サノフィ株式会社

サブリル散分包 500 mg

CTD 第二部ー臨床に関する概括評価

2.5 臨床に関する概括評価

Total number of pages: 84

(electronic 3.0)

目　　次

2.5 臨床に関する概括評価 1

表　目　次 6

図　目　次 7

略号と用語の定義 8

1　製品開発の根拠 10

1.1　申請適用 10

1.2　背景及び根拠 10

1.2.1　点頭てんかんの病態及び治療法 10

1.2.1.1　点頭てんかんの病態 10

1.2.1.2　点頭てんかんの治療法 11

1.2.2　臨床開発計画 11

1.2.2.1　海外における臨床開発 11

1.2.2.2　本邦における臨床開発 12

1.2.2.3　臨床データパッケージ 12

2　生物薬剤学に関する概括評価 19

3　臨床薬理に関する概括評価 20

3.1　薬物動態 20

3.2　薬力学 21

4　有効性の概括評価 22

4.1　緒言 22

4.2　試験デザイン及び方法 22

4.2.1　EFC12369 試験（国内） 22

4.2.2　LTS12745 試験（国内） 22

4.2.3　1A 試験（海外） 23

4.2.4 W019 試験（海外） 23
4.2.5 FR03 試験（海外） 24
4.3 有効性の結果 24
4.3.1 有効性の主要評価項目（攣縮頻度の変化） 24
4.3.1.1 日本人点頭てんかん患者（EFC12369 試験及び LTS12745 試験） 25
4.3.1.2 外国人点頭てんかん患者（W019 試験） 26
4.3.2 有効性の副次評価項目 26
4.3.2.1 攣縮の消失 26
4.3.2.2 ヒプスアリスミアの所見及び点頭てんかんの完全消失（攣縮及びヒプスアリスミアの消失） 29
4.3.2.3 治験責任医師による総合的評価 32
4.3.2.4 長期追跡調査 34
4.3.3 部分集団及び特別な状況下における有効性 36
4.3.3.1 人口統計学的特性 36
4.3.3.2 病因 37
4.3.3.3 前治療歴 38
4.4 有効性と投与量／投与方法／投与期間との関連性 38
4.5 有効性に関する考察と結論 41
5 安全性の概括評価 43
5.1 緒言 43
5.2 試験対象集団の定義 43
5.3 試験における曝露状況 44
5.3.1 点頭てんかん患者 44
5.3.1.1 日本人点頭てんかん患者 44
5.3.1.2 外国人点頭てんかん患者 44
5.3.2 点頭てんかん以外の外国人てんかん患者 44
5.4 試験における有害事象 44
5.4.1 点頭てんかん患者 44
5.4.1.1 日本人点頭てんかん患者 44
5.4.1.2 外国人点頭てんかん患者 50
5.4.2 点頭てんかん以外の外国人てんかん患者 51
5.4.3 健康被験者 51

5.5 重篤な有害事象 52
5.5.1 点頭てんかん患者 52
5.5.1.1 日本人点頭てんかん患者 52
5.5.1.2 外国人点頭てんかん患者 52
5.5.2 点頭てんかん以外の外国人てんかん患者 52
5.5.3 健康被験者 53
5.6 有害事象による中止 53
5.6.1 点頭てんかん患者 53
5.6.1.1 日本人点頭てんかん患者 53
5.6.1.2 外国人点頭てんかん患者 53
5.6.2 点頭てんかん以外の外国人てんかん患者 53
5.6.3 健康被験者 54
5.7 死亡 54
5.7.1 点頭てんかん患者 54
5.7.1.1 日本人点頭てんかん患者 54
5.7.1.2 外国人点頭てんかん患者 54
5.7.2 点頭てんかん以外の外国人てんかん患者 54
5.7.3 健康被験者 54
5.8 臨床検査データ 55
5.9 心電図 55
5.10 眼科検査 56
5.11 頭部 MRI 検査 56
5.12 タウリン血中濃度 58
5.13 部分集団及び特別な状況下における安全性 59
5.13.1 人口統計学及び疾患 59
5.13.2 薬物相互作用 59
5.14 安全性と投与量／投与方法／投与期間との関連性 59
5.15 妊娠及び授乳時の使用 75
5.15.1 妊婦 75

5.15.2 授乳婦 76

5.16 過量投与 76

5.17 依存性又は薬物乱用 76

5.18 反跳現象 76

5.19 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 77

5.20 市販後の使用経験 77

5.21 安全性に関する考察及び結論 78

6 ベネフィットとリスクに関する結論 80

6.1 ベネフィット 80

6.2 リスク 81

6.3 結論 82

7 参考文献 83

表　目　次

表 1 - 生物薬剤学試験の一覧 16

表 2 - 臨床薬理試験の一覧 16

表 3 - 臨床試験の一覧 17

表 4 - 安全性評価に用いたその他の資料 18

表 5 - 日本人乳幼児点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/回の用量で基準化）－EFC12369 試験 20

表 6 - 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及び 95%CI - 有効性解析対象集団（EFC12369 試験） 25

表 7 - 維持投与期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及び 95%CI - 有効性解析対象集団（EFC12369 試験） 25

表 8 - 維持投与期攣縮判定日の攣縮が消失した患者の割合及び 95%CI－有効性解析対象集団（EFC12369 試験） 27

表 9 - 攣縮が消失した患者の割合－有効性解析対象集団（1A 試験、W019 試験、FR03 試験） 28

表 10 - スクリーニング期との比較による維持投与期最終日の EEG 測定によるヒプスアリスミア所見 - 有効性解析対象集団（EFC12369 試験） 29

表 11 - 点頭てんかんの完全消失例の割合－有効性解析対象集団（EFC12369 試験） 31

表 12 - 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 - 有効性解析対象集団（EFC12369 試験） 33

表 13 - 主要評価攣縮判定日の投与量別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 - 有効性解析対象集団（EFC12369 試験） 40

表 14 - 維持投与期攣縮判定日の投与量別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 - 有効性解析対象集団（EFC12369 試験） 40

表 15 - すべての TEAE 及び因果関係が否定できない TEAE－日本人併合安全性解析対象集団（W32） 45

表 16 - すべての TEAE 及び因果関係が否定できない TEAE－日本人併合安全性解析対象集団（W56） 48

表 17 - 発現時期別の TEAE－日本人併合安全性解析対象集団（W32） 60

表 18 - 発現時投与量別の TEAE－日本人併合安全性解析対象集団（W32） 63

表 19 - 発現時期別の TEAE－日本人併合安全性解析対象集団（W56） 66

表 20 - 発現時期別の因果関係が否定できない TEAE－日本人併合安全性解析対象集団（W56） 71

表 21 - 発現時投与量別の TEAE－日本人併合安全性解析対象集団（W56） 73

表 22 - 海外において市販後に報告された重篤な副作用の器官別大分類別例数（2014 年 9 月 23 日まで）77

図　目　次

図 1 - 日本人乳幼児点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/回の用量で基準化）－EFC12369 試験..... 21

略号と用語の定義

略語	定義
ACTH	Adrenocorticotropic Hormone／副腎皮質刺激ホルモン
AUC	Area Under the Concentration-Time Curve／時間-血漿中濃度曲線下面積
BCPC	Bilateral Concentric Peripheral Constriction／両側性の求心性視野狭窄
CCTV-EEG	Closed-Circuit Television Electroencephalogram／閉鎖回路ビデオ脳波モニタリング
CYP	Cytochrome P450／チトクローム P450
C_{max}	Concentration Maximum／最高血漿中濃度
CPEN	Canadian Pediatric Epilepsy Network
CTD	Common Technical Document
DWI	Diffusion-Weighted Imaging／拡散強調画像
ECG	Electrocardiogram／心電図
EEG	Electroencephalogram／脳波
ERG	Electroretinogram／網膜電図
FDA	Food and Drug Administration／アメリカ食品医薬品局
FLAIR	Fluid-Attenuated Inversion Recovery／フレアー
GABA	γ-Aminobutyric Acid／γ-アミノ酪酸
GABA-T	GABA Transaminase／GABA トランスアミナーゼ
GCP	Good Clinical Practice／医薬品の臨床試験の実施の基準
ISS	Integrated Summary of Safety
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities／ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/J／ICH 国際医薬用語集日本語版
MR	Magnetic Resonance／磁気共鳴
MRI	Magnetic Resonance Imaging／核磁気共鳴画像法
PBRER	Periodic Benefit Risk Evaluation 4 Report/Periodic Safety Update Report／定期的ベネフィット・リスク評価報告
PSUR	Periodic Safety Update Report／定期的安全性最新報告
PT	Preferred Term／基本語
SAE	Serious Adverse Event／重篤な有害事象
SD	Standard Deviation／標準偏差

略語	定義
SOC	System Organ Class／器官別大分類
SUDEP	Sudden Unexplained Death in Epilepsy／てんかんの突然死
TEAE	Treatment Emergent Adverse Event／治験治療下で発現した有害事象
$t_{1/2}$	Elimination Half-Life／消失半減期
T_{max}	Time to Reach Concentration Maximum／最高血漿中濃度到達時間
UC	Uncoated／ノンコーティング（コーティングされていない）

1　製品開発の根拠

1.1　申請適用

ビガバトリンは、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あり、GABA の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(1)(2)(3)(4)。

本申請においては、点頭てんかんを効能又は効果として予定している。

1.2　背景及び根拠

1.2.1　点頭てんかんの病態及び治療法

1.2.1.1　点頭てんかんの病態

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。この EEG 異常は、時間と形状において変動を示す非同期的で非律動的な高振幅徐波と棘波からなるヒプスアリスミアとして知られている。さらに、新たに点頭てんかんと診断された小児には、正常又はほぼ正常なバックグランドを伴う多焦点棘波を示す EEG 徴候も見られることがある(5)(6)(7)。点頭てんかんにみられる攣縮には、典型的な運動性痙縮として、イスラム教徒の礼拝（サラーム）のように体幹が対称性に折れ曲がった後、強直相が長めに持続するという特徴を示す。個々の攣縮の持続時間は通常 1 秒未満であるが、5 秒程度持続することもある。また、未治療の患者では攣縮を 3～20 回繰り返す攣縮の群発（シリーズ形成）が通常 1 日に数回発生し、総じて起床時に発生する(8)。

点頭てんかんの発現率は出生 10,000 件に対し 2～5 人と推定されている(8)(9)(10)(11)(12)(13)。10 歳での点頭てんかんの生涯有病率は 10,000 人に対し 1.5～2 人と推定されている(9)(12)。年齢の高い小児における点頭てんかんの有病率が発現率よりも低いのは、点頭てんかんが進行して別の種類の発作になること及び死亡率が比較的高いことに起因していると思われる。

点頭てんかんの病態生理については、いくつかの仮説が立てられている。一般的に認められている仮説は、点頭てんかんが未熟な脳の損傷に対する非特異的な年齢依存的反応であるというものである。発作の原因となる損傷の多くは広汎性であるが、脳の局所的な損傷も点頭てんかんの原因となりうる。また、結節性硬化症が点頭てんかんの主な病因の一つであることも知られている。

点頭てんかん患者の予後は不良である。症例によっては、点頭てんかんは「消失」するといわれているが、大多数の患者では、EEG 所見と臨床徴候である攣縮が減少すると同時に、新たな発作型に移行して進展する (14)(15)(16)。長期間観察した点頭てんかん患者では、約 50%が難治性の再発性てんか

んであった(15)(16)(17)(18)。さらに、点頭てんかん患者の約 20%～50%はレノックス・ガストー症候群に移行している(12)(13)(19)(20)。

点頭てんかん患者は精神神経障害を伴うことが多い。点頭てんかん患者の 70%～90%に精神遅滞があり(11)(12)(14)(15)(17)(18)(21)、その大部分は重度から最重度の発達遅滞である。また、点頭てんかん患者の約 30%～50%は、非進行性脳症（脳性麻痺）等の他の神経障害を有する(12)(15)(18)。点頭てんかんの乳幼児の死亡率は高く、5%～30%と推定されており(9)(12)(14)(15)(17)、このうち約 33%が 3 歳までに死亡する(22)。

1.2.1.2　点頭てんかんの治療法

点頭てんかんは、重度のてんかんであるのに加え、難治性のてんかんでもある。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(15)(21)(19)(23)(24)(25)(26)(27)。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(19)(28)。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、これらの薬剤も重篤な有害事象をもたらす可能性がある(29)。

1.2.2　臨床開発計画

1.2.2.1　海外における臨床開発

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、点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「小児では点頭てんかん（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、小児の点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 月に小児の点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。

1.2.2.2 本邦における臨床開発

本邦においては、19[redacted]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[redacted]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。

これにより、2013 年 1 月より点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。

1.2.2.3 臨床データパッケージ

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[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施した。臨床データパッケージに関する機構からのコメントを以下に要約する。

[redacted]

[redacted]

その後、上記対面助言での機構の意見を踏まえ、機構との協議の結果、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、以下の試験成績を参考資料として用いることとした。

- 欧州及び米国で点頭てんかんの製造承認申請資料に添付した臨床試験成績
  米国で点頭てんかんの製造承認申請に用いた資料には、欧州の製造承認申請に用いた試験の多くを含めて有効性及び安全性の評価を行っている。したがって、本邦の製造承認申請では、米国の点頭てんかんの製造承認申請資料に用いた、点頭てんかんを対象とした 3 つの無作為化盲検比較対照試験（1-A［以下、「1A」という］試験、71754/W/019［以下、「W019」という］試験、097/W/FR/03［以下、「FR03」という］試験）、並びに、安全性評価に用いた試験（1A 試験、W019 試験、FR03 試験、097-332.5 試験、71754/III/E/01 試験及び点頭てんかん以外のてんかん患者を含めた試験［300 試験、314 試験、332 試験、097-W345A 試験、097WIT01 試験］の中の 36 か月未満の患者の成績）を用いることとした。

- 米国の承認条件として実施されている外国人点頭てんかん患者を対象とした試験成績

  - 外国人点頭てんかん患者を対象としたビガバトリンの治療期間として最小期間を特定するための臨床試験については実施困難と判断され [redacted] は FDA の合意のもと、Canadian Pediatric Epilepsy Network（CPEN）にて実施された A Randomized Controlled Trial Of Flunarizine As Add-On Therapy On Cognitive Outcome In Children With Infantile Spasms(30)においてビガバトリンが投与された患者のデータを用いた評価を行っている。本 CTD には当該文献を添付することとした。

  - 外国人点頭てんかん患者（生後 1～5 か月）を対象とした臨床使用用量での単回及び反復投与時の薬物動態を確認するための臨床試験は実施困難と判断され、[redacted] は FDA の合意のもと、既存の小児及び成人の薬物動態データを用いた Pharmacometrics modeling approach に基づく評価を行っている。本 CTD にはその要約を記載することとした。

- 視野狭窄に関する安全性情報

  - 点頭てんかん患者以外の患者対象の臨床試験
    欧州における最初の製造承認申請時には視野異常は報告されておらず、安全性評価において視野異常に関する検討が含まれていないため、米国における難治性複雑部分発作の製造承認申請資料に用いた臨床試験（Adult Epilepsy を対象とした試験：VGPR0098（M071754/3008）試験、VGPR0101（71754PR0101）試験、071754PR0222 試験、071754PR0223

試験、071754PR0242 試験、Pediatric complex partial seizure を対象とした試験：071754PR0118 試験、07174PR0192 試験、071754PR0201 試験、071754PR0221 試験、071754PR0294 試験、Infantile spasms を対象とした試験：1A 試験、EMEA article：M071754/4020 試験、M071754/4021 試験、M071754/4103 試験、M071754/R003 試験）を用いることとした。

- 視野狭窄及び視野異常について検討された臨床試験
  米国における点頭てんかん（小児）及び難治性複雑部分発作（成人）の製造承認申請時に用いた視野狭窄及び視野異常について検討された複数の臨床試験等を含めた報告書「Vigabatrin-induced Retinal Dysfunction」を用いることとした。
- 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は、19[redacted]年から前期第 2 相試験（JGVG-CL-201 試験）、その後、後期第 2 相試験（JGVG-CL-202 試験）、第 3 相試験（JGVG-CL-301 試験、JGVG-CL-302 試験、JGVG-CL-401［以下、「401」という］試験）が実施されたが、1997 年の視野狭窄発現の報告を受け 20[redacted]年に開発中止が決定されている。1997 年の欧州での視野狭窄発現の報告があった時点で、進行中であった 401 試験では視野異常を調べるため眼科検査を追加し、また、401 試験で眼科検査の対象となった患者を除くビガバトリンの治験参加者を対象に眼科検査を実施するための M071754/402（以下、「402」という）試験が実施された。したがって、日本人の難治性部分てんかん患者対象の臨床試験成績については、402 試験の臨床成績及び 401 試験の眼科検査の成績を用いることとした。
- 米国の製造販売後に実施予定であった臨床試験成績（適切な視覚モニタリング及び視覚検査中止規定の検討も併せて実施した臨床試験）については、対象である 10 歳以下の難治性複雑部分発作を有するてんかん患者に対して、ビガバトリンはベネフィットを見いだせないと判断され、[redacted]と FDA は当該臨床試験を実施しないことで合意した。

- 臨床薬理試験
  - 参考情報として、非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価の観点から、米国で実施した QT/QTc 評価試験（OV-1033 試験）の臨床成績を本 CTD に記載することとした。
  - ビガバトリンのエナンチオマーの薬物動態に関する試験、腎機能の影響に関する試験、患者における薬物動態に関する試験、クロナゼパムとの薬物相互作用試験、並びにエタノールの薬物間相互作用を検討した試験については、対面助言での機構の意見として指示された試験を用いることとした。

本申請に用いた試験及び資料の一覧を表 1 、表 2 、表 3 及び表 4 に示す。

なお、日本人点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（以下、「LTS12745 試験-W32」という）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する。

表 1 - 生物薬剤学試験の一覧

試験コード	試験の目的	投与量	例数
71754-1-C-017	生物学的同等性（UC［US］錠／UC［EU］錠） 食事の影響（UC［US］錠） バイオアベイラビリティ（UC［US］錠／液剤）	1.0 g	24
71754-1-C-029	生物学的同等性（UC［US］錠／FC［US］錠） バイオアベイラビリティ（FC［US］錠／液剤）	1.0 g	12
VIG/AUS/91/1	生物学的同等性（FC［EU］錠／散剤）	1.0 g	15

表 2 - 臨床薬理試験の一覧

試験コード	試験の目的	投与量	例数
健康被験者における薬物動態、薬力学及び初期忍容性			
71754-1-C-014	単回投与・用量反応	0.5～4 g	24
71754-1-8	単回投与（エナンチオマー）	S 体：0.375, 0.75 g ラセミ体：1.5, 3.0 g	6
71754-1-C-027	単回投与（マスバランス）	1.5 g	6
71754-1-C-015	反復投与・用量反応（エナンチオマー）	0.5～2 g, BID	24
82-DL-09-ST	反復投与（エナンチオマー）	0.5～1 g, BID	3
患者における薬物動態、薬力学、及び初期忍容性			
71754-2-C-018	反復投与（エナンチオマー）	1.5 g, BID	12
84-L-41-ST	反復投与・用量反応	0.5～2 g, BID	6
内因性要因			
097-332.5	年齢の影響（乳児、幼児）	50 mg/kg, BID	12
71754-1-C-023	年齢の影響（健康高齢者）	1 g, BID	12
71754-1-7	年齢の影響（健康高齢者）	1.5 g	6
JGVG-CL-101	人種の影響（日本人健康被験者）	単回：1～4 g 反復：2 g, BID	8 8
EFC12369*	人種・年齢の影響（日本人小児患者）	25～75 mg/kg, BID	13（PK：9）
71754-2-C-016	腎機能障害の影響	0.75 g	24

試験コード	試験の目的	投与量	例数
外因性要因			
097-WUK12	エタノールとの相互作用	1.5 g, BID	12
367	クロナゼパムとの相互作用	1.5 g, BID	12
VGRP0260	フェニトインとの相互作用（3W）	0.5〜1.5 g, BID	15
316	フェニトインとの相互作用（4W）	1〜1.5 g, BID	8
369	フェニトインとの相互作用（6W）	0.5〜1.5 g, BID	13
有効性／安全性試験における母集団薬物動態解析			
71754-3-C-024	患者 PPK	1.5 g, BID（維持用量）	183
71754-3-C-025	患者 PPK	0.5〜1.5 g, BID（維持用量）	174
Study 15333a	患者 PPK	N.A.	N.A.
薬力学試験			
OV-1033	Thorough QT 試験	3〜6 g	60
097-319	患者 CSF 内 GABA 濃度	50 mg/kg	11
Study 15332a	患者 PK/PD	N.A.	N.A.

