サノフィ株式会社

サブリル散分包 500 mg

CTD 第二部－臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

Total number of pages: 21

(electronic 3.0)

目　　次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 1

表　目　次 4

図　目　次 4

略号と用語の定義 5

1　背景及び概観 6

2　個々の試験結果の要約 7

2.1　分析試験 7
2.1.1　生物薬剤学試験と関連する分析試験 7
2.1.2　生体試料中濃度分析法 7
2.1.2.1　エナンチオマー濃度分析法 7
2.1.2.2　ラセミ体濃度分析法 8
2.2　溶出試験 9
2.3　バイオアベイラビリティ／生物学的同等性試験 9
2.3.1　71754-1-C-017 試験（UC 錠・液剤、食事の影響） 9
2.3.1.1　UC（US）錠と UC（EU）錠の生物学的同等性 10
2.3.1.2　UC（US）錠のバイオアベイラビリティに及ぼす食事（高脂肪食）の影響 11
2.3.1.3　UC（US）錠と液剤の相対的バイオアベイラビリティ 11
2.3.2　71754-C-029 試験（UC 錠・FC 錠・液剤） 12
2.3.2.1　UC（US）錠と FC（US）錠の生物学的同等性 12
2.3.2.2　UC（US）錠及び FC（US）錠と液剤の相対的バイオアベイラビリティ 13
2.3.3　VIG/AUS/91/1 試験（FC 錠・散剤） 13

3　全試験を通しての結果の比較と解析 15

3.1　In vitro 溶出及びバイオアベイラビリティに対する製造法の変更の影響 15
3.2　製剤ごとのバイオアベイラビリティ 15

3.3 食事の影響 16

参 考 文 献 17

4 付録 18

表　目　次

表 1 -生物薬剤学試験の一覧表 9
表 2 -ビガバトリン単回投与時の PK パラメータ（UC［US］錠・UC［EU］錠・液剤） 10
表 3 - UC（US）錠と UC（EU）錠の生物学的同等性 10
表 4 -空腹時投与と食後投与の PK パラメータ比較（UC［US］錠） 11
表 5 - UC（US）錠と液剤の PK パラメータ比較 11
表 6 - ビガバトリン単回投与時の PK パラメータ（UC［US］錠・FC［US］錠・液剤） 12
表 7 - UC（US）錠と FC（US）錠の PK パラメータ比較 12
表 8 - UC（US）錠及び FC（US）錠と液剤の PK パラメータ比較 13
表 9 - ビガバトリン単回投与時の PK パラメータ（FC［EU］錠・散剤） 14
表 10 - 生体試料中濃度分析法 18
表 11 - 生物薬剤学試験の要約（1） 20
表 12 - 生物薬剤学試験の要約（2） 21

図　目　次

図 1 - 製剤間のつながり 15

略号と用語の定義

略語	定義
AUC	Area Under the Concentration-Time Curve／時間-血漿中濃度曲線下面積
C_{max}	Concentration Maximum／最高血漿中濃度
CI	Confidence Interval／信頼区間
CI（質量分析）	Chemical Ionization／化学イオン化法
EI	Electron Impact／電子衝撃法
EU	Europe／欧州
FC	Film-Coated／フィルムコート
GABA	γ-Amino Butyric Acid／γ-アミノ酪酸
GC-MS	Gas Chromatography-Mass Spectrometer／ガスクロマトグラフィー・質量分析計
HPLC	High-Performance Liquid Chromatography／高速液体クロマトグラフィー
LC-MS/MS	Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometer／液体クロマトグラフィー・タンデム型質量分析計
LLOQ	Lower Limit of Quantitation／定量下限
N-TFA	N-trifluoroacetyl／トリフルオロアセチル
PK	Pharmacokinetics／薬物動態
SD	Standard Deviation／標準偏差
UC	Uncoated／ノンコーティング（コーティングされていない）
US	United States of America／米国
T_{max}	Time to Reach Concentration Maximum／最高血漿中濃度到達時間

1　背景及び概観

米国及び欧州においてビガバトリンの錠剤（1 錠中ビガバトリンを 500 mg 含有する、主として成人患者用）及び散剤（1 包中ビガバトリンを 500 mg、主として小児患者用）が製造販売されている。錠剤及び散剤の生物学的同等性は確認されており、開発段階で臨床試験に用いられたその他の製剤（液剤、散剤、カプセル剤及び各種プロトタイプ錠剤）についても、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されている。日本人乳幼児点頭てんかん患者を対象に実施した国内臨床試験（EFC12369 及び LTS12745）には、1 包中ビガバトリンを 500 mg 含有する散剤を使用した。

2　個々の試験結果の要約

2.1　分析試験

2.1.1　生物薬剤学試験と関連する分析試験

該当しない

2.1.2　生体試料中濃度分析法

ビガバトリンはラセミ体であり、活性を有するのは S(+)体であり、R(-)体は活性を持たない。したがって、本薬の薬物動態を明らかにするために、エナンチオマー濃度とラセミ体濃度の 2 種類の分析を行った。当初、国内外の臨床試験におけるエナンチオマー分析は、キラルカラムを備えたガスクロマトグラフィー・質量分析計（GC-MS）を用いた方法により行った。その後、国内開発を中断したため、今回の承認申請に際して実施した小児を対象とした国内臨床試験では、キラルカラムを備えた液体クロマトグラフィー・タンデム型質量分析計（LC-MS/MS）を用いた方法を新たに確立及びバリデートし、エナンチオマー分析を行った。また、国内外の臨床試験におけるラセミ体の分析は、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)-蛍光検出器を用いた方法又は LC-MS/MS を用いた方法により行った。測定法の特性をまとめて表 10 に示す。

2.1.2.1　エナンチオマー濃度分析法

日本人及び外国人の成人又は小児を対象とした当初の臨床試験において、R(-)-ビガバトリン及び S(+)-ビガバトリンの血漿中濃度を、キャピラリーキラル Val カラムを備えた GC-MS を用い、バリデートされた方法（C-[redacted]-0002-D 試験[Module 5.3.1.4-1]、C-[redacted]-0095-D 試験[Module 5.3.1.4-2]、Rey ら 1990 (1)、W-[redacted]-0011-D 試験[Module 5.3.1.4-3]、S-[redacted]-0020-D 試験[Module 5.3.1.4-4]、Haegele ら 1983(2)）により測定した。前処理として N-トリフルオロアセチル（TFA）化及び O-イソプロピルエステル化（初期の試験では O-プロピルエステル化又は O-メチルエステル化）を行い、質量分析でのイオン化は電子衝撃法 : EI（一部の初期試験では化学イオン化法 : CI）を用いて測定した。O-イソプロピルエステル化（又は O-プロピルエステル化）による分析法では、血漿中 R(-)-ビガバトリン及び S(+)-ビガバトリン濃度測定における定量下限（LLOQ）は、ともに 0.5 µg/mL であり、0.5～50 µg/mL の定量範囲において良好な真度及び精度を示した（表 10）。O-メチルエステル化による分析法では、再現性とともに 1.6～12.9 µg/mL の検量線範囲において良好な直線性を示した。

