abnormal behavior, increased seizure activity, status epilepticus, and speech disorder. These symptoms resolved with supportive care.

### 10.2 Management of Overdosage

There is no specific antidote for SABRIL overdose. Standard measures to remove unabsorbed drug should be used, including elimination by emesis or gastric lavage. Supportive measures should be employed, including monitoring of vital signs and observation of the clinical status of the patient.

In an *in vitro* study, activated charcoal did not significantly adsorb vigabatrin.

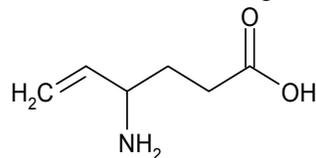
The effectiveness of hemodialysis in the treatment of SABRIL overdose is unknown. In isolated case reports in renal failure patients receiving therapeutic doses of vigabatrin, hemodialysis reduced vigabatrin plasma concentrations by  $40\%$  to  $60\%$ .

## 11 DESCRIPTION

SABRIL (vigabatrin) is an oral antiepileptic drug and is available as white film-coated  $500$  mg tablets and as a white to off-white granular powder for oral solution in packets of  $500$  mg.

The chemical name of vigabatrin, a racemate consisting of two enantiomers, is ( $\pm$ ) 4-amino-5-hexenoic acid. The molecular

formula is C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub> and the molecular weight is 129.16. It has the following structural formula:



Vigabatrin is a white to off-white powder which is freely soluble in water, slightly soluble in methyl alcohol, very slightly soluble in ethyl alcohol and chloroform, and insoluble in toluene and hexane. The pH of a 1% aqueous solution is about 6.9. The n-octanol/water partition coefficient of vigabatrin is about 0.011 ( $\log P = -1.96$ ) at physiologic pH. Vigabatrin melts with decomposition in a 3-degree range within the temperature interval of 171°C to 176°C. The dissociation constants ( $pK_a$ ) of vigabatrin are 4 and 9.7 at room temperature (25°C).

Each SABRIL tablet contains 500 mg of vigabatrin. The inactive ingredients are hydroxypropyl methylcellulose, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, polyethylene glycols, povidone, sodium starch glycolate, and titanium dioxide.

SABRIL powder for oral solution is available as white to off-white granular powder for oral administration. Each packet contains 500 mg of vigabatrin. The inactive ingredient is povidone.

## 12 CLINICAL PHARMACOLOGY

### 12.1 Mechanism of Action

The precise mechanism of vigabatrin's anti-seizure effect is unknown, but it is believed to be the result of its action as an irreversible inhibitor of  $\gamma$ -aminobutyric acid transaminase (GABA-T), the enzyme responsible for the metabolism of the inhibitory neurotransmitter GABA. This action results in increased levels of GABA in the central nervous system.

No direct correlation between plasma concentration and efficacy has been established. The duration of drug effect is presumed to be dependent on the rate of enzyme re-synthesis rather than on the rate of elimination of the drug from the systemic circulation.

### 12.2 Pharmacodynamics

#### Effects on Electrocardiogram

There is no indication of a QT/QTc prolonging effect of SABRIL in single doses up to 6.0 g. In a randomized, placebo-controlled, crossover study, 58 healthy subjects were administered a single oral dose of SABRIL (3 g and 6 g) and placebo. Peak concentrations for 6.0 g SABRIL were approximately 2-fold higher than the peak concentrations following the 3.0 g single oral dose.

### 12.3 Pharmacokinetics

Vigabatrin displayed linear pharmacokinetics after administration of single doses ranging from 0.5 g to 4 g, and after administration of repeated doses of 0.5 g and 2.0 g twice daily. Bioequivalence has been established between the oral solution and tablet formulations. The following PK information ( $T_{max}$ , half-life, and clearance) of vigabatrin was obtained from stand-alone PK studies and population PK analyses.

#### Absorption

Following oral administration, vigabatrin is essentially completely absorbed. The time to maximum concentration ( $T_{max}$ ) is approximately 1 hour for children (10 years – 16 years) and adults, and approximately 2.5 hours for infants (5 months – 2 years). There was little accumulation with multiple dosing in adult and pediatric patients. A food effect study involving administration of vigabatrin to healthy volunteers under fasting and fed conditions indicated that the  $C_{max}$  was decreased by 33%,  $T_{max}$  was increased to 2 hours, and AUC was unchanged under fed conditions.

#### Distribution

Vigabatrin does not bind to plasma proteins. Vigabatrin is widely distributed throughout the body; mean steady-state volume of distribution is 1.1 L/kg (CV = 20%).

#### Metabolism and Elimination

Vigabatrin is not significantly metabolized; it is eliminated primarily through renal excretion. The terminal half-life of vigabatrin is about 5.7 hours for infants (5 months – 2 years), 9.5 hours for children (10 years – 16 years), and 10.5 hours for adults. Following administration of [<sup>14</sup>C]-vigabatrin to healthy male volunteers, about 95% of total radioactivity was recovered in the urine over 72 hours with the parent drug representing about 80% of this. Vigabatrin induces CYP2C9, but does not induce other hepatic cytochrome P450 enzyme systems.

## Specific Populations

### *Geriatric*

The renal clearance of vigabatrin in healthy elderly patients ( $\geq 65$  years of age) was 36% less than those in healthy younger patients. This finding is confirmed by an analysis of data from a controlled clinical trial [see *Use in Specific Populations (8.5)*].

### *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.

### *Gender*

No gender differences were observed for the pharmacokinetic parameters of vigabatrin in patients.

### *Race*

No specific study was conducted to investigate the effects of race on vigabatrin pharmacokinetics. A cross study comparison between 23 Caucasian and 7 Japanese patients who received 1, 2, and 4 g of vigabatrin indicated that the AUC,  $C_{max}$ , and half-life were similar for the two populations. However, the mean renal clearance of Caucasians (5.2 L/hr) was about 25% higher than the Japanese (4.0 L/hr). Inter-subject variability in renal clearance was 20% in Caucasians and was 30% in Japanese.

### *Renal Impairment*

Mean AUC increased by 30% and the terminal half-life increased by 55% (8.1 hr vs 12.5 hr) in adult patients with mild renal impairment (CLcr from  $>50$  to 80 mL/min) in comparison to normal subjects.

Mean AUC increased by two-fold and the terminal half-life increased by two-fold in adult patients with moderate renal impairment (CLcr from  $>30$  to 50 mL/min) in comparison to normal subjects.

Mean AUC increased by 4.5-fold and the terminal half-life increased by 3.5-fold in adult patients with severe renal impairment (CLcr from  $>10$  to 30 mL/min) in comparison to normal subjects.

### *Adult patients with renal impairment*

Dosage adjustment, including starting at a lower dose, is recommended for adult patients with any degree of renal impairment [see *Use in Specific Populations (8.6)* and *Dosage and Administration (2.4)*].

### *Infants with renal impairment*

Information about how to adjust the dose in infants with renal impairment is unavailable.

### *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 [see *Use in Specific Populations (8.6)* and *Dosage and Administration (2.4)*].

### *Hepatic Impairment*

Vigabatrin is not significantly metabolized. The pharmacokinetics of vigabatrin in patients with impaired liver function has not been studied.

## Drug Interactions

### *Phenytoin*

A 16% to 20% average reduction in total phenytoin plasma levels was reported in adult controlled clinical studies. *In vitro* drug metabolism studies indicate that decreased phenytoin concentrations upon addition of vigabatrin therapy are likely to be the result of induction of cytochrome P450 2C enzymes in some patients. Although phenytoin dose adjustments are not routinely required, dose adjustment of phenytoin should be considered if clinically indicated [see *Drug Interactions (7.1)*].

### *Clonazepam*

In a study of 12 healthy adult volunteers, clonazepam (0.5 mg) co-administration had no effect on SABRIL (1.5 g twice daily) concentrations. SABRIL increases the mean  $C_{max}$  of clonazepam by 30% and decreases the mean  $T_{max}$  by 45% [see *Drug Interactions (7.1)*].

### *Other AEDs*

When co-administered with vigabatrin, phenobarbital concentration (from phenobarbital or primidone) was reduced by an average of 8% to 16%, and sodium valproate plasma concentrations were reduced by an average of 8%. These reductions did not appear to be clinically relevant. Based on population pharmacokinetics, carbamazepine, clorazepate, primidone, and sodium valproate appear to have no effect on plasma concentrations of vigabatrin [see *Drug Interactions (7.1)*].

#### *Alcohol*

Co-administration of ethanol (0.6 g/kg) with vigabatrin (1.5 g twice daily) indicated that neither drug influences the pharmacokinetics of the other.

#### *Oral Contraceptives*

In a double-blind, placebo-controlled study using a combination oral contraceptive containing 30 mcg ethinyl estradiol and 150 mcg levonorgestrel, vigabatrin (3 g/day) did not interfere significantly with the cytochrome P450 isoenzyme (CYP3A)-mediated metabolism of the contraceptive tested. Based on this study, vigabatrin is unlikely to affect the efficacy of steroid oral contraceptives. Additionally, no significant difference in pharmacokinetic parameters (elimination half-life, AUC, C<sub>max</sub>, apparent oral clearance, time to peak, and apparent volume of distribution) of vigabatrin were found after treatment with ethinyl estradiol and levonorgestrel [see *Drug Interactions (7.2)*].

## 13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

### 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Vigabatrin showed no carcinogenic potential in mouse or rat when given in the diet at doses up to 150 mg/kg/day for 18 months (mouse) or at doses up to 150 mg/kg/day for 2 years (rat). These doses are less than the maximum recommended human dose (MRHD) for infantile spasms (150 mg/kg/day) and for refractory complex partial seizures (3 g/day) on a mg/m<sup>2</sup> basis.

Vigabatrin was negative in *in vitro* (Ames, CHO/HGPRT mammalian cell forward gene mutation, chromosomal aberration in rat lymphocytes) and in *in vivo* (mouse bone marrow micronucleus) assays.

No adverse effects on male or female fertility were observed in rats at oral doses up to 150 mg/kg/day (approximately 1/2 the MRHD of 3 g/day (on a mg/m<sup>2</sup> basis) for adults treated with refractory complex partial seizures.

## 14 CLINICAL STUDIES

### 14.1 Complex Partial Seizures

#### Adults

The effectiveness of SABRIL as adjunctive therapy in adult patients was established in two U.S. multicenter, double-blind, placebo-controlled, parallel-group clinical studies. A total of 357 adults (age 18 to 60 years) with complex partial seizures, with or without secondary generalization were enrolled (Studies 1 and 2). Patients were required to be on an adequate and stable dose of an anticonvulsant, and have a history of failure on an adequate regimen of carbamazepine or phenytoin. Patients had a history of about 8 seizures per month (median) for about 20 years (median) prior to entrance into the study. These studies were not capable by design of demonstrating direct superiority of SABRIL over any other anticonvulsant added to a regimen to which the patient had not adequately responded. Further, in these studies patients had previously been treated with a limited range of anticonvulsants.

The primary measure of efficacy was the patient's reduction in mean monthly frequency of complex partial seizures plus partial seizures secondarily generalized at end of study compared to baseline.

#### *Study 1*

Study 1 (N=174) was a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study consisting of an 8-week baseline period followed by an 18-week treatment period. Patients were randomized to receive placebo or 1, 3, or 6 g/day vigabatrin administered twice daily. During the first 6 weeks following randomization, the dose was titrated upward beginning with 1 g/day and increasing by 0.5 g/day on days 1 and 5 of each subsequent week in the 3 g/day and 6 g/day groups, until the assigned dose was reached.

Results for the primary measure of effectiveness, reduction in monthly frequency of complex partial seizures, are shown in Table 8. The 3 g/day and 6 g/day dose groups were statistically significantly superior to placebo, but the 6 g/day dose was not superior to the 3 g/day dose.

**Table 8. Median Monthly Frequency of Complex Partial Seizures<sup>+</sup>**

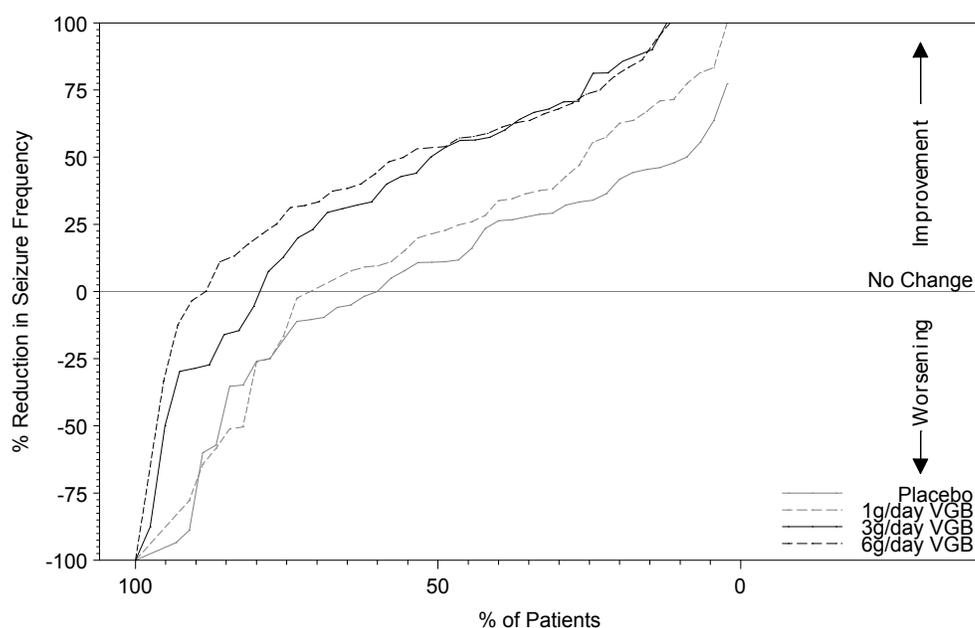
	N	Baseline	Endstudy
Placebo	45	9.0	8.8
1 g/day SABRIL	45	8.5	7.7
3 g/day SABRIL	41	8.5	3.7*
6 g/day SABRIL	43	8.5	4.5*

\*p<0.05 compared to placebo

+Including one patient with simple partial seizures with secondary generalization only

Figure 1 presents the percentage of patients (X-axis) with a percent reduction in seizure frequency (responder rate) from baseline to the maintenance phase at least as great as that represented on the Y-axis. A positive value on the Y-axis indicates an improvement from baseline (i.e., a decrease in complex partial seizure frequency), while a negative value indicates a worsening from baseline (i.e., an increase in complex partial seizure frequency). Thus, in a display of this type, a curve for an effective treatment is shifted to the left of the curve for placebo. The proportion of patients achieving any particular level of reduction in complex partial seizure frequency was consistently higher for the SABRIL 3 and 6 g/day groups compared to the placebo group. For example, 51% of patients randomized to SABRIL 3 g/day and 53% of patients randomized to SABRIL 6 g/day experienced a 50% or greater reduction in seizure frequency, compared to 9% of patients randomized to placebo. Patients with an increase in seizure frequency >100% are represented on the Y-axis as equal to or greater than -100%.

**Figure 1. Percent Reduction from Baseline in Seizure Frequency**



### Study 2

Study 2 (N=183 randomized, 182 evaluated for efficacy) was a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel study consisting of an 8-week baseline period and a 16-week treatment period. During the first 4 weeks following randomization, the dose of vigabatrin was titrated upward beginning with 1 g/day and increased by 0.5 g/day on a weekly basis to the maintenance dose of 3 g/day.

Results for the primary measure of effectiveness, reduction in monthly complex partial seizure frequency, are shown in Table 9. Vigabatrin 3 g/day was statistically significantly superior to placebo in reducing seizure frequency.