N.A.：該当せず
* 臨床試験成績にも使用した。

表 3 - 臨床試験の一覧

試験コード	概略
EFC12369 日本	点頭てんかん患者に対するビガバトリンの有効性、安全性及び薬物動態の検討 単盲検、非対照、多施設共同試験
LTS12745 日本	点頭てんかん患者を対象にビガバトリンを長期投与したときの安全性及び有効性の検討 非盲検、非対照、多施設共同試験
1-A 米国	新たに点頭てんかんと診断された 2 歳未満の患者におけるビガバトリンの安全性及び有効性を検討 多施設共同、ランダム化、単盲検 投与量調整可能な非盲検長期フォローアップ
71754/3/W/019 ヨーロッパ、英国、カナダ	新たに点頭てんかんと診断された未治療の患者を対象に、ビガバトリンを第一選択薬としたときの安全性及び有効性をプラセボ対照として評価 多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験 オープンラベルのフォローアップ期

試験コード	概略
097/W/FR/03 フランス	結節性硬化症による点頭てんかんと新たに診断された未治療の患者を対象に、ビガバトリンを第一選択薬としたときの安全性及び有効性をヒドロコルチゾン対照として評価 多施設共同、ランダム化、オープンラベル、反応調整クロスオーバー、比較試験

表 4 - 安全性評価に用いたその他の資料

資料	概略
米国における点頭てんかんに対する製造承認申請： CTD Module 2.5 Integrated summary of safety (ISS)	点頭てんかん患者を対象とした臨床試験（1-A、71754/3/W/019、097/W/FR/03、097-332.5、71754/III/E/01）の成績、並びに点頭てんかん以外のてんかん患者を含めた試験（300、314、332、097-W345A、097-WIT01）の生後 36 か月未満の患者の成績
米国における点頭てんかん以外のてんかん患者に対する製造承認申請： CTD Module 2.5 Safety update	点頭てんかん以外のてんかん患者を対象とした試験（VGPR0098［M071754/3008］、VGPR0101［71754PR0101］、071754PR0222、071754PR0223、071754PR0242、071754PR0118、071754PR0192、071754PR0201、071754PR0221、071754PR0294、1-A、M071754/4020、M071754/4021、M071754/4103、M071754/R003）の成績
Vigabatrin-induced Retinal Dysfunction	点頭てんかん患者に限らず欧州の製造販売後に実施した臨床試験（視野狭窄及び視野異常について検討した臨床試験）の成績
ビガバトリンの長期継続試験（JGVG-CL-401）： 眼科異常に関する報告書	ビガバトリンの継続使用患者に対する安全性と有用性を調査した試験成績を用いた眼科異常に関する報告
ビガバトリン投与終了患者に対する眼科検査試験（M071754/402）： 総括報告書	過去にビガバトリンの治験に参加した患者に対する視野狭窄の調査
海外 QT/QTc 評価試験（OV-1033）*	外国人健康被験者にビガバトリンの治療用量又は治療用量を上回る用量を投与したときの心筋再分極に及ぼす影響を評価した試験の成績

* 薬力学試験成績にも使用した。

2　生物薬剤学に関する概括評価

ビガバトリンの素錠（UC［US］錠、UC［EU］錠）、フィルムコート錠（FC［US］錠、FC［EU］錠）、散剤、液剤、カプセル剤の各製剤間で、生物学的に同等であること若しくはバイオアベイラビリティが実質的に同等であることが確認又は推定されている。このうち、用時溶解して服用する散剤では、若干吸収が速い傾向が見られたものの AUC に差はなかったことから、ビガバトリン散剤と他の製剤間で治療効果に差はないものと考えられた。

ビガバトリンの薬物動態に及ぼす食事の影響について、C_{max} の低下が見られたものの AUC に明らかな差はなかったことが UC（US）錠及び散剤で示されており、ビガバトリン散剤は、食前、食後のどちらに服用しても治療効果に差はないものと考えられた。

3　臨床薬理に関する概括評価

3.1　薬物動態

ビガバトリンの薬物動態に関する検討は、日本人及び外国人健康被験者、日本人及び外国人乳幼児てんかん患者並びに外国人成人てんかん患者などの多様な集団を対象に実施されている。

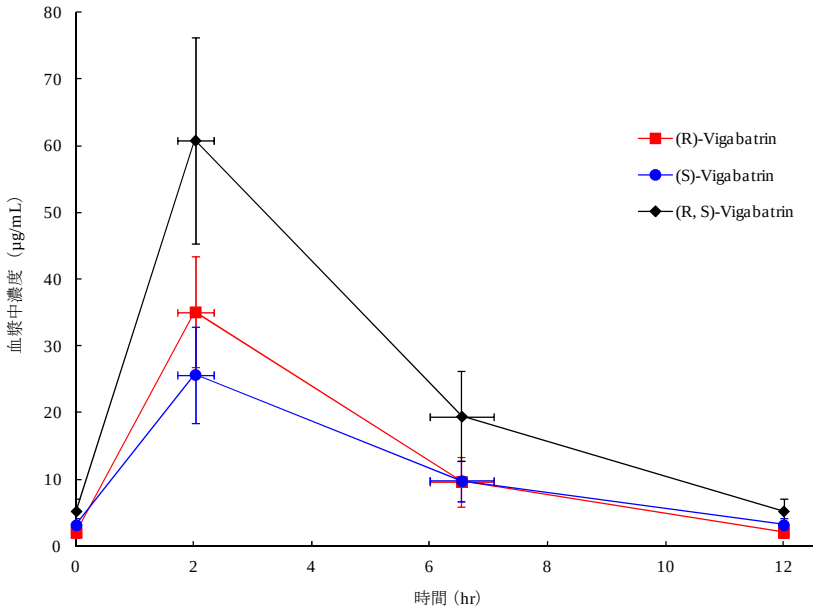
ビガバトリンは、経口投与後ほぼ全量が速やかに吸収（T_{max}：約 1～3 時間）されて生体内に広範に分布し、ほとんど代謝を受けずに大部分が未変化体として腎臓から尿中に排泄される（$t_{1/2}$：約 5～8 時間）。ビガバトリン（ラセミ体）を投与したとき活性体である S 体の曝露量は不活性の R 体に比べて若干低い傾向が見られること、1 日 2 回反復投与時の明らかな蓄積は認められないこと、臨床試験に用いた用量範囲において薬物動態が線形であること、外国人腎機能障害患者において AUC の増加及び消失半減期の延長が見られたことなどが報告されている。

日本人乳幼児点頭てんかん患者 9 名に維持投与量としてビガバトリン（散剤）37.5～75 mg/kg/回（1 日量 75～150 mg/kg）を反復投与したとき、維持投与期 8 日目までに定常状態に達し、50 mg/kg/回の用量で基準化した血漿中ビガバトリン S 体（活性体）のトラフ濃度は R 体（不活性体）に比べ高く、C_{max} 及び AUC_{τ} は R 体に比べ低かった（表 5、図 1 ）。

表 5 - 日本人乳幼児点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/回の用量で基準化）－EFC12369 試験

	薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）		
	C_{trough} (μg/mL)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{τ} (μg.h/mL)
S 体	3.21±0.99	25.73±7.24	145.03±30.59
R 体	2.07±0.77	35.11±8.31	170.80±32.98

図 1 - 日本人乳幼児点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/回の用量で基準化）－EFC12369 試験



ビガバトリンは血清又は血漿タンパクに対してほとんど結合しない。ビガバトリンとフェニトインを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報告されている。その機序としてビガバトリンの CYP2C 誘導作用（in vitro 試験）の関与が推定されているものの明確ではない。

3.2　薬力学

ビガバトリンの経口投与により、脳脊髄液中ビガバトリン濃度及び総 GABA 濃度の増加が見られた。

4　有効性の概括評価

4.1　緒言

ビガバトリンの有効性の評価は、日本人点頭てんかん患者を対象とした試験（EFC12369 試験）及び長期投与試験（LTS12745 試験）を評価資料とし、海外で点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 1A 試験、プラセボを対照とし欧州で実施した W019 試験、並びにヒドロコルチゾンを対照とし欧州で実施した FR03 試験）を参考資料として、各試験成績に基づいて行った。

4.2　試験デザイン及び方法

4.2.1　EFC12369 試験（国内）

本試験は、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、点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又は治験分担医師による総合的評価で行った。

4.2.2　LTS12745 試験（国内）

本試験は、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。攣縮が認められる点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、点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又は治験分担医師による総合的評価で行った。

4.2.3 1A 試験（海外）

本試験は、新たに点頭てんかんと診断された 2 歳未満の患者に対する、ビガバトリンの安全性と有効性を評価する第 3 相、多施設共同、ランダム化、並行群間比較、単盲検試験であった。試験は、単盲検期とオープン期で構成した。14～21 日間の単盲検期では、低用量ビガバトリン（18～36 mg/kg/日）又は高用量ビガバトリン（100～148 mg/kg/日）のいずれかを投与するように患者をランダム割付した。治験薬の用量を 7 日間かけて漸増した後、一定用量で 7 日間投与した。患者が 14 日目以前に攣縮消失した場合、それ以降の 7 日間は一定用量で投与した。オープン期は、オープンラベル、用量設定、長期追跡調査期間（最長 3 年）であり、治験責任医師の判断に基づきビガバトリンの用量を増減した。

有効性の主要評価項目は、投与開始から 14 日以内に始まる連続 7 日間の攣縮消失が認められ、攣縮消失 7 日目から 3 日以内の閉鎖回路ビデオ脳波モニタリング（CCTV-EEG）で確定した患者の割合とした。その他の有効性の評価は、CCTV-EEG による確定を問わない臨床評価による連続 7 日間の攣縮消失、攣縮消失までの期間、試験期間中の攣縮群発の回数、医師による総合的評価、保護者による総合的評価とした。

4.2.4 W019 試験（海外）

本試験は、新たに点頭てんかんと診断された未治療の患者に対して、ビガバトリンを第一選択薬としたときの安全性及び有効性についてプラセボを対照として評価し、さらに再発率及び再発までの期間から治療に対する反応の期間を評価する、第 3 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、入院患者を対象とした試験であった。試験は、2～3 日間のベースライン期、その後の 5 日間の二重盲検期、及び 6 か月のオープン期で構成した。二重盲検期では、ランダム割付によりビガバトリン（初期用量 50 mg/kg/日）又はプラセボを患者に投与し、攣縮が持続した場合、最高 150 mg/kg/日までビガバトリン（又は相当量のプラセボ）を増量した。その後、治験を継続するすべての患者にオープンラベルでビガバトリンを投与し、6 か月の追跡調査を行った。

有効性の主要評価項目は、二重盲検期の最終の 2 日間（各日、既定の 2 時間）における攣縮の平均変化率とした。その他の有効性の評価は、二重盲検期では、二重盲検期の最終 2 日間（各日 24 時間）における攣縮の平均変化率、二重盲検期の最終日の既定の 2 時間及び 24 時間における攣縮の平均変化率、攣縮が消失した患者の割合、群発の頻度及び期間、ヒプスアリスミアが消失した患者の割合、治

験責任医師による有効性の総合的評価であった。オープン期では、反応例数、治療成功例数、反応までの時間及び再発した患者数、及び精神運動発達（Denver テスト）であった。

4.2.5 FR03 試験（海外）

本試験は、新たに結節性硬化症による点頭てんかんと診断された未治療の患者を対象に、ビガバトリンを第一選択薬としたときの安全性及び有効性を、ヒドロコルチゾンを対照として評価する第3相、多施設共同、オープンラベル、ランダム化、反応調整、8 週間のクロスオーバー比較試験であった。ビガバトリン 150 mg/kg/日又はヒドロコルチゾン 15 mg/kg/日をそれぞれ投与した。試験期間中、患者を 2 週ごとに評価した。投与開始から 4 週間後、一次治療に対する反応が不十分な患者又は不忍容の徴候を示した患者を別の治療に切り替え、反応を示した患者は切り替えなかった。ヒドロコルチゾン反応例は、ステロイドによる副作用を避けるため、投与開始から 4 週間後に 15 日間かけてヒドロコルチゾンを漸減したが、ビガバトリン反応例はビガバトリンの用量を終始変更しなかった。8 週間終了時に、ビガバトリン反応例はビガバトリンの長期継続を可能とした。

有効性の主要評価項目は、点頭てんかんの消失（攣縮の頻度に基づく）が認められた患者の割合とした。その他の有効性の評価は、他の種類の発作の頻度、EEG パターンの変化、治験責任医師による有効性の総合的評価、及び精神運動評価（Brunet Lézine テスト）で行った[Module 2.7.3.1.3.1]。

4.3 有効性の結果

4.3.1 有効性の主要評価項目（攣縮頻度の変化）

国内 EFC12369 試験の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であり、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。主要評価では、維持投与期開始日の前 2 日間を「主要評価攣縮判定日」とし、副次評価では、維持投与期最終日及びその前日の 2 日間を「維持投与期攣縮判定日」とし、それぞれの平均値を用いた。本項に、EFC12369 試験及び LTS12745 試験の副次評価である「維持投与期攣縮判定日」での結果についても併せて記載する。

海外試験の有効性の主要評価項目は、以下の通りであり、攣縮頻度の変化については、W019 試験で評価した。1A 試験及び FR03 試験では、有効性の主要評価項目を攣縮の消失が認められた患者の割合としており、有効性の副次評価項目の攣縮の消失を4.3.2項に記載する。

- 1A 試験：ビガバトリンの投与開始から 14 日以内に始まる連続 7 日間の攣縮消失が認められた患者の割合
- W019 試験：二重盲検期終了時（最終 2 日間）に、各日規定の 2 時間で評価した攣縮頻度のベースラインからの平均変化率
- FR03 試験：点頭てんかんの消失（攣縮の頻度に基づく）が認められた患者の割合

4.3.1.1　日本人点頭てんかん患者（EFC12369 試験及び LTS12745 試験）

EFC12369 試験

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（表 6）。

表 6 - 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及び 95%CI - 有効性解析対象集団（EFC12369 試験）

n	攣縮頻度が 50%以上減少した例数	攣縮頻度 50%以上減少率 %	95%CI	
			下限	上限
13	8	61.5	31.6	86.1

Source: Module 5.3.5.2-1 表 11.4-1

副次的有効性解析において、維持投与期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 8 名（61.5%、95%CI：31.6%～86.1%）に認められた（表 7）。主要評価攣縮判定日の攣縮頻度がベースラインに比較して 50%以上減少していなかったが維持投与期に移行した 2 名のうち、1 名は維持投与期の攣縮判定日において 50%以上の減少が認められた。1 名は維持投与期攣縮判定日においても 50%以上の攣縮頻度の減少が認められなかった。

表 7 - 維持投与期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及び 95%CI - 有効性解析対象集団（EFC12369 試験）

n	攣縮頻度が 50%以上減少した例数	攣縮頻度 50%以上減少率 %	95%CI	
			下限	上限
13	8	61.5	31.6	86.1

Source: CTD, 表 933121

LTS12745 試験

EFC12369 試験から LTS12745 試験へ移行したケース 1（有効性解析対象集団：7 名）について、32 週間の評価時に、6 名が維持投与期攣縮判定日の攣縮頻度がベースラインと比較して 50%以上減少していた。残りの 1 名は中止例であり、最終評価時期（16 週間）では 50%以上減少していたが、この患者は他の治療法への変更が必要となったため中止した。

32 週間評価完了例 6 名のうち 5 名が 56 週間の評価を完了し、5 名いずれも維持投与期攣縮判定日の攣縮頻度がベースラインと比較して 50%以上減少していた。他 1 名は中止例であるが、最終評価時期（32 週間）では 50%以上減少していた。

ケース 3（有効性解析対象集団：5 名）について、32 週間までの各評価期間を通して 50%以上減少した患者は 3 名（中止例 1 名含む）であった。2 名はいずれかの判定時期に 50%未満であった。

32 週間評価完了例 4 名のうち 3 名が 56 週間の評価を完了し、3 名いずれも維持投与期攣縮判定日の攣縮頻度がベースラインと比較して 50%以上減少していた。他 1 名は中止例であり、最終評価時（48 週間）では 50%以上の減少は認められなかった。

試験参加以前よりビガバトリンを投与していたケース 2（有効性解析対象集団：2 名）については、治験薬投与前後での攣縮頻度の変化について評価を行っていない。

4.3.1.2　外国人点頭てんかん患者（W019 試験）

W019 試験

有効性の主要評価項目において、二重盲検期間終了時（最終 2 日間）に、各日観察時間 2 時間で評価した攣縮頻度のベースラインからの平均変化率を評価した。

観察時間 2 時間の攣縮頻度の変化率の解析では、攣縮減少率はビガバトリン群 54.4%（95%CI：12%～76%）及びプラセボ群 40.5%（95%CI：-17%～70%）であり、統計学的な有意差は認められなかった（p = 0.562）。この理由としては、攣縮頻度の分布は 1 日を通して変動が大きいことから、観察時間が 2 時間と短かったことが原因であったと考えられた。

観察時間を 24 時間とした攣縮頻度の副次的有効性解析では、二重盲検期の投与群間の差は観察時間を 2 時間としたときよりも大きかった。この解析結果では、攣縮減少率はビガバトリン群 68.9%（95%CI：42%～83%）及びプラセボ群 17.0%（95%CI：-59%～57%）であり、統計学的に有意な差が認められた（p = 0.030）[Module 2.7.3.3.2.1]。

4.3.2　有効性の副次評価項目

4.3.2.1　攣縮の消失

4.3.2.1.1　日本人点頭てんかん患者（EFC12369 試験、LTS12745 試験）

EFC12369 試験

維持投与期攣縮判定日に、攣縮が消失していた患者は 6 名（46.2%、95%CI：19.2%～74.9%）であった（表 8）。

表 8 - 維持投与期攣縮判定日の攣縮が消失した患者の割合及び 95%CIー有効性解析対象集団（EFC12369 試験）

n	攣縮消失例数	攣縮消失率 %	95%CI	
			下限	上限
13	6	46.2	19.2	74.9

Source: CTD, 表 933122

LTS12745 試験

ケース 1（7 名）では、32 週間の評価時に 4 名で攣縮の消失が認められた。このうち 3 名は全期間を通して攣縮が消失していた。残りの 3 名のうち 2 名（16 週間中止例 1 名を含む）は 32 週間までの全期間を通して攣縮が認められ､1 名は 24 週間までは攣縮が消失していたが 32 週間に攣縮が発現した。

32 週間評価完了例 6 名のうち 5 名が 56 週間の評価を完了し、2 名に 56 週間までの全期間を通して攣縮の消失が認められた。他 2 名は 40 週間から 56 週間までの評価を通して攣縮が残存し、1 名は 48 週間まで攣縮の消失が認められたが、56 週間に攣縮が発現した。また、1 名は中止例であり、最終評価時期（32 週間）では攣縮が消失していた。

ケース 2（2 名）では、いずれも攣縮の消失は認められず、32 週間までの全期間を通してスクリーニング期の攣縮頻度とほぼ同様であった。

32 週間評価完了例 2 名のうち 1 名が 56 週間の評価を完了し、56 週間の評価時に攣縮の消失が認められた。この患者はスクリーニング期より攣縮頻度が少なく（1 回/日）、56 週間までの全期間を通して大きな変化は認められなかった。他 1 名は中止例であり、最終評価時期（40 週間）までの全期間を通して攣縮が残存し、最終評価時期（40 週間）に攣縮頻度が増加した。

ケース 3（5 名）では、32 週間の評価時に 2 名で攣縮の消失が認められた。残りの 3 名のうち 2 名は全期間で攣縮が認められ、1 名は中止例であり、最終評価時期（8 週間）の攣縮は消失していた。

32 週間評価完了例 4 名のうち 3 名が 56 週間の評価を完了し、1 名に 56 週間までの全期間を通して攣縮の消失が認められた。他 1 名は 56 週間までの全期間を通して攣縮が残存し、1 名は 48 週間まで攣縮の消失が認められたが 56 週間に攣縮が発現した。また、1 名は中止例であり、最終評価時期（48 週間）までの全期間を通して攣縮が残存した。

4.3.2.1.2 外国人点頭てんかん患者（1A 試験、W019 試験、FR03 試験）

海外試験で、攣縮が消失した患者の割合を表 9 に示す。

すべての海外試験において、ビガバトリン群で攣縮消失を認めた。試験のデザインや判定方法が異なっていたため、試験間で攣縮が消失した患者の割合にばらつきがあった。

表 9 - 攣縮が消失した患者の割合－有効性解析対象集団（1A 試験、W019 試験、FR03 試験）

Study Number Dose Groups	Percent of Subjects Spasm-free n/N (%)	Time Frame of Spasm Cessation Evaluation	*p*-value
1A			
High-dose VGB	17/107 (16)	First 2 weeks of study	0.0375[a]
Low-dose VGB	8/114 (7)		
W019			
VGB	7/20 (35)	Final day of double-blind	0.063[b]
Placebo	2/20 (10)	period (5-8 days)	
FR03			
VGB	11/11 (100)	End of first 4 weeks	0.001[c]
Hydrocortisone	4/11 (36)	of study	

[a] *p*-value based on chi-square test.
[b] *p*-value based on Mantel-Haenszel test.
[c] *p*-value based on chi-square test with Yates's correction for small samples.