また、日本人小児患者を対象とした臨床試験（EFC12369）において、R(-)-ビガバトリン及び S(+)-ビガバトリンの血漿中濃度を、キラルカラムを備えた LC-MS/MS を用い、バリデートされた方法（[redacted] 試験[Module 5.3.1.4-5]）により測定した。血漿中 R(-)-ビガバトリン及び S(+)-ビガバト

リン濃度測定における LLOQ は、ともに 0.1 µg/mL であり、0.1～50 µg/mL の定量範囲において良好な真度及び精度を示した（表 10 ）。

R(-)-ビガバトリン及び S(+)-ビガバトリンは、血漿試料中において-10～-30°C で少なくとも 41 日間、-70°C 以下で少なくとも 205 日間安定であった（[redacted] 試験[Module 5.3.1.4-5]）。

尿中濃度についても、上記の GC-MS を用いた血漿中濃度分析法と同様の操作を行い、バリデートされた方法（K-[redacted]-0006-D 試験[Module 5.3.1.4-6]）により測定した。N-TFA 化及び O-イソプロピルエステル化による分析法において、尿中 R(-)-ビガバトリン及び S(+)-ビガバトリン濃度測定における LLOQ は、ともに 50 µg/mL であり、50～2000 µg/mL の定量範囲において良好な真度及び精度を示した（表 10）。

R(-)-ビガバトリン及び S(+)-ビガバトリンは、尿試料中において-20°C で少なくとも 3 週間安定であった（K-[redacted]-0006-D 試験[Module 5.3.1.4-6]）。

2.1.2.2 ラセミ体濃度分析法

日本人及び外国人の成人を対象とした臨床試験において、血漿中ラセミ体濃度を、バリデートされた HPLC-蛍光検出器を用いた方法（[redacted] 試験[Module 5.3.1.4-7]、C-[redacted]-0239-D 試験[Module 5.3.1.4-8]、AM-EG-0145 試験[Module 5.3.1.4-9] 、W-[redacted]-0017-D 試験[Module 5.3.1.4-10] [redacted] 試験[Module 5.3.1.4-11]）により測定した。前処理として、ダンシル化（一部の試験ではオルトフタルアルデヒドを用いた誘導体化）を行った。ダンシル化による分析法では、血漿中ビガバトリン濃度測定における LLOQ は、0.25（又は 1）µg/mL であり、0.25（又は 1）～100 µg/mL の定量範囲において良好な真度及び精度を示した（表 10）。

ラセミ体として分析したとき、ビガバトリンは血漿試料中において-20°C で少なくとも 14 ヶ月間安定であった（W-[redacted]-0017-D 試験[Module 5.3.1.4-10]）。

また、外国人の健康成人を対象とした Thorough QT 試験[Module 5.3.4.1-1]において、血漿中ラセミ体濃度を、バリデートされた LC-MS/MS を用いた方法（[redacted] 試験[Module 5.3.1.4-12]）により測定した。血漿中ビガバトリン濃度測定における LLOQ は、0.2 µg/mL であり、0.2～200 µg/mL の定量範囲において良好な真度及び精度を示した（表 10）。

尿中濃度についても、上記のダンシル化後 HPLC-蛍光検出器を用いた血漿中濃度分析法と同様の操作を行い、バリデートされた方法（6279-395/11 試験[Module 5.3.1.4-7]、AM-EG-0195 試験[Module 5.3.1.4-13]、C-[redacted]-0240-D 試験[Module 5.3.1.4-14]） により測定した。尿中ビガバトリン濃度測定における LLOQ は、20 µg/mL であり、20～4000 µg/mL の定量範囲において良好な真度及び精度を示した（表 10）。

ラセミ体として分析したとき、ビガバトリンは尿試料中において-20°C で少なくとも 74 日間安定であった（C-[redacted]-0240-D 試験[Module 5.3.1.4-14]）。

2.2 溶出試験

該当しない

2.3 バイオアベイラビリティ／生物学的同等性試験

6 種類のビガバトリン製剤について、バイオアベイラビリティ、製剤間の生物学的同等性あるいは食事の影響の検討を主たる目的とする生物薬剤学試験 3 試験が実施された（表 1）。

使用した 6 種類の製剤

- 素錠（米国錠）：以下、UC（US）錠
- フィルムコート錠（米国錠）：以下、FC（US）錠
- 素錠（欧州錠）：以下、UC（EU）錠
- フィルムコート錠（欧州錠）：以下、FC（EU）錠
- 散剤
- 液剤

表 1 -生物薬剤学試験の一覧表

試験コード		試験の目的	投与量	例数
71754-1-C-017	①	生物学的同等性（UC［US］錠と UC［EU］錠）	1.0 g	24
	②	食事の影響（UC［US］錠）		
	③	バイオアベイラビリティ（UC［US］錠と液剤）		
71754-1-C-029	①	生物学的同等性（UC［US］錠と FC［US］錠）	1.0 g	12
	②	バイオアベイラビリティ（FC［US］錠と液剤）		
VIG/AUS/91/1	①	生物学的同等性（FC［EU］錠と散剤）	1.0 g	15

2.3.1 71754-1-C-017 試験（UC 錠・液剤、食事の影響）

[Module 5.3.1.1-1]

外国人健康被験者 24 名を対象に、ビガバトリンの（A）UC（US）錠（空腹時投与）、（B）UC（EU）錠（空腹時投与）、（C）UC（US）錠（食後投与）及び（D）液剤（空腹時投与）の 4 投与について 4 期クロスオーバー試験を実施し、（1）UC（US）錠と UC（EU）錠の生物学的同等性、（2）UC（US）錠のバイオアベイラビリティに及ぼす食事（高脂肪食）の影響、（3）UC（US）錠と液剤の相対的バイオアベイラビリティを検討した。

- 投与 A: ビガバトリン 500 mg UC（US）錠（Batch No. C46848）×2 錠、空腹時投与
- 投与 B: ビガバトリン 500 mg UC（EU）錠（Batch No. 8001）×2 錠、空腹時投与
- 投与 C: ビガバトリン 500 mg UC（US）錠（Batch No. C46848）×2 錠、食後投与
- 投与 D: ビガバトリン 100 mg/mL 液剤（Batch No. WN900220）×10 mL、空腹時投与