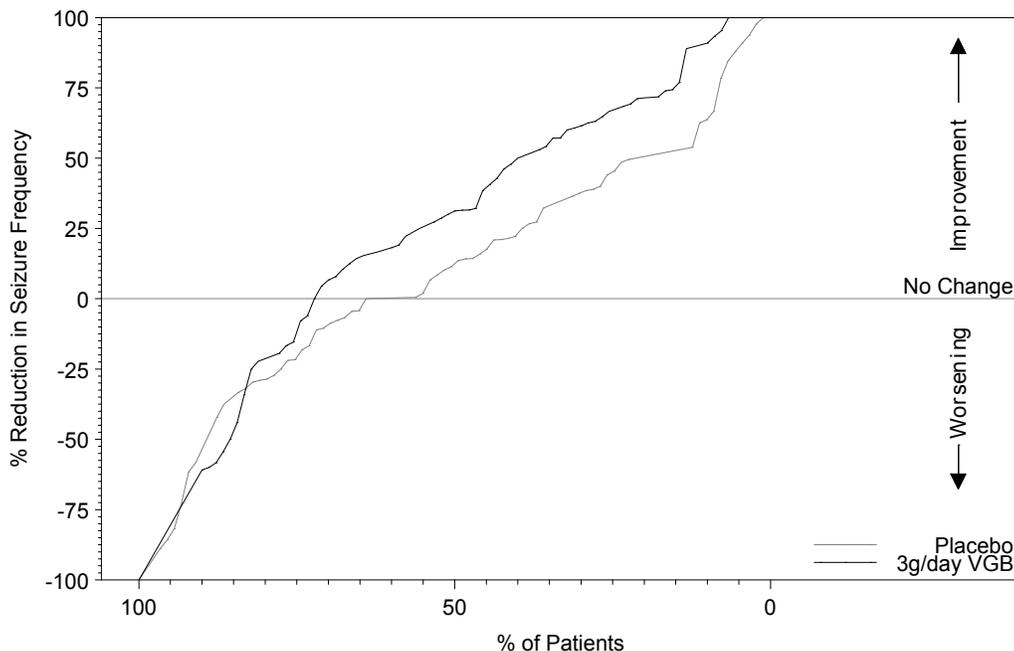
**Table 9. Median Monthly Frequency of Complex Partial Seizures**

	N	Baseline	Endstudy
Placebo	90	9.0	7.5
3 g/day SABRIL	92	8.3	5.5*

\*p<0.05 compared to placebo

Figure 2 presents the percentage of patients (X-axis) with a percent reduction in seizure frequency (responder rate) from baseline to the maintenance phase at least as great as that represented on the Y-axis. A positive value on the Y-axis indicates an improvement from baseline (i.e., a decrease in complex partial seizure frequency), while a negative value indicates a worsening from baseline (i.e., an increase in complex partial seizure frequency). Thus, in a display of this type, a curve for an effective treatment is shifted to the left of the curve for placebo. The proportion of patients achieving any particular level of reduction in seizure frequency was consistently higher for the SABRIL 3 g/day group compared to the placebo group. For example, 39% of patients randomized to SABRIL (3 g/day) experienced a 50% or greater reduction in complex partial seizure frequency, compared to 21% of patients randomized to placebo. Patients with an increase in seizure frequency >100% are represented on the Y-axis as equal to or greater than -100%.

**Figure 2. Percent Reduction from Baseline in Seizure Frequency**



For both studies, there was no difference in the effectiveness of vigabatrin between male and female patients. Analyses of age and race were not possible as nearly all patients were between the ages of 18 to 65 and Caucasian.

#### Pediatric patients 10 to 16 years of age

SABRIL was studied in three double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies in 269 patients who received SABRIL and 104 patients who received placebo. No individual study was considered adequately powered to determine efficacy in pediatric patients age 10 years and above. The data from all three pediatric studies were pooled and used in a pharmacometric bridging analysis using weight-normalized doses to establish efficacy and determine appropriate dosing. All three studies were randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, adjunctive-treatment studies in patients aged 3-16 years with uncontrolled complex partial seizures with or without secondary generalization. The study period included a 6 to 10 week baseline phase and a 14 to 17 week treatment phase (composed of a titration and maintenance period).

The pharmacometric bridging approach consisted of defining a weight-normalized dose-response, and showing that a similar dose-response relationship exists between pediatric patients and adults patients when SABRIL was given as adjunctive therapy for complex partial seizures. Dosing recommendations in pediatric patients 10 to 16 years of age were derived from simulations utilizing these pharmacometric dose-response analyses [see *Dosage and Administration (2.2)*].

### **14.2 Infantile Spasms**

The effectiveness of SABRIL as monotherapy was established for infantile spasms in two multicenter controlled studies. Both studies were similar in terms of disease characteristics and prior treatments of patients and all enrolled infants had a confirmed diagnosis of infantile spasms.

#### Study 1

Study 1 (N=221) was a multicenter, randomized, low-dose high-dose, parallel-group, partially-blind (caregivers knew the actual dose but not whether their child was classified as low or high dose; EEG reader was blinded but investigators were not blinded) study to evaluate the safety and efficacy of vigabatrin in patients <2 years of age with new-onset infantile spasms. Patients with both symptomatic and cryptogenic etiologies were studied. The study was comprised of two phases. The first phase was a 14 to 21 day partially-blind phase in which patients were randomized to receive either low-dose (18-36 mg/kg/day) or high-dose (100-148 mg/kg/day) vigabatrin. Study drug was titrated over 7 days, followed by a constant dose for 7 days. If the patient became spasm-free on or before day 14, another 7 days of constant dose was administered. The primary efficacy endpoint of this study was the proportion of patients who were spasm-free for 7 consecutive days beginning within the first 14 days of vigabatrin therapy. Patients considered spasm-free were defined as those patients who remained free of spasms (evaluated according to caregiver response to direct questioning regarding spasm frequency) and who had no indication of spasms or hypsarrhythmia during 8 hours of CCTV EEG recording (including at least one sleep-wake-sleep cycle) performed within 3 days of the seventh day of spasm freedom and interpreted by a blinded EEG reader. Seventeen patients in the high-dose group achieved spasm freedom compared with 8 patients in the low dose group. This difference was statistically significant (p=0.0375). Primary efficacy results are shown in Table 10.

**Table 10. Spasm Freedom by Primary Criteria (Study 1)**

	SABRIL Treatment Group	
	18-36 mg/kg/day [N=114] n (%)	100-148 mg/kg/day [N=107] n (%)
Patients who Achieved Spasm Freedom	8 (7.0)	17 (15.9)

p=0.0375

Note: Primary criteria were evaluated based on caregiver assessment plus CCTV EEG confirmation within 3 days of the seventh day of spasm freedom.

## Study 2

Study 2 (N=40) was a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study consisting of a pre-treatment (baseline) period of 2-3 days, followed by a 5-day double-blind treatment phase during which patients were treated with vigabatrin (initial dose of 50 mg/kg/day with titration allowed to 150 mg/kg/day) or placebo. The primary efficacy endpoint in this study was the average percent change in daily spasm frequency, assessed during a pre-defined and consistent 2-hour window of evaluation, comparing baseline to the final 2 days of the 5-day double-blind treatment phase. No statistically significant differences were observed in the average frequency of spasms using the 2-hour evaluation window. However, a post-hoc alternative efficacy analysis, using a 24-hour clinical evaluation window found a statistically significant difference in the overall percentage of reductions in spasms between the vigabatrin group (68.9%) and the placebo group (17.0%) (p=0.030).

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. The 38/68 infants in the study who had responded to vigabatrin therapy (complete cessation of spasms and hypsarrhythmia) continued vigabatrin therapy for a total duration of 6 months therapy. The 38 infants who responded were then followed for an additional 18 months after discontinuation of vigabatrin to determine their clinical outcome. A post hoc analysis indicated no observed recurrence of infantile spasms in any of these 38 infants.

## 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

### 16.1 How Supplied

SABRIL 500 mg tablets are white, film-coated, oval, biconvex, scored on one side, and debossed with OV 111 on the other. They are supplied as bottles of 100 (NDC 67386-111-01).

SABRIL 500 mg packets contain a white to off-white granular powder. They are supplied in packages of 50 (NDC 67386-211-65).

### 16.2 Storage and Handling

Store at 20 to 25°C (68 to 77°F). See USP controlled room temperature.

## 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise patients to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide and Instructions for Use).

### Vision Loss

Patients and caregivers should be informed of the risk of permanent vision loss, particularly loss of peripheral vision, from SABRIL, and the need for monitoring vision [see *Warnings and Precautions (5.1)*].

Monitoring of vision, including assessment of visual fields and visual acuity, is required at baseline (no later than 4 weeks after starting SABRIL) and at least every 3 months while on therapy unless formally exempted as documented by the prescriber. In patients for whom vision testing is not possible, treatment may continue according to clinical judgment with appropriate patient or caregiver counseling and with documentation in the SHARE program of the inability to test vision. Patients or caregivers should be informed that if baseline or subsequent vision is not normal, SABRIL should only be used if the benefits of SABRIL treatment clearly outweigh the risks of additional vision loss.

Patients and caregivers should understand that vision testing may be insensitive and may not detect vision loss before it is severe. Patients should also understand that if vision loss is documented, such loss is irreversible.

Patients and caregivers should be informed that if changes in vision are suspected, they should notify their physician immediately.

### SABRIL SHARE Program

SABRIL is available only through a restricted program called SABRIL SHARE Program [see *Warnings and Precautions (5.2)*]. Inform patients of the following requirements:

- Patients must sign a Patient/Parent/Legal Guardian - Physician Agreement Form.
- Patients must read the Medication Guide and understand the risk.
- SABRIL is available through pharmacies that are enrolled in the SHARE Program and provide them with the telephone number and website for information on how to obtain.
- Physicians should confirm that caregiver(s) understand how to mix SABRIL for Oral Solution and to administer the correct dose to their infants.

### MRI Abnormalities in Infants

Caregiver(s) should be informed of the possibility that infants may develop an abnormal MRI signal of unknown clinical significance [see *Warnings and Precautions (5.3)*].

### Suicidal Thinking and Behavior

Patients, their caregiver(s), and families should be counseled that AEDs, including SABRIL, may increase the risk of suicidal thoughts and behavior and should be advised of the need to be alert for the emergence or worsening of symptoms of depression, any unusual changes in mood or behavior, or the emergence of suicidal thoughts, behavior, or thoughts of self-harm. Behaviors of concern should be reported immediately to healthcare providers [see *Warnings and Precautions (5.5)*].

### Use in Pregnancy

Patients should be instructed to notify their physician if they become pregnant or intend to become pregnant during therapy, and to notify their physician if they are breast feeding or intend to breast feed during therapy [see *Use in Specific Populations (8.1)* and *(8.3)*].

Patients should be encouraged to enroll in the NAAED Pregnancy Registry if they become pregnant. This registry is collecting information about the safety of antiepileptic drugs during pregnancy. To enroll, patients can call the toll free number 1-888-233-2334. Information on the registry can also be found at the website <http://www.aedpregnancyregistry.org/> [see *Use in Specific Populations (8.1)*].

### Withdrawal of SABRIL Therapy

Patients and caregivers should be told not to suddenly discontinue SABRIL therapy. As with all AEDs, withdrawal should be gradual [see *Warnings and Precautions (5.6)*].

Manufactured by: Patheon  
Cincinnati, OH 45237, U.S.A.

For: Lundbeck  
Deerfield, IL 60015, U.S.A.



SABRIL is a registered trademark of Lundbeck



## VIGABATRIN

### **COMPANY CORE SAFETY INFORMATION**

-

以下、非公開のため119～129頁を省略





サノフィ株式会社

サブリンル散分包 500mg

## 1.7 同種同効品一覧

---

---

Total number of pages: 2

## 1.7 同種同効品一覧 M071754 - ビガバトリン

現在、點頭てんかんの治療には副腎皮質刺激ホルモンの ACTH やプレドニゾン等のステロイド剤が用いられている。しかし、これらは本剤が有する GABA 分解酵素の活性を阻害することにより GABA 濃度を上げる作用とは異なる作用機序の薬剤である。また、これらの薬剤は多くの患者では投与初期には有効であるが、再発率が高く、長期にわたって効果が持続するのは少数で、ACTH 等のホルモン療法は場合によっては死に至る高度な有害事象をもたらす可能性もある。

さらに、国内で承認されている抗てんかん剤には、本剤と類似の作用機序を有し、かつ點頭てんかんの適応を持つ薬剤はないことから、本剤の同種同効薬は存在しないと判断し、同種同効品一覧は作成していない。



サノフィ株式会社

サブリル散分包 500mg

## 1.8 添付文書案

---

最新の添付文書を参照してください。

# 1. 添付文書（案）

2016年〇月作成（第1版）

貯 法：室温保存  
使用期限：外箱に表示  
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

抗てんかん剤  
サブリル散分包 500mg  
Sabril  
ビガバトリン製剤

日本標準商品分類番号
承認番号
薬価収載
販売開始
国際誕生

## 【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<sup>注1)</sup>。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、サブリル処方登録システム（Sabril Registration System for Prescription：SRSP）<sup>注2)</sup>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】、「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」及び「4. 副作用（1）重大な副作用」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】、「2. 重要な基本的注意」及び「4. 副作用（1）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「2. 重要な基本的注意」の項参照]

## 【組成・性状】

販売名	サブリル散分包 500mg
有効成分	1 包 505 mg 中 ビガバトリン 500 mg を含有
添加物	ポビドン
色・剤形	白色の散剤

## 【効能又は効果】

点頭てんかん

## 【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 50 mg/kg から投与を開始する。患者の症状に応じて、3 日以上

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 150 mg/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。

## 〈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 150 mg/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。【「1. 慎重投与」及び【薬物動態】の項参照]

## 【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
  - (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。【警告】、「2. 重要な基本的注意」及び「4. 副作用（1）重大な副作用」の項参照]
  - (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る。【警告】、「2. 重要な基本的注意」、「3. 相互作用」及び「4. 副作用（1）重大な副作用」の項参照]
  - (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ない。脳症のリスクが増大するおそれがある。〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「2. 重要な基本的注意」及び【薬物動態】の項参照]
  - (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る。]

## 2. 重要な基本的注意

- (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 ヶ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 ヶ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 ヶ月、9 ヶ月及び 12 ヶ月並びにそれ以降少なくとも 6 ヶ月ごとに実施すること。【警告】、【禁忌】及び「4. 副作用（1）重大な副作用」の項参照]
- (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<sup>1)</sup>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。[「4. 副作用 (1) 重大な副作用」の項参照]

- (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。[「4. 副作用 (1) 重大な副作用」の項参照]
- (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。
- (5) 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。
- (6) 本剤の投与により眠気、注意力・集中度・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。

3. 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 ヒドロキシクロキシン 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

4. 副作用

本剤の承認時までの点頭てんかん患者における副作用発現状況は以下のとおりである。

国内の臨床試験において、総症例 23 例中 19 例 (82.6%) に副作用が認められ、主な副作用は激越及び傾眠各 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%)、食欲減退 2 例 (8.7%) であった。(承認時)

(1) 重大な副作用

- 1) 視野障害、視力障害 (いずれも頻度不明<sup>注1)</sup>、<sup>注2)</sup>・・・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すること。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。
- 2) 視神経萎縮、視神経炎 (いずれも頻度不明<sup>注1)</sup>・・・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うこと。

- 3) てんかん重積状態 (5%未満<sup>注3)</sup>)、ミオクローヌス発作 (頻度不明<sup>注1)</sup>)・・・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うこと。
- 4) 呼吸障害 (頻度不明<sup>注1)</sup>)・・・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、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。
- 5) 脳症症状 (鎮静、昏迷、錯乱、意識障害等) (いずれも頻度不明<sup>注1)</sup>)・・・鎮静、昏迷、錯乱、意識障害等の脳症症状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減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 6) 頭部 MRI 異常 (脳の器質的異常) (頻度不明<sup>注1)</sup>)・・・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ので、定期的に頭部 MRI 検査を実施するとともに、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うこと。

注 1)：海外における点頭てんかん以外の主に成人てんかん患者に対して報告された副作用であるため頻度不明とした。

注 2)：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 3)：国内で実施した日本人乳幼児を対象とした点頭てんかん患者に対する臨床試験で報告された副作用頻度。

(2) その他の副作用

	5%以上 <sup>注1)</sup>	5%未満 <sup>注1)</sup>	頻度不明 <sup>注2)</sup>
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
筋骨格系および結合組			関節痛

織障害			
血液およびリンパ系障害			貧血
臨床検査	ALT (GPT) 減少		体重増加、AST (GOT) 減少

注1)：国内で実施した日本人乳幼児を対象とした點頭てんかん患者に対する臨床試験で報告された副作用頻度。

注2)：海外における點頭てんかん以外の主に成人てんかん患者に対して報告された副作用であるため頻度不明とした。

## 5. 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すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。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<sup>2),3)</sup>、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<sup>4)</sup>。〕

(2) 授乳中の婦人に投与する場合には授乳を避けさせること。〔ヒトにおいて乳汁中に移行することが報告されている。〕

## 6. 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ない。〔低出生体重児及び新生児に対する使用経験はない。〕

## 7. 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<sup>5)</sup>、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。

(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（ $\alpha$ -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。

## 8. 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る。

**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し、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。

## 9. 適用上の注意

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。

## 10. 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。

- (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<sup>6,9)</sup>、ラット及びイヌでは休薬により回復した<sup>7,10)</sup>。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<sup>11-13)</sup>。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。
- (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）が認められた<sup>14)</sup>。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<sup>15-17)</sup>、回復性は認められなかった<sup>14)</sup>。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。