Source: Module 5.3.5.1-1 Table 11.4a, Module 5.3.5.1-2 Table 15b and Module 5.3.5.1-3 Table 4a

1A 試験

本試験の有効性の主要評価項目は、ビガバトリンの投与開始から 14 日以内に始まる連続 7 日間の攣縮消失が認められた患者の割合であり、保護者への問診により連続 7 日間の攣縮消失が確認され、その後 3 日間以内に、1 回の睡眠-覚醒-睡眠サイクルを含む 8 時間の CCTV-EEG 測定中に攣縮及びヒプスアリスミアを示す所見がない患者を攣縮消失とみなした。

攣縮消失が認められた患者の割合は、高用量群 16%（17/107 名）及び低用量群 7%（8/114 名）であった（χ^2 検定、p = 0.0375）。主要評価項目では、持続した攣縮消失確認後から 3 日以内に 8 時間の CCTV-EEG による確認が必要であり、厳密な判定基準に基づくものであった。この試験は、てんかん治療の専門施設で実施したが、CCTV-EEG 用のベッドの不足やその他の設備上の問題でこの判定基準を満たすことが困難であったため、治験責任医師は 3 日間の期限からできるだけ近い日に CCTV-EEG 測定を行った。CCTV-EEG 測定の期限を 3 日以内ではなく次回来院時の確認でも可とした場合、高用量群 31%（33/107 名）及び低用量群 13%（15/114 名）で攣縮消失が認められた（χ^2 検定、p = 0.0014）。

CCTV-EEG の測定期限に対する消失率の感度をさらに探索するため、CCTV-EEG 測定期限に関して解析を実施した。測定期限を延長すると、反応例の合計数が増えただけでなく、消失率の群間差も広がった。どの時点においても、高用量群と低用量群の差は統計学的に有意であった。

W019 試験

二重盲検期（5 日目）の最終日に攣縮が消失（攣縮 0～1 回）していた患者の割合は、ビガバトリン群 45.0%（9/20 名）及びプラセボ群 15.0%（3/20 名）であり、両群間の差は有意であった（p = 0.036）。二重盲検期終了時に攣縮が全く無い状態を攣縮の消失（攣縮 0 回）とした場合、最終日に攣縮が消失

していた患者の割合は、ビガバトリン群 35%（7/20 名）及びプラセボ群 10%（2/20 名）であった（p = 0.063）。

FR03 試験

投与開始 4 週間後、最初にビガバトリンを投与した 11 名全員に攣縮の消失がみられ、ヒドロコルチゾンに切り替えた患者はいなかった。最初にヒドロコルチゾンを投与した 11 名では、攣縮消失が認められヒドロコルチゾンの投与を継続した患者は 4 名のみであり、治療群間で有意差が認められた（p = 0.001）。それ以外の 7 名のヒドロコルチゾン投与患者はビガバトリン投与に切り替えた。切り替えた理由は、効果不十分（6 名）及び有害事象の発現（1 名）であった。この 7 名はいずれもビガバトリン投与後に攣縮の消失が認められた[Module 2.7.3.3.2.2.1]。

4.3.2.2 ヒプスアリスミアの所見及び点頭てんかんの完全消失（攣縮及びヒプスアリスミアの消失）

4.3.2.2.1 日本人点頭てんかん患者（EFC12369 試験及び LTS12745 試験）

ヒプスアリスミアの所見

維持投与期最終日に EEG 測定を行い、ヒプスアリスミアの所見を評価した。EFC12369 試験では、EEG の測定は覚醒-睡眠-覚醒期を最低 1 回含むこととし、ヒプスアリスミアの消失の判断のためには 90 分以上の測定を行い、LTS12745 試験では、60 分以上の EEG 測定を行うこととし、睡眠サイクルは問わないこととした。

EFC12369 試験

維持投与期最終日のヒプスアリスミアの所見について、「消失」と判定された患者は 4 名（30.8%）、「改善」が 3 名（23.1%）であり、「改善以上」を示した患者は 7 名（53.8%）であった。また、「不変」と判定された患者は 2 名（15.4%）であり、「悪化」は認められなかった（表 10 ）。

表 10 - スクリーニング期との比較による維持投与期最終日の EEG 測定によるヒプスアリスミア所見 - 有効性解析対象集団（EFC12369 試験）

ヒプスアリスミア所見内容							
	消失	改善	不変	悪化	維持投与期非移行例	計	改善以上
例数	4	3	2	0	4	13	7
%	30.8	23.1	15.4	0.0	30.8	100.0	53.8

Source: CTD, 表 933124

LTS12745 試験

ケース 1（7 名）では、32 週間までのすべての評価時点で 4 名が「消失」、1 名が「不変」であった。その他 1 名は EFC 維持投与期攣縮判定日が「改善」、8 週間が「不変」、16 週間以降が「悪化」となり、投与期間とともに評価は悪化した。中止例の 1 名については、全評価期間（16 週間まで）を通して「改善」と評価された。

32 週間評価完了例 6 名のうち 5 名が 56 週間の評価を完了し、ヒプスアリスミアについて 4 名が「消失」、1 名が「不変」と評価された。いずれの患者も 56 週間までの各評価期間を通して同じ評価であった。他 1 名は中止例であり、最終評価時期（32 週間）は「悪化」と評価された。

ケース 2（2 名）では、いずれの患者もスクリーニング期でヒプスアリスミアは消失しており、32 週間までの全評価期間を通して「不変」であった。

32 週間評価完了例 2 名のうち 1 名が 56 週間の評価を完了し、ヒプスアリスミアは 56 週間までの評価を通して「不変」であった。他 1 名は中止例であり、最終評価時期（40 週間）までの評価を通して「不変」であった。

ケース 3（5 名）では、すべての患者で 32 週間までの各評価時期を通して評価は一貫しており、1 名が「消失」、1 名が「改善」、2 名が「不変」とそれぞれ評価された。中止例の 1 名は、最終評価時期（8 週間）で「改善」と評価された。

32 週間評価完了例 4 名のうち 3 名が 56 週間の評価を完了し、2 名が「消失」、1 名が「不変」と評価された。「消失」と評価された 2 名のうち 1 名は 48 週間までは「改善」であったが、56 週間で「消失」と評価された。他 1 名は中止例であり、最終評価時期（48 週間）までの評価を通して「不変」と評価された。

点頭てんかんの完全消失（攣縮及びヒプスアリスミアの消失）

維持投与期攣縮判定日に攣縮が消失し、かつ維持投与期最終日の EEG においてヒプスアリスミアが消失した状態を点頭てんかんの完全消失と定義した。EFC12369 試験では、ヒプスアリスミアに関する判定は、脳波中央判定委員の判定とした。

EFC12369 試験

点頭てんかんが完全消失した患者は 4 名（30.8%）に認められた（表 11）。

表 11 - 点頭てんかんの完全消失例の割合－有効性解析対象集団（EFC12369 試験）

n	攣縮及びヒプスアリスミア※ 消失例数	攣縮及びヒプスアリスミア消失率 %
13	4	30.8

※：ヒプスアリスミアに関する判定は，脳波中央判定委員の判定とする

Source: CTD, 表 933123

LTS12745 試験

ケース 1（7 名）では、32 週間までのすべての評価期間で 3 名に完全消失が認められた。残りの 4 名のうち 3 名（16 週間中止例 1 例を含む）はすべての評価期間で完全消失が認められず、他の 1 名は 24 週間まで完全消失が認められたが、32 週間では攣縮が発現した。

32 週間評価完了例 6 名のうち 5 名が 56 週間の評価を完了し、2 名に 56 週間までの評価期間を通して完全消失が認められた。他 2 名は 40 週間から 56 週間までの評価期間を通して完全消失が認められず、1 名は 48 週間まで完全消失が認められたが 56 週間で攣縮が発現したため完全消失の判定には至らなかった。また、1 名は中止例であり、最終評価時期（32 週間）までの全期間を通して完全消失が認められなかった。

ケース 2（2 名）では、いずれの患者もベースラインでのヒプスアリスミアが消失していたことから、薬効評価は困難と考え、本ケースの 2 名は、点頭てんかんの完全消失例としては取り扱わなかった。

ケース 3（5 名）では、32 週間までのすべての評価期間で 1 名に完全消失が認められた。その他の 4 名（8 週間中止例 1 名を含む）では、完全消失は認められなかった。

32 週間評価完了例 4 名のうち 3 名が 56 週間の評価を完了し、1 名に 56 週間までの評価期間を通して完全消失が認められたが、2 名はいずれの評価時期においても完全消失は認められなかった。他 1 名は中止例であり、最終評価時期（48 週間）までの評価を通して完全消失は認められなかった。

4.3.2.2.2 外国人点頭てんかん患者（1A 試験、W019 試験、FR03 試験）

海外試験においても、ビガバトリンの有効性評価の一環として EEG 測定を実施した。概して、ビガバトリン投与例では、ヒプスアリスミア消失が認められた。また、高用量群ではヒプスアリスミア消失が早いことも EEG で確認された。

以下に記載した臨床成績に基づき、臨床上の攣縮消失がヒプスアリスミア消失と相関することが示され、EEG 測定の重要性が裏付けられた。

1A 試験

本試験の有効性の主要評価項目の攣縮の消失は、投与開始から 14 日以内に始まる連続 7 日間の攣縮消失、及びその確認後 3 日以内に 1 回の睡眠－覚醒－睡眠サイクルを含む 8 時間の CCTV-EEG 測定中に、攣縮及びヒプスアリスミアを示す所見がない患者を攣縮消失とみなしており、点頭てんかんの完全消失（攣縮及びヒプスアリスミアの消失）に相当する基準であり、結果は4.3.2.1.2項に記載した。

W019 試験

本試験では、ベースライン及び二重盲検期（5 日間）とオープン期（最長 6 か月）の終了時に EEG 測定を実施した。EEG 測定は睡眠時を含む長時間とした。

二重盲検期終了時では、両治療群の患者の大部分がヒプスアリスミアを呈しており（プラセボ群 95%［19/20 名］、ビガバトリン群 80%［16/20 名］）、この投与群間の差は統計学的に有意ではなかった（p = 0.342）。

オープン期終了時では、反応例（連続 4 週間以上の攣縮消失）は 36 名中 15 名であり、このうち 14 名は EEG 上でヒプスアリスミアが認められなかった。1 名は試験終了時に EEG を測定できなかった。また、治療成功例（オープン期の最終 12 週間にビガバトリン単独療法で攣縮消失）は 36 名中 11 名であり、そのうち 1 名は EEG データが得られず、残る 10 名はヒプスアリスミアが認められなかった。

FR03 試験

本試験では、ベースラインと投与 8 週後に EEG を測定した。最初にビガバトリンを投与した患者では、ベースライン時に 11 名中 3 名でヒプスアリスミアが認められたが、投与 8 週後には 3 名とも攣縮及びヒプスアリスミアの消失が確認された。ヒドロコルチゾン群では、11 名中 7 名が投与 4 週後にビガバトリンに切り替えたため、各薬剤の影響を別々に評価できず、ヒドロコルチゾンの効果を評価できなかった[Module 2.7.3.3.2.2.2]。

4.3.2.3 治験責任医師による総合的評価

4.3.2.3.1 日本人点頭てんかん患者（EFC12369 試験、LTS12745 試験）

EFC12369 試験

維持投与期最終日に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による総合的評価を行った。総合的評価において「有効」と評価された患者は 8 名（61.5%）で認められ、「無効」は 1 名（7.7%）であった（表 12 ）。

表 12 - 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 - 有効性解析対象集団（EFC12369 試験）

n	有効		無効		維持投与期非移行例	
	例数	%	例数	%	例数	%
13	8	61.5	1	7.7	4	30.8

Source: CTD, 表 933125

LTS12745 試験

ケース 1（7 名）では、32 週間の評価時に「無効」と判定された 1 名を除き、6 名（16 週間中止例 1 名含む）は各評価期間を通して「有効」と評価された。「無効」と評価された 1 名は、24 週間までは「有効」であった。

32 週間評価完了例 6 名のうち 5 名が 56 週間の評価を完了し、5 名いずれも 56 週間までの全期間を通して「有効」と判定された。他 1 名は、最終評価時期（32 週間）に「無効」と判定され、治療法の変更が必要となったため中止した。

ケース 2（2 名）及びケース 3（5 名）では、すべての評価期間で「無効」と評価された患者（中止例を含む）は認められなかった。

4.3.2.3.2 外国人点頭てんかん患者（1A 試験、W019 試験、FR03 試験）

海外試験では治験責任医師による有効性の総合的評価を行った。概して、ビガバトリン投与例の大部分は医師による総合的評価で良好な成績を示した。

1A 試験

本試験では、高用量群と低用量群における治験責任医師及び保護者による総合的評価の経時的変化を、次の評価スケール（1＝顕著な悪化、2＝中等度の悪化、3＝軽度の悪化、4＝変化なし、5＝軽度の改善、6＝中等度の改善、7＝顕著な改善）を用い、反復測定分散分析により比較した。いずれの評価も、3 か月間で「軽度の改善」から「中等度の改善」までスコアが上昇した（医師による評価 $p = 0.0008$、保護者による評価 $p = 0.0018$）。医師による評価に関しては、高用量群が低用量群よりも有意に高いスコアを示した（χ^2 検定、$p = 0.0285$）。2 週目で高用量群は低用量群よりも平均スコアが高くなり、試験期間を通してその差を維持した。保護者による評価では、治療群間に有意差はなかった。

W019 試験

本試験では、二重盲検期（5 日目）の終了時に治験責任医師による有効性の総合的評価を行った。プラセボ群及びビガバトリン群の間にビガバトリン優位とする統計学的に有意な差が示された（$p < 0.0001$）。ビガバトリン群では 80%（16/20 名）で顕著又は中等度の改善を示したのに対し、プラセボ群では 15%（3/20 名）であった。5 日間の二重盲検期にプラセボ群では 20%（4/20 名）の悪化に対し、ビガバトリン群では悪化はみられなかった。

FR03 試験

本試験では、投与 8 週後（治療を切り替えた患者は各治療の 4 週間後）に医師による総合的評価を行った。ビガバトリン群 11 名では、発作の頻度／重症度で「顕著な改善」と評価された患者は 11 名、全般的健康状態で「顕著な改善」と評価された患者は 9 名、行動で「顕著な改善」又は「中等度な改善」と評価された患者は 10 名であり、発作の頻度／重症度の結果と健康状態及び行動の結果は相関した。一方、発作の頻度／重症度が改善したヒドロコルチゾン群ではこの相関が示されなかった。一部のヒドロコルチゾン投与例では、発作の頻度／重症度で「顕著な改善」を示したが、全般的健康状態及び行動の両方が悪化していた。最初の投与期間におけるヒドロコルチゾン群 11 名では、発作の頻度／重症度で「顕著な改善」と評価された患者は 7 名、「変化なし」又は「悪化」は 4 名であった。全般的健康状態では「顕著な改善」又は「中等度の改善」が 5 名、「変化なし」又は「悪化」が 6 名、行動では「顕著な改善」又は「中等度の改善」が 4 名、「変化なし」又は「悪化」が 7 名であり、発作の頻度／重症度の結果と全般的健康状態及び行動の結果に相関は見られなかった。

また、ヒドロコルチゾン投与例でビガバトリンの投与に切り替えた後、全般的健康状態と行動の改善を示した[Module 2.7.3.3.2.2.3]。

4.3.2.4　長期追跡調査

4.3.2.4.1　日本人点頭てんかん患者（LTS12745 試験）

日本人点頭てんかん患者に対し長期追跡調査を行った LTS12745 試験-W32 の結果の詳細は、各評価項目の項で記載した（攣縮頻度の変化［4.3.1項］、攣縮の消失［4.3.2.1項］、点頭てんかんの完全消失［4.3.2.2項］、総合的評価［4.3.2.3項］参照）。

有効性解析対象例 14 名のうち、ケース 1 及びケース 3 で維持投与期開始後 32 週間の評価に達したそれぞれ 6 名及び 4 名では、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 6 名及び 3 名であり、攣縮が消失した患者は 4 名及び 2 名であった。また、点頭てんかんの完全消失（攣縮とヒプスアリスミアともに消失）を示した患者は 3 名及び 1 名であった。ビガバトリンをベースライン時から個人輸入で服薬していたケース 2 の 2 名では、試験期間を通してスクリーニング期の攣縮頻度から大きな変化は認められなかった。

有効性解析対象の 14 例のうち、32 週間の評価に達しなかった中止例は 2 名であり、いずれも最終評価時点では攣縮回数が 50%以上減少していたものの、ヒプスアリスミアが残存するなど完全消失には至らず他の治療への変更が必要と判断され中止に至った。

保護者の印象も含めた有効性に関する治験責任医師又は治験分担医師の総合的評価は、「無効」と判定されたケース 1 の 1 名を除く 13 名が「有効」と判定された。

維持投与期開始後 56 週間の評価を完了した患者は、ケース 1 及びケース 3 それぞれ 5 名及び 3 名であった。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それぞれ 5 名及び 3 名、攣縮が

消失した患者は 2 名及び 1 名であった。また、点頭てんかんの完全消失例（攣縮とヒプスアリスミアともに消失）はそれぞれ 2 名及び 1 名で認められた。ケース 2 では、1 名は 56 週間までの評価を通してスクリーニング期の攣縮頻度から大きな変化は認められなかったが、1 名は 40 週間の評価時に攣縮頻度が増加し中止した。また、保護者の印象も含めた有効性に関する治験責任医師又は治験分担医師の総合評価は、32 週間以降 56 週間までの各評価で、すべての患者で「有効」と判定された。

4.3.2.4.2 外国人点頭てんかん患者（1A 試験、W019 試験、FR03 試験）

いずれの海外試験も、オープンラベルでビガバトリンを投与する長期追跡期を設けた。他の評価項目のうち、点頭てんかん以外の発作の再発、他の抗てんかん薬の併用、及びビガバトリン療法中の再発について評価した。

1A 試験

本試験では、投与開始から 14 日以内に攣縮消失が認められた場合、一定用量でさらに 7 日間投与した後、患者は 2 週間以上、最長 3 年間の用量調整期に移行することが可能であった。治験責任医師の判断で用量を増減することが可能であったが、25～50 mg/kg/日を超えて用量を変更することは認められなかった。用量調整期でのビガバトリンの平均用量は、高用量群 145 mg/kg/日及び低用量群 127 mg/kg/日であった。試験期間全体の平均用量は、高用量群 138.7±46.2 mg/kg/日及び低用量群 121.5±65.9 mg/kg/日であった。

ビガバトリンを増量した場合、反応例の割合は高用量群（38%）が低用量群（33.5%）よりもわずかに高かった。また、非反応例の割合は低用量群（11.3%）が高用量群（9.5%）よりもわずかに高かった。ビガバトリンを増量しなかった患者の非反応例の割合は、両群とも同程度であった（高用量群 0.9% 及び低用量群 0.9%）。高用量群での反応例（84 名）の増量範囲は 54～207 mg/kg/日であり、低用量群の反応例（74 名）では 32～158 mg/kg/日であった。

W019 試験

本試験では、4 週目、8 週目、16 週目、24 週目に来院する 6 か月間のオープン期を設定した。オープン期に移行した 36 名のうち 25 名から 24 週目の攣縮データが得られた。この 25 名のうち 22 名は、1 週間の攣縮回数がベースラインから 70%以上減少した。残る 3 名はベースラインから攣縮回数が増加しており、いずれも試験期間中にビガバトリンと他の抗てんかん薬を併用した。ビガバトリン反応例（4 週間以上の攣縮消失）は 15 名（全患者の 38%、オープン期に移行した患者の 42%）であった。反応例 15 名のうち 1 名で、追跡期間中に EEG 測定ができなかった。治療成功例（オープン期の最終 12 週間にビガバトリン単独療法で攣縮消失）は、34 名中 11 名であった。

オープン期に治験責任医師による攣縮の評価が「改善」と判断された患者は 34 名中 28 名であり、程度別では「顕著な改善」が 65%（22/34 名）、「中等度の改善」が 12%（4/34 名）、及び「軽度の改善」が 6%（2/34 名）であった。治験責任医師によりビガバトリン単独療法又は他の抗てんかん薬との併用が有益であったと評価された患者は 76%（26/34 名）に認められた。

オープン期での治験責任医師による攣縮以外の発作の評価では、「該当なし（オープンラベル追跡調査期間に他の発作がなかった）」とされた患者は 69%（22/32 名）であり、その他「顕著な改善」が 9%（3/32 名）、「中等度の改善」が 3%（1/32 名）、「軽度の改善」が 6%（2/32 名）、「変化なし」が 9%（3/32 名）、及び「悪化」が 3%（1/32 名）であった。