各投与の PK パラメータを表 2 に示す。

表 2 -ビガバトリン単回投与時の PK パラメータ（UC［US］錠・UC［EU］錠・液剤）

製剤	用量	N	PK パラメータ（ラセミ体） 平均値（標準偏差）					
			C_{max} (µg/mL)	AUC_{0-36} (µg.h/mL)	AUC_{inf} (µg.h/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	Ae (%)
UC（US）錠	1.0 g（空腹時）	24	31.2 (6.2)	124.4 (17.0)	127.1 (18.3)	1.00 (0.29)	7.15 (1.15)	69.8 (20.4)
UC（EU）錠	1.0 g（空腹時）	24	33.2 (9.2)	126.8 (18.5)	129.0 (19.96)	0.98 (0.28)	7.05 (1.17)	69.1 (12.5)
UC（US）錠	1.0 g（食後）	24	20.9 (6.7)	114.8 (13.7)	116.6 (14.8)	2.14 (1.02)	9.15 (4.63)	68.2 (17.1)
液剤	1.0 g（空腹時）	24	33.9 (5.8)	120.7 (15.3)	120.9 (15.9)	0.61 (0.25)	7.07 (1.55)	65.9 (16.1)

2.3.1.1 UC（US）錠と UC（EU）錠の生物学的同等性

UC（US）錠及び UC（EU）錠をともに空腹時に投与したとき、T_{max} 及び $t_{1/2}$ はほぼ同様の値を示した。AUC_{0-36} 及び C_{max} について、UC（EU）錠の UC（US）錠に対する幾何平均の比の点推定値及び 90% 信頼区間（CI）を算出した結果、AUC_{0-36} については 1.02（0.998 - 1.04）、C_{max} について 1.05（0.947 - 1.17）であり、AUC_{0-36} 及び C_{max} ともに 90% CI が 0.80 - 1.25 の範囲内であった（表 3）。以上の結果から、UC（US）錠と UC（EU）錠の生物学的同等性が確認された。

表 3 - UC（US）錠と UC（EU）錠の生物学的同等性

	幾何平均の比の点推定値（EU 錠/US 錠）	90%信頼区間
AUC_{0-36}	1.02	0.998 - 1.04
C_{max}	1.05	0.947 - 1.17

2.3.1.2 UC（US）錠のバイオアベイラビリティに及ぼす食事（高脂肪食）の影響

UC（US）錠を食後（高脂肪食）に投与したとき、空腹時投与に比べて T_{max} は約 2 倍に延長（空腹時：1.00 時間、食後：2.14 時間）し、消失半減期は若干延長（空腹時 $t_{1/2}$：7.15 時間、食後 $t_{1/2}$：9.15 時間）した。食後投与時の空腹時投与時に対する幾何平均の比の点推定値は、AUC_{0-36} 及び C_{max} で、それぞれ 0.925 及び 0.650 であった（表 4）。以上の結果から、ビガバトリン錠の薬物動態に対する食事の影響として、吸収及び消失の遅延に伴う C_{max} の低下（約 35%）が見られたものの AUC_{0-36} に明らかな差は見られなかった。

表 4 -空腹時投与と食後投与の PK パラメータ比較（UC［US］錠）

	幾何平均の比の点推定値（食後投与/空腹時投与）	**90%信頼区間**
AUC_{0-36}	0.925	0.903 - 0.947
C_{max}	0.650	0.569 - 0.744

2.3.1.3 UC（US）錠と液剤の相対的バイオアベイラビリティ

UC（US）錠及び液剤をともに空腹時に投与したとき、UC（US）錠では液剤に比べて T_{max} が若干延長した。AUC_{0-36} 及び C_{max} について、UC（US）錠の液剤に対する幾何平均の比の点推定値及び 90% CI を算出した結果、AUC_{0-36} について 1.03（1.01 - 1.05）、C_{max} について 0.905（0.836 - 0.980）であった（表 5）。以上の結果から、UC（US）錠及び液剤のバイオアベイラビリティは実質的に同等であった。

表 5 - UC（US）錠と液剤の PK パラメータ比較

	幾何平均の比の点推定値（US 錠/液剤）	**90%信頼区間**
AUC_{0-36}	1.03	1.01 - 1.05
C_{max}	0.905	0.836 - 0.980

2.3.2 71754-C-029 試験（UC 錠・FC 錠・液剤）

[Module 5.3.1.1-2]

外国人健康被験者 12 名を対象に、ビガバトリンの UC（US）錠、FC（US）錠及び液剤の 3 剤 3 期クロスオーバー試験を実施し、製剤のバイオアベイラビリティ又は製剤間の生物学的同等性について検討した。

- 投与 A：ビガバトリン 500 mg UC（US）錠（Batch No. C49844）×2 錠、空腹時投与
- 投与 B：ビガバトリン 500 mg FC（US）錠（Batch No. C49982）×2 錠、空腹時投与
- 投与 C：ビガバトリン 100 mg/mL 液剤（Batch No. C49695）×10 mL、空腹時投与

各製剤の PK パラメータを表 6 に示す。

表 6 - ビガバトリン単回投与時の PK パラメータ（UC［US］錠・FC［US］錠・液剤）

製剤	用量	N	PK パラメータ（ラセミ体） 平均値（標準偏差）						
			C_{max} (µg/mL)	AUC_{0-48} (µg.h/mL)	AUC_{inf} (µg.h/mL)	CL/F (L/h)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	Ae (%)
UC（US）錠	1.0 g	12	36.33 (5.20)	139.09 (13.68)	141.39 (0.18)	7.14 (0.72)	0.79 (0.18)	7.77 (0.82)	80.69 (144.90)
FC（US）錠	1.0 g	12	35.18 (7.40)	141.80 (16.14)	144.21 (16.45)	7.01 (0.76)	0.84 (0.23)	7.68 (0.78)	79.82 (150.90)
液剤	1.0 g	12	39.57 (7.40)	140.31 (17.88)	142.90 (17.98)	7.11 (0.98)	0.51 (0.09)	7.90 (0.93)	83.23 (148.10)

2.3.2.1 UC（US）錠と FC（US）錠の生物学的同等性

UC（US）錠及び FC（US）錠を投与したとき、T_{max} 及び $t_{1/2}$ はほぼ同様の値を示した。AUC_{0-48} 及び C_{max} について、FC（US）錠の UC（US）錠に対する幾何平均の比の点推定値及び 90% CI を算出した結果、AUC_{0-48} は 1.02（0.987 -1.05）、C_{max} について 0.968（0.894 -1.05）であった（表 7）。以上の結果から、UC（US）錠と FC（US）錠の生物学的同等性が確認された。

表 7 - UC（US）錠と FC（US）錠の PK パラメータ比較

	幾何平均の比の点推定値（FC 錠/UC 錠）	90%信頼区間
AUC_{0-48}	1.02	0.987 - 1.05
C_{max}	0.968	0.894 - 1.05