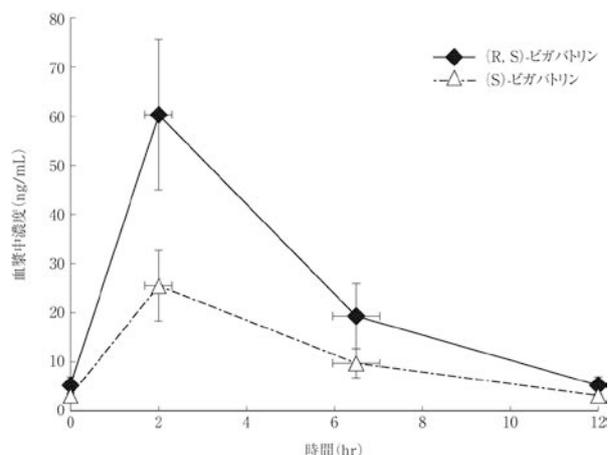
## 【薬物動態】

### 1. 血漿中濃度

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）37.5～75 mg/kg/回（1日量75～150 mg/kg）を反復経口投与したとき、反復投与12～16日目における50 mg/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<sup>18)</sup>。

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（50 mg/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 <sub>rough</sub> (µg/mL)	C <sub>2h</sub> (µg/mL)	AUC <sub>τ</sub> (µg.h/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



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（50 mg/kg/回の用量で標準化）

### 2. 食事の影響

日本人健康成人 6 名に本剤（散剤）2 g を空腹時単回経口投与又は本剤（散剤）2 g/日を 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あった。空腹時投与と比べ、食後投与において C<sub>max</sub> 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<sup>19)</sup>。

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 <sub>max</sub> (µg/mL)	T <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC (µg·h/mL) <sup>a</sup>	
空腹時 単回投与	2.0 g	-	66.7 (21.4)	1.0 (46.6)	7.0 (19.4)	270 (20.9)
食後 反復投与	2.0 g 1 日 1 回	1 日目 5 日目	42.6 (12.0) 42.5 (18.9)	1.7 (54.3) 1.7 (70.1)	5.6 (13.4) 6.0 (37.3)	255 (13.8) 291 (16.0)

評価例数：6 名/投与量、平均値（変動係数：%）

a 空腹時投与：AUC<sub>0-∞</sub>、食後投与：AUC<sub>0-24</sub>

### 3. 蛋白結合

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（限外ろ過法）<sup>20)</sup>。

### 4. 代謝・排泄

<sup>14</sup>C-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た<sup>21)</sup>。

また、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 µmol/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<sup>22), 23)</sup>。

### 5. 外国人腎機能障害患者（成人）での体内動態

外国人腎機能障害患者（成人）16 名（軽度～中等度 [CL<sub>CR</sub> : 40～79 mL/min] : 8 名、中等度～重度 [CL<sub>CR</sub> : 10～39 mL/min] : 8 名）及び外国人腎機能正常被験者（成人）8 名に、ビガバトリン（液剤）0.75 g 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<sub>1/2</sub> の延長が認められたが、C<sub>max</sub> 及び T<sub>max</sub> への影響はわずかであった（下表）<sup>24)</sup>。

外国人腎機能障害患者（成人）におけるビガバトリン（液剤）単回投与時の血漿中薬物動態パラメータ

用量	評価例数	PK パラメータ				
		平均値 (CV%)				
0.75 g		C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>inf</sub> (µg·h/mL)	CL/F (L/h)	t <sub>1/2</sub> (h)	T <sub>max</sub> <sup>a</sup> (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)

a 中央値（最小値 - 最大値）

## 【臨床成績】

### 1. 国内試験

#### (1) 第Ⅲ相試験<sup>18)</sup>

生後 4 週以上 2 歳未満の点頭てんかん患者（有効性解析対象 13 例）を対象に、本剤を 50mg/kg/日から投与を開始し、6 日～8 週間かけて 3 g/日を上限として 150 mg/kg/日まで増量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 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 3 g/日を上限に 150 mg/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）。主要評価項目である主要評価スパズム判定日（維持投与期開始前 2 日間）において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。また、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）において点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）が認められた患者は 13 例中 4 例（30.8%）であった。

#### (2) 長期投与試験<sup>25)</sup>

先行する国内第Ⅲ相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点頭てんかん患者（ケース 1、有効性解析対象 7 例）、本剤により治療中の生後 4 週以上 6 歳未満の点頭てんかん患者（ケース 2、有効性解析対象 2 例）、並びに本剤による治療歴がなく、スパズムが認められる 2 歳以上 6 歳未満の点頭てんかん患者（ケース 3、有効性解析対象 5 例）を対象とした長期試験において、評価項目である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、並びに点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）が認められた患者は下表のとおりであった。

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 <sup>a</sup>		点頭てんかんの完全消失 <sup>b</sup>	
	ケース 1	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 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)
	本試験開始後 32 週	6/6 (100.0)	3/4 (75.0)	3/6 (50.0)
	本試験開始後 56 週	5/5 (100.0)	3/3 (100.0)	2/5 (40.0)

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。

### 2. 海外試験

#### (1) 第Ⅲ相単盲検試験<sup>26)</sup>

3 ヶ月以内に点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（18～36 mg/kg/日）又は高用量（100～148 mg/kg/日）を 1 日 2 回 14 日間経口投与した。

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<sup>注)</sup>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かった（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<sup>27)</sup>

新たに点頭てんかんと診断された生後 1～18 ヶ月の患者（有効性解析対象 40 例）を対象に、プラセボ又は本剤（散剤）50 mg/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 150 mg/kg/日まで増量し、投与開始後 5 日目まで投与した（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なかった ( $p = 0.562$ 、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た ( $p = 0.030$ )。

### (3) 第Ⅲ相クロスオーバー比較試験 (他剤比較)<sup>28)</sup>

結節性硬化症による点頭てんかんと新たに診断された生後 1 ヶ月～2 歳の患者 (有効性解析対象 22 例) を対象に、本剤 (錠剤) 150 mg/kg/日を 1 日 2 回又はヒドロコルチゾン 15 mg/kg/日を 1 日 1 回 1 ヶ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 ヶ月間経口投与した。

主要評価項目である投与 1 ヶ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かった ( $p = 0.001$ 、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 ヶ月目に全例でスパズムの消失が認められた。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なかった。

## 【薬効薬理】

### 1. 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。

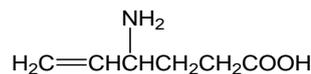
- (1) マウスの NMDA により誘発される屈曲発作を抑制した<sup>29)</sup>。
- (2) ラットのベンチレンテトラゾールに誘発される強直性痙攣、3-メルカプトプロピオン酸により誘発される間代性痙攣、ピクロトキシンにより誘発される痙縮及び間代性痙攣を抑制した<sup>30)</sup>。
- (3) マウスの高圧酸素により誘発される全般性発作を抑制した<sup>31)</sup>。
- (4) 扁桃核キンドリングラットの全身運動発作を抑制し、後発射持続時間を短縮した。また、キンドリング形成を抑制した<sup>32)</sup>。
- (5) 遺伝的てんかん動物モデル (聴原発作マウス、強直性痙攣及び欠伸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<sup>31), 33)</sup>。

### 2. 作用機序

ビガバトリンは、 $\gamma$ -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<sup>34)</sup>、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發揮すると考えられている<sup>35-37)</sup>。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ビガバトリン (Vigabatrin)  
 化学名：(±)-4-Amino-5-hexenoic acid  
 分子式：C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>  
 分子量：129.16  
 構造式：



性状：本品は白色の粉末である。

本品は水に溶けやすく、メタノール又はエタノール (95) に溶けにくい。

融点：171～177 °C

## 【包装】

60 包

## 【主要文献】

- 1) Horton, M., et al.: J. Child Neurol., 24, 1543, 2009
- 2) 社内資料：ラットの胚・胎児発生に関する試験
- 3) 社内資料：ウサギの胚・胎児発生に関する試験
- 4) 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
- 5) Williams, A., et al.: Aust. N. Z. J. Med., 24(1), 65, 1994
- 6) 社内資料：マウスがん原性試験
- 7) 社内資料：ラット1年間経口投与毒性試験 (回復試験含む)
- 8) 社内資料：イヌ1年間経口投与毒性試験
- 9) 社内資料：サル6年間経口投与毒性試験
- 10) 社内資料：イヌ1年間経口投与毒性試験の回復試験
- 11) Walzer, M., et al.: Neuro Toxicology, 32, 963, 2011
- 12) Rasmussen, A.D., et al.: Neuro Toxicology, 46, 137, 2015
- 13) Bottomley, A.L., et al.: Toxicol. Pathol., 43, 1015, 2015
- 14) 社内資料：ラットの眼毒性試験
- 15) 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
- 16) 社内資料：有色ラットによる眼毒性試験
- 17) Izumi, Y., et al.: Epilepsia, 45, 1043, 2004
- 18) 社内資料：点頭てんかんを対象とした第Ⅲ相試験
- 19) 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
- 20) 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
- 21) 社内資料：健康被験者に<sup>14</sup>C-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
- 22) 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)
- 23) 社内資料：In vitroにおけるビガバトリンの酵素誘導 (CYP1A2, 3A4/5)
- 24) 社内資料：外国人腎機能障害患者における薬物動態
- 25) 社内資料：点頭てんかんを対象とした長期投与試験
- 26) 社内資料：海外第Ⅲ相単盲検試験
- 27) 社内資料：海外第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検試験
- 28) 社内資料：海外第Ⅲ相クロスオーバー比較試験 (他剤比較)
- 29) Kubova, H., et al.: Epilepsia, 51, 469, 2010
- 30) 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
- 31) 社内資料：ビガバトリンの抗痙攣作用
- 32) Shin, C., et al.: Brain Res., 398, 370, 1986
- 33) Schechter, P.J., et al.: Eur. J. Pharmacol., 45, 319, 1977
- 34) 社内資料：In vitroにおけるビガバトリンのGABA-T阻害作用
- 35) Jung, M.J., et al.: J. Neurochem., 29, 797, 1977
- 36) Bohlen, P., et al.: Brain Res., 167, 297, 1979
- 37) Iadarola, M.J., et al.: Brain Res. Bull. J., 5, 13, 1980

**【文献請求先】**

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

アルフレッサ ファーマ株式会社 学術情報部  
〒540-8575 大阪市中央区石町二丁目2番9号  
TEL 06-6941-0306 FAX 06-6943-8212

**販売元**

アルフレッサ ファーマ株式会社  
〒540-8575 大阪市中央区石町二丁目2番9号

**製造販売元**

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

## 2. 添付文書（案）の「効能又は効果」、「用法及び用量」の設定根拠

### 2.1 「効能又は効果」（案）

點頭てんかん

#### [設定根拠]

ビガバトリンは、1990年に成人の難治性てんかんを対象に開発を開始し、1996年に国内第3相試験を終了後の1997年に海外安全性情報としての不可逆性の視野狭窄発現の報告並びにそれに対する欧米での状況を踏まえ、2000年に成人の難治性てんかんに対する適応での申請を断念し、その他の適応症での開発も行わないこととした。しかし、本邦では小児の點頭てんかんに対する有効な治療薬がなく、米国で承認を受けたことや関連学会からの要望を受け、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」にて医療上の必要性が高い薬剤と評価され、早期に国内で製造販売承認を取得し、医療現場で使用することができるよう、2010年12月13日に厚生労働省より開発要請を受け、2013年1月より點頭てんかん患児を対象に国内第3相試験を実施し、開発を進めることとした。

ビガバトリンの有効性は、日本人點頭てんかん患者を対象とした第3相臨床試験（EFC12369）及び長期投与試験（LTS12745試験）を評価資料として、海外で點頭てんかん患者を対象とした3つの比較試験（高用量と低用量で比較し米国で実施した1-A試験（以下1A試験）、プラセボを対照として欧州で実施した71754/W/019試験（以下、W019試験）、並びにヒドロコルチゾンに対照として欧州で実施した097/W/FR03クロスオーバー試験（以下FR03試験））を参考資料として評価した。

EFC12369試験では、有効性の主要評価項目である攣縮頻度の変化率（ベースラインとの比較）が50%以上減少した患者は、13名中8名（61.5%、95%CI:31.6~86.1%）に認められ、そのうち6名（46.2%、95%CI:19.2~74.9%）では攣縮が消失していた。さらに、點頭てんかんの完全消失（攣縮及び脳波におけるヒプスアリスミアの消失）は4名（30.8%）の患者に認められた。

LTS12745試験の維持投与期32週間では、EFC12369試験から移行した7名のうち、6名は32週間評価時の攣縮頻度の変化率が50%以上減少しており、4名には攣縮の消失が認められた。また、3名は全期間を通して點頭てんかんの完全消失が認められた。

以上の結果より、試験に参加した患者数は少ないものの、日本人點頭てんかん患者を対象とした試験（EFC12369試験及びLTS12745試験）において、外国人點頭てんかんを対象とした比較試験（1A試験、W019試験、FR03試験）の結果に劣らない有効性が示されることから、日本人點頭てんかん患者に対するビガバトリン治療による効果が期待できると考えられる。

なお、懸念されている視野狭窄については、EFC12369試験及びLTS12745試験の維持投与期56週間までに、眼科検査総合評価で異常変動を示した患者は認められず、また、視野異常及び視野異常に関連する有害事象は認められなかった。

## 2.2 「用法及び用量」 (案)

通常、生後4週以上の患者には、ビガバトリンとして1日50 mg/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150 mg/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。

### [設定根拠]

上記、用法及び用量は、海外の「點頭てんかん」に対する用法及び用量を参考として設定した。増量期間については、欧州では1週間、米国では3日とされている。本邦では関連学会等の意見を参考とし、患者の状態に応じて安全性に配慮しながら漸増が可能な「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」を行うこととした。

ビガバトリンの臨床開発にあたり、用量と反応に関する最も直接的なエビデンスは、2歳未満の外国人點頭てんかん患者(221名)を対象とした用量比較試験(1A試験)から得られた。本試験は、高用量群(107名、100~148 mg/kg/日)及び低用量群(114名、18~36 mg/kg/日)の用量比較試験であり、有効性の主要評価項目の攣縮消失に関しては、高用量群で低用量群よりも攣縮消失率が高く、投与量間に有意差が示された(高用量群16%及び低用量群7%、 $p=0.0375$ )。反応までの期間も用量と関連し高用量ほど早く反応が生じ、攣縮消失を得た時期の中央値は、高用量群で6週目、低用量群で13週目であった(log-rank検定、 $p=0.0016$ )。再発率についても高用量ほど再発率が低かった(高用量群13.1%及び低用量群32.2%)。

さらに、プラセボを対照とした試験(W019試験)では、ビガバトリンの初期用量を50 mg/kg/日とし、効果に応じて用量を漸増し1週間で最高150 mg/kg/日まで漸増する投与デザインを用いて行った。その結果、攣縮頻度の減少及び消失が、ビガバトリン投与量100~150 mg/kg/日で多く認められ、1A試験の結果を裏付ける結果であった。

本邦では、海外試験データを参考とし、安全性・忍容性に問題がない場合は、3日毎に25~50 mg/kg/日の範囲で増量(3 g/日を上限に150 mg/kg/日まで)という増量規定を用い、日本人點頭てんかん患者を対象とした試験(EFC12369試験)を行った。その結果、有効性の主要評価項目である攣縮頻度の減少について、ビガバトリン投与量100~150 mg/kg/日で最も効果が認められた。すなわち、有害事象などを理由に3日以上の間隔をあけて増量した症例も含め、この治験で用いた用法・用量にて、海外試験で得られた結果と同様の結果が確認された。また、その他の有効性の評価項目である攣縮の消失、點頭てんかんの完全消失においても、海外試験結果に劣らない試験成績が得られた。

国内外における點頭てんかんの診断や治療法、併用薬などに大きな違いはなく、また、健康成人及び小児點頭てんかん患者にビガバトリンを単回又は反復経口投与したときの血漿中ビガバトリンの薬物動態プロファイルについても日本人と外国人で大きな違いは見られなかった。

以上より、EFC12369試験で用いた用法及び用量で実際に行われた投与間隔を鑑み、「通常、生後4週以上の患者には、ビガバトリンとして1日50 mg/kg から投与を開始する。患者の症状に応じて、3日

1.8 添付文書案  
M071754 - ビガバトリン

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150 mg/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。」という用法及び用量を、本邦の「點頭てんかん」に対する推奨用法及び用量とすることは妥当であると考えた。

### 3. 添付文書（案）の「使用上の注意」（案）の設定根拠

#### 【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<sup>注1)</sup>。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）<sup>注2)</sup>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】、「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」及び「4. 副作用(1) 重大な副作用」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】、「2. 重要な基本的注意」及び「4. 副作用(1) 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

#### [設定根拠]

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サブシル処方登録システム（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。
2. 本剤の視野狭窄などの副作用の発現を考慮し、本剤の投与開始後も定期的に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。
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。

### 【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「2. 重要な基本的注意」の項参照]

#### [設定根拠]

1. 企業中核データシート（CCDS）の情報に基づき設定した。
2. SRSPで規定している眼科検査は、視野狭窄等の視野障害の早期発見に必須であることから、SRSPの規定を遵守できない患者は安全性の観点から禁忌に設定した。