FR03 試験

本試験は、クロスオーバーデザインで、攣縮が得られなかった患者は別の治療に切り替えることとし、2 年以上追跡した 18 名（ビガバトリン群 14 名及びヒドロコルチゾン群 4 名）を長期評価の対象とした。ビガバトリン群には、ビガバトリンによる一時治療で攣縮消失が認められた 9 名、及びヒドロコルチゾンでの効果不十分によりビガバトリンに切り替えた 5 名が含まれる。平均追跡期間はビガバトリン群 2.41±0.09 年及びヒドロコルチゾン群 2.13±0.75 年であった。追跡期間中に部分発作の発現がビガバトリン群 11/14 名及びヒドロコルチゾン群 3/4 名で報告された。これらの発作は概ね試験終了から 6 か月以内に認められた。

部分発作の発現後、ほとんどの患者が抗てんかん薬（カルバマゼピン、クロバザム又はスチリペントール）の併用療法を開始した。ビガバトリン群 3/14 名及びヒドロコルチゾン群 1/4 名は、追跡調査中に別の治療を徐々に中止し、ビガバトリン単独療法で攣縮消失状態を維持していた [Module 2.7.3.3.2.2.4]。

4.3.3 部分集団及び特別な状況下における有効性

4.3.3.1 人口統計学的特性

4.3.3.1.1 日本人点頭てんかん患者（EFC12369 試験）

性別において、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%以上減少した患者の割合は、男性 66.7%（4/6 名）及び女性 57.1%（4/7 名）であり、性別による差は認められなかった。

年齢（1 か月～6 か月未満、6 か月～12 か月未満、12 か月～18 か月未満、18 か月～）別では、攣縮頻度が 50%以上減少した患者の割合は、1 か月～6 か月未満で 100%（2/2 名）、6 か月～12 か月未満で 66.7%（2/3 名）、12 か月～18 か月未満で 33.3%（1/3 名）、18 か月以上で 60.0%（3/5 名）であった。この部分集団の患者数は少なく、年齢による差についての評価は難しいが、すべてのカテゴリーにおいて 1 名以上に攣縮頻度の 50%以上減少が認められた [Module 2.7.3.3.3.1.1]。

4.3.3.2　病因

4.3.3.2.1　日本人点頭てんかん患者（EFC12369 試験）

主要評価項目の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に関して、点頭てんかんの病因を 3 つのカテゴリー別（症候性-結節性硬化症、症候性-その他、及び潜因性）に検討した。

症候性-結節性硬化症を病因とする患者の 5 名中 3 名、症候性-その他の 5 名中 2 名、及び潜因性の 1 名中 1 名で攣縮頻度の 50%以上減少が認められた。

4.3.3.2.2　外国人点頭てんかん患者（1A 試験、W019 試験、FR03 試験）

海外試験（1A 試験及び W019 試験）において、ビガバトリン投与に対する反応因子として点頭てんかんの病因について解析した。FR03 試験は、結節性硬化症患者の点頭てんかんに対するビガバトリンの優れた有効性を裏付けた過去試験のデータに基づき、特に結節性硬化症による点頭てんかん患者を対象としてビガバトリンの有効性を評価するために計画された試験であった。

1A 試験

病因（症候性-結節性硬化症、症候性-その他、及び潜因性）について、主要評価項目の攣縮の消失（投与開始から 14 日以内に始まる連続 7 日間の攣縮消失、及びその確認後 3 日以内に 1 回の睡眠－覚醒－睡眠サイクルを含む 8 時間の CCTV-EEG 測定中に、攣縮及びヒプスアリスミアを示す所見がない患者）の割合に関して投与群の影響を調節した解析を行った。

主要評価の基準により攣縮消失が確認された患者の割合は、症候性-結節性硬化症が 21.1%（8/38 名）、症候性-その他が 7.9%（10/126 名）、潜因性が 12.3%（7/57 名）であり、有意差はみられなかった（P=0.074）。

すべての病因カテゴリーで高用量群の反応率が高く（症候性-結節性硬化症：高用量群 25.0%及び低用量群 16.7%、症候性-その他：高用量群 13.3%及び低用量群 3.0 %、潜因性：高用量群 14.8%及び低用量群 10.0%）、治療と病因の交互作用は認められなかった（p = 0.53）。

W019 試験

二重盲検期の全体的な治療効果（攣縮消失、攣縮減少、攣縮の減少なし又は増加）について 2 つの病因カテゴリー別（症候性及び潜因性）に評価した。全体的な効果は、病因を問わずプラセボ群よりもビガバトリン群の方が高かった。この部分集団解析の患者数はきわめて少なく、部分集団で見られたパターンは全集団で見られた傾向と同様であった。

FR03 試験

本試験は、結節性硬化症による点頭てんかん患者を対象としてビガバトリンの有効性を評価するために計画され、ビガバトリン投与例は全員が攣縮の消失を得たが、ヒドロコルチゾン投与例の大部分は消失を得られなかった[Module 2.7.3.3.3.2]。

4.3.3.3　前治療歴

4.3.3.3.1　日本人点頭てんかん患者（EFC12369 試験）

前治療薬・併用薬の有無に関して、すべての患者で点頭てんかん又は合併症に対し何らかの前治療薬又は併用薬の使用が認められ、攣縮頻度の 50%以上の減少を示した患者の割合は、全集団と同様、61.5%（8/13 名）であった。

点頭てんかんに対し治療薬を使用していない未治療患者は 1 名であった。この患者は、結節性硬化症による点頭てんかんと診断された生後 4 か月の男児であり、スクリーニング期の攣縮頻度は 200 回以上であったが、主要評価攣縮判定日及び維持投与期攣縮判定日での攣縮頻度はいずれも 0 回で、攣縮が消失した。しかしながら、維持投与期最終日のヒプスアリスミアの所見は「不変」であり消失に至らなかった。このため、発達面やてんかんの予後を考慮し、ACTH 治療の併用が望ましいとの治験責任医師の判断から治験を中止し、個人輸入のビガバトリンに切り替え、LTS12745 試験へ移行していない[Module 2.7.3.3.3.3]。

4.4　有効性と投与量／投与方法／投与期間との関連性

ビガバトリンの「点頭てんかん」に対する推奨用法及び用量を、以下の通り設定した。

【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。

上記の用法及び用量は、海外の「点頭てんかん」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する」とした。

以下に、海外で行った用量に関する試験の結果を示す。

1A 試験は、用量-反応試験として計画された試験であり、用量と反応に関する最も直接的なエビデンスが得られている。また、W019 試験及び FR03 試験により、それを裏付けるデータが得られた。海外試験で用いたビガバトリンの初期用量は、1A 試験では 18～148 mg/kg/日、W019 試験では 50 mg/kg/日、FR03 試験では 150 mg/kg/日であった。1A 試験と W019 試験では必要に応じ用量範囲内で最高 200 mg/kg/日及び 150 mg/kg/日まで漸増したが、FR03 試験では 150 mg/kg/日で投与を開始した後、その用量を維持した。

1A 試験は、低用量群（用量範囲 18～36 mg/kg/日）及び高用量群（用量範囲 100～148 mg/kg/日）の用量比較試験であり、ビガバトリンの明らかな用量-反応関係が実証された。有効性の主要評価項目の攣縮消失に関して、高用量群は低用量群よりも攣縮消失率が高く、用量群間で有意差が認められた（高用量群 16%及び低用量群 7%、p = 0.0375）。さらに、測定日に関係なく CCTV-EEG で攣縮消失が確認された患者の割合において、また、投与開始から 14 日間以内に連続 7 日間の攣縮消失が得られた患者の割合において、高用量群でより攣縮消失の改善がみられ、用量群間に統計学的な有意差が認められた（それぞれ p = 0.0014 及び p = 0.0129）。

また、医師が臨床効果に応じてビガバトリンの用量を調整することが可能になった後、数週間でより多くの患者で攣縮消失が認められた。投与開始から 14 日間の有効性評価で、臨床上の攣縮消失が認められた患者は 71 名（高用量群 43 名、低用量群 28 名）であったのに対し、ビガバトリンの増量が可能となった後、攣縮消失が認められた患者は 171 名（高用量群 84 名、低用量群 87 名）であった。14 日目以降の各群における平均用量は、それぞれ 145 mg/kg/日及び 127 mg/kg/日であった。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た。再発率も用量と関連しており、高用量ほど再発率が低かった。また、W019 試験及び FR03 試験はいずれも 100～150 mg/kg/日での効果を裏付ける結果であった。

W019 試験では、用量漸増デザインを採用し、投与開始から 24 時間後及び 72 時間後の攣縮の臨床評価に応じて用量を漸増した。ビガバトリンの初期用量 50 mg/kg/日で 24 時間投与し、攣縮が認められなかった場合に 100 mg/kg/日に増量して 48 時間投与し、攣縮の消失が認められなかった場合に必要に応じて最大 150 mg/kg/日まで増量した。したがって、固定用量デザインではなく、効果に応じて用量を漸増するデザインであった。その結果、有効性の評価項目である攣縮頻度の減少及び消失が、ビガバトリン投与量 100 mg/kg/日～150 mg/kg/日で多く認められた。

FR03 試験では、ビガバトリン投与量 150 mg/kg/日で投与を開始しその用量を維持した。その結果、攣縮の消失がビガバトリン群 11 名すべての患者で認められた。また、ヒドロコルチゾン群からビガバトリン群へ切り替えた 7 名にいずれも攣縮の消失が認められた。

次に、国内 EFC12369 試験の成績を以下に示す。

EFC12369 試験の用量調整期では、開始後 3 日間は治験薬を含まないプラセボ投与液を 1 日 2 回投与し、4 日目以降は 50 mg/kg/日（25 mg/kg を 1 日 2 回）を初期用量とし投与を開始した。ビガバトリン 50 mg/kg/日（25 mg/kg を 1 日 2 回）投与後 3 日目に攣縮の消失が認められず、かつ安全性に問題がない場合、4 日目に「25～50 mg/kg/日」の範囲で増量した。以降、安全性、忍容性に問題がない場合、攣縮の消失又は最高用量「3 g/日を上限に 150 mg/kg/日（75 mg/kg を 1 日 2 回）」に達するまで増量した。

主要評価項目である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について、投与量別に解析した結果、75 mg/kg/日以上 100 mg/kg/日未満が 50.0%（1/2 名）、100 mg/kg/日以上 125 mg/kg/日未満が 75.0%（3/4 名）、125 mg/kg/日以上 150 mg/kg/日以下が 57.1%（4/7

名）であった。主要評価攣縮判定日の投与量が 75 mg/kg/日未満及び 150 mg/kg/日を超えていた患者は認められなかった（表 13）。

表 13 - 主要評価攣縮判定日の投与量別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 - 有効性解析対象集団（EFC12369 試験）

主要評価攣縮判定日の投与量（mg/kg/日）	n	攣縮頻度が 50%以上減少した例数	攣縮頻度 50%以上減少率(%)
0	0	0	-
0＜　＜50	0	0	-
50≦　＜75	0	0	-
75≦　＜100	2	1	50.0
100≦　＜125	4	3	75.0
125≦　≦150	7	4	57.1
150＜	0	0	-

Source: Module 5.3.5.2-1 表 11.4-8

副次評価項目である維持投与期攣縮判定日の攣縮頻度が 50%以上減少した患者の割合を、投与量別に解析した結果、75 mg/kg/日以上 100 mg/kg/日未満が 100.0%（1/1 名）、100 mg/kg/日以上 125 mg/kg/日未満が 100%（3/3 名）、125 mg/kg/日以上 150 mg/kg/日以下が 80.0%（4/5 名）であった。維持投与期攣縮判定日の投与量が 75 mg/kg/日未満及び 150 mg/kg/日を超えていた患者は認められなかった（表 14）。

表 14 - 維持投与期攣縮判定日の投与量別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 - 有効性解析対象集団（EFC12369 試験）

維持投与期攣縮判定日の投与量（mg/kg/日）	n	攣縮頻度が 50%以上減少した例数	攣縮頻度 50%以上減少率(%)
0	0	0	-
0＜　＜50	0	0	-
50≦　＜75	0	0	-
75≦　＜100	1	1	100.0
100≦　＜125	3	3	100.0
125≦　≦150	5	4	80.0
150＜	0	0	-

Source: Module 5.3.5.2-1 表 11.4-9

以上の結果より、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、ビガバトリンの投与量 100～150 mg/kg/日で最も多く認められた。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、EFC12369 試験で設定した用法及び用量にて、海外試験で得られた成績と同様の成績が確認された。

国内外における点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、健康成人及び小児点頭てんかん患者にビガバトリンを単回及び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「点頭てんかん」に対する推奨用法及び用量とすることは適切と考えた[Module 2.7.3.4]。

4.5　有効性に関する考察と結論

ビガバトリンの有効性評価は、日本人点頭てんかん患者を対象とした試験（EFC12369 試験）及び長期投与試験（LTS12745 試験）を評価資料として、海外で点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 1A 試験、ヒドロコルチゾンを対照とし欧州で実施した FR03 試験、並びにプラセボを対照とし欧州で実施した W019 試験）を参考資料として、各試験成績に基づいて行った。

国内臨床試験（EFC12369 試験）の有効性の主要評価項目について、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。長期投与試験（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点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。

また、主要評価項目について、点頭てんかんの病因別に部分集団解析を行った結果、結節性硬化症を病因とする患者だけでなく、いずれの群においても有効性が認められた（症候性-結節性硬化症 3/5 名、症候性-その他 2/5 名、及び潜因性 1/1 名）。また、点頭てんかんに対し治療薬を使用していない

未治療患者が 1 名含まれ、当該患者においても攣縮の消失が認められた。しかしながら、維持投与期最終日のヒプスアリスミアの所見は「不変」であり消失に至らなかったため、ACTH 治療の併用が望ましいとの治験責任医師の判断から治験を中止した。

以上の結果より、日本人点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、参加した患者数は少ないものの、外国人点頭てんかん患者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ていることから、日本人点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。

5　安全性の概括評価

5.1　緒言

本申請におけるビガバトリンの安全性は、日本人点頭てんかん患者を対象とした試験（EFC12369 試験）及び日本人点頭てんかん患者を対象とした長期投与試験（LTS12745 試験）を評価資料として評価した。しかし、日本人点頭てんかん患者の情報が少ないことから、米国での点頭てんかんに対する製造承認申請（以下、「US-IS」という）に用いた成績、並びに、米国での点頭てんかん以外のてんかんに対する製造承認申請（以下、「US-nonIS」という）に用いた成績を参考として評価した。

また、ビガバトリン投与で懸念される視野異常に関しては、本邦で成人の薬剤抵抗性のてんかん患者を対象として実施したビガバトリン長期継続投与試験（401 試験）を用いた視野異常に関する報告書、ビガバトリン投与終了患者に対する眼科検査試験（402 試験）の成績、並びに海外で集積された眼科異常に関する報告書（Vigabatrin-Induced Retinal Dysfunction）をもとに評価した。

なお、参考情報として、非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価の観点から、米国で実施した QT/QTc 評価試験（OV-1033 試験）の臨床成績も記載する。

5.2　試験対象集団の定義

ビガバトリンの安全性評価に用いた解析対象集団の定義を以下に示す。

- 日本人併合安全性解析対象集団
  EFC12369 試験及び LTS12745 試験に登録され、GCP 違反がなく、治験薬の投与が 1 回以上行われ、治験薬投与開始後に安全性に関する観察及び評価が 1 回以上行われた患者集団。
  なお、EFC12369 試験及び LTS12745 試験の維持投与期 32 週間までの解析対象集団（23 名）は「日本人併合安全性解析対象集団（W32）」と記載し、維持投与期 56 週間までの解析対象集団は「日本人併合安全性解析対象集団（W56）」と記載する。

- US-IS 併合安全性解析対象集団：
  米国における点頭てんかんに対する申請に用いた成績のうち、点頭てんかん患者並びに点頭てんかん以外のてんかん患者を含めた臨床試験に参加した生後 36 か月未満のてんかん患者集団（346 名）。

- US-nonIS 併合安全性解析対象集団：
  米国での点頭てんかん以外のてんかん患者に対する製造承認申請に用いた資料（NDA amendment、報告対象期間：1997 年 3 月 16 日から 2007 年 6 月 30 日）に記載されている 14 試験に参加した患者集団（2148 名）。なお、当該 14 試験には、点頭てんかん患者を対象とした 1-A 試験も含まれる。

5.3　試験における曝露状況

5.3.1　点頭てんかん患者

5.3.1.1　日本人点頭てんかん患者

EFC12369 試験期間中の累積投与量（平均±SD）は、27.50±10.46 g（範囲：14.7～45.9 g）であった。

LTS12745 試験-W32 期間中の累積投与量（平均±SD）は、260.94±145.98 g（範囲：2.2～549.3 g）であった。

LTS12745 試験-W56 期間中の累積投与量（平均±SD）は、417.27±260.79 g（範囲：2.2～953.5 g）であった。

5.3.1.2　外国人点頭てんかん患者

US-IS 併合安全性解析対象集団におけるビガバトリンの合計曝露期間は 107,704 日（約 295 年）であった。ほとんどの患者は 90 日を超えてビガバトリンを投与していた。US-IS 併合安全性解析対象集団の 30%以上（120 名）は 1 年を超えてビガバトリンを投与し、10%以上（49 名）は 2 年を超えて投与していた。

5.3.2　点頭てんかん以外の外国人てんかん患者

US-nonIS 併合安全性解析対象集団におけるビガバトリンの合計曝露期間は 1,535,541 日（約 4207 年）で、曝露期間の中央値は 1.9 年（709.0 日）であった。また、2.0%（43 名）の患者は 10 年を超えてビガバトリンを投与していた。

5.4　試験における有害事象

5.4.1　点頭てんかん患者

5.4.1.1　日本人点頭てんかん患者

日本人併合安全性解析対象集団（W32）

日本人併合安全性解析対象集団（W32）におけるすべての治験治療下で発現した有害事象（TEAE）及び因果関係が否定できない TEAE を表 15 に示す。

TEAE はすべての患者に認められた（100%、23/23 名、133 件）。2 名以上に認められた TEAE（PT）は、激越及び傾眠（各 8 名、34.8%）、発熱及び咽頭炎（各 6 名、26.1%）、上気道の炎症及びアラニンアミノトランスフェラーゼ減少（各 5 名、21.7%）、不眠症、気分変化、紅斑及び鼻咽頭炎（各 3 名、13.0%）、並びに裂肛、腸炎、嘔吐、喘息、おむつ皮膚炎、湿疹、食欲減退、細気管支炎、気管支炎、結膜炎、膿痂疹、肺炎、副鼻腔炎、RS ウイルス感染及び挫傷（各 2 名、8.7%）であった。

因果関係が否定できない TEAE は 82.6%（19/23 名、41 件）に認められた。2 名以上に認められた因果関係が否定できない TEAE（PT）は、激越及び傾眠（各 8 名、34.8%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ減少（5 名、21.7%）、不眠症（3 名、13.0%）、並びに食欲減退（2 名、8.7%）であった。

表 15 - すべての TEAE 及び因果関係が否定できない TEAE－日本人併合安全性解析対象集団（W32）

安全性解析対象例数	全体					
	23					
MedDRA/J 器官別大分類	TEAE			因果関係が否定できない TEAE		
MedDRA/J 基本語	患者数	(%)	件数	患者数	(%)	件数
すべての事象	23	(100.0)	133	19	(82.6)	41
一般・全身障害および投与部位の状態	6	(26.1)	9	1	(4.3)	1
発熱	6	(26.1)	8	1	(4.3)	1
泣き	1	(4.3)	1			
精神障害	13	(56.5)	16	11	(47.8)	14
激越	8	(34.8)	9	8	(34.8)	9
不眠症	3	(13.0)	3	3	(13.0)	3
気分変化	3	(13.0)	3	1	(4.3)	1
睡眠障害	1	(4.3)	1	1	(4.3)	1
神経系障害	11	(47.8)	12	9	(39.1)	10
傾眠	8	(34.8)	8	8	(34.8)	8
大脳萎縮	1	(4.3)	1			
浮動性めまい	1	(4.3)	1	1	(4.3)	1
てんかん	1	(4.3)	1			
てんかん重積状態	1	(4.3)	1	1	(4.3)	1
胃腸障害	6	(26.1)	7			
裂肛	2	(8.7)	2			
腸炎	2	(8.7)	2			
嘔吐	2	(8.7)	2			
便秘	1	(4.3)	1			
肝胆道系障害	1	(4.3)	1			
肝機能異常	1	(4.3)	1			
心臓障害	2	(8.7)	2	1	(4.3)	1
徐脈	1	(4.3)	1			
僧帽弁閉鎖不全症	1	(4.3)	1	1	(4.3)	1
血管障害	2	(8.7)	2			
高血圧	1	(4.3)	1			
出血	1	(4.3)	1			
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9	(39.1)	13	1	(4.3)	1
上気道の炎症	5	(21.7)	6			
喘息	2	(8.7)	2	1	(4.3)	1
咳嗽	1	(4.3)	1			
鼻出血	1	(4.3)	1			
誤嚥性肺炎	1	(4.3)	3			
腎および尿路障害	1	(4.3)	1			