2.3.2.2 UC（US）錠及び FC（US）錠と液剤の相対的バイオアベイラビリティ

UC（US）錠、FC（US）錠及び液剤を投与したとき、UC（US）錠及び FC（US）錠では液剤に比べて T_{max} が若干延長した。AUC_{0-48} 及び C_{max} について、UC（US）錠及び FC（US）錠それぞれの液剤に対する幾何平均の比の点推定値及び 90% CI を算出した結果、UC（US）錠では、AUC_{0-48} について 0.995（0.942 - 1.05）、C_{max} について 0.925（0.853 - 1.00）、FC（US）錠では、AUC_{0-48} について 1.01（0.978 - 1.05）、C_{max} について 0.895（0.835 - 0.960）であった（表 8）。以上の結果から、UC（US）錠及び FC（US）錠のバイオアベイラビリティは実質的に同等であった。

表 8 - UC（US）錠及び FC（US）錠と液剤の PK パラメータ比較

	幾何平均の比の点推定値（UC 錠/液剤）	**90%信頼区間**
AUC_{0-48}	0.995	0.942 - 1.05
C_{max}	0.925	0.853 - 1.00
	幾何平均の比の点推定値（FC 錠/液剤）	**90%信頼区間**
AUC_{0-48}	1.01	0.978 - 1.05
C_{max}	0.895	0.835 - 0.960

2.3.3 VIG/AUS/91/1 試験（FC 錠・散剤）

[Module 5.3.1.2-1]

外国人健康被験者 16 名を対象に、ビガバトリンの FC（EU）錠及び散剤（用時溶解して服用）の 2 剤 2 期クロスオーバー試験を実施し、製剤間の生物学的同等性について検討した。薬物動態評価例数は 15 名であった。

- 投与 A：ビガバトリン 500 mg FC（EU）錠（Batch No. 1248）×2 錠
- 投与 B：ビガバトリン 1000 mg 散剤（Batch No. 89A032）、用時 200 mL の水に溶解

各製剤の PK パラメータを表 9 に示す。

表 9 - ビガバトリン単回投与時の PK パラメータ（FC［EU］錠・散剤）

	製剤	用量	N	PK パラメータ（ラセミ体）		
				平均値		
				C_{max} (µg/mL)	AUC_{0-36} (µg.h/mL)	T_{max} (h)
A	FC（EU）錠	1.0 g	15	28.8	123.9	0.85
B	散剤	1.0 g	15	33.3	133.1	0.66
B/A	幾何平均の比の点推定値（90%CI）			1.07 (0.963 - 1.19)	1.14 (1.05 - 1.24)	-

FC（EU）錠及び散剤を投与したとき、散剤では FC（EU）錠に比べて T_{max} が若干短縮した。AUC_{0-36} 及び C_{max} について、散剤の FC（EU）錠に対する比の点推定値及び 90% CI を算出した結果、AUC_{0-36} について 1.14（1.05 - 1.24）、C_{max} について 1.07（0.963 - 1.19）であった（表 9）。以上の結果から、散剤では FC（EU）錠に比べて吸収が若干速い傾向が見られたものの、FC（EU）錠と散剤の生物学的同等性が確認された。

3　全試験を通しての結果の比較と解析

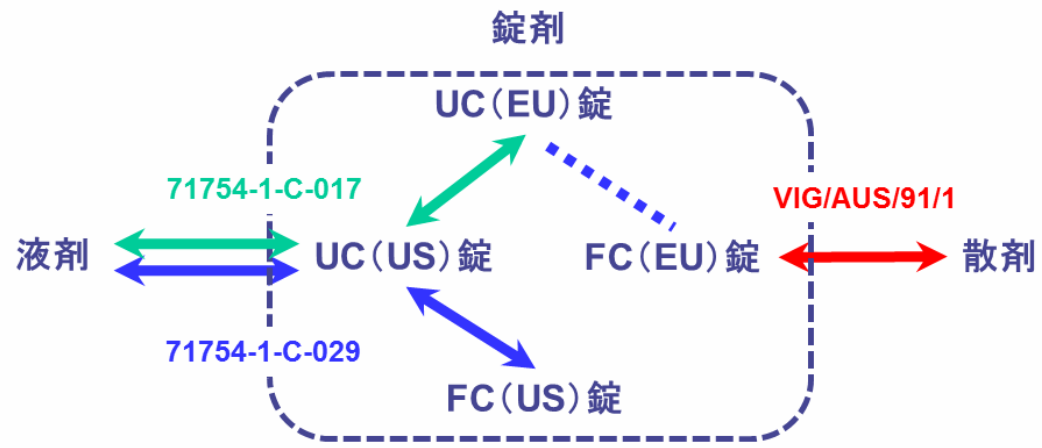
3.1　In vitro 溶出及びバイオアベイラビリティに対する製造法の変更の影響

該当しない

3.2　製剤ごとのバイオアベイラビリティ

71754-1-C-017 試験 [Module 5.3.1.1-1]、71754-C-029 試験 [Module 5.3.1.1-2]及び VIG/AUS/91/1 試験 [Module 5.3.1.2-1] の結果、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（図 1）。このうち、崩壊及び溶出過程を伴わない液剤は錠剤に比べて有意に吸収が速いこと、用時溶解して服用する散剤は吸収が若干速い傾向が見られたものの AUC に差はなかったこと、治療においては脳内でビガバトリンが一定濃度以上に維持されることが重要であり吸収速度の差異は臨床上問題とはならないことから、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。

図 1 - 製剤間のつながり



なお、開発段階で臨床試験に用いられたカプセル剤のバイオアベイラビリティは検討されていないが、錠剤と散剤の間で生物学的同等性が示されており、カプセル剤はそれらの中間的な体内動態プロファイルを示すことが推定されることから、他の製剤と同程度であるものと推定される。

3.3 食事の影響

71754-1-C-017 試験 [Module 5.3.1.1-1] で、ビガバトリンの UC（US）錠を空腹時及び食後（高脂肪食）に投与し、ビガバトリンの薬物動態に及ぼす食事の影響について検討した結果、吸収の遅延及び消失の延長、並びに C_{max} の低下（約 35%）が見られたものの、AUC_{0-36} に明らかな差はなかったことから、ビガバトリン錠剤を食前、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。

また、日本人健康成人男性被験者を対象に実施した JGVG-CL-101 試験-[Module 5.3.3.3-4]において、ビガバトリン散剤（2 g）の空腹時経口投与後 24 時間の薬物動態と反復食後経口投与初回投与後 24 時間の薬物動態を比較した結果、食後投与において C_{max} の若干の低下が見られたものの AUC に差はなかったことから、ビガバトリン散剤を食前、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。

参 考 文 献

全ての文献の写しを[Module 5.4]に添付する。

1. Rey E, Pons G, Richard MO, Vauzelle F, D'athis PH, Chiron C, et al. Pharmacokinetics of the individual enantiomers of vigabatrin (γ-vinyl GABA) in epileptic children. Br J Clin Pharmac. 1990; 30: 253-7.
2. Haegele KD, Schoun J, Alken RG, Huebert ND. Determination of the R(-)- and S(+)-enantiomers of γ-vinyl-γ-aminobutyric acid in human body fluids by gas chromatography-mass spectrometry. J Chromatogr. 1983; 274: 103-10.