### <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。 [「1. 慎重投与」及び【薬物動態】の項参照]

#### [設定根拠]

- (1) 本剤の視野狭窄等の副作用のリスクを考慮し、有効性が認められない場合には漫然と投与を継続せず、本剤の投与中止について検討するよう設定した。
- (2) 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比べ血中濃度が高くなると推測され、低い投与量でも反応（効果）が得られる可能性があることから設定した。

## 【使用上の注意】

### 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (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。【警告】、「2. 重要な基本的注意」及び「4. 副作用（1）重大な副作用」の項参照〕
- (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る。【警告】、「2. 重要な基本的注意」、「3. 相互作用」及び「4. 副作用（1）重大な副作用」の項参照〕
- (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ない。脳症のリスクが増大するおそれがある。〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「2. 重要な基本的注意」及び【薬物動態】の項参照〕
- (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る。〕

#### [設定根拠]

- (1) (2) これらの患者では視野狭窄などの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。
- (3) 本剤は腎から排泄されることから、腎機能障害患者に投与する場合には腎機能が正常な患者に比べ血中濃度が高くなることが考えられ、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設定した。
- (4) 精神病性障害、うつ病、行動障害の既往歴のある患者では、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ことから設定した。

## 2. 重要な基本的注意

- (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。〔【警告】、【禁忌】及び「4. 副作用 (1) 重大な副作用」の項参照〕
- (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。〔「4. 副作用 (1) 重大な副作用」の項参照〕
- (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。〔「4. 副作用 (1) 重大な副作用」の項参照〕
- (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。
- (5) 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。
- (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。

### [設定根拠]

- (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、定期的な眼科検査が実施されるよう設定した。
- (2) 本剤の投与により点頭てんかん患者において視床、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）の発現が報告されている。そのため、定期的な 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た上で、本剤の治療継続の適否を判断するよう設定した。
- (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の発現が報告されている。こうした脳症症状は急速な増量を行った患者や腎機能障害患者といった血中濃度が高くなること

1.8 添付文書（案）  
M071754 - ビガバトリン

想定される患者で認められる傾向にあった。そのため、これらの患者では特に注意を行うよう設定した。

- (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 異常を伴うこともあるため、必要に応じて頭部 MRI 検査の実施を考慮するよう設定した。
- (5) 一般に抗てんかん薬の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ことから、投与を中止する場合には慎重に段階的に減量するよう設定した。
- (6) CCDS の情報に基づき、市販されている小児用製剤の注意喚起の記載も参照して設定した。

### 3. 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

#### [設定根拠]

網膜症あるいは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設定した。

フェニトインについては、小児において本剤と併用した場合に血清中フェニトイン濃度が約 38%減少したという報告及び CCDS の情報に基づき設定した。

## 4. 副作用

本剤の承認時までの点頭てんかん患者における副作用発現状況は以下のとおりである。  
国内の臨床試験において、総症例 23 例中 19 例（82.6%）に副作用が認められ、主な副作用は激越及び傾眠各 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%）、食欲減退 2 例（8.7%）であった。（承認時）

### [設定根拠]

国内で実施した臨床試験の結果に基づき記載した。

### (1) 重大な副作用

- 1) 視野障害、視力障害（いずれも頻度不明<sup>注1)</sup>、注2)）・・・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すること。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。
- 2) 視神経萎縮、視神経炎（いずれも頻度不明<sup>注1)</sup>）・・・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うこと。
- 3) てんかん重積状態（5%未満<sup>注3)</sup>）、ミオクローヌス発作（頻度不明<sup>注1)</sup>）・・・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うこと。
- 4) 呼吸障害（頻度不明<sup>注1)</sup>）・・・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、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。
- 5) 脳症症状（鎮静、昏迷、錯乱、意識障害等）（いずれも頻度不明<sup>注1)</sup>）・・・鎮静、昏迷、錯乱、意識障害等の脳症症状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減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 6) 頭部 MRI 異常（脳の器質的異常）（頻度不明<sup>注1)</sup>）・・・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ので、定期的に頭部 MRI 検査を実施するとともに、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うこと。

注 1)：海外における点頭てんかん以外の主に成人てんかん患者に対して報告された副作用であるため頻度不明とした。

注 2)：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 3)：国内で実施した日本人乳幼児を対象とした点頭てんかん患者に対する臨床試験で報告された副作用頻度。

[設定根拠]

CCDS 及び海外市販後安全性の情報に基づき、本剤の投与により特に注意が必要と考えられる副作用を列挙した。

(2) その他の副作用

	5%以上 <sup>注1)</sup>	5%未満 <sup>注1)</sup>	頻度不明 <sup>注2)</sup>
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
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（GPT）減少		体重増加、AST（GOT）減少

注 1)：国内で実施した日本人乳幼児を対象とした点頭てんかん患者に対する臨床試験で報告された副作用頻度。  
注 2)：海外における点頭てんかん以外の主に成人てんかん患者に対して報告された副作用であるため頻度不明とした。

[設定根拠]

国内で実施した臨床試験の結果及び CCDS の情報に基づき設定した。

## 5. 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すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。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、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。〕
- (2) 授乳中の婦人に投与する場合には授乳を避けさせること。〔ヒトにおいて乳汁中に移行することが報告されている。〕

[設定根拠]

- (1) (2) CCDS の情報に基づき設定した。

## 6. 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ない。〔低出生体重児及び新生児に対する使用経験はない。〕

[設定根拠]

これまでの国内外の使用経験を踏まえ設定した。

## 7. 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、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。
- (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（ $\alpha$ -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。

[設定根拠]

- (1) (2) CCDS の情報に基づき設定した。

## 8. 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る。

**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し、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。

### [設定根拠]

CCDS の情報に基づき設定した。

## 9. 適用上の注意

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。

### [設定根拠]

国内においては患者の服用量に応じて再分包した薬剤を交付することとしたことから設定した。

## 10. 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。
- (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、ラット及びイヌでは休薬により回復した。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。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。
- (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）が認められた。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、回復性は認められなかった。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。

[設定根拠]

- (1) 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、類薬の記載に準じて設定した。
- (2) (3) 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。



サノフィ株式会社

サブリル散分包 500 mg

1.9 一般的名称に係る文書

---

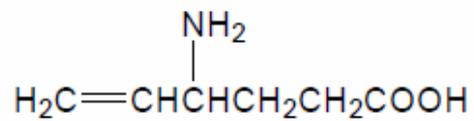
---

Total number of pages: 3

## 1 JAN

平成6年4月22日の医薬品名称調査会において以下のように決定され、平成6年10月3日付薬研第5号により通知された。

JAN: (日本名) ビガバトリン  
(英名) Vigabatrin  
化学名: (日本名) (±)-4-アミノ-5-ヘキセン酸  
(英名) (±)-4-Amino-5-hexenoic acid  
構造式 :



1.9 一般的名称に係る文書  
M071754 - ビガバトリン

## 2 INN

本薬は r-INN として、Suppl. to WHO Chronicle, Vol. 39, No.5, 1985 (r-INN list 25)に収載されている。

INN: vigabatrin



薬 研 第 5 号  
平成6年10月3日

各都道府県衛生主管部(局)長 殿

厚生省薬務局研究開発振興課長

医薬品の一般的名称について（通知）

今般、医薬品一般的名称命名申請のあった物質につき、新たに一般的名称を別表1及び別表2のとおり定めたので、御了知のうえ、別表3の「既に通知された一般的名称・化学名等の変更」とも併せ、関係方面に周知方御配慮願いたい。なお、別表1は、医薬品名称調査会においてJANが決定されたが、まだINNとの整合が図られる可能性のある物質について、また、別表2は、医薬品名称調査会においてJANが決定され、かつINNとの整合も図られたことが確認された物質についてまとめたものである。

登録番号

JAN (日本名)

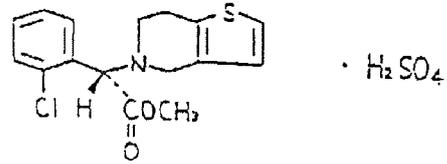
JAN (英名)

構造式

6-1-13\*

硫酸クロピドグレル

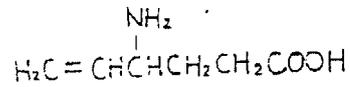
clopidogrel sulfate



6-3-2

ビガバトリン

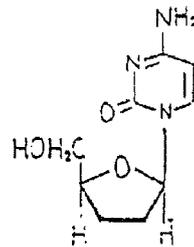
vigabatrin



6-3-6

ザルシタビン

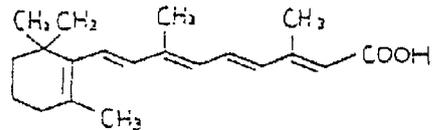
zalcitabine



6-3-7

トレチノイン

tretinoin



\*を付した品目は、その遊離体又は無水物についてINNが定められている品目である。



サノフィ株式会社

サブリル散分包 500 mg

## 1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

---

---

Total number of pages: 3

## 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<b>化学名・別名</b>	(±)-4-アミノ-5-ヘキセン酸																							
<b>構造式</b>	$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\   \\ \text{H}_2\text{C}=\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2\text{COOH} \end{array}$																							
<b>効能・効果</b>	点頭てんかん																							
<b>用法・用量</b>	通常、生後 4 週以上の患者には、ビガバトリンとして 1 日 50 mg/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 150 mg/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。																							
<b>劇薬等の指定</b>																								
<b>市販名及び有効成分・分量</b>	原体：ビガバトリン 製剤：ビガバトリン散分包 500 mg（ビガバトリンとして 500 mg）																							
<b>毒性</b>	<p>急性（概略の致死量）</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 20%;">動物種</th> <th style="width: 10%;">性</th> <th style="width: 70%;">単回経口</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">マウス</td> <td>雄</td> <td>2500 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>雌</td> <td>2500 mg/kg</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">ラット</td> <td>雄</td> <td>2500 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>雌</td> <td>2500 mg/kg</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">イヌ</td> <td>雄</td> <td>&gt; 1000 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>雌</td> <td>&gt; 1000 mg/kg</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">サル</td> <td>雄</td> <td>&gt; 1000 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>雌</td> <td>&gt; 1000 mg/kg</td> </tr> </tbody> </table>	動物種	性	単回経口	マウス	雄	2500 mg/kg	雌	2500 mg/kg	ラット	雄	2500 mg/kg	雌	2500 mg/kg	イヌ	雄	> 1000 mg/kg	雌	> 1000 mg/kg	サル	雄	> 1000 mg/kg	雌	> 1000 mg/kg
動物種	性	単回経口																						
マウス	雄	2500 mg/kg																						
	雌	2500 mg/kg																						
ラット	雄	2500 mg/kg																						
	雌	2500 mg/kg																						
イヌ	雄	> 1000 mg/kg																						
	雌	> 1000 mg/kg																						
サル	雄	> 1000 mg/kg																						
	雌	> 1000 mg/kg																						

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ  
M071754 - ビガバトリン

<b>毒性</b>	亜急性					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
	ラット	3 ヶ月	経口	30, 100, 300	雌雄：求まっていない*	死亡、散発的な痙攣、重度の体重増加抑制及び摂餌量減少、血糖値の上昇傾向、小脳白質の空胞化及び網膜変性
	イヌ	3 ヶ月	経口	30, 100, 300	雌雄：30	死亡、食思不振、るい瘦、摂餌量の減少を伴う体重減少、赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリットの減少、ALT (GPT) の低下及びALPの上昇、脳（脳弓柱、視索ほか）の空胞化、脾臓の造血亢進、骨髄の骨髄細胞の過形成
	サル	1 ヶ月	経口	500, 750, 1000	雌雄：< 500	下痢、軟便、食思不振及び体重減少傾向、脳弓体の微細空胞
	*：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					
	慢性					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
	ラット	12 ヶ月	経口	30, 100, 200, 300	雌雄：< 30	体重増加抑制、脳の空胞化（特に小脳室頂核周辺や小脳回の白質）
	イヌ	12 ヶ月	経口	50, 100, 200	雌雄：< 50	一過性のALT (GPT) の低下、脳白質（脳弓柱、視索ほか）の空胞化（髄鞘内浮腫）
サル	6年	経口	50, 100, 300	雌雄：100	軟便、ALT (GPT) の低下、脳視索の空胞化（髄鞘内浮腫）	
<b>副作用</b>	国内の臨床試験において、総症例 23 例中 19 例（82.6%）に副作用が認められ、主な副作用は激越及び傾眠各 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%）、食欲減退 2 例（8.7%）であった。					
<b>会社</b>	サノフィ株式会社					



サノフィ株式会社

サブリンル散分包500 mg

1.12 添付資料一覧

---

## 第3部の添付資料

### 3.2 データ又は報告書

#### 3.2.S 原薬（ビガバトリン、Sanofi S.p.A.）

##### 3.2.S.1 一般情報

##### 3.2.S.1.1 名称

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-1	Nomenclature		-	-	社内資料	評価資料

##### 3.2.S.1.2 構造

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-2	Structure		-	-	社内資料	評価資料

##### 3.2.S.1.3 一般特性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-3	General properties		-	-	社内資料	評価資料

#### 3.2.S.2 製造

##### 3.2.S.2.1 製造業者

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-4	Manufacturer (s)		-	-	社内資料	評価資料

##### 3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-5	Manufacturing process and process control		-	-	社内資料	評価資料

##### 3.2.S.2.3 原材料の管理

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-6	Control of materials		-	-	社内資料	評価資料

##### 3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-7	Control of critical steps and intermediates		-	-	社内資料	評価資料

##### 3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-8	Process validation and or evaluation		-	-	社内資料	評価資料

##### 3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-9	Manufacturing process development		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.3 特性

3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-10	Elucidation of structure and other characteristics	■	-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.3.2 不純物

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-11	Impurities	■	-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.4 原薬の管理

3.2.S.4.1 規格及び試験方法

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-12	Specification	■	-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.4.2 試験方法（分析方法）

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-13	Analytical procedures	■	-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-14	Analytical method (Specific rotation)	■	-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-15	Analytical method (Assay for GABA)	■	-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-16	Analytical method (Vigabatrin impurities)	■	-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-17	Analytical method (Residual solvents)	■	-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-18	Analytical method (■ )	■	-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-19	Analytical method (Water)	■	-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-20	Validation of analytical procedures (Gas chromatography)	■	■年 月～ 年 月	■	社内資料	評価資料
3.2.S-21	Validation of analytical procedures (Liquid chromatography)	■	■年 月～ 年 月	■	社内資料	評価資料
3.2.S-22	Trials to adoption Pharm.Eur. 7.3 method to determine Potentiometric Assay	■	■	Sanofi S.p.A.	社内資料	評価資料
3.2.S-23	Trials to adoption Pharm.Eur. 7.3 method to determine ■ content in Vigabatrin	■	■	Sanofi S.p.A.	社内資料	評価資料

3.2.S-24	Trials to adoption Pharm.Eur. 7.3 method to determine impurities content in Vigabatrin			Sanofi S.p.A.	社内資料	評価資料
----------	--	--	--	---------------	------	------

3.2.S.4.4 ロット分析

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-25	Batch Analysis		-	Sanofi S.p.A.	社内資料	評価資料
3.2.S-26	Batch Analysis (Japanese clinical batches)		年 月及び 年 月	Sanofi S.p.A.	社内資料	評価資料

3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-27	Justification of specification		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-28	純度試験（重金属）		年 月～ 年 月	サノフィ株式会社 生産部門 生産開発センター	社内資料	評価資料
3.2.S-29	純度試験（ヒ素）		年 月～ 年 月	サノフィ株式会社 生産部門 生産開発センター	社内資料	評価資料

3.2.S.5 標準品又は標準物質

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-30	Reference standards or materials		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.6 容器及び施栓系

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-31	Container closure system		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.7 安定性

3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-32	Stability summary and conclusions		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-33	Post-approval stability protocol and commitment		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.7.3 安定性データ

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.S-34	Stability data		-	Sanofi S.p.A.	社内資料	評価資料
3.2.S-35	Photostability of vigabatrin			Sanofi S.p.A.	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧  
 <M071754- ビガバトリン>

3.2.P 製剤（品名、製造業者）

3.2.P.1 製剤及び処方

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-1	Description and composition of the drug product	■	-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.2 製剤開発の経緯

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-2	Pharmaceutical development	■	-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.3 製造

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-3	Manufacture	■	-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.4 添加剤の管理

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-4	Control of excipients	■	-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.5 製剤の管理

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-5	Control of drug product	■	-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-6	定量法の室内再現精度	■	■年 ■月～ ■年■月	サノフィ株式会社 生産部門 生産開発センター	社内資料	評価資料

3.2.P.5.4 ロット分析

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-7	Batch analysis (Japanese clinical batches)	■	■年 ■月及び ■年■月	■	社内資料	評価資料