安全性解析対象例数	全体					
	23					
MedDRA/J 器官別大分類	TEAE			因果関係が否定できない TEAE		
MedDRA/J 基本語	患者数	(%)	件数	患者数	(%)	件数
蛋白尿	1	(4.3)	1			
皮膚および皮下組織障害	7	(30.4)	13			
紅斑	3	(13.0)	4			
おむつ皮膚炎	2	(8.7)	2			
湿疹	2	(8.7)	2			
肥厚性瘢痕	1	(4.3)	1			
汗疹	1	(4.3)	2			
発疹	1	(4.3)	1			
蕁麻疹	1	(4.3)	1			
生殖系および乳房障害	2	(8.7)	2			
亀頭包皮炎	1	(4.3)	1			
精索静脈瘤	1	(4.3)	1			
代謝および栄養障害	3	(13.0)	3	2	(8.7)	2
食欲減退	2	(8.7)	2	2	(8.7)	2
低カリウム血症	1	(4.3)	1			
感染症および寄生虫症	17	(73.9)	34	3	(13.0)	3
咽頭炎	6	(26.1)	9			
鼻咽頭炎	3	(13.0)	3			
細気管支炎	2	(8.7)	2	1	(4.3)	1
気管支炎	2	(8.7)	2			
結膜炎	2	(8.7)	2			
膿痂疹	2	(8.7)	2			
肺炎	2	(8.7)	2			
副鼻腔炎	2	(8.7)	2	1	(4.3)	1
ＲＳウイルス感染	2	(8.7)	2			
感染性クループ	1	(4.3)	1			
胃腸炎	1	(4.3)	1			
麦粒腫	1	(4.3)	1			
中耳炎	1	(4.3)	1			
尿路感染	1	(4.3)	1			
アデノウイルス感染	1	(4.3)	1	1	(4.3)	1
気道感染	1	(4.3)	1			
カンジダ感染	1	(4.3)	1			
先天性、家族性および遺伝性障害	1	(4.3)	1			
喉頭軟化症	1	(4.3)	1			
傷害、中毒および処置合併症	4	(17.4)	4			
挫傷	2	(8.7)	2			
節足動物刺傷	1	(4.3)	1			
転倒	1	(4.3)	1			
血液およびリンパ系障害	1	(4.3)	1	1	(4.3)	1
好中球減少症	1	(4.3)	1	1	(4.3)	1
臨床検査	11	(47.8)	12	8	(34.8)	8

安全性解析対象例数	全体					
	23					
MedDRA/J 器官別大分類	TEAE			因果関係が否定できない TEAE		
MedDRA/J 基本語	患者数	(%)	件数	患者数	(%)	件数
アラニンアミノトランスフェラーゼ減少	5	(21.7)	5	5	(21.7)	5
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(4.3)	1			
脳波異常	1	(4.3)	1	1	(4.3)	1
尿中ブドウ糖陽性	1	(4.3)	1			
臨床検査異常	1	(4.3)	1	1	(4.3)	1
核磁気共鳴画像異常	1	(4.3)	1	1	(4.3)	1
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(4.3)	1			
肝酵素上昇	1	(4.3)	1			

MedDRA/J version: 17.0
全体：ケース 0、ケース 1、ケース 2、及びケース 3 を合わせた患者集団
ケース 0：EFC12369 試験に参加したが、LTS12745 試験に移行しなかった患者
ケース 1：EFC12369 試験の維持投与期を終了し LTS12745 試験に移行した患者
ケース 2：LTS12745 試験の同意取得時点でビガバトリン治療中であり、 LTS12745 試験に参加した患者
ケース 3：LTS12745 試験の同意取得時以前にビガバトリン治療歴がある又はビガバトリンの治療歴がない患者
Source: CTD-W32 表 942103-4
Source: Module 2.7.4 表 18

多くの TEAE の重症度は軽度であったが､高度の TEAE としててんかん重積状態及び喘息（各 1 名、同一患者）が認められ、因果関係が否定できないと判断された。中等度の TEAE として、気管支炎（2 名）、不眠症、てんかん、喘息、蕁麻疹、精索静脈瘤、細気管支炎、肺炎、RS ウイルス感染、喉頭軟化症、アラニンアミノトランスフェラーゼ減少及び肝酵素上昇（各 1 名）が認められ、そのうち、不眠症及びアラニンアミノトランスフェラーゼ減少は因果関係が否定できないと判断された（[Module 2.7.4.2.1.1.1.1]）。

日本人併合安全性解析対象集団（W56）

日本人併合安全性解析対象集団（W56）におけるすべての TEAE 及び因果関係が否定できない TEAE を表 16 に示す。

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

また、因果関係が否定できない TEAE は 82.6%（19/23 名、45 件）に認められた。2 名以上に認められた因果関係が否定できない TEAE（PT）は、激越及び傾眠（各 8 名、34.8%）、アラニンアミノト

ランスフェラーゼ減少（5 名、21.7%）、不眠症（3 名、13.0%）、並びに食欲減退（2 名、8.7%）であった。

表 16 - すべての TEAE 及び因果関係が否定できない TEAE－日本人併合安全性解析対象集団（W56）

安全性解析対象例数	全体					
	23					
MedDRA/J 器官別大分類	TEAE			因果関係が否定できない TEAE		
MedDRA/J 基本語	患者数	(%)	件数	患者数	(%)	件数
すべての事象	23	(100.0)	184	19	(82.6)	45
一般・全身障害および投与部位の状態	8	(34.8)	12	1	(4.3)	1
発熱	8	(34.8)	11	1	(4.3)	1
泣き	1	(4.3)	1			
精神障害	14	(60.9)	18	11	(47.8)	15
激越	9	(39.1)	11	8	(34.8)	10
不眠症	3	(13.0)	3	3	(13.0)	3
気分変化	3	(13.0)	3	1	(4.3)	1
睡眠障害	1	(4.3)	1	1	(4.3)	1
神経系障害	12	(52.2)	14	10	(43.5)	11
傾眠	8	(34.8)	8	8	(34.8)	8
大脳萎縮	1	(4.3)	1			
浮動性めまい	1	(4.3)	2	1	(4.3)	1
脳症	1	(4.3)	1	1	(4.3)	1
てんかん	1	(4.3)	1			
てんかん重積状態	1	(4.3)	1	1	(4.3)	1
胃腸障害	8	(34.8)	10	1	(4.3)	1
嘔吐	3	(13.0)	3			
裂肛	2	(8.7)	2			
便秘	2	(8.7)	2	1	(4.3)	1
腸炎	2	(8.7)	2			
下痢	1	(4.3)	1			
肝胆道系障害	1	(4.3)	1			
肝機能異常	1	(4.3)	1			
心臓障害	2	(8.7)	2	1	(4.3)	1
徐脈	1	(4.3)	1			
僧帽弁閉鎖不全症	1	(4.3)	1	1	(4.3)	1
血管障害	2	(8.7)	2			
高血圧	1	(4.3)	1			
出血	1	(4.3)	1			
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10	(43.5)	14	1	(4.3)	1
上気道の炎症	5	(21.7)	6			
喘息	2	(8.7)	2	1	(4.3)	1
誤嚥性肺炎	2	(8.7)	4			
咳嗽	1	(4.3)	1			
鼻出血	1	(4.3)	1			

安全性解析対象例数	全体					
	23					
MedDRA/J 器官別大分類	TEAE			因果関係が否定できない TEAE		
MedDRA/J 基本語	患者数	(%)	件数	患者数	(%)	件数
腎および尿路障害	1	(4.3)	1			
蛋白尿	1	(4.3)	1			
皮膚および皮下組織障害	10	(43.5)	20			
おむつ皮膚炎	3	(13.0)	4			
紅斑	3	(13.0)	4			
湿疹	2	(8.7)	3			
汗疹	2	(8.7)	3			
アトピー性皮膚炎	1	(4.3)	1			
皮膚乾燥	1	(4.3)	1			
肥厚性瘢痕	1	(4.3)	1			
発疹	1	(4.3)	1			
皮膚びらん	1	(4.3)	1			
蕁麻疹	1	(4.3)	1			
生殖系および乳房障害	2	(8.7)	2			
亀頭包皮炎	1	(4.3)	1			
精索静脈瘤	1	(4.3)	1			
代謝および栄養障害	6	(26.1)	7	3	(13.0)	4
食欲減退	3	(13.0)	4	2	(8.7)	3
低カリウム血症	1	(4.3)	1			
脂質異常症	1	(4.3)	1			
低カルニチン血症	1	(4.3)	1	1	(4.3)	1
感染症および寄生虫症	18	(78.3)	58	3	(13.0)	3
鼻咽頭炎	7	(30.4)	13			
咽頭炎	6	(26.1)	14			
気管支炎	3	(13.0)	3			
結膜炎	3	(13.0)	5			
細気管支炎	2	(8.7)	2	1	(4.3)	1
胃腸炎	2	(8.7)	2			
膿痂疹	2	(8.7)	2			
中耳炎	2	(8.7)	2			
肺炎	2	(8.7)	2			
副鼻腔炎	2	(8.7)	2	1	(4.3)	1
ＲＳウイルス感染	2	(8.7)	2			
蜂巣炎	1	(4.3)	1			
感染性クループ	1	(4.3)	1			
毛包炎	1	(4.3)	1			
麦粒腫	1	(4.3)	1			
上気道感染	1	(4.3)	1			
尿路感染	1	(4.3)	1			
アデノウイルス感染	1	(4.3)	1	1	(4.3)	1
気道感染	1	(4.3)	1			
カンジダ感染	1	(4.3)	1			

安全性解析対象例数	全体					
	23					
MedDRA/J 器官別大分類	TEAE			因果関係が否定できない TEAE		
MedDRA/J 基本語	患者数	(%)	件数	患者数	(%)	件数
先天性、家族性および遺伝性障害	1	(4.3)	1			
喉頭軟化症	1	(4.3)	1			
傷害、中毒および処置合併症	7	(30.4)	8			
節足動物刺傷	3	(13.0)	3			
挫傷	3	(13.0)	3			
転倒	1	(4.3)	1			
擦過傷	1	(4.3)	1			
血液およびリンパ系障害	1	(4.3)	1	1	(4.3)	1
好中球減少症	1	(4.3)	1	1	(4.3)	1
臨床検査	12	(52.2)	13	7	(30.4)	7
アラニンアミノトランスフェラーゼ減少	5	(21.7)	5	5	(21.7)	5
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(4.3)	1			
血中ブドウ糖減少	1	(4.3)	1			
脳波異常	1	(4.3)	1			
尿中ブドウ糖陽性	1	(4.3)	1			
臨床検査異常	1	(4.3)	1	1	(4.3)	1
核磁気共鳴画像異常	1	(4.3)	1	1	(4.3)	1
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(4.3)	1			
肝酵素上昇	1	(4.3)	1			

MedDRA/J version: 17.0
全体：ケース 0、ケース 1、ケース 2、及びケース 3 を合わせた患者集団
ケース 0：EFC12369 試験に参加したが、LTS12745 試験に移行しなかった患者
ケース 1：EFC12369 試験の維持投与期を終了し LTS12745 試験に移行した患者
ケース 2：LTS12745 試験の同意取得時点でビガバトリン治療中であり、 LTS12745 試験に参加した患者
ケース 3：LTS12745 試験の同意取得時以前にビガバトリン治療歴がある又はビガバトリンの治療歴がない患者
Source: CTD-W56 表 942103-4
Source: Module 2.7.4 表 22

多くの TEAE は軽度であったが、高度の TEAE としててんかん重積状態及び喘息（各 1 名、同一患者）並びに脳症（1 名）が認められ、いずれも因果関係が否定できないと判断された。中等度の TEAE として、気管支炎（3 名）、発熱、不眠症、てんかん、喘息、誤嚥性肺炎、蕁麻疹、精索静脈瘤、食欲減退、低カルニチン血症、細気管支炎、肺炎、RS ウイルス感染、喉頭軟化症、アラニンアミノトランスフェラーゼ減少及び肝酵素上昇（各 1 名）が認められた、そのうち、不眠症、食欲減退、低カルニチン血症及びアラニンアミノトランスフェラーゼ減少（各 1 名）は因果関係が否定できないと判断された（[Module 2.7.4.2.1.1.1.1.2]）。

5.4.1.2 外国人点頭てんかん患者

US-IS 併合安全性解析対象集団において、76.30%（264/346 名）に TEAE が認められた。発現割合 5%以上の TEAE（PT）は、上気道感染（30.92%、107/346 名）、中耳炎（24.28%、84/346 名）、発熱

（16.18%、56/346 名）、傾眠（15.32%、53/346 名）、易刺激性（13.87%、48/346 名）、ウイルス感染（13.01%、45/346 名）、鎮静（11.85%、41/346 名）、嘔吐（11.27%、39/346 名）、便秘（9.54%、33/346 名）、肺炎（8.67%、30/346 名）、下痢（8.67%、30/346 名）、不眠症（8.09%、28/346 名）、耳感染（7.51%、26/346 名）、気管支炎（6.65%、23/346 名）、発疹（6.07%、21/346 名）、及び鼻閉（5.49%、19/346 名）であった。

因果関係が否定できない TEAE は、46.82%（162/346 名）であった。発現割合 5%以上の因果関係が否定できない TEAE（PT）は、傾眠（11.56%、40/346 名）、鎮静（10.98%、38/346 名）及び易刺激性（6.36%、22/346 名）であった。

5.4.2 点頭てんかん以外の外国人てんかん患者

US-nonIS 併合安全性解析対象集団において、76.86%（1651/2148 名）に TEAE が認められた。発現割合 5%以上の TEAE（PT）は、視野欠損（16.25%、349/2148 名）、上気道感染（10.80%、232/2148 名）、頭痛（9.78%、210/2148 名）、痙攣（8.33%、179/2148 名）、浮動性めまい（8.24%、177/2148 名）、傾眠（7.87%、169/2148 名）、疲労（7.68%、165/2148 名）、体重増加（7.45%、160/2148 名）、鼻咽頭炎（7.17%、154/2148 名）、中耳炎（5.87%、126/2148 名）、発熱（5.35%、115/2148 名）及び不眠症（5.12%、110/2148 名）であった。

発現割合 5%以上の因果関係が否定できない TEAE のうち、4 種類の TEAE（上気道感染、鼻咽頭炎、中耳炎、発熱）は一般集団によく見られる症状である。併合解析に含めた多くの試験は長期にわたっており、また小児患者が含まれているため、これらの事象は予想されるものであった。他の 8 種類の TEAE（視野欠損、頭痛、傾眠、疲労、体重増加、不眠症、痙攣、浮動性めまい）はすべてビガバトリンで既知の事象であった。

5.4.3 健康被験者

ビガバトリンを健康被験者に単回経口投与（4 剤 4 期クロスオーバー）したときの QTcF に及ぼす影響を評価した試験（OV-1033）において、60 名が組み入れられ、58 名が 4 期を完了した。全 4 投与群において、有害事象は 73.3%（44/60 名、85 件）に認められ、比較的多く認められた有害事象は、接触性皮膚炎（心電図［ECG］電極の配置による）が 32 名（53.3%）、次いで浮動性めまい 9 名（15.0%）であった。

5.5 重篤な有害事象

5.5.1 点頭てんかん患者

5.5.1.1 日本人点頭てんかん患者

日本人併合安全性解析対象集団（W32）において、SAE は 21.7%（5/23 名、9 件）に認められた。2 名以上の患者に発現した SAE（PT）は喘息（2 名、8.7%）のみで、その他は発熱、てんかん重積状態、精索静脈瘤、細気管支炎、気管支炎、肺炎、核磁気共鳴画像異常（各 1 名）であった。

また、因果関係が否定できない SAE は 8.7%（2/23 名、3 件［てんかん重積状態、喘息、核磁気共鳴画像異常］）に認められた。

日本人併合安全性解析対象集団（W56）において、SAE は 26.1%（6/23 名、12 件）に認められた。2 名以上の患者に発現した SAE（PT）は発熱、喘息及び気管支炎（各 2 名、8.7%）であり、その他は脳症、てんかん重積状態、精索静脈瘤、細気管支炎、肺炎、核磁気共鳴画像異常、（各 1 名）であった。

また、因果関係が否定できない SAE は 13.0%（3/23 名、4 件［脳症、てんかん重積状態、喘息、核磁気共鳴画像異常］）に認められた。

5.5.1.2 外国人点頭てんかん患者

US-IS 併合安全性解析対象集団における SAE の発現割合は 22.83%（79/346 名）であった。発現割合が 1%以上の SAE（PT）は、肺炎及びてんかん重積状態（各 3.18%、11/346 名）、発熱（1.73%、6/346 名）、痙攣（1.45%、5/346 名）、並びにウイルス感染、気管支痙攣及び胃食道逆流性疾患（各 1.16%、4/346 名）であった。

また、因果関係が否定できない SAE は 1.7%（6/346 名、6 件［激越、胃食道逆流性疾患、胃腸炎、痙攣、嘔吐、点頭てんかん］）に認められた。

5.5.2 点頭てんかん以外の外国人てんかん患者

US-nonIS 併合安全性解析対象集団（2148 名）のうち、0098 試験及び 4021 試験の SAE データはデータベース内の取り扱いの問題から、他の試験データと併合することが困難であったため別途解析した。

0098 試験及び 4021 試験を除く US-nonIS 併合安全性解析対象集団（1299 名）において、SAE は 43.88%（570/1299 名）に認められた。そのうち発現割合が 2%以上の SAE（PT）は、視野欠損（25.79%、335/1299 名）、痙攣（2.77%、36/1299 名）、半盲（2.46%、32/1299 名）であった。また、因果関係が否定できない SAE は 24.17%（314/1299 名）に認められ、そのうち発現割合が 2%以上の因果関係が否定できない SAE（PT）は、視野欠損（17.55%、228/1299 名）のみであった。

0098 試験及び 4021 試験（合計 151 名）において、最も発現割合が高い SAE は神経系障害に関連するもので（61.6%、93/151 名）、そのうち、発現割合 3%以上の SAE（PT）は視野欠損（25.2%、38/151 名）、痙攣（17.9%、27/151 名）、及びてんかん重積状態（9.3%、14/151 名）であった。

5.5.3 健康被験者

OV-1033 試験において、SAE は認められなかった。

5.6 有害事象による中止

5.6.1 点頭てんかん患者

5.6.1.1 日本人点頭てんかん患者

日本人併合安全性解析対象集団（W32）において、治験中止に至った TEAE は 1 名 1 件（喘息）に認められ、因果関係が否定できないと判断された。なお、当該患者はビガバトリン投与中止後に、てんかん重積状態が認められた。

日本人併合安全性解析対象集団（W56）において、治験中止に至った TEAE は 2 名 2 件（喘息及び脳症）に認められ、いずれも因果関係が否定できないと判断された。また、喘息は用量調整期に認められ、SAE として報告された。脳症はビガバトリン投与開始後 367 日目（維持投与期 48～56 週間）に認められ、SAE として報告された（[Module 2.7.4.2.1.4.2.1.1.2]）。

5.6.1.2 外国人点頭てんかん患者

US-IS 併合安全性解析対象集団において、治験中止に至った TEAE の発現割合は 6.36%（22/346 名）であった。治験中止に至った TEAE のうち 2 名以上に認められた事象（PT）は、てんかん重積状態（3 名、0.87%）、並びに痙攣、点頭てんかん、肺炎及び死亡（各 2 名、0.58%）であった。

治験中止に至った TEAE のうち、ビガバトリン投与との因果関係が否定できないと判断された事象は、痙攣（2 名）、並びに体重増加、運動過多、不眠症、鎮静、傾眠、易刺激性、血中アルカリホスファターゼ増加、筋緊張低下、筋緊張亢進、ジストニー、点頭てんかん及び協調運動発達障害（各 1 名）であった。

5.6.2 点頭てんかん以外の外国人てんかん患者

US-nonIS 併合安全性解析対象集団において、治験中止に至った TEAE の発現割合は 7.82%（168/2148 名）であった。3 名以上に認められた治験中止に至った TEAE（PT）は、痙攣（29 名、1.35%）、うつ病（14 名、0.65%）、視野欠損（12 名、0.56%）、協調運動異常及び体重増加（各 7 名、0.33%）、てんかん重積状態（6 名、0.28%）、傾眠及び異常行動（各 5 名、 0.23%）、攻撃性、激越、易刺激性及び発疹（各 4 名、0.19%）、認知障害、注意力障害、浮動性めまい、振戦、錯乱状態、不眠症及び霧視（各 3 名、0.14%）であった。

5.6.3 健康被験者

OV-1033 試験に組み入れられた 60 名のうち、有害事象による治験中止は 2 名であった。内訳はモキシフロキサシン投与後の過敏症及びプラセボ投与後の肋軟骨炎であった。