4 付録

表 10 - 生体試料中濃度分析法

マトリクス	方法（誘導体化法）	分析対象	定量範囲 (µg/mL)	LLOQ (µg/mL)	真度 (%)	精度 (%)	[参照先]	適用臨床試験
エナンチオマー分析法								
血漿	キラルカラム GC-MS (EI)（N-TFA, O-イソプロピルエステル化）	R(-)- ビガバトリン	0.5~50	0.5	-7.2~11.5	3.9~10.7	[Module 5.3.1.4-1][a] [Module 5.3.1.4-2]	Module 5.3.3.1-4 Module 5.3.3.3-5
		S(+)- ビガバトリン	0.5~50	0.5	-9.7~13.3	4.6~11.3		
	キラルカラム GC-MS (CI)（N-TFA, O-プロピルエステル化）	R(-)- ビガバトリン	0.5~50	0.5	-7.3~16.0	2.3~15.9	Rey ら 1990(1) [Module 5.3.1.4-3][a]	Module 5.3.3.3-1
		S(+)- ビガバトリン	0.5~50	0.5	-7.3~4.2[b]	1.6~19.3		
	キラルカラム GC-MS (EI)（N-TFA, O-メチルエステル化）	R(-)- ビガバトリン	1.6~12.9[c]	NA	0.6[d]	16.5[d]	[Module 5.3.1.4-4] Haegele ら 1983(2)[a]	Module 5.3.3.1-2 Module 5.3.3.1-5 Module 5.3.3.3-3
		S(+)- ビガバトリン	1.6~12.9[c]	NA	-0.4[d]	16.4[d]		
	キラルカラム LC-MS/MS	R(-)- ビガバトリン	0.1~50	0.1	-5.0~3.0	1.3~6.8	[Module 5.3.1.4-5][a]	Module 5.3.5.2-1
		S(+)- ビガバトリン	0.1~50	0.1	-4.6~4.0	1.5~3.8		
尿	キラルカラム GC-MS (EI)（N-TFA, O-イソプロピルエステル化）	R(-)- ビガバトリン	50~2000	50	-5.6~11.1	2.2~12.6	[Module 5.3.1.4-6][a]	Module 5.3.3.3-5
		S(+)- ビガバトリン	50~2000	50	-5.3~12.4	4.3~12.2		
ラセミ体分析法								
血漿	HPLC-蛍光検出法（ダンシル化）	ビガバトリン（ラセミ体）	0.25~100	0.25	-3.7~19.9	2.9~10.2	[Module 5.3.1.4-7] [Module 5.3.1.4-8][a]	Module 5.3.1.1-1 Module 5.3.1.1-2 Module 5.3.3.1-1 Module 5.3.3.1-3 Module 5.3.3.1-4 Module 5.3.3.2-1 Module 5.3.3.3-2 Module 5.3.3.3-5 Module 5.3.3.5-1 Module 5.3.3.5-2
			1~100	1	-17.1~10.5[e]	1.1~16.2[e]	[Module 5.3.1.4-9] [Module 5.3.1.4-10][a]	Module 5.3.1.2-1 Module 5.3.3.3-4
	HPLC-蛍光検出法（オルトフタルアルデヒドによる誘導体化)	ビガバトリン（ラセミ体）	1~90	1	-1.2~14.0	6.1~10.8	[Module 5.3.1.4-11][a]	Module 5.3.3.4-1

マトリクス	方法 （誘導体化法）	分析対象	定量範囲 (µg/mL)	LLOQ (µg/mL)	真度 (%)	精度 (%)	[参照先]	適用臨床試験
	LC-MS/MS 法	ビガバトリン （ラセミ体）	0.2~200	0.2	-2.5~2.0	1.9~5.5	[Module 5.3.1.4-12][a]	Module 5.3.4.1-1
尿	HPLC-蛍光検出法 （ダンシル化）	ビガバトリン （ラセミ体）	20~4000	20	-10.0~6.9	0.9~6.9	[Module 5.3.1.4-7] [Module 5.3.1.4-13] [Module 5.3.1.4-14][a]	Module 5.3.1.1-1 Module 5.3.1.1-2 Module 5.3.3.1-1 Module 5.3.3.1-3 Module 5.3.3.1-4 Module 5.3.3.2-1 Module 5.3.3.3-2 Module 5.3.3.3-4 Module 5.3.3.3-5

LLOQ = 定量下限.
a 真度及び精度の記載元
b 0.5 µg/mL での S(+)体の真度 26.0%を除く
c 検量線範囲
d 12.9 µg/mL での値
e 日内真度又は精度（他は日間）

表 11 - 生物薬剤学試験の要約（1）

71754-1-C-017 試験　[Module 5.3.1.1-1]

	A	B	D	B/A	A/D
	UC（US）錠	UC（EU）錠	液剤	幾何平均の比（90% CI）	幾何平均の比（90%CI）
AUC_{0-36} (µg.h/mL)	124.4±17.0	126.8±18.5	120.7±15.3	1.02（0.998 - 1.04）	1.03（1.01 - 1.05）
C_{max} (µg/mL)	31.2±6.2	33.2±9.2	33.9±5.8	1.05（0.947 - 1.17）	0.905（0.836 - 0.980）

71754-1-C-029 試験　[Module 5.3.1.1-2]

	A	B	C	B/A	A/C	B/C
	UC（US）錠	FC（US）錠	液剤	幾何平均の比（90% CI）	幾何平均の比（90% CI）	幾何平均の比（90% CI）
AUC_{0-48} (µg.h/mL)	139.09	141.80	140.31	1.02（0.987 - 1.05）	0.995（0.942 - 1.05）	1.01（0.978 - 1.05）
C_{max} (µg/mL)	36.33	35.18	39.57	0.968（0.894 - 1.05）	0.925（0.853 - 1.00）	0.895（0.835 - 0.960）

VIG/AUS/91/1 試験　[Module 5.3.1.2-1]

	A	B	B/A
	FC（EU）錠	散剤	幾何平均の比（90% CI）
AUC_{0-36} (µg.h/mL)	123.9	133.1	1.14（1.05 - 1.24）
C_{max} (µg/mL)	28.8	33.3	1.07 (0.963 - 1.19)