3.2.P.6 標準品又は標準物質

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-8	Reference standards or materials	■	-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.7 容器及び施栓系

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-9	Container closure system	■	-	-	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧  
 <M071754- ビガバトリン>

3.2.P.8 安定性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-10	Stability	██████	-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-11	光安定性試験	██████	-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.8.3 安定性データ

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.P-12	Stability data (Long term testing)	██████	-	██████████	社内資料	評価資料
3.2.P-13	光安定性試験	██████	███年 ██月～ ██年	サノフィ株式会社 生産部門 生産開発センター	社内資料	評価資料

3.2.A その他

3.2.A.1 製造施設及び設備

該当資料なし

3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
3.2.A-1	Appendices	██████	-	-	社内資料	評価資料

3.2.A.3 添加剤

該当資料なし

3.2.R 各種の要求資料

該当資料なし

3.3 参考文献

該当資料なし

## 第4部の添付資料

### 4.2 試験報告書

#### 4.2.1 薬理試験

##### 4.2.1.1 効力を裏付ける試験

資料番号	標題	著者又は 責任者	試験実施 期間	試験実施場所	掲載雑誌 名等	評価資料/ 参考資料
4.2.1.1-1	RMI 71,754 (Gamma-Vinyl GABA) Expert biochemical/pharmacological/toxicological evaluation.			(1) Merrell International Research Center, Strasbourg (France), (2) Merrell Research Center, Cincinnati (USA), (3) (France).	社内資料	参考 (資料保管場所不明)
4.2.1.1-2	Biochemical and toxicological effects of ten daily i.p. doses of $\gamma$ -vinyl GABA (RMI 71,754) in mice.			Merrell International Research Center (France)	社内資料	参考 (資料保管場所不明)
4.2.1.1-3	Effect of chronic administration of $\gamma$ -vinyl GABA on mouse brain GABA metabolism.			Merrell International Research Center (France)	社内資料	参考 (資料保管場所不明)
4.2.1.1-4	Effects of $\gamma$ -acetylenic GABA and $\gamma$ -vinyl GABA on synaptosomal release and uptake of GABA.			(UK)	社内資料	参考 (資料保管場所不明)
4.2.1.1-5	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.			日本ヘキスト・マリオン・ルセル (日本)	社内資料	評価
4.2.1.1-6	自然発症てんかんラット(SER)を用いたビガバトリンの抗てんかん作用の検討.			(日本)	社内資料	評価
4.2.1.1-7	自然発症てんかんラット(SER)を用いたビガバトリンの抗てんかん作用メカニズムに関する電気生理学的研究.			(日本)	社内資料	評価
4.2.1.1-8	Biochemical Effects of acute and sub chronic administrations of enantiomers of MDL 71,754.			Merrell International Research Center (France)	社内資料	参考 (資料保管場所不明)
4.2.1.1-9	Comparison Between (R, S)-vinyl GABA (RMI 71754) and (R)-vinyl GABA (RMI 71894) and (S)-vinyl GABA (RMI 71890) as antagonists of seizures induced by bicuculline in the mouse.			Merrell International Research Center (France)	社内資料	参考 (資料保管場所不明)

4.2.1.1-10	Anticonvulsant properties of R/S- $\gamma$ -vinyl GABA and S- $\gamma$ -vinyl GABA in 3-mercaptopropionic acid-induced seizures in mice.			Merrell International Research Center (France)	社内資料	参考 (資料保管場所不明)
------------	--	--	--	--	------	---------------

4.2.1.2 副次的薬理試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
4.2.1.2-1	Vigabatrinの一般薬理試験.			(日本)	社内資料	参考

4.2.1.3 安全性薬理試験 (一般薬理試験)

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
4.2.1.3-1	General Pharmacology of vigabatrin.			日本ヘキスト・マリオン・ルセル枚方研究所 (日本)	社内資料	参考
4.2.1.3-2	Intrastratial injection of GABA-T inhibitors in rats: dyskinetic disorders and their relevance to GABA receptor blockade.			Merrell International Research Center (France)	社内資料	参考 (資料保管場所不明)
4.2.1.3-3	Vigabatrin and (4S)-allynylGABA: antagonism of phencyclidine-induced hyperactivity in mice.			Merrell Dow Research Institute, Merrell Dow Pharmaceuticals (France)	社内資料	参考 (資料保管場所不明)
4.2.1.3-4	The effect of $\gamma$ -vinyl GABA (MDL 71,754) on the pupil size of the Sprague-Dawley rat.			Merrell Dow Research Institute, Merrell Dow Pharmaceuticals Inc. (USA)	社内資料	参考 (資料保管場所不明)
4.2.1.3-5	Muscle relaxant effects of vinyl GABA in mice.			Merrell Dow Research Center, Merrell Dow Pharmaceuticals Inc. (USA)	社内資料	参考 (資料保管場所不明)
4.2.1.3-6	Effects of vigabatrin on cloned hERG potassium channels expressed in human embryonic kidney cells.			(USA)	社内資料	評価
4.2.1.3-7	Effect of vigabatrin on action potentials in isolated rabbit cardiac purkinje fibers.			(USA)	社内資料	評価
4.2.1.3-8	Cardiovascular evaluation of RMI 71,754-25.			Merrell Research Center, Richardson-Merrell Inc. (USA)	社内資料	参考 (資料保管場所不明)
4.2.1.3-9	Cardiovascular study of RMI 71,754 in anaesthetised rats and dogs.			Merrell International Research Center (France)	社内資料	参考 (資料保管場所不明)

1.12 添付資料一覧  
 <M071754- ビガバトリン>

4.2.1.3-10	Effect of GABA transaminase inhibitors on the hypothalamo-pituitary adrenal axis in the rat.			(UK)	社内資料	参考 (資料保管場所不明)
4.2.1.3-11	GABA decreases levels of mRNA encoding prolactin in the rat pituitary.			(FRG)	社内資料	参考 (資料保管場所不明)

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験  
 該当なし

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.2.1-1	Analytical methods for vinyl-GABA in plasma.		(Report issued date)	Merrell Dow Research Center, Merrell Dow Pharmaceuticals Inc.	社内資料	参考資料
4.2.2.1-2	Method validation for the simultaneous determination of total $\gamma$ -aminobutyric acid and total $\gamma$ -vinyl- $\gamma$ -aminobutyric acid in monkey cerebrospinal fluid.		(Report issued date)	Merrell Dow Research Center, Merrell Dow Pharmaceuticals Inc.	社内資料	参考資料
4.2.2.1-3	Validation of a LC-MS/MS assay for the determination of vigabatrin in rat plasma				社内資料	参考資料
4.2.2.1-4	Analytical methods, based on combined GC-MS, for the determination and quantification of the R(-) and S(+) enantiomers of $\gamma$ -vinyl GABA and $\gamma$ -allynyl GABA and their corresponding lactams in samples of plasma		(Report issued date)	Marion Merrell Dow Inc.	社内資料	参考資料
4.2.2.1-5	The synthesis of Carbon-14 labeled vinyl GABA MDL71,754-C.		(Report issued date)	Merrell Dow Research Institute, Merrell Dow Pharmaceuticals Inc.	社内資料	参考資料

4.2.2.2 吸収

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.2.2-1	Absorption and disposition of single oral and intravenous 50 and 300 mg/kg doses of (14C) vigabatrin (MDL 71,754) in male rats.		(Report issued date)	Merrell Dow Research Institute, Merrell Dow Pharmaceuticals Inc.	社内資料	参考資料

1.12 添付資料一覧  
 <M071754- ビガバトリン>

4.2.2.2-2	Absorption and disposition of single oral and intravenous 50 and 300 mg/kg doses of (14C) MDL 71,754 (gamma-vinyl GABA) in male beagle dogs.		(Report issued date)	Merrell Dow Research Institute, Merrell Dow Pharmaceuticals Inc.	社内資料	参考資料
4.2.2.2-3	Absorption and disposition of single oral and intravenous 50 and 300 mg/kg doses of (14C) (γ-vinyl GABA) in male cynomolgus monkeys.		(Report issued date)	Merrell Dow Research Institute, Merrell Dow Pharmaceuticals Inc.	社内資料	参考資料
4.2.2.2-4	Initial Pharmacokinetic studies of MDL 71-754 (γ-vinyl GABA) in male cynomolgus monkeys after oral administration.		(Report issued date)	Merrell Dow Research Institute, Merrell Dow Pharmaceuticals Inc.	社内資料	参考資料
4.2.2.2-5	Analysis of vigabatrin in rat plasma samples from study DSE 2001-1068: 13-week oral ocular toxicity study in Sprague Dawley rats with an interim necropsy at 4 weeks and a 4-week recovery period.				社内資料	評価
4.2.2.2-6	Analysis of MDL 71,754 in plasma samples from toxicology study #300C-117.		(Report issued date)	Merrell Dow Research Institute, Merrell Dow Pharmaceuticals Inc.	社内資料	参考資料

4.2.2.3 分布

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
4.2.2.3-1	Tissue distribution of orally administered [14C] MDL 71,754 in rats.		(Report issued date)	Merrell Dow Research Institute, Merrell Dow Pharmaceuticals Inc.	社内資料	参考資料
4.2.2.3-2	Pharmacokinetic investigations of (3H)-vigabatrin (MDL 71,754) in male rats administered seven daily 50 or 300 mg/kg oral doses.		(Report issued date)	Merrell Dow Research Institute, Merrell Dow Pharmaceuticals Inc.	社内資料	参考資料
4.2.2.3-3	Concentration of vigabatrin (MDL 71,754) in cerebrospinal fluid 6 hours after the last dose in monkeys which had received 300 mg/kg/day p.o. for 16 months.		(Report issued date)	Merrell Dow Research Institute, Merrell Dow Pharmaceuticals Inc.	社内資料	参考資料

4.2.2.3-4	Toxicity-study of MDL 71,754 in cynomolgus monkey. Analysis of MDL 71,754 in CSF and brain cortex.		(Report issued date)	Merrell Dow Research Institute, Merrell Dow Pharmaceuticals Inc.	社内資料	参考資料
4.2.2.3-5	Gamma vinyl GABA (RMI 71,754) does not bind to plasma components.		(Report issued date)	Merrell Dow Research Institute, Merrell Dow Pharmaceuticals Inc.	社内資料	参考資料
4.2.2.3-6	Analysis of vigabatrin in rat retina samples from study DSE 2001-1068: 13-week oral ocular toxicity study in Sprague Dawley rats with an interim necropsy at 4 weeks and a 4-week recovery period.				社内資料	評価
4.2.2.3-7	Vigabatrin concentrations in the cerebrospinal fluid of male rats and male dogs following single daily oral dosing for periods of 2 and 4 weeks.		(Report issued date)	Merrell Dow Research Institute, Merrell Dow Pharmaceuticals Inc.	社内資料	参考資料
4.2.2.3-8	GABA and vigabatrin concentrations in the cerebrospinal fluid of male rats and dogs following daily oral vigabatrin doses for periods of 2, 4 and 16 weeks.		(Report issued date)	Merrell Dow Research Institute, Merrell Dow Pharmaceuticals Inc.	社内資料	参考資料
4.2.2.3-9	Six-year oral toxicity study in cynomolgus monkeys given 50 or 100 mg/kg/day.		(Report issued date)	Merrell Dow Research Institute, Merrell Dow Pharmaceuticals Inc.	社内資料	参考資料

4.2.2.4 代謝

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.2.4-1	Tests to determine whether MDL 71754-44 would influence the activities of the cytochrome P-450 dependent drug metabolizing enzymes of rat liver.		(Report issued date)	Merrell Dow Research Institute, Merrell Dow Pharmaceuticals Inc.	社内資料	参考資料
4.2.2.4-2	Interim report on the absorption and disposition of single 50 and 300 mg/kg doses of <sup>14</sup> C MDL-71,754 ( $\gamma$ -vinyl GABA) in male cynomolgus monkeys, beagle dogs and aprague-dawley rats.		(Report issued date)	Merrell Dow Research Institute, Merrell Dow Pharmaceuticals Inc.	社内資料	参考資料

4.2.2.5 排泄  
 該当なし

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）  
 該当なし

4.2.2.7 その他の薬物動態試験  
 該当なし

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.3.1-1	Single oral dose toxicity of MDL 71,754-118 and MDL 71,754-130 in mice and rats.			Merrell Dow Research Institute, Merrell Dow Pharmaceuticals Inc. (USA)	社内資料	参考（GLP試験だが資料保管場所不明）
4.2.3.1-2	Acute oral and intraperitoneal toxicity studies with RMI 71,754 in rats and mice.			Merrell Research Center, Merrell National Laboratories, Richardson Merrell Inc. (USA)	社内資料	参考
4.2.3.1-3	Acute intraperitoneal toxicity study with RMI 71,754 in mature non-fasted mice.			Merrell Research Center, Merrell National Laboratories, Richardson Merrell Inc. (USA)	社内資料	参考（GLP試験だが資料保管場所不明）
4.2.3.1-4	Acute intraperitoneal LD50 of γ-vinyl GABA (RMI-71,754) in mice.			Merrell International Research Center. (France)	社内資料	参考

4.2.3.2 反復投与毒性試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.3.2-1	Dose range-finding study of RMI 71,754 in rats.			Merrell Research Center, Merrell National Laboratories, Richardson Merrell Inc. (USA)	社内資料	参考
4.2.3.2-2	VGB (MDL71754): 2-week oral exploratory toxicity study in rats.			Aventis Pharma Recherche-Développement (France)	社内資料	参考
4.2.3.2-3	Subacute toxicity study in rats administered by gavage RMI 71,754.			Merrell Research Center, Merrell National Laboratories, Richardson Merrell Inc. (USA)	社内資料	参考
4.2.3.2-4	Histopathologic re-evaluation of retinal tissue. Addendum to subacute toxicity study in rats administered by gavage RMI 71,754 (project report T-79-02).			Merrell Dow Research Institute, Merrell Dow Pharmaceuticals Inc. (USA)	社内資料	参考
4.2.3.2-5	One year toxicity study with MDL 71,754 in rats.			Merrell Research Center, Merrell Dow Pharmaceuticals Inc. (USA)	社内資料	評価
4.2.3.2-6	Range-finder study of dogs treated for two weeks with RMI 71,754.			Merrell Research Center, Merrell National Laboratories, Richardson Merrell Inc. (USA)	社内資料	参考

1.12 添付資料一覧  
 <M071754- ビガバトリン>

4.2.3.2-7	Subacute oral toxicity study of RMI 71,754 in dogs.			Merrell Research Center, Merrell National Laboratories, Richardson Merrell Inc. (USA)	社内資料	参考
4.2.3.2-8	Histopathologic re-evaluation of brain tissue. Addendum to subacute oral toxicity of RMI 71,754 in dogs (Project Report T-79-03).			Merrell Research Center, Merrell Dow Pharmaceuticals Inc. (USA)	社内資料	参考
4.2.3.2-9	One year toxicity study of MDL 71,754 administered orally to dogs.			Merrell Research Center, Merrell Dow Pharmaceuticals Inc. (USA)	社内資料	評価
4.2.3.2-10	Six month recovery following one year of treatment. Addendum to one year toxicity study of MDL 71,754 administered orally to dogs.			Merrell Research Center, Merrell National Laboratories, Richardson Merrell Inc. (USA)	社内資料	評価
4.2.3.2-11	MDL71754 (vigabatrin): Histopathological re-evaluation of eyes to the one-year toxicity of MDL71754 administered to dogs (project report C-83-0013-T, report number T-83-18).			(b) (4) (UK)	社内資料	参考
4.2.3.2-12	Oral range finder studies of MDL 71,754 administered to monkeys.			Merrell Dow Research Institute, Merrell Dow Pharmaceuticals Inc. (USA)	社内資料	参考 (GLP試験だが資料保管場所不明)
4.2.3.2-13	Six-year oral toxicity study in Cynomolgus monkeys given 50 or 100 mg/kg/day.			Merrell Dow Research Institute, Merrell Dow Pharmaceuticals Inc. (USA)	社内資料	評価
4.2.3.2-14	MDL71,754: Interim results of a subchronic toxicity study in Cynomolgus monkeys.			Merrell Dow Research Institute, Merrell Dow Pharmaceuticals Inc. (USA)	社内資料	参考
4.2.3.2-15	MDL71,754: Six month interim results of a chronic oral toxicity study in Cynomolgus monkeys.			Merrell Dow Research Institute, Merrell Dow Pharmaceuticals Inc. (USA)	社内資料	参考
4.2.3.2-16	MDL 71,754: Interim results of a chronic toxicity study in Cynomolgus monkeys neuropathologic observations after 16 months of treatment with vigabatrin.			Merrell Dow Research Institute, Merrell Dow Pharmaceuticals Inc. (USA)	社内資料	参考
4.2.3.2-17	MDL 71,754: Eighteen month interim results of a chronic oral toxicity study in Cynomolgus monkeys.			Merrell Dow Research Institute, Merrell Dow Pharmaceuticals Inc. (USA)	社内資料	参考 (GLP試験だが資料保管場所不明)