5.7 死亡

5.7.1 点頭てんかん患者

5.7.1.1 日本人点頭てんかん患者

EFC12369 試験及び LTS12745 試験の維持投与期 56 週間までに死亡は認められなかった。

5.7.1.2 外国人点頭てんかん患者

併合安全性データベースには 3 名の死亡が含まれており、いずれも 1A 試験に認められた。これらは、治験責任医師によりいずれもビガバトリン投与との関連性はないと判断された。死亡した 3 名はいずれも女性で、肺血管腫症に続発した肺出血、肺炎（上葉）、てんかんの突然死（SUDEP）によるものであった。

W019 試験においては、ビガバトリン投与終了 2 日後に、心停止による死亡 1 名が報告された。当該死亡はビガバトリン投与との関連性はないと判断された。また、当該死亡は試験終了後に発現したことから、試験中のイベントとして併合安全性データベースに含めなかった。

3E01 試験においては 4 名の死亡が報告されたが、レトロスペクティブな試験であったため併合安全性データベースには含めなかった。総括報告書で報告された死因は、spinal motor atrophy（1 名）、肺炎、ショック及び心停止（1 名、治験薬投与中止から 7 か月後に死亡）、肺炎、サイトメガロウイルス、肝炎及び腎感染（1 名、治験薬投与中止から 2 か月後に死亡）、並びに気管支肺炎（1 名）であった。治験責任医師により、いずれもビガバトリン投与との因果関係が否定された。

5.7.2 点頭てんかん以外の外国人てんかん患者

報告対象期間（1997 年 3 月 16 日～2007 年 6 月 30 日）中に、US-nonIS 併合安全性解析対象集団（2148 名）のうち、16 名の死亡が報告された（11 名は各試験総括報告書から、5 名は治験中止症例報告書からの報告）。

死亡の内訳は、4 名はてんかん／発作による死亡、3 名は心筋梗塞による死亡、3 名は呼吸器系（肺炎及び呼吸停止、肺炎、肺血管腫症に続発した肺出血）による死亡、3 名は癌（肺炎及び多臓器不全を伴う肺がん、癌、腺がん）による死亡、1 名は多臓器不全を伴う肝壊死による死亡であり、1 名は死因の報告がなく、1 名は突然死であった。

5.7.3 健康被験者

OV-1033 試験において死亡は認められなかった。

5.8 臨床検査データ

日本人点頭てんかん患者において、EFC12369 試験の安全性解析対象集団では、臨床検査値の異常変動は 6 名に認められ、その内訳は ALT の減少が 4 名、ALT の増加が 1 名、好中球数の減少が 1 名、並びに CRP の増加が 1 名であった。

LTS12745 試験-W32 の安全性解析対象集団では、臨床検査値の異常変動は 6 名（ケース 1：2 名、ケース 2：1 名、ケース 3：3 名）に認められ、その内訳は、アルカリホスファターゼ（ALP）増加が 1 名、CRP 増加が 1 名、白血球数増加、好中球数増加、CRP 増加、尿糖陽性、AST 増加、ALT 増加、LDH 増加及び総ビリルビン増加が 1 名、尿蛋白陽性が 1 名、AST 増加、ALT 増加及びカリウム減少が 1 名、並びに ALT 減少が 1 名であった。

LTS12745 試験-W56 の安全性解析対象集団では、臨床検査の異常変動は 7 名（ケース 1：2 名、ケース 2：1 名、ケース 3：4 名）に認められた。その内訳は、ALP 増加、中性脂肪増加及び総コレステロール増加が 1 名、CRP 増加が 1 名、白血球数増加、好中球数増加、CRP 増加、尿糖陽性、AST 増加、ALT 増加、LDH 増加及び総ビリルビン増加が 1 名、尿蛋白陽性が 1 名、AST 増加、ALT 増加及びカリウム減少が 1 名、CRP 増加、白血球数増加及びアルブミン減少が 1 名、並びに ALT 減少が 1 名であった

外国人点頭てんかん患者において、W019 試験及び 3325 試験では、ALT 値の平均値又は中央値の減少が報告された。しかし、US-IS 併合安全性解析対象集団では TEAE（PT）としてアラニンアミノトランスフェラーゼ減少は認められなかった。

5.9 心電図

EFC12369 試験及び LTS12745 試験-W32 までは心電図の所見に異常変動は認められなかった。しかし、維持投与期 56 週間の検査において、1 名に異常所見（不完全右脚ブロック）が認められ、異常変動ありと判断された（当該所見は維持投与期 56 週間の解析対象期間外に報告されたものであるため、TEAE の集計には含まれていない）。また、用量漸減期最終日の検査において、他の 1 名に異常所見（V5、6 平坦 T 波）が認められ、異常変動ありと判断された。当該所見は治験責任医師により、SAE として報告された脳症に伴うものであると判断された。

OV-1033 試験において、モキシフロキサシン群（陽性対照）の ΔΔQTcF（ベースライン調整及びプラセボ補正）の片側 95%信頼区間下限が、投与 2 時間後（7.88 msec）及び 3 時間後（5.32 msec）に基準の 5 msec を超えていたことから、本試験の分析感度が確認された。ΔΔQTcF（ベースライン調整及びプラセボ補正）の片側 95%信頼区間上限は、ビガバトリン 3 g 群では投与 6 時間後に最大（3.0 msec）となり、ビガバトリン 6 g 群では投与 12 時間後に最大（3.3 msec）となった。ビガバトリンの各用量とプラセボ間の QTcF の差の片側 95%信頼区間上限がすべての時点で ICH E14 ガイドラインで規定された 10 msec 未満であったことから、ビガバトリンは QT/QTc 間隔に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された。

5.10　眼科検査

日本人点頭てんかん患者を対象とした EFC12369 試験及び LTS12745 試験-W56 において、眼科検査総合評価で異常変動を示した患者は認められなかった（[Module 2.7.4.4.3.1]）。また、当該試験は、乳幼児が被験者であり、すなわち視野検査の実施が不可能であることから、視野異常を疑う有害事象を検討したが、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。

日本人成人てんかん患者については、過去にビガバトリンの臨床試験に参加し、ビガバトリン投与の経験のある患者を対象に眼科検査を行った 402 試験において、視野狭窄はビガバトリン投与後 6 か月未満から認められ（25.0%、12/48 名）、12 か月以降では約 40%の患者に視野狭窄が認められた。ビガバトリンの累積投与量と視野狭窄の発現については、累積投与量が 200 g 未満の患者では 20.0%（4/20 名）に視野狭窄が認められ、500 g 以上では 40%以上の患者に視野狭窄が認められた。また、401 試験においてビガバトリンの継続投与中の患者を対象に実施した視野検査の結果を用いて行ったレトロスペクティブな検討の結果、視野異常及び視野異常に関連する TEAE の発現割合は 40.8%（31/76 名）であった。

外国人乳幼児てんかん患者においては、トロントでの研究において、網膜電図（ERG）の 30 Hz フリッカー振幅を解析した結果、何らかの異常の期間有病率は 63.4%、並びに持続性異常の期間有病率は 31.1%及び発現率は 25.4%であった。ビガバトリン単独及びビガバトリンと他の抗てんかん薬が投与された患者のうち、30 Hz フリッカー振幅で最初の異常が認められたのは、ビガバトリン投与開始後 3.1 か月、平均 15.59 か月（範囲：3.1～66.8 か月）であり、持続性異常が最も早く発現したのは 9.9 か月、平均で 26.64 か月であった。また、錐体 b 波振幅で、最初の異常が認められたのは、ビガバトリン投与開始後 2.8 か月で、平均 18.10 か月（範囲：2.8～55.8 か月）であり、持続性異常が最も早く発現したのは 6.6 か月、平均で 36.12 か月であった。

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 4020 試験において、ビガバトリン使用経験のあるグループでは、1 回以上の両側性の求心性視野狭窄（BCPC）を呈した患者の期間有病率は成人で 36.5%（110/301 名）、小児で 20.0%（17/85 名）であった。また、最も早く BCPC が認められたのは、成人ではビガバトリン投与開始から 1 年後、小児では 2 年後であった。ビガバトリン投与開始から最初の BCPC が認められるまでの期間は、1 年～15.1 年の範囲であり、年齢とビガバトリン使用経験で分類した 6 つのコホートでの平均期間の範囲は、5.80 年～7.56 年であった。

5.11　頭部 MRI 検査

EFC12369 試験において、頭部 MRI 検査で異常変動のある患者は認められなかった。

LTS12745 試験-W56 において、2 名に頭部 MRI 検査で異常変動が認められた（[Module 2.7.4.4.4.1.2]）。

1 名（ケース 1）には維持投与期 8 週間、32 週間及び 56 週間の頭部 MRI 検査で異常変動が認められた。当該患者には、スクリーニング期に右前頭部に硬膜下水腫が認められ、右前頭部を中心に少量の subdural fluid collection があり、維持投与期 8 週間では減少していたが、両側淡蒼球、視床、中脳～橋

後部に左右対称性の異常信号が新たに発現し、これらは「核磁気共鳴画像異常」（PT）として TEAE、SAE 及び AESI に集計された。維持投与期 32 週間では、両側淡蒼球、視床・中脳～橋後部の左右対称性の異常信号は前回よりやや改善していたが未回復であった。また、脳室・クモ膜下腔系に軽度の開大が認められた。維持投与期 56 週間では、両側淡蒼球、視床・中脳～橋後部の左右対称性の異常信号は前回よりやや不明瞭化しており、脳室・クモ膜下腔系は前回よりやや開大していた。

他の 1 名（ケース 3）には、ビガバトリン投与開始後 373 日目に実施された規定外の検査において、視床に異常信号が認められ、異常変動と判定された。視床の異常信号は、SAE として報告された脳症に伴う所見と判断された。当該患者は、スクリーニング期から脳室、クモ膜下腔の開大が認められ、ビガバトリン投与開始後 285 日目に実施された規定外の検査では、脳室、クモ膜下腔の開大及び視床の異常信号は認められなかった。

海外においては、2006 年に、ワシントンにある Children’s National Medical Center の Dr. Phillip Pearl が、ビガバトリン治療前、治療中、治療後に頭部 MRI を実施したてんかんの小児患者 15 名を対象に MRI のレトロスペクティブ調査を行った。15 名中 12 名はベースラインで MRI 異常を有しており、点頭てんかんの症候性病因を有していると判断された。これらの 12 名には治療中及び治療後に T2 強調画像の変化は認められなかった。他の 3 名（生後 12～13 か月）はベースラインで正常な MRI を示し、潜因性の点頭てんかんと判断された。これら 3 名には、ビガバトリン治療から約 3～4 か月後に実施した MRI で異常 T2 シグナルの領域が示された。撮影手法に若干のばらつきがあり、一部のスキャンは何年も前に実施されたものであるが、種々の皮質下核と白質路で T2 シグナルの増強が認められた。これら 3 名はいずれも他の 12 名より高用量のビガバトリンが投与されていた（3 名の平均は 143 mg/kg/日、12 名の平均は 85 mg/kg/日）。ビガバトリンの投与中止後、種々な時期に実施した MRI 検査で T2 異常の完全消失が認められた。

Dr. Pearl のレポートの後、実行可能な措置について提言するために、2007 年 2 月に小児てんかん専門医や神経放射線科医による専門家グループが組織された。グループは、1）Children’s National Medical Center で認められたような MRI 異常は、ビガバトリンが決定的な原因であるとは限らない、2）この異常が乳幼児において後遺症をもたらす可能性は低い、3）レトロスペクティブ研究によりこの異常の発現率と有病率を明らかにできるかもしれないという結論を示した。

その後、レトロスペクティブ研究の基準を確立するために、ビガバトリンによる MRI 異常の特性をより明らかにするべく、[redacted]（[redacted]）は、米国、カナダ及びフランスの 5 つの医療機関において、レトロスペクティブ調査を実施し、臨床情報と MRI 報告を収集した。登録基準は、点頭てんかんの診断、ビガバトリンの投与及び 1 回以上の頭部 MRI の実施とした。シグナルの特性、トポグラフィー及びビガバトリン曝露との時間的関連性に基づいた調査の結果、調査対象となった 213 名のうち、23 名（10.8%）にはビガバトリンと関連があると思われる MRI の異常が認め

られた。MRI 異常の特徴として、T2／FLAIR 画像における高信号と拡散強調画像（DWI）の制限拡散が認められた。これらのシグナル異常の特性は患者間で非常に一貫していたが、原因に関しては非特異的であり、その結果、他の様々な病理過程で生じる可能性があった。トポグラフィーに関して、病変は全体的に両側性であった。21 名（91.3%）は基底核障害（被殻より淡蒼球の方が多かった）、14 名（60.1%）は視床障害、10 名（43.5%）は脳幹障害、6 名（26.1%）は歯状核障害を有していた。12 名（52.2%）は基底核と視床の同時障害を有していた。すべての患者では基底核障害又は視床障害のいずれか、若しくは両方を有しており、これら 2 つの解剖学的部位は、これまで観察されたビガバトリンによる MRI 異常の部位とほぼ一致していた。脳幹病変は中脳、橋、髄質で報告された。

23 名はいずれもビガバトリン投与中にこれらの MRI 異常が観察された。23 名中 12 名は、その後の MRI 検査でこれらの MRI 異常が完全消失又は部分消失していた（7 名はビガバトリン投与継続中、5 名はビガバトリン投与終了後）。11 名はその後の MRI 検査を受けておらず、これらの MRI 異常の経過を評価できなかった。その後の MRI 検査で MRI 異常が持続又は進行した患者は認められなかった。

レトロスペクティブ調査で収集したデータに基づき、点頭てんかん患者における MRI 画像の独立した客観的評価を行うために、正式なレトロスペクティブ疫学研究を実施した（OV-1019 試験）。この研究の目的は、ビガバトリンを投与した小児点頭てんかん患者においてあらかじめ特定した MRI 異常の発現率、有病率、持続性を推定し、他の薬剤を投与した小児点頭てんかん患者と比較することであった。

OV-1019 試験の結果、ビガバトリンの投与により乳幼児点頭てんかん患者における特定の MRI 異常の発現率が増加することが示された。本試験でビガバトリンを投与した全患者における特定の MRI 異常の有病率は 21.5%（17/79 名）で、過去の推定値 10～20%と同程度であった。また、ビガバトリンを投与した全患者における特定の MRI 異常の発現率は 36.0%（9/25 名）であったのに対し、ビガバトリン未投与の患者では 5.9%（1/17 名）であった。ビガバトリンを 125 mg/kg/日以上投与した患者における特定の MRI 異常の有病率が 29.5%（13/44 名）であったのに対し、125 mg/kg/日未満を投与した患者における有病率は 12.5%（4/32 名）であり、この結果は、用量効果を裏付けるものであった。同様に，125 mg/kg/日以上を投与した患者における特定の MRI 異常の発現率は 41.7%（5/12 名）であったのに対し、125 mg/kg/日未満を投与した患者における発現率は 33.3%（4/12 名）であった。異常の多くは、ビガバトリン投与中又は投与終了を問わず可逆性であると思われた。本試験では、画像所見の付随症状や後遺症は特定されなかった。

5.12　タウリン血中濃度

EFC12369 試験において、タウリンの平均血中濃度のベースラインからの差（変化量±SD）は、維持投与期最終日で-9.29±14.05 nmol/mL、後観察期で-7.65±8.78 nmol/mL であった。

維持投与期最終日では 9 名中 6 名が、後観察期では 6 名中 5 名がベースラインより低い値を示した。しかし、いずれの患者も基準範囲（35.2～70.0 nmol/mL）を下回らなかった。

LTS12745 試験-W32 において、タウリンの平均血中濃度は、ベースラインと比較して維持投与期 32 週間で若干低下した。しかし、基準値（35.2～70.0 nmol/mL）を下回る患者は認められなかった。

なお、1 名（ケース 1）はベースライン（48.7 nmol/mL）から維持投与期 16 週間で、タウリン値の上昇（77.4 nmol/mL）が認められ、TEAE として報告された（ビガバトリン投与量 75 mg/kg/日）。維持投与期 32 週間の後、各評価時点のタウリンの平均血中濃度は多少増減するものの、維持投与期 56 週間ではベースライン時と同程度であった。維持投与期 40 週間～56 週間に、基準値（35.2～70.0 nmol/mL）を下回る患者は認められなかった。

5.13　部分集団及び特別な状況下における安全性

5.13.1 人口統計学及び疾患

日本人点頭てんかん患者（23 名）においては、患者数が少なく、また、すべての患者に TEAE が発現したことから人口統計学的特性と TEAE 発現を検討することは困難であった。

外国人点頭てんかん患者における年齢、性別及び人種別の部分集団において、TEAE の発現割合と種類には臨床的意義のある明らかな傾向は認められなかった。

5.13.2 薬物相互作用

ビガバトリンは、血漿タンパクに対する結合をほとんど示さず、代謝をほぼ受けないことから、ビガバトリンの薬物動態に他の薬剤による影響が生じる可能性は低いと推察される。

ビガバトリンとの併用において、フェニトイン濃度の低下が報告されている試験があったが、報告されていない試験もあった。フェニトイン濃度の低下がみられている試験では、平均で 16～33%の低下が報告されているが、その臨床的意義については不明である。

カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン及びバルプロ酸ナトリウムの血漿中濃度についても臨床試験で検討されているが、臨床的に重要な相互作用は認められていない。

5.14　安全性と投与量／投与方法／投与期間との関連性

本邦における EFC12369 試験（用量調整期の後、維持投与期 2 週間）及び LTS12745 試験-W32（維持投与期 32 週間）に参加した患者数は少ないが、両試験において発現した TEAE 及びその発現割合に差は認められなかった。

日本人併合安全性解析対象集団（W32）における発現時期別及び発現時投与量別の TEAE の要約を表 17 及び表 18 に、日本人併合安全性解析対象集団（W56）における発現時期別及び発現時投与量別の TEAE の要約を表 19 及び表 21 に示す。

初発の TEAE の発現時期別では、ほとんどの患者は維持投与期 16 週間までに初発の TEAE が認められた。特に、治験薬との因果関係が否定できない TEAE として多く見られた激越及び傾眠は、用量調

整期に多く発現した。発現時投与量別では、多くの TEAE が 50 mg/kg/日～150 mg/kg/日投与時に発現した。すなわち、ビガバトリン投与開始後の早い時期に、低投与量から発現する可能性が示唆された。

維持投与期 32 週間の後、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（表 20 、[Module 2.7.4.2.1.1.1.1.2.2]）。

表 17 - 発現時期別の TEAE－日本人併合安全性解析対象集団（W32）

安全性解析対象患者数	計							
	23							
評価時期別経験患者数	用量調整期	維持投与期（週）					用量漸減期	後観察期
		≦8	8＜≦16	16＜≦24	24＜≦32	32＜		
	21	17	14	13	13	12	9	11
MedDRA/J 器官別大分類 MedDRA/J 基本語	患者数 (%)	患者数 (%)	患者数 (%)	患者数 (%)	患者数 (%)	患者数 (%)	患者数 (%)	患者数 (%)
初発の事象	16 (76.2)	5 (29.4)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (9.5)	3 (17.6)		1 (7.7)				
発熱	2 (9.5)	3 (17.6)		1 (7.7)				
泣き				1 (7.7)				
精神障害	8 (38.1)	1 (5.9)					1 (11.1)	3 (27.3)
激越	7 (33.3)	1 (5.9)						
不眠症	2 (9.5)						1 (11.1)	
気分変化								3 (27.3)
睡眠障害	1 (4.8)							
神経系障害	6 (28.6)	2 (11.8)						3 (27.3)
傾眠	6 (28.6)	2 (11.8)						
大脳萎縮								1 (9.1)
浮動性めまい		1 (5.9)						
てんかん								1 (9.1)
てんかん重積状態								1 (9.1)
胃腸障害	3 (14.3)							3 (27.3)
裂肛	2 (9.5)							
腸炎	1 (4.8)							1 (9.1)
嘔吐	1 (4.8)							1 (9.1)
便秘								1 (9.1)
肝胆道系障害								1 (9.1)
肝機能異常								1 (9.1)
心臓障害								2 (18.2)
徐脈								1 (9.1)
僧帽弁閉鎖不全症								1 (9.1)