表 12 - 生物薬剤学試験の要約（2）

試験番号（実施国）	製剤	用量	測定対象	薬物動態パラメータ（平均値）								添付資料番号
				N	C_{max} (µg/mL)	AUC_{0-t}[a] (µg.h/mL)	AUC_{inf} (µg.h/mL)	CL/F (L/h)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	Ae (%)	
71754-1-C-017 (UK)	UC（US）錠	単回 1.0 g（空腹）	(R,S)-VGB	24	31.2	124.4	127.1	NA	1.00	7.15	69.8	5.3.1.1-1
	UC（US）錠	単回 1.0 g（食後）		24	20.9	114.8	116.6	NA	2.14	9.15	68.2	
	UC（EU）錠	単回 1.0 g（空腹）		24	33.2	126.8	129.0	NA	0.98	7.05	69.1	
	液剤	単回 1.0 g（空腹）		24	33.9	120.7	120.9	NA	0.61	7.07	65.9	
71754-1-C-029 (US)	UC（US）錠	単回 1.0 g	(R,S)-VGB	12	36.33	139.09	141.39	7.14	0.79	7.77	80.69	5.3.1.1-2
	FC（US）錠	単回 1.0 g		12	35.18	141.80	144.21	7.01	0.84	7.68	79.82	
	液剤	単回 1.0 g		12	39.57	140.31	142.90	7.11	0.51	7.90	83.23	
VIG/AUS/91/1 (UK)	FC（EU）錠	単回 1.0 g	(R,S)-VGB	15	28.8	123.9	119.9	NA	0.85	NA	NA	5.3.1.2-1
	散剤	単回 1.0 g		15	33.3	133.1	128.3	NA	0.66	NA	NA	

a 最終サンプリング時間までの AUC

サノフィ株式会社

サブリル散分包 500 mg

CTD 第二部－臨床概要

2.7.2 臨床薬理試験

Total number of pages: 55

(electronic 2.0)

目　　次

2.7.2 臨床薬理試験 1

表　目　次 5

図　目　次 6

略号と用語の定義 7

1　背景及び概観 8

1.1　背景 8

1.2　概観及び評価方法 9

2　個々の試験結果の要約 10

2.1　臨床薬理試験に関連する分析法 10

2.2　In vitro 試験 10

2.2.1　膜透過性試験 10

2.2.1.1　消化管における膜透過性及びトランスポーターの関与 10

2.2.1.2　トランスポーター阻害 11

2.2.2　血清又は血漿タンパク結合試験 11

2.2.3　代謝試験 11

2.2.3.1　In vitro 代謝及び薬物代謝酵素の関与 11

2.2.3.2　薬物代謝酵素阻害・誘導 11

2.3　健康被験者における薬物動態及び初期忍容性試験 12

2.3.1　71754-1-C-014 試験 12

2.3.2　71754-1-8 試験 13

2.3.3　71754-1-C-027 試験 14

2.3.4　71754-1-C-015 試験 15

2.3.5　82-DL-09-ST 試験 16

2.4　患者における薬物動態及び初期忍容性試験 17

2.4.1 71754-2-C-018 試験 17
2.4.2 84-L-41-ST 試験 17
2.5 内因性要因を検討した試験 18
2.5.1 年齢 18
2.5.1.1 097-332.5 試験（乳幼児・小児） 18
2.5.1.2 71754-1-C-023 試験（健康高齢者） 19
2.5.2 人種 19
2.5.2.1 JGVG-CL-101 試験（日本人健康被験者） 19
2.5.2.2 EFC12369 試験（日本人乳幼児点頭てんかん患者） 20
2.5.3 腎障害 21
2.5.3.1 71754-2-C-016 試験（腎機能障害） 21
2.6 外因性要因（薬物相互作用）を検討した試験 22
2.6.1 097-WUK12 試験（エタノール） 22
2.6.2 367 試験（クロナゼパム） 24
2.6.3 VGPR0260 試験（フェニトイン［3 週］） 26
2.6.4 316 試験（フェニトイン［4 週］） 26
2.6.5 369 試験（フェニトイン［6 週］） 26
2.7 患者における母集団薬物動態解析 26
2.7.1 71754-3-C-024 試験（成人難治性てんかん患者） 26
2.7.2 71754-3-C-025 試験（成人難治性てんかん患者） 27
2.8 薬力学試験 28
2.8.1 健康被験者における薬力学／薬物動態試験 28
2.8.1.1 OV-1033 試験（健康成人対象 Thorough QT 試験） 28
2.8.2 患者における薬力学／薬物動態試験 30
2.8.2.1 097-319 試験（難治性てんかん患者） 30
3 全試験を通しての結果の比較と解析 31
3.1 健康被験者における薬物動態 31
3.1.1 吸収 32
3.1.2 分布 32
3.1.3 代謝 33
3.1.3.1 In vitro データ 33

3.1.3.2 In vivo データ 33
3.1.4 排泄 33
3.1.5 定常状態ー蓄積 33
3.1.6 用量比例性 34
3.2 薬物動態の変動要因 34
3.2.1 内因性要因 35
3.2.1.1 年齢 35
3.2.1.2 性別 36
3.2.1.3 人種 36
3.2.1.4 体重 37
3.2.1.5 遺伝子多型 37
3.2.1.6 腎機能 37
3.2.1.7 肝機能 39
3.2.2 外因性要因 39
3.2.2.1 ビガバトリンと他の薬剤との相互作用 39
3.2.2.2 食事の影響 42
3.3 患者における薬物動態 42
3.3.1 目標適応症の患者 42
3.3.2 母集団薬物動態解析 43
3.3.2.1 成人患者における PPK 解析 43
3.3.2.2 乳幼児及び小児患者における PPK 解析（Study 15333a） 43
3.4 薬力学／薬物動態 46
3.4.1 QT 間隔に対する作用 46
3.4.2 脳内 GABA 濃度に対する作用 46
3.4.3 投与間隔 47
3.4.4 小児患者における PK/PD 解析（Study 15332a） 47
4 特別な試験 49
参 考 文 献 50
5 付録 51

表　目　次

表 1 - すべての臨床薬理試験及び解析の一覧 9

表 2 - 外国人健康被験者におけるビガバトリン（錠剤）単回投与時の血漿中薬物動態パラメータ（71754-1-C-014 試験） 13

表 3 - 外国人健康被験者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（71754-1-8 試験） 14

表 4 - 外国人健康被験者における ^{14}C-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（71754-1-C-027 試験） 15