1.12 添付資料一覧  
 <M071754- ビガバトリン>

4.2.3.2-18	MDL 71,754: Review of the chronic toxicity study in Cynomolgus monkeys through 18 months of treatment incorporating consultants opinions after histologic examination of brain.			Merrell Dow Research Institute, Merrell Dow Pharmaceuticals Inc. (USA)	社内資料	参考 (GLP試験だが資料保管場所不明)
4.2.3.2-19	MDL71754 (vigabatrin): Histopathological re-evaluation of eyes. Addendum to the 6-year oral toxicity study in Cynomolgus monkeys (report I-89-0009-T, also IT-89-95) with interim reporting.			(UK)	社内資料	参考

4.2.3.3 遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 In Vitro 試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.3.3.1-1	Evaluation of RMI71,754 (vinyl GABA) for mutagenicity with the Ames test.			Gruppo Lepetit S.p.A Research Laboratories (Italy)	社内資料	参考
4.2.3.3.1-2	Escherichia coli WP2uvrA/mammalian-microsome reverse mutation assay, preincubation method with a confirmatory assay.			(USA)	社内資料	参考 (GLP試験だが資料保管場所不明)
4.2.3.3.1-3	Evaluation of MDL 71,754 in an in vitro chromosomal aberration assay utilizing rat lymphocytes.			Dow Chemical Company, Lake Jackson Research Center (USA)	社内資料	参考 (GLP試験だが資料保管場所不明)
4.2.3.3.1-4	Evaluation of RMI 71,754 (vinyl GABA) for mutagenic activity with the gene conversion test in Saccharomyces Cerevisiae D4 (English version).			Gruppo Lepetit S.p.A, Research Laboratories. (Italy)	社内資料	参考
4.2.3.3.1-5	Point mutation test in Schizosaccharomyces pombe on RMI 71,754 (vinyl GABA).			Gruppo Lepetit S.p.A, Research Laboratories (Italy)	社内資料	参考
4.2.3.3.1-6	Evaluation of MDL 71,754 in the Chinese hamster ovary cell/hypoxanthine-guanine-phosphoribosyl transferase (CHO/HGPRT) forward mutation assay.			Dow Chemical Company, Lake Jackson Research Center (USA)	社内資料	参考 (GLP試験だが資料保管場所不明)

4.2.3.3.2 In Vivo 試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.3.3.2-1	Evaluation of MDL-71,754-85 in the mouse bone marrow micronucleus test.	[REDACTED]	[REDACTED]	Dow Chemical Company, Lake Jackson Research Center. (USA)	社内資料	参考 (GLP 試験だが資料保管場所不明)

4.2.3.4 がん原性試験

4.2.3.4.1 長期がん原性試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.3.4.1-1	One month dietary dose range-finding study of MDL 71,754 administered to mice.	[REDACTED]	[REDACTED]	Merrell Dow Research Center, Merrell Dow Pharmaceuticals Inc. (USA)	社内資料	参考 (GLP 試験だが資料保管場所不明)
4.2.3.4.1-2	Carcinogenicity study of mice treated with vigabatrin.	[REDACTED]	[REDACTED]	Merrell Dow Research Institute, Merrell Dow Pharmaceuticals Inc. (USA)	社内資料	参考 (GLP 試験だが資料保管場所不明)
4.2.3.4.1-3	Statistical analysis of tumor incidence in an eighteen-month carcinogenicity study with vigabatrin in mice.	[REDACTED]	[REDACTED]	Merrell Dow Research Institute, Merrell Dow Pharmaceuticals Inc. (USA)	社内資料	参考
4.2.3.4.1-4	MDL71754 (vigabatrin): Histopathological re-evaluation of eyes. Addendum to carcinogenicity study of mice treated with vigabatrin.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] UK)	社内資料	参考
4.2.3.4.1-5	Carcinogenicity study of rats treated with vigabatrin.	[REDACTED]	[REDACTED]	Merrell Dow Research Institute, Merrell Dow Pharmaceuticals Inc. (USA)	社内資料	参考 (GLP 試験だが資料保管場所不明)
4.2.3.4.1-6	Statistical analysis of tumor incidence in a two-year carcinogenicity study with vigabatrin in rats.	[REDACTED]	[REDACTED]	Merrell Dow Research Institute, Merrell Dow Pharmaceuticals Inc. (USA)	社内資料	参考

4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験

該当なし

4.2.3.4.3 その他の試験

該当なし

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.3.5.1-1	Male fertility study with MDL 71,754 in rats.	[REDACTED]	[REDACTED]	Merrell Dow Research Center, Merrell Dow Pharmaceuticals Inc. (USA)	社内資料	参考 (GLP 試験だが資料保管場所不明)

4.2.3.5.1-2	Reproduction study with MDL 71,754 in female rats.			Merrell Dow Research Center, Merrell Dow Pharmaceuticals Inc. (USA)	社内資料	参考 (GLP 試験だが資料保管場所不明)
-------------	--	--	--	---	------	-----------------------

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.3.5.2-1	Range finding study with MDL 71,754 in pregnant rats.			Merrell Dow Research Institute, Merrell Dow Pharmaceuticals Inc. (USA)	社内資料	参考
4.2.3.5.2-2	Morphologic teratology study with MDL 71,754 in rats.			Merrell Dow Research Center, Merrell Dow Pharmaceuticals Inc. (USA)	社内資料	参考 (GLP 試験だが資料保管場所不明)
4.2.3.5.2-3	Behavioral teratology studies with MDL 71,754 in rats.			Merrell Dow Research Institute, Merrell Dow Pharmaceuticals Inc. (USA)	社内資料	参考 (GLP 試験だが資料保管場所不明)
4.2.3.5.2-4	Teratology studies with MDL 71,754 in rabbits.			Merrell Dow Research Center, Merrell Dow Pharmaceuticals Inc. (USA)	社内資料	参考 (GLP 試験だが資料保管場所不明)

4.2.3.5.3 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

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.3.5.3-1	Perinatal and postnatal toxicity study MDL 71,754 in rats.			Merrell Dow Research Institute, Merrell Dow Pharmaceuticals Inc. (USA)	社内資料	参考 (GLP 試験だが資料保管場所不明)

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.3.5.4-1	MDL71754 (vigabatrin): 2-week oral range-finding toxicity study in juvenile rats.			Aventis Pharma Recherche-Développement (France)	社内資料	評価
4.2.3.5.4-2	MDL71754 (vigabatrin): 4-week oral ocular toxicity study in Sprague Dawley juvenile rats (from postnatal day 4).			Aventis Pharma Recherche-Développement. (France)	社内資料	評価
4.2.3.5.4-3	Oral (gavage) repeated-dose toxicity study of vigabatrin in rats.			(USA)	社内資料	評価
4.2.3.5.4-4	Pathology working group (PWG) review of potential treatment-related lesions in the brain of rats from an oral (gavage) repeated-dose toxicity study of vigabatrin.			(USA)	社内資料	参考
4.2.3.5.4-5	Nine-week oral (gavage) repeat-dose toxicity study of vigabatrin in neonatal rats.			(USA)	社内資料	評価

1.12 添付資料一覧  
 <M071754- ビガバトリン>

4.2.3.5.4-6	Vigabatrin: Oral (gavage) investigative brain pathology study in the juvenile rat.			(USA)	社内資料	評価
4.2.3.5.4-7	Lu 02-173 (vigabatrin): Toxicity study by oral gavage administration to juvenile (pre-weaned) Beagle dogs for up to 91 days followed by an off-dose period of up to 6 Weeks.			(UK)	社内資料	評価

4.2.3.6 局所刺激性試験  
 該当なし

4.2.3.7 その他の毒性試験

4.2.3.7.1 抗原性試験

該当なし

4.2.3.7.2 免疫毒性試験

該当なし

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験

該当なし

4.2.3.7.4 依存性試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.3.7.4-1	Vigabatrinのアカゲザルおよびラットにおける薬物依存性試験.			(日本)	社内資料	評価
4.2.3.7.4-2	Vigabatrinのアカゲザルにおける薬物依存性試験.			(日本)	社内資料	参考

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験  
 該当なし

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験  
 該当なし

4.2.3.7.7 その他の試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.3.7.7-1	Perfusion study in rats treated with vigabatrin.			Merrell Dow Research Institute, Merrell Dow Pharmaceuticals Inc. (USA)	社内資料	参考
4.2.3.7.7-2	Vigabatrin (MDL 71,754): Sequential neuropathology study in Beagle dogs during twelve weeks of treatment with 300 mg/kg/day and sixteen weeks of recovery.			Merrell Dow Research Institute, Merrell Dow Pharmaceuticals Inc. (USA)	社内資料	参考 (GLP試験だが資料保管場所不明)
4.2.3.7.7-3	Vigabatrin induced microvacuolation in animals: Further neuropathological investigations.			Marion Merrell Dow Research and Development Centre (UK)	社内資料	参考

1.12 添付資料一覧  
 <M071754- ビガバトリン>

4.2.3.7.7-4	Electrophysiological study of daily administration of 300 mg/kg of vigabatrin in dogs.			(USA)	社内資料	参考
4.2.3.7.7-5	Evaluation of flash evoked potentials in vigabatrin-treated dogs.			Dow Chemical Company The Toxicology Research Laboratory (USA)	社内資料	参考
4.2.3.7.7-6	Longitudinal study of visual evoked potentials and somatosensory evoked potentials in dogs receiving daily doses of 300 mg/kg of vigabatrin.			(USA)	社内資料	参考
4.2.3.7.7-7	Longitudinal study of visual evoked potentials and somatosensory evoked potentials in dogs receiving daily doses of 300 mg/kg of vigabatrin, phase II.			Marion Merrell Dow Inc. (USA)	社内資料	参考
4.2.3.7.7-8	Ex vivo magnetic resonance imaging and histopathological assessments on the onset and recovery of vigabatrin-induced intramyelinic edema in canine brain.			(USA)	社内資料	参考
4.2.3.7.7-9	Histopathological and MRI correlates of the initial electrophysiological changes associated with 300 mg/kg/day of vigabatrin in the dog.			(USA)	社内資料	参考
4.2.3.7.7-10	Histopathological and MRI correlates of the initial electrophysiological changes associated with 300 mg/kg/day of vigabatrin in the dog: Microscopic evaluation.			Marion Merrell Dow Inc. (USA)	社内資料	参考
4.2.3.7.7-11	A short-term (90 day) dietary and gavage study of vinyl GABA MDL 71754 in Lister Hooded and Sprague-Dawley rats.			(UK)	社内資料	参考 (GLP試験だが資料保管場所不明)
4.2.3.7.7-12	MDL71754 (Vigabatrin): 13-week oral ocular toxicity study in Sprague Dawley rats with an interim necropsy at 4 weeks and a 4 week recovery period.			Aventis Pharma Recherche-Développement (France)	社内資料	評価

4.2.3.7.7-13	Vigabatrin: 3-month oral exploratory study (ocular effects) in Wistar and Long Evans rats exposed or not for the first week of dosing to excessive light.			(France)	社内資料	参考
4.2.3.7.7-14	Vigabatrin: 3-month oral exploratory study (ocular effects) in Long Evans rats.			(France)	社内資料	参考
4.2.3.7.7-15	Vigabatrin: 1-day to 3-month oral exploratory study (ocular effects) in non-epileptic or pilocarpin-induced epileptic Wistar rats.			(France)	社内資料	参考
4.2.3.7.7-16	Lu 02-173: 6-week oral study – The role of taurine in vigabatrin® (Lu 02-173) and light induced retinal toxicity in the Long Evans rat.			(France)	社内資料	評価
4.2.3.7.7-17	Vinyl GABA and enantiomers: 13 week oral (gavage) comparative brain toxicity study in the rat.			(UK)	社内資料	参考
4.2.3.7.7-18	Comparative oral three month toxicity studies with S and RS gamma vinyl GABA in rats.			Merrell Dow Research Institute, Merrell Dow Pharmaceuticals Inc. (USA)	社内資料	参考 (GLP試験だが資料保管場所不明)
4.2.3.7.7-19	Effect of pyridoxine hydrochloride on gamma vinyl GABA toxicity in rats.			Merrell Dow Research Institute, Merrell Dow Pharmaceuticals Inc. (USA)	社内資料	参考

#### 4.3 参考文献

資料番号	第四部参考文献
4.3-1	Abdulrazzaq YM et al. Placental transfer of vigabatrin ( $\gamma$ -vinyl GABA) and its effect on concentration of amino acids in the embryo of TO Mice. <i>Teratology</i> . 2001;63:127-33.
4.3-2	Altman P et al. Total body water: Mammals other than man. In: <i>Biology Data Handbook</i> , volume III. Bethesda, MD: The Federation of American Societies for Experimental Biology; 1974. p.1989-2003.
4.3-3	Bohlen P et al. The relationship between GABA concentrations in brain and cerebrospinal fluid. <i>Brain Res</i> . 1979;167:297-305.
4.3-4	Buckettt WR. Irreversible inhibitors of GABA transaminase induce antinociceptive effects and potentiate morphine. <i>Neuropharmacology</i> . 1980;19:715-22.
4.3-5	Chowdrey HS et al. Central inhibition by $\gamma$ -aminobutyric acid of the release of vasopressin by carbachol in the rat. <i>Br J Pharmacol</i> . 1988;93:349-56.
4.3-6	Contreras E et al. Effects of the irreversible inhibition of GABA transaminase upon some morphine effects. <i>Neuropharmacology</i> . 1979;18:309-3.

4.3-7	Czajka R. Central effects of endogenous and exogenous GABA. <i>Acta Physiol Pol.</i> 1978;29:193-205.
4.3-8	Gaucher D et al. Taurine deficiency damages retinal neurones: cone photoreceptors and retinal ganglion cells. <i>Amino Acids.</i> 2012;43:1979-93.
4.3-9	Gram L et al. Experimental studies of the influence of vigabatrin on the GABA system. <i>Br J clin Pharmac.</i> 1989;27:13-7S.
4.3-10	Heim MK et al. Vigabatrin-associated retinal damage: potential biochemical mechanisms. <i>Acta Neurol Scand.</i> 2012;126:219-8.
4.3-11	Holm R et al. Rectal absorption of vigabatrin, a substrate of the proton coupled amino acid transporter (PAT1, Slc36a1), in rats. <i>Pharm Res.</i> 2012;29:1134-42.
4.3-12	Huot S et al. Effects of $\gamma$ -vinyl GABA on food intake of rats. <i>Pharmac Biochem Behav.</i> 1982;17:99-106.
4.3-13	Iadarola MJ et al. Evaluation of increases in nerve terminal-dependent vs. nerve terminal-independent compartments of GABA in vivo. <i>Brain Res Bull J.</i> 1980;5 (Suppl.2):13-9.
4.3-14	Izumi Y et al. Acute vigabatrin retinotoxicity in albino rats depends on light but not GABA. <i>Epilepsia.</i> 2004;45:1043-8.
4.3-15	Jammoul F et al. Taurine deficiency damages photoreceptors and retinal ganglion cells in vigabatrin-treated neonatal rats. <i>Molecular and Cellular Neuroscience.</i> 2010;43:414–21.
4.3-16	Jammoul F et al. Taurine deficiency is a cause of vigabatrin-induced retinal phototoxicity. <i>Ann Neurol.</i> 2009;65:98-107.
4.3-17	Jung MJ et al. $\gamma$ -vinyl GABA (4-amino-hex-5-enoic acid), a new selective irreversible inhibitor of GABAT: Effects on brain GABA metabolism in mice. <i>J. Neurochem.</i> 1977;29:797-802.
4.3-18	Kubova H et al. Vigabatrin, but not valproate prevents development of age-specific flexion seizures induced by N-methyl-D-aspartate (NMDA) in immature rats. <i>Epilepsia.</i> 2010;51:469-72.
4.3-19	Le Gal La Salle et al. Abortive amygdaloid kindled seizures following microinjection of $\gamma$ -vinyl-GABA in the vicinity of substantia nigra in rats. <i>Neuroscience Lett.</i> 1983;36:69-74.
4.3-20	Levav T et al. Impaired synaptogenesis and long-term modulation of behavior following postnatal elevation of GABA levels in mice. <i>Neuropharmacology.</i> 2008;54:387-98.
4.3-21	Levav-Rabkin T et al. A sensitive period of mice inhibitory system to neonatal GABA enhancement by vigabatrin is brain region dependent. <i>Neuropsychopharmacology.</i> 2010;35:1138-54.
4.3-22	Loscher W et al. Effect of inhibitors of GABA transaminase on the synthesis, binding, uptake, and metabolism of GABA. <i>J Neurochem.</i> 1980;34:1603-8.
4.3-23	Meldrum BS et al. Blockade of epileptic responses in the photosensitive baboon, <i>Papio papio</i> , by two irreversible inhibitors of GABA-transaminase. <i>Psychopharmacology.</i> 1978;59:47-50.
4.3-24	Mesdjian E et al. Metabolism of carbamazepine by CYP3A6: A model for in vitro drug interactions studies. <i>Life Sciences.</i> 1999;64:827-35.
4.3-25	Nøhr MK et al. Intestinal absorption of the antiepileptic drug substance vigabatrin is altered by infant formula in vitro and in vivo. <i>Pharmacol Res Perspect.</i> 2014;2:e00036.
4.3-26	Nowińska B et al. Effects of vigabatrin on the skeletal system of young rats. <i>Acta Pol Pharm.</i> 2012;69:327-34.
4.3-27	Okumura H et al. In vitro effects of the novel anti-epileptic agent vigabatrin on alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase activities in rat serum. <i>Arzneim Forsch Drug Res.</i> 1996;46:459-462.
4.3-28	Palfreyman MG et al. The pharmacology of GABA-transaminase inhibitors. <i>Biochem Pharmacol.</i> 1981;30:817-24 (errata - <i>Biochem. Pharmacol.</i> 1981;30: 2385-7).
4.3-29	Qiao M et al. Effect of long-term vigabatrin administration on the immature rat brain. <i>Epilepsia.</i> 2000;41:655-65.