安全性解析対象患者数	計							
	23							
評価時期別経験患者数	用量調整期	維持投与期（週）					用量漸減期	後観察期
		≦8	8＜≦16	16＜≦24	24＜≦32	32＜		
	21	17	14	13	13	12	9	11
MedDRA/J 器官別大分類 MedDRA/J 基本語	患者数 (%)	患者数 (%)	患者数 (%)	患者数 (%)	患者数 (%)	患者数 (%)	患者数 (%)	患者数 (%)
血管障害						1 (8.3)		1 (9.1)
高血圧								1 (9.1)
出血						1 (8.3)		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (14.3)	1 (5.9)	2 (14.3)		2 (15.4)	1 (8.3)		
上気道の炎症		1 (5.9)	1 (7.1)		2 (15.4)			1 (9.1)
喘息	2 (9.5)							
咳嗽			1 (7.1)					
鼻出血						1 (8.3)		
誤嚥性肺炎	1 (4.8)							
腎および尿路障害		1 (5.9)						
蛋白尿		1 (5.9)						
皮膚および皮下組織障害	2 (9.5)	1 (5.9)	3 (21.4)					1 (9.1)
紅斑			1 (7.1)					2 (18.2)
おむつ皮膚炎	1 (4.8)							1 (9.1)
湿疹			2 (14.3)					
肥厚性瘢痕				1 (7.7)				
汗疹	1 (4.8)							
発疹			1 (7.1)					
蕁麻疹		1 (5.9)						
生殖系および乳房障害		1 (5.9)	1 (7.1)					
亀頭包皮炎		1 (5.9)						
精索静脈瘤			1 (7.1)					
代謝および栄養障害	1 (4.8)		1 (7.1)					1 (9.1)
食欲減退	1 (4.8)		1 (7.1)					
低カリウム血症								1 (9.1)
感染症および寄生虫症	4 (19.0)	7 (41.2)	3 (21.4)					3 (27.3)
咽頭炎		5 (29.4)	1 (7.1)					
鼻咽頭炎			1 (7.1)			1 (8.3)		1 (9.1)
細気管支炎				1 (7.7)	1 (7.7)			
気管支炎	1 (4.8)			1 (7.7)				
結膜炎		1 (5.9)		1 (7.7)				
膿痂疹		1 (5.9)	1 (7.1)					
肺炎					1 (7.7)			1 (9.1)
副鼻腔炎		1 (5.9)	1 (7.1)					
ＲＳウイルス感染	1 (4.8)				1 (7.7)			
感染性クループ								1 (9.1)
胃腸炎			1 (7.1)					
麦粒腫		1 (5.9)						
中耳炎			1 (7.1)					

安全性解析対象患者数	計							
	23							
評価時期別経験患者数	用量調整期	維持投与期（週）					用量漸減期	後観察期
		≦8	8＜≦16	16＜≦24	24＜≦32	32＜		
	21	17	14	13	13	12	9	11
MedDRA/J 器官別大分類 MedDRA/J 基本語	患者数 (%)	患者数 (%)	患者数 (%)	患者数 (%)	患者数 (%)	患者数 (%)	患者数 (%)	患者数 (%)
尿路感染								1 (9.1)
アデノウイルス感染	1 (4.8)							
気道感染	1 (4.8)							
カンジダ感染								1 (9.1)
先天性、家族性および遺伝性障害			1 (7.1)					
喉頭軟化症			1 (7.1)					
傷害、中毒および処置合併症	1 (4.8)	1 (5.9)	1 (7.1)					1 (9.1)
挫傷	1 (4.8)							1 (9.1)
節足動物刺傷			1 (7.1)					
転倒		1 (5.9)						
血液およびリンパ系障害	1 (4.8)							
好中球減少症	1 (4.8)							
臨床検査	3 (14.3)	2 (11.8)	1 (7.1)	1 (7.7)		1 (8.3)	1 (11.1)	2 (18.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ減少	3 (14.3)	1 (5.9)					1 (11.1)	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加								1 (9.1)
脳波異常		1 (5.9)						
尿中ブドウ糖陽性								1 (9.1)
臨床検査異常				1 (7.7)				
核磁気共鳴画像異常			1 (7.1)					
血中アルカリホスファターゼ増加						1 (8.3)		
肝酵素上昇								1 (9.1)

MedDRA/J version: 17.0
全体：ケース 0、ケース 1、ケース 2、及びケース 3 を合わせた患者集団
ケース 0：EFC12369 試験に参加したが、LTS12745 試験に移行しなかった患者
ケース 1：EFC12369 試験の維持投与期を終了し LTS12745 試験に移行した患者
ケース 2：LTS12745 試験の同意取得時点でビガバトリン治療中であり、LTS12745 試験に参加した患者
ケース 3：LTS12745 試験の同意取得時以前にビガバトリン治療歴がある又はビガバトリンの治療歴がない患者
Source: CTD-W32 表 942221-4
Source: Module 2.7.4 表 19

表 18 - 発現時投与量別の TEAE－日本人併合安全性解析対象集団（W32）

安全性解析対象患者数	全体							
	23							
	発現時投与量（mg/kg/日）							合計
	0[c]	0＜＜50	50≦＜75	75≦＜100	100≦＜125	125≦≦150	150＜	
MedDRA/J 器官別大分類[a]	患者数	患者数	患者数	患者数	患者数	患者数	患者数	
MedDRA/J 基本語[b]	17	2	22	16	20	17	0	23
一般・全身障害および投与部位の状態			1	2	1	2		6
発熱			1	2	1	2		6
泣き				1				1
精神障害	3		3	3	4			13
激越			2	2	4			8
不眠症			2	1				3
気分変化	3							3
睡眠障害						1		1
神経系障害	3		2		4	2		11
傾眠			2		4	2		8
大脳萎縮	1							1
浮動性めまい					1			1
てんかん	1							1
てんかん重積状態	1							1
胃腸障害	4	1			1			6
裂肛	1				1			2
腸炎	1	1						2
嘔吐	1					1		2
便秘	1							1
肝胆道系障害	1							1
肝機能異常	1							1
心臓障害	2							2
徐脈	1							1
僧帽弁閉鎖不全症	1							1
血管障害	1					1		2
高血圧	1							1
出血						1		1
呼吸器、胸郭および縦隔障害			2	2	1	4		9
上気道の炎症	1			1	1	2		5
喘息			1			1		2
咳嗽						1		1
鼻出血				1				1
誤嚥性肺炎			1					1
腎および尿路障害					1			1
蛋白尿					1			1
皮膚および皮下組織障害	1		1	2	2	1		7

安全性解析対象患者数	全体							
	23							
	発現時投与量（mg/kg/日）							合計
	0[c]	0＜ ＜50	50≦ ＜75	75≦ ＜100	100≦ ＜125	125≦ ≦150	150＜	
MedDRA/J 器官別大分類[a]	患者数	患者数	患者数	患者数	患者数	患者数	患者数	
MedDRA/J 基本語[b]	17	2	22	16	20	17	0	23
紅斑	2					1		3
おむつ皮膚炎	1			1				2
湿疹				1		1		2
肥厚性瘢痕					1			1
汗疹			1					1
発疹					1			1
蕁麻疹					1			1
生殖系および乳房障害				1		1		2
亀頭包皮炎						1		1
精索静脈瘤				1				1
代謝および栄養障害	1			1	1			3
食欲減退				1	1			2
低カリウム血症	1							1
感染症および寄生虫症	3		1	3	3	7		17
咽頭炎					2	4		6
鼻咽頭炎	1		1			1		3
細気管支炎						2		2
気管支炎						2		2
結膜炎				1		1		2
膿痂疹				1		1		2
肺炎	1					1		2
副鼻腔炎					1	1		2
ＲＳウイルス感染						2		2
感染性クループ	1							1
胃腸炎						1		1
麦粒腫						1		1
中耳炎						1		1
尿路感染	1							1
アデノウイルス感染				1				1
気道感染				1				1
カンジダ感染	1							1
先天性、家族性および遺伝性障害						1		1
喉頭軟化症						1		1
傷害、中毒および処置合併症	1		1			2		4
挫傷	1		1					2
節足動物刺傷						1		1
転倒						1		1

安全性解析対象患者数	全体							
	23							
	発現時投与量（mg/kg/日）							合計
	0[c]	0＜＜50	50≦＜75	75≦＜100	100≦＜125	125≦≦150	150＜	
MedDRA/J 器官別大分類[a]	患者数	患者数	患者数	患者数	患者数	患者数	患者数	
MedDRA/J 基本語[b]	17	2	22	16	20	17	0	23
血液およびリンパ系障害				1				1
好中球減少症				1				1
臨床検査	2		2	2	2	3		11
アラニンアミノトランスフェラーゼ減少			2	1		2		5
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1							1
脳波異常					1			1
尿中ブドウ糖陽性	1							1
臨床検査異常				1				1
核磁気共鳴画像異常						1		1
血中アルカリホスファターゼ増加					1			1
肝酵素上昇	1							1

MedDRA/J version: 17.0
全体：ケース 0、ケース 1、ケース 2、及びケース 3 を合わせた患者集団
ケース 0：EFC12369 試験に参加したが、LTS12745 試験に移行しなかった患者
ケース 1：EFC12369 試験の維持投与期を終了し LTS12745 試験に移行した患者
ケース 2：LTS12745 試験の同意取得時点でビガバトリン治療中であり、 LTS12745 試験に参加した患者
ケース 3：LTS12745 試験の同意取得時以前にビガバトリン治療歴がある又はビガバトリンの治療歴がない患者
a 同一患者に同じ器官別大分類の事象が複数回発現した場合は、最も早い発現時の投与量で集計した。
b 同一患者に同じ基本語の事象が複数回発現した場合は、最も早い発現時の投与量で集計した。
c 後観察期
Source: CTD-W32 表 942211-4
Source: Module 2.7.4 表 20

表 19 - 発現時期別の TEAE－日本人併合安全性解析対象集団（W56）

安全性解析対象患者数	全体										
	23										
評価時期別経験患者数	用量調整期	維持投与期（週）								用量漸減期	後観察期
		≦8	8＜≦16	16＜≦24	24＜≦32	32＜≦40	40＜≦48	48＜≦56	56＜		
	21	17	14	13	13	12	11	10	9	10	14
MedDRA/J 器官別大分類 MedDRA/J 基本語	患者数(%)	患者数(%)	患者数(%)	患者数(%)	患者数(%)	患者数(%)	患者数(%)	患者数(%)	患者数(%)	患者数(%)	患者数(%)
初発の事象	16 (76.2)	5 (29.4)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (9.5)	3 (17.6)		1 (7.7)		1 (8.3)			1 (11.1)		
発熱	2 (9.5)	3 (17.6)		1 (7.7)		1 (8.3)			1 (11.1)		
泣き				1 (7.7)							
精神障害	8 (38.1)	1 (5.9)								1 (10.0)	4 (28.6)
激越	7 (33.3)	1 (5.9)									1 (7.1)
不眠症	2 (9.5)									1 (10.0)	
気分変化											3 (21.4)
睡眠障害	1 (4.8)										
神経系障害	6 (28.6)	2 (11.8)						1 (10.0)			3 (21.4)
傾眠	6 (28.6)	2 (11.8)									
大脳萎縮											1 (7.1)
浮動性めまい		1 (5.9)									
脳症								1 (10.0)			
てんかん											1 (7.1)
てんかん重積状態											1 (7.1)
胃腸障害	3 (14.3)					1 (8.3)				1 (10.0)	3 (21.4)
嘔吐	1 (4.8)										2 (14.3)
裂肛	2 (9.5)										
便秘										1 (10.0)	1 (7.1)
腸炎	1 (4.8)										1 (7.1)

安全性解析対象患者数	全体										
	23										
評価時期別経験患者数	用量調整期	維持投与期（週）								用量漸減期	後観察期
		≦8	8＜≦16	16＜≦24	24＜≦32	32＜≦40	40＜≦48	48＜≦56	56＜		
	21	17	14	13	13	12	11	10	9	10	14
MedDRA/J 器官別大分類 MedDRA/J 基本語	患者数(%)	患者数(%)	患者数(%)	患者数(%)	患者数(%)	患者数(%)	患者数(%)	患者数(%)	患者数(%)	患者数(%)	患者数(%)
下痢						1 (8.3)					
肝胆道系障害											1 (7.1)
肝機能異常											1 (7.1)
心臓障害											2 (14.3)
徐脈											1 (7.1)
僧帽弁閉鎖不全症											1 (7.1)
血管障害						1 (8.3)					1 (7.1)
高血圧											1 (7.1)
出血						1 (8.3)					
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (14.3)	1 (5.9)	2 (14.3)		2 (15.4)	1 (8.3)			1 (11.1)		
上気道の炎症		1 (5.9)	1 (7.1)		2 (15.4)						1 (7.1)
喘息	2 (9.5)										
誤嚥性肺炎	1 (4.8)								1 (11.1)		
咳嗽			1 (7.1)								
鼻出血						1 (8.3)					
腎および尿路障害		1 (5.9)									
蛋白尿		1 (5.9)									
皮膚および皮下組織障害	2 (9.5)	1 (5.9)	4 (28.6)			1 (8.3)					2 (14.3)
おむつ皮膚炎	1 (4.8)		1 (7.1)								1 (7.1)
紅斑			1 (7.1)								2 (14.3)
湿疹			2 (14.3)								
汗疹	1 (4.8)				1 (7.7)						
アトピー性皮膚炎			1 (7.1)								
皮膚乾燥											1 (7.1)

安全性解析対象患者数	全体										
	23										
評価時期別経験患者数	用量調整期	維持投与期（週）								用量漸減期	後観察期
		≦8	8＜≦16	16＜≦24	24＜≦32	32＜≦40	40＜≦48	48＜≦56	56＜		
	21	17	14	13	13	12	11	10	9	10	14
MedDRA/J 器官別大分類 MedDRA/J 基本語	患者数(%)	患者数(%)	患者数(%)	患者数(%)	患者数(%)	患者数(%)	患者数(%)	患者数(%)	患者数(%)	患者数(%)	患者数(%)
肥厚性瘢痕				1 (7.7)							
発疹			1 (7.1)								
皮膚びらん						1 (8.3)					
蕁麻疹		1 (5.9)									
生殖系および乳房障害		1 (5.9)	1 (7.1)								
亀頭包皮炎		1 (5.9)									
精索静脈瘤			1 (7.1)								
代謝および栄養障害	1 (4.8)		1 (7.1)						2 (22.2)		2 (14.3)
食欲減退	1 (4.8)		1 (7.1)								1 (7.1)
低カリウム血症											1 (7.1)
脂質異常症									1 (11.1)		
低カルニチン血症									1 (11.1)		
感染症および寄生虫症	4 (19.0)	7 (41.2)	3 (21.4)			1 (8.3)					3 (21.4)
鼻咽頭炎			1 (7.1)			3 (25.0)	1 (9.1)				2 (14.3)
咽頭炎		5 (29.4)	1 (7.1)								
気管支炎	1 (4.8)			1 (7.7)				1 (10.0)			
結膜炎		1 (5.9)		1 (7.7)		1 (8.3)					
細気管支炎				1 (7.7)	1 (7.7)						
胃腸炎			1 (7.1)			1 (8.3)					
膿痂疹		1 (5.9)	1 (7.1)								
中耳炎			1 (7.1)					1 (10.0)			
肺炎					1 (7.7)						1 (7.1)
副鼻腔炎		1 (5.9)	1 (7.1)								
ＲＳウイルス感染	1 (4.8)				1 (7.7)						
蜂巣炎											1 (7.1)

安全性解析対象患者数	全体										
	23										
評価時期別経験患者数	用量調整期	維持投与期（週）								用量漸減期	後観察期
		≦8	8＜≦16	16＜≦24	24＜≦32	32＜≦40	40＜≦48	48＜≦56	56＜		
	21	17	14	13	13	12	11	10	9	10	14
MedDRA/J 器官別大分類 MedDRA/J 基本語	患者数(%)	患者数(%)	患者数(%)	患者数(%)	患者数(%)	患者数(%)	患者数(%)	患者数(%)	患者数(%)	患者数(%)	患者数(%)
感染性クループ											1 (7.1)
毛包炎					1 (7.7)						
麦粒腫		1 (5.9)									
上気道感染											1 (7.1)
尿路感染											1 (7.1)
アデノウイルス感染	1 (4.8)										
気道感染	1 (4.8)										
カンジダ感染											1 (7.1)
先天性、家族性および遺伝性障害			1 (7.1)								
喉頭軟化症			1 (7.1)								
傷害、中毒および処置合併症	1 (4.8)	1 (5.9)	1 (7.1)	1 (7.7)			1 (9.1)		1 (11.1)		1 (7.1)
節足動物刺傷			1 (7.1)	1 (7.7)					1 (11.1)		
挫傷	1 (4.8)						1 (9.1)				1 (7.1)
転倒		1 (5.9)									
擦過傷								1 (10.0)			
血液およびリンパ系障害	1 (4.8)										
好中球減少症	1 (4.8)										
臨床検査	3 (14.3)	2 (11.8)	1 (7.1)	1 (7.7)		1 (8.3)				1 (10.0)	3 (21.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ減少	3 (14.3)	1 (5.9)								1 (10.0)	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加											1 (7.1)
血中ブドウ糖減少											1 (7.1)
脳波異常		1 (5.9)									
尿中ブドウ糖陽性											1 (7.1)
臨床検査異常				1 (7.7)							
核磁気共鳴画像異常			1 (7.1)								

安全性解析対象患者数	全体										
	23										
評価時期別経験患者数	用量調整期	維持投与期（週）								用量漸減期	後観察期
		≦8	8＜≦16	16＜≦24	24＜≦32	32＜≦40	40＜≦48	48＜≦56	56＜		
	21	17	14	13	13	12	11	10	9	10	14
MedDRA/J 器官別大分類 MedDRA/J 基本語	患者数(%)	患者数(%)	患者数(%)	患者数(%)	患者数(%)	患者数(%)	患者数(%)	患者数(%)	患者数(%)	患者数(%)	患者数(%)
血中アルカリホスファターゼ増加						1 (8.3)					
肝酵素上昇											1 (7.1)

MedDRA/J version: 17.0

全体：ケース 0、ケース 1、ケース 2、及びケース 3 を合わせた患者集団
ケース 0：EFC12369 試験に参加したが、LTS12745 試験に移行しなかった患者
ケース 1：EFC12369 試験の維持投与期を終了し LTS12745 試験に移行した患者
ケース 2：LTS12745 試験の同意取得時点でビガバトリン治療中であり、LTS12745 試験に参加した患者
ケース 3：LTS12745 試験の同意取得時以前にビガバトリン治療歴がある又はビガバトリンの治療歴がない患者

Source: CTD-W56 表 942221-4

Source: Module 2.7.4 表 23

表 20 - 発現時期別の因果関係が否定できない TEAE－日本人併合安全性解析対象集団（W56）

安全性解析対象患者数	全体										
	23										
評価時期別経験患者数	用量調整期	維持投与期（週）								用量漸減期	後観察期
		≦8	8＜≦16	16＜≦24	24＜≦32	32＜≦40	40＜≦48	48＜≦56	56＜		
	21	17	14	13	13	12	11	10	9	10	14
MedDRA/J 器官別大分類 MedDRA/J 基本語	患者数(%)	患者数(%)	患者数(%)	患者数(%)	患者数(%)	患者数(%)	患者数(%)	患者数(%)	患者数(%)	患者数(%)	患者数(%)
初発の事象	14 (66.7)	3 (17.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態		1 (5.9)									
発熱		1 (5.9)									
精神障害	8 (38.1)	1 (5.9)								1 (10.0)	1 (7.1)
激越	7 (33.3)	1 (5.9)									
不眠症	2 (9.5)									1 (10.0)	
気分変化											1 (7.1)
睡眠障害	1 (4.8)										
神経系障害	6 (28.6)	2 (11.8)						1 (10.0)			1 (7.1)
傾眠	6 (28.6)	2 (11.8)									
浮動性めまい		1 (5.9)									
脳症								1 (10.0)			
てんかん重積状態											1 (7.1)
胃腸障害										1 (10.0)	
便秘										1 (10.0)	
心臓障害											1 (7.1)
僧帽弁閉鎖不全症											1 (7.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (4.8)										
喘息	1 (4.8)										
代謝および栄養障害	1 (4.8)		1 (7.1)						1 (11.1)		
食欲減退	1 (4.8)		1 (7.1)								

安全性解析対象患者数	全体										
	23										
評価時期別経験患者数	用量調整期	維持投与期（週）								用量漸減期	後観察期
		≦8	8＜≦16	16＜≦24	24＜≦32	32＜≦40	40＜≦48	48＜≦56	56＜		
	21	17	14	13	13	12	11	10	9	10	14
MedDRA/J 器官別大分類 MedDRA/J 基本語	患者数(%)	患者数(%)	患者数(%)	患者数(%)	患者数(%)	患者数(%)	患者数(%)	患者数(%)	患者数(%)	患者数(%)	患者数(%)
低カルニチン血症									1 (11.1)		
感染症および寄生虫症	1 (4.8)	1 (5.9)			1 (7.7)						
細気管支炎					1 (7.7)						
副鼻腔炎		1 (5.9)									
アデノウイルス感染	1 (4.8)										
血液およびリンパ系障害	1 (4.8)										
好中球減少症	1 (4.8)										
臨床検査	3 (14.3)	1 (5.9)	1 (7.1)	1 (7.7)						1 (10.0)	
アラニンアミノトランスフェラーゼ減少	3 (14.3)	1 (5.9)								1 (10.0)	
臨床検査異常				1 (7.7)							
核磁気共鳴画像異常			1 (7.1)								