表 5 - 外国人健康被験者におけるビガバトリン（錠剤）反復投与時の血漿中薬物動態パラメータ（71754-1-C-015 試験） 16

表 6 - 外国人健康被験者におけるビガバトリン（カプセル剤）反復投与時の血漿中薬物動態パラメータ（82-DL-09-ST 試験） 17

表 7 - 外国人難治性てんかん患者におけるビガバトリン反復投与時の血漿中薬物動態パラメータ（71754-2-C-018 試験） 17

表 8 - 外国人乳幼児及び小児患者におけるビガバトリン（散剤）単回投与時の血漿中薬物動態パラメータ（097-332.5 試験） 18

表 9 - 外国人健康高齢者におけるビガバトリン（錠剤）単回投与時の血漿中薬物動態パラメータ（71754-1-C-023 試験） 19

表 10 - 日本人健康被験者におけるビガバトリン（散剤）単回及び反復投与時の血漿中薬物動態パラメータ（JGVG-CL-101 試験） 20

表 11 - 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） 21

表 12 - 外国人腎機能障害患者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（71754-2-C-016 試験） 22

表 13 -外国人健康被験者におけるビガバトリン（錠剤）及びエタノール併用投与時の 血漿中薬物動態パラメータ（097-WUK12 試験） 23

表 14 - エタノール併用投与時のビガバトリンの PK パラメータの比較 23

表 15 - ビガバトリン併用投与時のエタノールの PK パラメータの比較 23

表 16 - 外国人健康被験者におけるビガバトリン（錠剤）及びクロナゼパム併用投与時の 血漿中薬物動態パラメータ（367 試験） 25

表 17 - クロナゼパム併用投与時のビガバトリンの PK パラメータの比較 25

表 18 - ビガバトリン併用投与時のクロナゼパムの PK パラメータの比較 25

表 19 - モキシフロキサシン群及びプラセボ群におけるベースラインからのQTcFの平均変化量(ΔQTcF, msec)、プラセボとの差（ΔΔQTcF）及びその片側 95% CI 下限（OV-1033 試験） 28

表 20 - ビガバトリン群及びプラセボ群におけるベースラインからの QTcF の変化量（ΔQTcF, msec）、プラセボとの差（ΔΔQTcF）及びその片側 95% CI 上限（OV-1033 試験） 29

表 21 - QTcF、QTcB、QTcI 間隔に関する異常値の投与群ごとのカテゴリー値の分析（OV-1033 試験） 30

表 22 - 外国人及び日本人健康被験者におけるビガバトリン単回投与時の薬物動態パラメータ 31

表 23 - 外国人及び日本人健康被験者におけるビガバトリン反復投与時の薬物動態パラメータ 31

表 24 - 外国人及び日本人健康被験者におけるビガバトリンの蓄積 34

表 25 - 若年及び高齢被験者における薬物動態パラメータの比較 35

表 26 - 外国人及び日本人被験者における薬物動態パラメータの比較 36

表 27 - 外国人及び日本人乳幼児患者における反復投与時の薬物動態パラメータの比較 37

表 28 - 外国人腎機能障害患者におけるビガバトリン（液剤）0.75 g 単回経口投与時の薬物動態パラメータ（71754-2-C-016 試験） 38

表 29 - 腎機能障害の程度による薬物動態パラメータの推定変化率と用量調節の目安 39

表 30 - 最終モデルにおける推定パラメータ 45

表 31 - 健康被験者及び患者における薬物動態試験の要約 51

表 32 - 内因性要因の影響を検討した試験の要約 53

表 33 - 外因性要因の影響を検討した in vivo 試験の要約 55

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

図 2 -ビガバトリン PK の構造モデル 44

図 3 - 点頭てんかん患者（1 歳未満）における定常状態の AUC_{0-12}、C_{max} 及び C_{12} 予測値 46

図 4 - 最終モデルから予測されたビガバトリンの用量（体重 60 kg 相当量）と反応（発作割合）の関係（補正前のデータ） 48

略号と用語の定義

略語	定義
AUC	Area Under the Concentration-Time Curve／時間-血漿中濃度曲線下面積
BCECF	2',7'-Bis(carboxyethyl)-4 or 5-carboxyfluorescein（細胞内 pH 測定用蛍光試薬）
C_{max}	Concentration Maximum／最高血漿中濃度
CI	Confidence Interval／信頼区間
CL	Clearance／クリアランス
CLcr	Creatinine Clearance／クレアチニンクリアランス
CL_R	Renal Clearance／腎クリアランス
CSF	Cerebrospinal Fluid／脳脊髄液
FC	Film-Coated／フィルムコート
GABA	γ-Amino Butyric Acid／γ-アミノ酪酸
GABA-T	γ-Amino Butyric Acid Transaminase／GABA トランスアミナーゼ
MRP	Multidrug Resistance Associated Protein／多剤耐性関連タンパク質
NA	Not Applicable／（表中）該当する数値なし
PAT1	Proton-Coupled Amino Acid Transporter 1／H+依存性アミノ酸共輸送体 1
P-gp	P-glycoprotein／P 糖タンパク質
pHPPH	Parahydroxyphenylhydantoin／パラヒドロキシフェニルヒダントイン
PK	Pharmacokinetics／薬物動態
PD	Pharmacodynamics／薬力学
PPK	Population Pharmacokinetics／母集団薬物動態
SD	Standard Deviation／標準偏差
UC	Uncoated／ノンコーティング（コーティングされていない）
US	United States／米国
$t_{1/2}$	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
V_d	Distribution Volume／分布容積
VGB	Vigabatrin／ビガバトリン

1　背景及び概観

1.1　背景

ビガバトリンは抑制性の中枢神経系伝達物質 γ-アミノ酪酸（GABA）の化学構造を一部改変して創製されており、GABA の分解酵素である GABA トランスアミナーゼ（GABA-T）を不可逆的に阻害する。ビガバトリンは溶解度が高く経口投与可能な化合物であり、薬理活性を有する S(+)体（以後 S 体）と不活性の R(-)体（以後 R 体）の 2 つのエナンチオマーから成るラセミ体の形で医薬品として利用される。

ビガバトリン経口投与後の最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）は約 1～3 時間、消失半減期（$t_{1/2}$）は約 5～8 時間であり、ラセミ体、S 体及び R 体の薬物動態はいずれも用量比例性を示した。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せず、また、代謝をほとんど受けずに主に腎臓から尿中へと排泄される。

米国 Lundbeck 社は、ビガバトリン錠（NDA020427）及びビガバトリン散（NDA022006）の承認条件試験とされた 10～16 歳の難治性複雑部分発作を呈する小児患者を対象とした臨床試験、及び、1～5 カ月齢の点頭てんかん患者における薬物動態試験を実施せず、その代替として追加解析結果（Study 15332a：用量反応解析、Study 15333a： 母集団薬物動態解析）を提出し、FDA は審査の上、この結果を承認した（FDA Review Report Ref. ID: 3382400、ID3396175）。