4.3-30	Rodgers RJ et al. GABAergic influences on defensive fighting in rats. <i>Pharmacol Biochem Behav.</i> 1982;17:451-6.
4.3-31	Sawynok J et al. On the involvement of GABA in the analgesia produced by baclofen, muscimol and morphine. <i>Neuropharmacology.</i> 1982;21:397-403.
4.3-32	Scantlebury MH et al. A model of symptomatic infantile spasms syndrome. <i>Neurobiology of Disease.</i> 2010;37:604-12.
4.3-33	Schechter PJ et al. Audiogenic seizure protection by elevated brain GABA concentration in mice: effects of $\gamma$ -acetylenic GABA and $\gamma$ -vinyl GABA, two irreversible GABAT inhibitors. <i>Eur J Pharmacol.</i> 1977;45:319-28.
4.3-34	Semba J et al. Potential antidepressant properties of subchronic GABA transaminase inhibitors in the forced swimming test in mice. <i>Neuropsychobiology.</i> 1989;21:152-6.
4.3-35	Shin C et al. Anti-seizure and anti-epileptogenic effect of $\gamma$ -vinyl $\gamma$ -aminobutyric acid in amygdaloid kindling. <i>Brain Res.</i> 1986;398:370-4.
4.3-36	Singh D et al. Vigabatrin induced cell loss in the cerebellar cortex of albino rats. <i>J Clin Diagn Res.</i> 2013;7:2555-8.
4.3-37	Sweet AY et al. Kidney function, body fluid compartments and water electrolyte metabolism in the monkey. <i>Am J Physiol.</i> 1961; 201: 975-9.
4.3-38	Tong X et al. The pharmacokinetics of vigabatrin in rat blood and cerebrospinal fluid. <i>Seizure.</i> 2007;16:43-9.
4.3-39	Tran A et al. Vigabatrin: placental transfer in vivo and excretion into breast milk of the enantiomers. <i>Br J Clin Pharmacol.</i> 1998; 45:409-11.
4.3-40	Tzuk-Shina T et al. The effect of vigabatrin on central nervous system oxygen toxicity in rats. <i>Eur J Pharmacol.</i> 1991;202:171-5.
4.3-41	Walzer M et al. Oral toxicity of vigabatrin in immature rats: Characterization of intramyelinic edema. <i>NeuroToxicology.</i> 2011; 32: 963-74.
4.3-42	Yang J et al. Vigabatrin-induced retinal toxicity is partially mediated by signaling in rod and cone photoreceptors. <i>PLoS ONE.</i> 2012;7:e43889.
4.3-43	Milh M et al. Transient brain magnetic resonance imaging hyperintensity in basal ganglia and brain stem of epileptic infants treated with vigabatrin. <i>J Child Neurol.</i> 2009;24:305-15.
4.3-44	Pearl PL et al. Cerebral MRI abnormalities associated with vigabatrin therapy. <i>Epilepsia.</i> 2009;50:184-94.
4.3-45	Plum J et al. The anti-epileptic drug substance vigabatrin inhibits taurine transport in intestinal and renal cell culture models. <i>Int J Pharm.</i> 2014;473:395-7.
4.3-46	Center for drug evaluation and research. Pharmacology reviews at FDA, Application Number: 22-006.
4.3-47	Lee H et al. Mechanism of inactivation of $\gamma$ -aminobutyric acid aminotransferase by (1S,3S)-3-amino-4-difluoromethylene-1-cyclopentanoic acid (CPP-115). <i>J Am Chem Soc</i> 2015;137:2628-40.
4.3-48	Juncosa JI et al. Probing the steric requirements of the $\gamma$ -aminobutyric acid aminotransferase active site with fluorinated analogues of vigabatrin. <i>Bioorg Med Chem</i> 2013;21:903-11.

## 第5部の添付資料

### 5.2 臨床試験一覧表

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
5.2	臨床試験一覧表	—	—	—	社内資料	—

### 5.3 試験報告書及び関連情報

#### 5.3.1 生物薬剤学試験報告書

##### 5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
5.3.1.1-1	A Definitive Study Evaluating the Relative Bioavailability and the Effect of Food on the Bioavailability of Vigabatrin Following 1.0 g Single Doses (71754-1-C-017)	■	1990.4-1990.5	■ イギリス	社内資料	参考資料
5.3.1.1-2	A Definitive Study Evaluating the Bioequivalence of Vigabatrin Administered as Uncoated Tablets, Film-coated Tablets and Oral Solution (71754-1-C-029)	■	1991.11-1991.11	■ アメリカ	社内資料	参考資料

##### 5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
5.3.1.2-1	A Bioequivalence Study Comparing the Rate and Extent of Release of Vigabatrin from Sabril Tablets 500mg and Sabril Sachets 1g (VIG/AUS/91/1)	■	1991.10-1991.11	■ オーストラリア	社内資料	参考資料

##### 5.3.1.3 In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書

該当なし

##### 5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
5.3.1.4-1	Simultaneous determination of (+,-) $\gamma$ -vinyl- $\gamma$ -aminobutyric acid (vigabatrin) enantiomers in human plasma by gas chromatography mass selective detection (GC-MSD).	■	1992/1/7 (Report issued date)	■	社内資料	参考

1.12 添付資料一覧  
 <M071754- ビガバトリン>

5.3.1.4-2	Simultaneous determination of (+,-) $\gamma$ -vinyl- $\gamma$ -aminobutyric acid (vigabatrin) enantiomers in human plasma by gas chromatography mass selective detection (GC-MSD) using the internal standard S(+) $\gamma$ -acetylenic GABA.		1992/4/6 (Report issued date)		社内資料	参考
5.3.1.4-3	The validation of the enantiomers R(-) and S(+) of vigabatrin in human plasma & milk.		1995/5/9 (Report issued date)		社内資料	参考
5.3.1.4-4	Analytical method for the determination and quantification of the R- and S-enantiomers of $\gamma$ -vinyl GABA (RMI 71,754) in human body fluids.		1982/5/1 (Report issued date)	Merrell Dow Research Institute, Merrell Dow Pharmaceuticals Inc.	社内資料	参考
5.3.1.4-5	LC-MS/MSを用いたヒト血漿中Vigabatrin濃度測定法バリデーション.		2012/11/15- 2013/9/12		社内資料	評価
5.3.1.4-6	Method validation report: Simultaneous determination of (+,-) gamma-vinyl-gamma-aminobutyric acid (vigabatrin) enantiomers in human urine by gas chromatography-mass selective detection (GC-MSD).		1993/1/1 (Report issued date)		社内資料	参考
5.3.1.4-7	Validation of the analytical procedure for the determination of MDL 71,754 (GVG, gamma-vinyl-GABA) in human plasma and urine.		1990/3/12 (Report issued date)	UK	社内資料	参考
5.3.1.4-8	Determination of vigabatrin in human plasma by high-performance liquid chromatography.		1991/10/9 (Report issued date)		社内資料	参考
5.3.1.4-9	Determination of vigabatrin (MDL 71754) in plasma/serum using pre-column derivatization H.P.L.C (dansylation) with fluorescence detection.	署名解読不能	1985/6/19 (Report issued date)	Merrell Dow Research Institute, Merrell Dow Pharmaceuticals Limited	社内資料	参考
5.3.1.4-10	Vigabatrin (MDL 71754), validation of method to determine levels in plasma/serum using pre-column derivatisation HPLC (dansylation) with fluorescence detection. Method No. WN295700.		1992/5/5 (Report issued date)	Marion Merrel Dow Inc.	社内資料	参考

1.12 添付資料一覧  
 <M071754- ビガバトリン>

5.3.1.4-11	Interaction between vigabatrin and ethanol in healthy volunteers. Determination of vigabatrin by reversed phase H.P.L.C.		1991/4/29 (Report issued date)		社内資料	参考
5.3.1.4-12	Validation of a method for the determination of vigabatrin in human plasma by HPLC with MS/MS detection.		2007-2/16-7/30		社内資料	参考
5.3.1.4-13	Determination of vigabatrin (MDL 71754) in urine using pre-column derivatization H.P.L.C (dansylation) with fluorescence detection.	署名解読不能	1986/9/19 (Report issued date)	Merrell Dow Research Institute, Merrell Dow Pharmaceuticals Limited	社内資料	参考
5.3.1.4-14	Determination of vigabatrin in human urine by high-performance liquid chromatography.		1991/10/9 (Report issued date)		社内資料	参考

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

該当なし

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
5.3.2.2-1	In vitro assessment of the induction potential of vigabatrin in primary cultures of human hepatocytes.		2007/10/19 (Report issued date)		社内資料	評価
5.3.2.2-2	Sabril (Vigabatrin): In vitro evaluation of Vigabatrin as an inducer of CYP1A2 and CYP3A4/5 in five fresh and one cryopreserved primary cultures of human hepatocytes.		2010/5/25 (Report issued date)		社内資料	評価

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

該当なし

5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
5.3.3.1-1	A Definitive Study Evaluating the Dose Proportionality of Vigabatrin Following Single Oral Doses of 0.5, 1.0, 2.0, and 4.0 g (71754-1-C-014)	A.C. Houston	1989.10-1989.11	Hazleton Medical Research Unit, イギリス	社内資料	参考資料

1.12 添付資料一覧  
 <M071754- ビガバトリン>

5.3.3.1-2	Pharmacokinetics and Tolerance of Single Oral Doses of (R,S) -g-vinyl GABA and s(+)-g-vinyl GABA in Healthy Subjects (71754-1-8)	-	1982.8-1982.9	ドイツ	社内資料	参考資料
5.3.3.1-3	Pharmacokinetics and Metabolism of Vigabatrin Following a Single Oral Dose of <sup>14</sup> C-Vigabatrin in Healthy Male Volunteers (71754-1-C-027)	R.M. Dixon	1991.2-1991.3	Hazleton Medical Research Unit, アメリカ	社内資料	参考資料
5.3.3.1-4	A Definitive Study Evaluating the Pharmacokinetics and Dose Proportionality of VGB Enantiomers Following 0.5 and 2.0 g Doses Administered Every 12 hrs for 5 Days (Racemate) and (Enantiomers) (71754-1-C-015)		1989.11-1989.11	イギリス	社内資料	参考資料
5.3.3.1-5	Pharmacokinetics of The R(-) and S(+)-Enantiomers of g-vinyl GABA after Oral Doses of the Racemic Mixture of R,S-g-Vinyl GABA to Healthy Volunteers (82-DL-09-ST)	-	-	-	社内資料	参考資料

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
5.3.3.2-1	A Definitive Study Evaluating the Pharmacokinetics of Vigabatrin in Patients with Epilepsy (71754-2-C-018)	-	-	-	社内資料	参考資料
5.3.3.2-2	Suboccipital Cerebrospinal Fluid Concentrations of Vigabatrin in Patients with Epilepsy (84-L-41-ST)		1981.2-1984.9	オランダ	社内資料	参考資料

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
5.3.3.3-1	Pharmacokinetics of the Enantiomers of Vigabatrin in Infants and Children of the Racemate (097-332.5)	G. Olive	1988.9-1989.5	Hospital Saint-Vincent-de-Paul, フランス	社内資料	参考資料
5.3.3.3-2	Pharmacokinetics of Vigabatrin in Healthy Elderly Subjects Following a Single 1.0 Gram Oral Dose (71754-1-C-023)		1991.3-1991.3	アメリカ	社内資料	参考資料

5.3.3.3-3	The Pharmacokinetics of the R(-)- and S(+)-Enantiomers of g-Vinyl GABA in Healthy, Elderly Volunteers after an Oral Dose of the Racemate (71754-1-7)		1982.8-1982.8	ドイツ	社内資料	参考資料
5.3.3.3-4	Vigabatrin Dose Proportionality and Pharmacokinetics Following Single Doses of 1 g, 2 g and 4 g in Japanese Healthy Subjects (JGVG-CL-101)		1990.7-1990.9	日本	社内資料	参考資料
5.3.3.3-5	A Definitive Study Evaluating the Pharmacokinetics of Vigabatrin Following Single Oral Doses of 0.75 g in Patients with Varying Degrees of Renal Function (71754-2-C-016)		1989.11-1990.3 (イギリス) 1991.7-1991.10 (アメリカ)	イギリス アメリカ	社内資料	参考資料

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
5.3.3.4-1	A Double-Blind 4 Period Crossover Study to Evaluate the Effects of Vigabatrin and Ethanol, Alone and in Combination on Psychometric Performance in Human Volunteers (097-WUK12)		1990.10-1991.3	イギリス	社内資料	参考資料
5.3.3.4-2	A Study to Evaluate the Effects of Chronic Dosing with VGB (1500 mg BID), Alone and in Combination with an Acute Oral Dose of Clonazepam (0.5 mg), on Psychometric Performance in Healthy Human Volunteers (367)		1989.10-1990.3	イギリス	社内資料	参考資料
5.3.3.4-3	The Steady-State Pharmacokinetic Interaction between Vigabatrin and Phenytoin in Healthy Male Subjects (VGPR0260)		-	アメリカ	社内資料	参考資料
5.3.3.4-4	Verification and Investigation of Drug Interaction Between Vigabatrin and Phenytoin (316)		-	イギリス	社内資料	参考資料
5.3.3.4-5	Interaction Study between Vigabatrin and Phenytoin in Patients Suffering with Epilepsy (369)		-	イギリス	社内資料	参考資料

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
5.3.3.5-1	Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel Group Study of Vigabatrin in Patients with Uncontrolled Complex Partial Seizures: A Population Pharmacokinetic Analysis (71754-3-C-024)	T.R. Browne	1990.9-1992.5	Boston University, 他14施設, アメリカ	社内資料	参考資料
5.3.3.5-2	Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel Group Dose Response Study of Vigabatrin in Patients with Uncontrolled Complex Partial Seizures (71754-3-C-025)	■	1990.11-1992.7	他13施設, アメリカ	社内資料	参考資料
5.3.3.5-3	Development of a Population Pharmacokinetic Model for Vigabatrin in Adults and Children with Epilepsy (Complex Partial Seizures) and Children with Infantile Spasms (Study 15333A)	■	-	-	社内資料	参考資料

5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書

5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
5.3.4.1-1	A Double-Blind, Double-Dummy, Randomized, Comparative, Positive and Placebo Controlled, Crossover Design Trial to Assess the Effects of Vigabatrin on Cardiac Repolarization Following a Therapeutic & Supratherapeutic Dose in Healthy Volunteers (OV-1033)	■	2008.4-2008.5	アメリカ	社内資料	参考資料

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
5.3.4.2-1	The Effects of a Single Dose of Vigabatrin on the CSF Concentrations of Total and Free GABA, Homocarnosine, 5-HIAA and HVA in Epileptic Patients with Serial Lumbar Punctures (097-319)	+	1985.6-1985.12	他1施設, スウェーデン	社内資料	参考資料

1.12 添付資料一覧  
 <M071754- ビガバトリン>

5.3.4.2-2	Population dose-response analysis of daily seizure counts in pediatric and adult patients with uncontrolled complex partial seizures receiving vigabatrin therapy (Study 15332A)		-	-	社内資料	参考資料
-----------	--	--	---	---	------	------