MedDRA/J version: 17.0
全体：ケース 0、ケース 1、ケース 2、及びケース 3 を合わせた患者集団
ケース 0：EFC12369 試験に参加したが、LTS12745 試験に移行しなかった患者
ケース 1：EFC12369 試験の維持投与期を終了し LTS12745 試験に移行した患者
ケース 2：LTS12745 試験の同意取得時点でビガバトリン治療中であり、LTS12745 試験に参加した患者
ケース 3：LTS12745 試験の同意取得時以前にビガバトリン治療歴がある又はビガバトリンの治療歴がない患者
Source: CTD-W56 表 942222-4
Source: Module 2.7.4 表 85

表 21 - 発現時投与量別の TEAE－日本人併合安全性解析対象集団（W56）

安全性解析対象患者数	全体							
	23							
	発現時投与量（mg/kg/日）							合計
	0[c]	0＜＜50	50≦＜75	75≦＜100	100≦＜125	125≦≦150	150＜	
MedDRA/J 器官別大分類[a]	患者数	患者数	患者数	患者数	患者数	患者数	患者数	
MedDRA/J 基本語[b]	19	2	22	16	21	19	0	23
一般・全身障害および投与部位の状態			1	2	2	3		8
発熱			1	2	2	3		8
泣き				1				1
精神障害	4		3	3	4			14
激越	1		2	2	4			9
不眠症			2	1				3
気分変化	3							3
睡眠障害						1		1
神経系障害	3		2		4	3		12
傾眠			2		4	2		8
大脳萎縮	1							1
浮動性めまい					1			1
脳症						1		1
てんかん	1							1
てんかん重積状態	1							1
胃腸障害	4	2			1	1		8
嘔吐	2					1		3
裂肛	1				1			2
便秘	1	1						2
腸炎	1	1						2
下痢						1		1
肝胆道系障害	1							1
肝機能異常	1							1
心臓障害	2							2
徐脈	1							1
僧帽弁閉鎖不全症	1							1
血管障害	1					1		2
高血圧	1							1
出血						1		1
呼吸器、胸郭および縦隔障害			2	2	1	5		10
上気道の炎症	1			1	1	2		5
喘息			1			1		2
誤嚥性肺炎			1			1		2
咳嗽						1		1
鼻出血				1				1
腎および尿路障害					1			1

安全性解析対象患者数	全体							
	23							
	発現時投与量（mg/kg/日）							合計
	0[c]	0＜＜50	50≦＜75	75≦＜100	100≦＜125	125≦≦150	150＜	
MedDRA/J 器官別大分類[a]	患者数	患者数	患者数	患者数	患者数	患者数	患者数	
MedDRA/J 基本語[b]	19	2	22	16	21	19	0	23
蛋白尿					1			1
皮膚および皮下組織障害	2		1	3	2	2		10
おむつ皮膚炎	1			1		1		3
紅斑	2					1		3
湿疹				1		1		2
汗疹			1			1		2
アトピー性皮膚炎						1		1
皮膚乾燥	1							1
肥厚性瘢痕					1			1
発疹					1			1
皮膚びらん				1				1
蕁麻疹					1			1
生殖系および乳房障害				1		1		2
亀頭包皮炎						1		1
精索静脈瘤				1				1
代謝および栄養障害	2			1	2	1		6
食欲減退	1			1	1			3
低カリウム血症	1							1
脂質異常症					1			1
低カルニチン血症						1		1
感染症および寄生虫症	3		1	3	4	7		18
鼻咽頭炎	2		1	1	1	2		7
咽頭炎					2	4		6
気管支炎						3		3
結膜炎				1		2		3
細気管支炎						2		2
胃腸炎					1	1		2
膿痂疹				1		1		2
中耳炎					1	1		2
肺炎	1					1		2
副鼻腔炎					1	1		2
ＲＳウイルス感染						2		2
蜂巣炎	1							1
感染性クループ	1							1
毛包炎						1		1
麦粒腫						1		1
上気道感染	1							1
尿路感染	1							1
アデノウイルス感染				1				1
気道感染				1				1

安全性解析対象患者数	全体							
	23							
	発現時投与量（mg/kg/日）							合計
	0[c]	0＜ ＜50	50≦ ＜75	75≦ ＜100	100≦ ＜125	125≦ ≦150	150＜	
MedDRA/J 器官別大分類[a]	患者数	患者数	患者数	患者数	患者数	患者数	患者数	
MedDRA/J 基本語[b]	19	2	22	16	21	19	0	23
カンジダ感染	1							1
先天性、家族性および遺伝性障害						1		1
喉頭軟化症						1		1
傷害、中毒および処置合併症	1		1	1	1	3		7
節足動物刺傷				1		2		3
挫傷	1		1		1			3
転倒						1		1
擦過傷					1			1
血液およびリンパ系障害				1				1
好中球減少症				1				1
臨床検査	3		2	2	2	3		12
アラニンアミノトランスフェラーゼ減少			2	1		2		5
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1							1
血中ブドウ糖減少	1							1
脳波異常					1			1
尿中ブドウ糖陽性	1							1
臨床検査異常				1				1
核磁気共鳴画像異常						1		1
血中アルカリホスファターゼ増加					1			1
肝酵素上昇	1							1

MedDRA/J version: 17.0
全体：ケース 0、ケース 1、ケース 2、及びケース 3 を合わせた患者集団
ケース 0：EFC12369 試験に参加したが、LTS12745 試験に移行しなかった患者
ケース 1：EFC12369 試験の維持投与期を終了し LTS12745 試験に移行した患者
ケース 2：LTS12745 試験の同意取得時点でビガバトリン治療中であり、 LTS12745 試験に参加した患者
ケース 3：LTS12745 試験の同意取得時以前にビガバトリン治療歴がある又はビガバトリンの治療歴がない患者
a 同一患者に同じ器官別大分類の事象が複数回発現した場合は、最も早い発現時の投与量で集計した。
b 同一患者に同じ基本語の事象が複数回発現した場合は、最も早い発現時の投与量で集計した。
c 後観察期
Source: CTD-W56 表 942211-4
Souece: Module 2.7.4 表 24

5.15 妊娠及び授乳時の使用

5.15.1 妊婦

妊婦でのビガバトリンの使用に関する臨床試験は実施されていない。妊婦には治療上のベネフィットが胎児への危険性を上回ると判断される場合以外には投与すべきではない。

抗てんかん薬で治療中の母親から生まれた子供では、先天性欠損症のリスクが 2～3 倍増加し、報告が多いものとして、口蓋裂、心血管系欠損、神経管欠損がある。

抗てんかん薬の多剤併用療法は、単剤療法より先天性奇形のリスクが高いと考えられる。

ビガバトリンの妊婦での使用データは限られているが、自発報告ではビガバトリンを服用している母親の子に異常な転帰（先天性異常あるいは自然流産）が報告されている。妊娠時のビガバトリン服用により奇形のリスクが増加するかどうかについては、限られたデータしかなく、妊娠時に他の抗てんかん薬を併用している場合もあるため、明確に結論付けることはできない。

5.15.2 授乳婦

ビガバトリンは低濃度ではあるが乳汁中に移行する。ある患者の乳汁中ビガバトリン濃度によると、母親の 1 日投与量 2 g の 0.3%が乳汁中に移行したと推測された。そのため、授乳又は服用を中止するかどうかは、母親に対するビガバトリンの重要性を十分考慮する必要がある。

5.16　過量投与

外国における過量投与の報告の多くは 7.5 g～30 g までの用量で、最大 90 g が投与された報告がある。報告例のうち約半数は多剤服用例であった。最も多く報告されている症状は、傾眠と昏睡で、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。なお、過量投与による死亡例の報告はない。

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が、治療用量のビガバトリンを投与された腎不全患者において、透析によってビガバトリンの血漿中濃度を 40～60%下げたという報告がある。

5.17　依存性又は薬物乱用

非臨床でラット及びサルの身体依存性、サルの精神依存性を調査する試験を実施したが、依存性は認められなかった。

本邦における EFC12369 試験及び LTS12745 試験-W32 において、薬物乱用又は薬物依存を示唆する所見はみられていない。

5.18　反跳現象

本邦における EFC12369 試験及び LTS12745 試験-W32 において、離脱症状及び反跳現象を示唆する報告はない。

5.19　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

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、保護者に対し注意を与えること。また、患者に対し本剤服用中には危険を伴う遊戯や機械操作などを行わないよう十分に注意を与えること。

5.20　市販後の使用経験

最新の定期的ベネフィット･リスク評価報告／定期的安全性最新報告（Periodic Benefit Risk Evaluation Report/Periodic Safety Update Report［PBRER/PSUR］）において、IMS データによる 2001 年 7 月 1 日～2014 年 6 月 30 日の期間のサノフィ社の出荷数量は 287,483,750 g で、1 日投与量を 2 g と仮定すると推定使用患者数は 393,813 人年である。

表 22 に 2014 年 9 月 23 日までに海外において市販後（文献からの報告を含む）に報告された重篤な副作用の器官別大分類（SOC）別の報告件数を示す。報告件数が多い順に、「神経系障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「眼障害」、「感染症および寄生虫症」、「精神障害」、「臨床検査」であった。

表 22 - 海外において市販後に報告された重篤な副作用の器官別大分類別例数（2014 年 9 月 23 日まで）

器官別大分類（SOC）	症例数
神経系障害	2920
一般・全身障害および投与部位の状態	613
眼障害	523
感染症および寄生虫症	391
精神障害	362
臨床検査	313
外科および内科処置	278
傷害、中毒および処置合併症	253
呼吸器、胸郭および縦隔障害	246
胃腸障害	136
代謝および栄養障害	86
先天性、家族性および遺伝性障害	69
筋骨格系および結合組織障害	63
心臓障害	51
血液およびリンパ系障害	48
腎および尿路障害	48
皮膚および皮下組織障害	46
肝胆道系障害	33
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	27
血管障害	26

器官別大分類（SOC）	症例数
妊娠、産褥および周産期の状態	17
耳および迷路障害	14
免疫系障害	13
内分泌障害	10
生殖系および乳房障害	2
社会環境	2

MedDRA ver 17.0
The Periodic Safety Update Report (PSUR)/ Periodic Benefit Risk Evaluation Report (PBRER)
Source: Module 2.7.4 表 49

5.21　安全性に関する考察及び結論

日本人点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-W32 の併合安全性解析対象集団（23 名）において、TEAE はすべての患者に認められ、比較的多く認められた TEAE（PT）は、激越及び傾眠（各 8 名、34.8%）、発熱及び咽頭炎（各 6 名、26.1%）、並びに上気道の炎症及びアラニンアミノトランスフェラーゼ減少（各 5 名、21.7%）であった。また、EFC12369 試験及び LTS12745 試験の維持投与期-W56 の併合安全性解析対象集団（23 名）においても TEAE はすべての患者に認められ、比較的多く認められた TEAE（PT）は、激越（9 名、 39.1%）、発熱及び傾眠（各 8 名、34.8%）、鼻咽頭炎（7 名、30.4%）、咽頭炎（6 名、26.1%）、上気道の炎症及びアラニンアミノトランスフェラーゼ減少（各 5 名、21.7%）、不眠症、気分変化、嘔吐、おむつ皮膚炎、紅斑、食欲減退、気管支炎、結膜炎、節足動物刺傷及び挫傷（各 3 名、13.0%）、並びに裂肛、便秘、腸炎、喘息、誤嚥性肺炎、湿疹、汗疹、細気管支炎、胃腸炎、膿痂疹、中耳炎、肺炎、副鼻腔炎及び RS ウイルス感染（各 2 名、8.7%）であった。日本人点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、外国人点頭てんかん患者（US-IS 併合安全性解析対象集団 346 名）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。

EFC12369 試験及び LTS12745 試験の維持投与期 56 週間までに死亡は認められなかった。

SAE については、日本人併合安全性解析対象集団（W32）で 21.7%（5/23 名）に認められた。2 名以上の患者に発現した SAE（PT）は喘息（2 名、8.7%）のみで、その他は発熱、てんかん重積状態、精索静脈瘤、細気管支炎、気管支炎、肺炎、核磁気共鳴画像異常（各 1 名）であった。また、日本人併合安全性解析対象集団（W56）では、SAE は 26.1%（6/23 名、12 件）に認められ、2 名以上の患者に発現した SAE（PT）は発熱、喘息及び気管支炎（各 2 名、8.7%）であり、その他は脳症、てんかん重積状態、精索静脈瘤、細気管支炎、肺炎、核磁気共鳴画像異常、（各 1 名）であった。

視野異常に関しては、EFC12369 試験及び LTS12745 試験の維持投与期 56 週間までの間に、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

投与量では 200 g 未満で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 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。

タウリン血中濃度に関しては、EFC12369 試験及び LTS12745 試験の維持投与期 32 週間までで、平均血中濃度はベースラインから減少していたが、基準範囲（35.2～70.0 nmol/mL）は下回らなかった。また、LTS12745 試験の維持投与期 32 週間の後、各評価時点のタウリンの平均血中濃度は多少増減するものの、維持投与期 56 週間ではベースライン時と同程度であった。維持投与期後 40 週間～56 週間に、基準値（35.2～70.0 nmol/mL）を下回る患者は認められなかった。

以上のことから、日本人点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、外国人点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、日本人点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。

6　ベネフィットとリスクに関する結論

6.1　ベネフィット

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、EEG 異常所見が特徴である。点頭てんかんは、重度のてんかんであるのに加え、難治性のてんかんでもある。点頭てんかんの治療に最も多く用いられている薬剤は、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、これらの薬剤も重篤な有害事象をもたらす可能性がある。

日本人点頭てんかん患者を対象とした EFC12369 試験及び長期試験（LTS12745 試験）へ移行した患者の維持投与期 56 週間までの期間におけるビガバトリンの有効性の結果を以下に要約する。

- EFC12369 試験にお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。
- 長期投与試験（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。
- 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、56 週間の評価時点では 2 名に認められた。
- 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、点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。
- EFC12369 試験において、主要評価項目の攣縮頻度が 50%以上減少した患者の割合について、点頭てんかんの病因別に部分集団解析を行った結果、結節性硬化症を病因とする患者だけでなく、いずれの群においても有効性が認められた（症候性-結節性硬化症 3/5 名、症候性-その他 2/5 名、及び潜因性 1/1 名）。

以上の結果より、日本人点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、参加した患者数は少ないものの、外国人点頭てんかん患者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ていることから、日本人点頭てんかん患者に対するビガバトリン治療によるベネフィットが期待できると考えられる。

さらに、海外試験（1A 試験、W019 試験、FR03 試験）の解析より、ビガバトリン投与後の反応までの時間は短く、投与開始から概ね 2～4 週間以内に攣縮の消失が認められた。長期追跡調査（3 か月から 2 年以上）の結果、大部分の患者で攣縮の消失が持続され、再発率は約 20%であり、多くの患者で再び攣縮の消失が認められた[Module 2.7.3.3.2.2.5]及び[Module 2.7.3.5.1]。

なお、Canadian Pediatric Epilepsy Network で実施した試験（CPEN Study）では、ビガバトリン投与開始 6 か月時点でヒプスアリスミアが消失した患者（38 名）においては、ビガバトリン投与中止後 6 か月時点でヒプスアリスミアの再発が認められなかった(30)。

6.2 リスク

日本人点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 TEAE 及び SAE は、日本人点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、外国人点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、日本人点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、日本人点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、外国人点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、日本人点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。

6.3 結論

日本人点頭てんかん患者を対象とした EFC12369 試験及び LTS12745 試験の成績からは有効性が示され、安全性プロファイルも外国人点頭てんかん患者と同様であると考えられた。点頭てんかん患者の治療に重要な攣縮の消失が認められたものの、視野異常の発現する可能性はあるため、ビガバトリン治療にあたっては、ベネフィット・リスク評価をより慎重に行った上で投与を実施することが必要である。また、視野異常の早期検出を可能な限り試み、視野狭窄の重篤化に伴う臨床症状発現を最小限、又は患者の日常生活の許容範囲内に留めるための策を講じることが必要であると考えられる。

7 参考文献

1. 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. Eur J Biochem. 1977;74:441-5.
2. Jung MJ, Lippert B, Metcalf BW, Böhlen 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. J Neurochem. 1977;29:797-802.
3. Grove J, Schechter PJ, Tell G, Koch-Weser J, Sjoerdsma A, Warter JM, et al. Increased gamma-aminobutyric acid (GABA), homocarnosine, and beta-alanin in cerebrospinal fluid of patients treated with gamma-vinyl GABA (4-amino-hex-5-enoic acid). Life Sci. 1981;28:2431-9.
4. Schechter PJ, Hanke NFJ, Grove J, Huebert N, Sjoerdsma A. Biochemical and clinical effects of gamma-vinyl GABA in patients with epilepsy. Neurology. 1984;34:182-6.
5. Jeavons PM, Bower BD. Review of the literature. Clinical studies and investigations. In: Clinics in Developmental Medicine No. 15: Infantile spasms: a review of the literature and a study of 112 cases. London: The Spastics Society Medical Education and Information Unit Association with William Heinemann Medical Books; 1964. p. 8-25.
6. Gaily E, Liukkonen E, Paetau R, Rekola M, Granström ML. Infantile Spasms: diagnosis and assessment of treatment response by video-EEG. Dev Med Child Neurol. 2001 Oct;43(10):658-67.
7. Wong M, Trevathan E. Infantile spasms. Pediatr Neurol. 2001;24:89-98.
8. Riikonen R, Donner M. Incidence and aetiology of infantile spasms from 1960 to 1976: a population study in Finland. Dev Med Child Neurol. 1979; 21:333-43.
9. Cowan LD, Hudson LS. The epidemiology and natural history of infantile spasms. J.Child Neurol. 1991;6:355-64.
10. Lúthvígsson P, Olafsson E, Sigurthardóttir S, Hauser WA. Epidemiologic features of infantile spasms in Iceland. Epilepsia. 1994;35:802-5.
11. Sidenvall R, Eeg-Olofsson O. Epidemiology of infantile spasms in Sweden. Epilepsia. 1995;36:572-4.
12. Trevathan E, Murphy CC, Yeargin-Allsopp M. The descriptive epidemiology of infantile spasms among Atlanta children. Epilepsia. 1999;40:748-51.
13. Rantala H, Putkonen T. Occurrence, outcome, and prognostic factors of infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome. Epilepsia. 1999;40:286-9.
14. Jeavons PM, Bower BD, Dimitrakoudi M. Long-term prognosis of 150 cases of “West syndrome”. Epilepsia. 1973;14:153-64.
15. Riikonen R. A long-term follow-up study of 214 children with the syndrome of infantile spasms. Neuropediatrics. 1982;13:14-23.

16. Hrachovy RA, Glaze DG, Frost JD Jr. A retrospective study of spontaneous remission and long-term outcome in patients with infantile spasms. Epilepsia. 1991;32:212-4.
17. 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. Dev Med Child Neurol. 1981;23:51-65.
18. Koo B, Hwang PA, Logan WJ. Infantile spasms: Outcome and prognostic factors of cryptogenic and symptomatic groups. Neurology. 1993;43:2322-7.
19. Lombroso CT. A prospective study of infantile spasms: clinical and therapeutic correlations. Epilepsia. 1983;24:135-58.
20. Weinmann HM. Lennox-Gastaut syndrome and its relationship to infantile spasms (West syndrome). In: Niedermeyer E, Degen R, editors. The Lennox-Gastaut syndrome. New York: Alan R. Liss; 1988. p. 301-16.
21. Kurokawa T, Goya N, Fukuyama Y, Suzuki M, Seki T, Ohtahara S. West syndrome and Lennox-Gastaut syndrome: a survey of natural history. Pediatrics. 1980;65:81-8.
22. Riikonen R. Long-term outcome of patients with West syndrome. Brain Dev. 2001;23:683-7.
23. Snead OC 3rd, Benton JW, Myers GJ. ACTH and prednisone in childhood seizure disorders. Neurology. 1983;33:966-70.
24. Hrachovy RA, Frost JD Jr, Kellaway P, Zion T. A controlled study of prednisone therapy in infantile spasms. Epilepsia. 1979;20:403-7.
25. Hrachovy RA, Frost JD Jr, Kellaway P, Zion T. A controlled study of ACTH therapy in infantile spasms. Epilepsia. 1980;21:631-6.
26. Hrachovy RA, Frost JD Jr, Kellaway P, Zion TE. Double-blind study of ACTH vs prednisone therapy in infantile spasms. J Pediatr. 1983;103:641-5.
27. 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.
28. Riikonen R, Donner M. ACTH therapy in infantile spasms: side effects. Arch Dis Child. 1980;55:664-72.
29. Haines ST, Casto DT. Treatment of infantile spasms. Ann Pharmacother. 1994;28:779-91.
30. 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.