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
5.3.5.1-1	Clinical Experience and Use of Vigabatrin (Sabril®) in Subjects With Infantile Spasms	Roy D. Elterman, W. Donald Shields, Steven Collins	1996/1/22-2002/4/2	9 施設（米国）	Neurology	参考資料
5.3.5.1-2	A multicentre, double-blind, placebo controlled, parallel group study to evaluate the safety and efficacy of vigabatrin versus placebo as first line therapy in the treatment of newly diagnosed infantile spasms	Katie Kennedy, David Shaw	1994/4/19-1996/1/4	9 施設（英国、カナダ、フランス、オランダ、フィンランド、ハンガリー、セルビア）	Epilepsia	参考資料
5.3.5.1-3	Open, randomised, comparative study of vigabatrin versus hydrocortisone in infantile spasms due to tuberous sclerosis	Caroline DUMAS	1990/4/21-1994/10/26	11 施設（フランス）	Epilepsy Research	参考資料

5.3.5.2 非対照試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
5.3.5.2-1	M071754 の第III 相臨床試験一点頭てんかんとを対象とした単盲検試験		2013/1/31-2014/3/27	9 施設（日本）	社内資料	評価資料
5.3.5.2-2	M071754の長期投与試験一点頭てんかんとを対象としたオープンラベル試験（維持投与期32週中間報告）		2013/1/31-継続中	9 施設（日本）	社内資料	評価資料
5.3.5.2-3	M071754の長期投与試験一点頭てんかんとを対象としたオープンラベル試験（維持投与期56週中間報告）		2013/1/31-継続中	9 施設（日本）	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧  
 <M071754- ビガバトリン>

5.3.5.2-4	Open, multicentre study of the prevalence, incidence and clinical course of visual field defects in adults and children with refractory partial epilepsy treated with antiepileptic drugs.		1999/3/15-2006/3/6	46施設(フランス、韓国、イタリア、スペイン、オーストラリア)	社内資料	参考資料
5.3.5.2-5	A multicenter, retrospective, cohort, comparative epidemiologic study of the incidence of pre-specified abnormalities in cranial MRI in pediatric subjects with seizure disorders.		該当なし(最終報告書:2007/11/30)	10施設(米国、カナダ)	社内資料	参考資料

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
5.3.5.3-1	CTD Module 2.5 CLINICAL OVERVIEW : INFANTILE SPASMS for US NDA		-	-	社内資料	参考資料
5.3.5.3-2	Integrated Summary of Efficacy - 20-Sep-2006 for US NDA		-	-	社内資料	参考資料
5.3.5.3-3	Integrated Summary of Safety - 20-Nov-2007 for US NDA		-	-	社内資料	参考資料
5.3.5.3-4	CTD Module 2.5 CLINICAL OVERVIEW : NON INFANTILE SPASMS for US NDA		-	-	社内資料	参考資料
5.3.5.3-5	Safety Update Sabril(vigabatrin) Tablets NDA 20-427 01-Nov-2007 for US NDA		-	-	社内資料	参考資料
5.3.5.3-6	Vigabatrin-Induced Retinal Dysfunction 01-Nov-2007 for US NDA		-	-	社内資料	参考資料

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
5.3.5.4-1	ビガバトリン長期継続投与試験(JGVG-CL-401)を用いた視野異常に関する報告書			日本	社内資料	参考資料
5.3.5.4-2	ビガバトリン(MDL71754)投与終了被験者に対する眼科検査試験			67施設(日本)	社内資料	参考資料

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
5.3.6-1	PERIODIC BENEFIT RISK EVALUATION REPORT/PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT (23-Sep-2012 to 23-Sep-2014)		2012/9/23-2014/10/22	-	社内資料	参考資料

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

資料番号	症例一覧表
5.3.7	試験症例一覧表
5.3.7	副作用症例一覧表
5.3.7	重篤な有害事象発現症例一覧表
5.3.7	臨床検査値異常変動発現症例一覧表
5.3.7	臨床検査値変動図

5.4 参考文献

資料番号	第五部参考文献
5.4-1	Abbot EL, Grenade DS, Kennedy DJ, Gatfield KM, Thwait DT. Vigabatrin transport across the human intestinal epithelial (Caco-2) brush-border membrane is via the H <sup>+</sup> -coupled amino-acid transporter hPAT1. Br J Pharmacol 2006; 147:298-306.
5.4-2	Aicardi J, Sabril IS Investigator and Peer Review Groups, Mumford JP, Dumas C, Wood S. Vigabatrin as initial therapy for infantile spasms: a European retrospective survey. Epilepsia. 1996;37(7):638-42.
5.4-3	Baram TZ, Mitchell WG, Tournay A, Snead OC, Hanson RA, Horton EJ. High-dose corticotropin (ACTH) versus prednisone for infantile spasms: a prospective, randomized, blinded study. Pediatrics. 1996;97:375-9.
5.4-4	Bartoli A, Gatti G, Cipolla G, Barzaghi N, Veliz G, Fattore C, et al. A double-blind, placebo-controlled study on the effect of vigabatrin on in vivo parameters of hepatic microsomal enzyme induction and on the kinetics of steroid oral contraceptives in healthy female volunteers. Epilepsia. 1997; 38:702-707.
5.4-5	Benedetti MS. Enzyme induction and inhibition by new antiepileptic drugs: a review of human studies. Fundam Clin Pharmacol. 2000; 14: 301-19.
5.4-6	Ben-Menachem E, Persson LI, Schechter PJ, Haegle KD, Huebert N, Hardenberg J, et al. The effect of different vigabatrin treatment regimens on CSF biochemistry and seizure control in epileptic patients. Br J Clin Pharmacol. 1989; 27 (Suppl 1): 79S-85S.
5.4-7	Bitton JY, Sauerwein HC, Weiss SK, Donner EJ, Whiting S, Dooley JM, et al. A randomized controlled trial of flunarizine as add-on therapy and effect on cognitive outcome in children with infantile spasms. Epilepsia. 2012;53(9):1570-6.
5.4-8	Chiron C, Dulac O, Beaumont D, Palacios L, Pajot N, Mumford J. Therapeutic trial of vigabatrin in refractory infantile spasms. J Child Neurol. 1991;6 Suppl 2:2S52-9.
5.4-9	Cowan LD, Hudson LS. The epidemiology and natural history of infantile spasms. J Child Neurol. 1991;6:355-64.
5.4-10	Crowe A and Teoh Y-K. Limited P-glycoprotein mediated efflux for anti-epileptic drugs. J Drug Target.2006; 14(5): 291-300.
5.4-11	Fenichel GM. Clinical Pediatric Neurology, 6th ed. Elsevier. 2009. p43.
5.4-12	Gaily E, Liukkonen E, Paetau R, Rekola M, Granstrom ML. Infantile Spasms: diagnosis and assessment of treatment response by video-EEG. Dev Med Child Neurol. 2001;43(10):658-67.
5.4-13	Grove J, Schechter PJ, Tell G, Koch-Weser J, Sjoerdsma A, Warter JM, et al. Increased gamma-aminobutyric acid (GABA), homocarnosine, and beta-alanine in cerebrospinal fluid of patients treated with gamma-vinyl GABA (4-amino-hex-5-enoic acid). Life Sci. 1981;28:2431-9.
5.4-14	Haegle KD, Schoun J, Alken RG, Huebert ND. Determination of the R(-)- and S(+)-enantiomers of gamma-vinyl-gamma-aminobutyric acid in human body fluids by gas chromatography-mass spectrometry. J Chromatogr.1983; 274: 103-10.
5.4-15	Haines ST, Casto DT. Treatment of infantile spasms. Ann Pharmacother. 1994;28:779-91.

5.4-16	Hrachovy RA, Frost JD Jr, Kellaway P, Zion T. A controlled study of ACTH therapy in infantile spasms. <i>Epilepsia</i> . 1980;21:631-6.
5.4-17	Hrachovy RA, Frost JD Jr, Kellaway P, Zion T. A controlled study of prednisone therapy in infantile spasms. <i>Epilepsia</i> . 1979;20:403-7.
5.4-18	Hrachovy RA, Frost JD Jr, Kellaway P, Zion TE. Double-blind study of ACTH vs prednisone therapy in infantile spasms. <i>J Pediatr</i> . 1983;103:641-5.
5.4-19	Hrachovy RA, Glaze DG, Frost JD Jr. A retrospective study of spontaneous remission and long-term outcome in patients with infantile spasms. <i>Epilepsia</i> . 1991;32:212-4.
5.4-20	Jambaque I, Mottron L, Chiron C. Neuropsychological outcome in children with West syndrome: a "human model" for autism. <i>Neuropsychology of Childhood Epilepsy</i> . New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers; 2001. p. 175-83.
5.4-21	Jeavons PM, Bower BD, Dimitrakoudi M. Long-term prognosis of 150 cases of "West syndrome". <i>Epilepsia</i> . 1973;14:153-64.
5.4-22	Jeavons PM, Bower BD. Review of the literature. Clinical studies and investigations. In: <i>Clinics in Developmental Medicine No. 15: Infantile spasms: a review of the literature and a study of 112 cases</i> . London: The Spastics Society Medical Education and Information Unit Association with William Heinemann Medical Books; 1964. p. 8-25.
5.4-23	Jung MJ, Lippert B, Metcalf BW, Bohlen P, Schechter PJ. gamma-vinyl GABA (4-amino-hex-5-enoic acid), a new selective irreversible inhibitor of GABA-T: effects on brain GABA metabolism in mice. <i>J Neurochem</i> . 1977;29:797-802.
5.4-24	Koo B, Hwang PA, Logan WJ. Infantile spasms: Outcome and prognostic factors of cryptogenic and symptomatic groups. <i>Neurology</i> . 1993;43:2322-7.
5.4-25	Kurokawa T, Goya N, Fukuyama Y, Suzuki M, Seki T, Ohtahara S. West syndrome and Lennox-Gastaut syndrome: a survey of natural history. <i>Pediatrics</i> . 1980;65:81-8.
5.4-26	Landmark CJ. Drug interactions involving the new second- and third- generation antiepileptic drugs. <i>Expert Rev. Neurother</i> . 2010; 10(1): 119-140.
5.4-27	Lippert B, Metcalf BW, Jung MJ, Casara P. 4-amino-hex-5-enoic acid, a selective catalytic inhibitor of 4-aminobutyric-acid aminotransferase in mammalian brain. <i>Eur J Biochem</i> . 1977;74:441-5.
5.4-28	Lombroso CT. A prospective study of infantile spasms: clinical and therapeutic correlations. <i>Epilepsia</i> . 1983;24:135-58.
5.4-29	Ludvigsson P, Olafsson E, Sigurdardottir S, Hauser WA. Epidemiologic features of infantile spasms in Iceland. <i>Epilepsia</i> . 1994;35:802-5.
5.4-30	Matsumoto A, Watanabe K, Negoro T, Sugiura M, Iwase K, Hara K, et al. Long-term prognosis after infantile spasms: a statistical study of prognostic factors in 200 cases. <i>Dev Med Child Neurol</i> . 1981;23:51-65.
5.4-31	Mesdjian E, Seree E, Charvet B, Mirrione A, Bourgarel-Rey V, Desobry A, et al. Metabolism of carbamazepine by CYP3A6: a model for in vitro drug interactions studies. <i>Life Sci</i> . 1999; 64(10): 827-35.
5.4-32	Mitchell WG, Shah NS. Vigabatrin for infantile spasms. <i>Pediatr Neurol</i> . 2002;27:161-4.
5.4-33	Nohr MK, Hansen SH, Brodin B, Holm R, Nielsen CU. The absorptive flux of the anti-epileptic drug substance vigabatrin is carrier-mediated across Caco-2 cell monolayers. <i>Eur J Pharm Sci</i> . 2014; 51: 1-10.
5.4-34	Pearl PL, Molloy-Wells E, McClintock WM, Vezina LG, Conry JA, Elling NJ, et al. MRI abnormalities associated with vigabatrin therapy: higher risk in infants? American Epilepsy Society Annual Meeting 2006, PH.04.
5.4-35	Rantala H, Putkonen T. Occurrence, outcome, and prognostic factors of infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome. <i>Epilepsia</i> . 1999;40:286-9.
5.4-36	Rey E, Pons G, Richard MO, Vauselle F, D'athis PH, Chiron C, et al. Pharmacokinetics of the individual enantiomers of vigabatrin (gamma-vinyl GABA) in epileptic children. <i>Br J Clin Pharmacol</i> . 1990; 30: 253-7.

1.12 添付資料一覧  
 <M071754- ビガバトリン>

5.4-37	Rhodin MM, Anderson BJ, Peters AM, Coulthard MG, Wilkins B, Cole M, et al. Human renal function maturation: a quantitative description using weight and postmenstrual age. <i>Pediatr Nephrol.</i> 2009; 24: 67-76.
5.4-38	Riikonen R, Donner M. ACTH therapy in infantile spasms: side effects. <i>Arch Dis Child.</i> 1980;55:664-72.
5.4-39	Riikonen R, Donner M. Incidence and aetiology of infantile spasms from 1960 to 1976: a population study in Finland. <i>Dev Med Child Neurol.</i> 1979; 21:333-43.
5.4-40	Riikonen R. A long-term follow-up study of 214 children with the syndrome of infantile spasms. <i>Neuropediatrics.</i> 1982;13:14-23.
5.4-41	Riikonen R. Long-term outcome of patients with West syndrome. <i>Brain Dev.</i> 2001;23:683-7.
5.4-42	Schechter PJ, Hanke NFJ, Grove J, Huebert N, Sjoerdsma A. Biochemical and clinical effects of gamma-vinyl GABA in patients with epilepsy. <i>Neurology.</i> 1984;34:182-6.
5.4-43	Sidenvall R, Eeg-Olofsson O. Epidemiology of infantile spasms in Sweden. <i>Epilepsia.</i> 1995;36:572-4.
5.4-44	Siemes H, Brandl U, Spohr HL, Volger S, Weschke B. Long-term follow-up study of vigabatrin in pretreated children with West syndrome. <i>Seizure.</i> 1998;7:293-7.
5.4-45	Snead OC 3rd, Benton JW, Myers GJ. ACTH and prednisone in childhood seizure disorders. <i>Neurology.</i> 1983;33:966-70.
5.4-46	Trevathan E, Murphy CC, Yeargin-Allsopp M. The descriptive epidemiology of infantile spasms among Atlanta children. <i>Epilepsia.</i> 1999;40:748-51.
5.4-47	Vigevano F, Cilio MR. Vigabatrin versus ACTH as first-line treatment for infantile spasms: a randomized, prospective study. <i>Epilepsia.</i> 1997;38(12):1270-4.
5.4-48	Villeneuve N, Soufflet C, Plouin P, Chiron C, Dulac O. Vigabatrin monotherapy as first-line treatment in infantile spasms: in 70 infants. <i>Arch Pediatr.</i> 1998;5:731-8.
5.4-49	Weinmann HM. Lennox-Gastaut syndrome and its relationship to infantile spasms (West syndrome). In: Niedermeyer E, Degen R, editors. <i>The Lennox-Gastaut syndrome.</i> New York: Alan R. Liss; 1988. p. 301-16.
5.4-50	Weiss J, Kerpen CJ, Lindenmaier H, Dormann S-M G, Haefeli WE. Interaction of antiepileptic drugs with human P-glycoprotein in vitro. <i>Pharmacol Exp Ther.</i> 2003; 307(1): 262-7.
5.4-51	Wong M, Trevathan E. Infantile spasms. <i>Pediatr Neurol.</i> 2001;24:89-98.
5.4-52	小国弘量. 小児てんかんの治療の新しい薬剤選択基準－エキスパート・コンセンサスガイドライン－. <i>小児科臨床.</i> 2010; 63(2):215-222
5.4-53	西原カズヨ、澤田康文、伊賀立二. 相互作用を受けるフェニトイン、フェノバルビタール、バルプロ酸、その他、月刊薬事. 1996; 38(3): 641-648
5.4-54	Granstrom ML, Gaily E, Liukkonen E. Treatment of infantile spasms: results of a population-based study with vigabatrin as the first drug for spasms. <i>Epilepsia.</i> 1999;40(7):950-7.

## 添付すべき資料がない項目リスト

### 第3部 品質に関する文書

CTD番号	項目名
3.2.A.1	製造施設及び設備
3.2.A.3	添加剤
3.2R	各極の要求資料
3.3	参考文献

### 第4部 非臨床試験報告書

CTD番号	項目名
4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験
4.2.2.5	排泄
4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）
4.2.2.7	その他の薬物動態試験
4.2.3.4.2	短期又は中期がん原性試験
4.2.3.4.3	その他の試験
4.2.3.6	局所刺激性試験
4.2.3.7.1	抗原性試験
4.2.3.7.2	免疫毒性試験
4.2.3.7.3	毒性発現の機序に関する試験
4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験
4.2.3.7.6	不純物の毒性試験

### 第5部 臨床試験報告書

CTD番号・項目名	
5.3.1.3	In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書
5.3.2.1	血漿蛋白結合試験報告書
5.3.2.3	他のヒト生体試料を用いた試験報告書