1.2 概観及び評価方法

表 1 - すべての臨床薬理試験及び解析の一覧

治験実施計画書識別コード	試験の種類又は目的	濃度又は用量	例数
In vitro 試験			
S-[redacted]-0003-D [Module 4.2.2.3-5]	ヒト血清タンパク結合	20, 100 µmol/L	N.A.
[redacted] [Module 5.3.2.2-1]	CYP 酵素誘導（2B6, 2C9, 2C19, 3A4）	50, 500, 5000 µmol/L	N.A.
[redacted] [Module 5.3.2.2-2]	CYP 酵素誘導（1A2, 3A4/5）	1, 10000 µmol/L	N.A.
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 [Module 5.3.3.1-1]	単回投与・用量反応	0.5～4 g	24
71754-1-8 [Module 5.3.3.1-2]	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 [Module 5.3.3.1-3]	単回投与（マスバランス）	1.5 g	6
71754-1-C-015 [Module 5.3.3.1-4]	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 [Module 5.3.3.1-5]	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 [Module 5.3.3.2-1]	反復投与（エナンチオマー）	1.5 g, BID	12
84-L-41-ST [Module 5.3.3.2-2]	反復投与・用量反応	0.5～2 g, BID	6
内因性要因			
097-332.5 [Module 5.3.3.3-1]	年齢の影響（乳児、幼児）	50 mg/kg, BID	12
71754-1-C-023 [Module 5.3.3.3-2]	年齢の影響（健康高齢者）	1 g, BID	12
71754-1-7 [Module 5.3.3.3-3]	年齢の影響（健康高齢者）	1.5 g	6
JGVG-CL-101 [Module 5.3.3.3-4]	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 [Module 5.3.5.2-1]	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 [Module 5.3.3.3-5]	腎機能障害の影響	0.75 g	24
外因性要因			
097-WUK12 [Module 5.3.3.4-1]	エタノールとの相互作用	1.5 g, BID	12
367 [Module 5.3.3.4-2]	クロナゼパムとの相互作用	1.5 g, BID	12
VGPR0260 [Module 5.3.3.4-3]	フェニトインとの相互作用（3W）	0.5～1.5 g, BID	15
316 [Module 5.3.3.4-4]	フェニトインとの相互作用（4W）	1～1.5 g, BID	8
369 [Module 5.3.3.4-5]	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 [Module 5.3.3.5-1]	患者 PPK	1.5 g, BID（維持用量）	183
71754-3-C-025 [Module 5.3.3.5-2]	患者 PPK	0.5～1.5 g, BID（維持用量）	174
Study [redacted] [Module 5.3.3.5-3]	患者 PPK	N.A.	N.A.
薬力学試験			
OV-1033 [Module 5.3.4.1-1]	Thorough QT 試験	3～6 g	60
097-319 [Module 5.3.4.2-1]	患者 CSF 内 GABA 濃度	50 mg/kg	11
Study [redacted] [Module 5.3.4.2-2]	患者 PK/PD	N.A.	N.A.

N.A.: not applicable

2　個々の試験結果の要約

2.1　臨床薬理試験に関連する分析法

生体試料中のビガバトリン濃度測定に用いた分析法に関する情報は、生物薬剤学試験及び関連する分析法[Module 2.7.1]に示した。

2.2　In vitro 試験

ビガバトリンの PK プロファイルを推定、並びに薬物代謝酵素及びトランスポーターを介した薬物相互作用の可能性を検討するため、ヒト生体試料を用いた in vitro 試験を実施した（表 1）。それらの試験成績及びビガバトリンの in vitro 試験に関する公表文献から得られた知見について、以下に要約する。

2.2.1　膜透過性試験

2.2.1.1　消化管における膜透過性及びトランスポーターの関与

Crowe ら(1)は、Caco-2 細胞の単層膜を用い、ビガバトリン（20 µmol/L：約 2.6 µg/mL に相当）の双方向（管腔側：Ap→血管側: Bas 及び Bas→Ap 方向）への透過を検討した結果、Ap→Bas 方向：1.1×10^{-6} cm/s、Bas→Ap 方向：0.8×10^{-6} cm/s と透過速度に大きな差がないことを示した。さらに、P 糖タンパク質（P-gp）阻害剤（4 µmol/L PSC-833, 4 µmol/L GF120918）又は MRP 阻害剤（500 µmol/L プロベネシド）を添加したとき、いずれもビガバトリン膜透過への影響は見られなかった。したがって、ビガバトリンの膜輸送における排出トランスポーターの関与は示唆されなかった。

また、Abbot ら(2)によれば、Caco-2 細胞の単層膜を用い、小腸刷子縁膜に発現する H^+依存性アミノ酸共輸送体 1（PAT1）の基質である ^{3}H-GABA（20～100 µmol/L）とビガバトリンを Ap 側に添加しインキュベートしたとき、ビガバトリンは ^{3}H-GABA 取り込みを濃度依存的かつ GABA と同程度の親和性で阻害した（ビガバトリンの IC_{50} : 2.9 mmol/L［約 370 µg/mL に相当］、GABA の IC_{50} : 2.4 mmol/L）。また、pH 感受性色素（BCECF）をあらかじめ取り込ませた Caco-2 細胞をビガバトリン存在下でインキュベートしたとき、H^+とアミノ酸の共輸送に基づく細胞内 pH の低下が見られた。さらに、hPAT1 遺伝子を発現させたアフリカツメガエル卵母細胞を用いた試験でも、ビガバトリンによる ^{3}H-GABA 取り込み阻害及びビガバトリンと H^+との共輸送に基づく細胞内電位変化が確認された。加えて、Nøhr ら(3)は、Caco-2 細胞単層膜でのビガバトリンの Ap→Bas 方向への透過が PAT1 基質又は阻害剤添加によって減少することを直接示した。これらのことから、GABA と同様にビガバトリンの小腸刷子縁膜での取り込みに PAT1 が関与することが示唆された。

2.2.1.2 トランスポーター阻害

Weiss ら(4)は、P-gp を発現させたブタ腎由来上皮細胞（LLC-PK1）を、蛍光標識 P-gp 基質である bodipy-ベラパミル（1 µmol/L）とともに、ビガバトリン（500 µmol/L：約 65 µg/mL に相当）存在下でインキュベートしたとき、細胞内に蓄積した基質由来の蛍光強度はビガバトリン共存による影響を受けなかったことを報告している。このことから、ビガバトリンは P-gp を阻害しないことが示唆された。

2.2.2 血清又は血漿タンパク結合試験

平衡透析法を用いて、ヒト血清とビガバトリンを 37℃、2 時間インキュベートし、in vitro におけるビガバトリンのタンパク結合率を測定した（S-[redacted]-0003-D 試験）[Module 4.2.2.3-5]。検討した薬物濃度（20 及び 100 µmol/L：約 2.6 µg/mL 及び約 13 µg/mL に相当）のいずれにおいても、ビガバトリンは血清タンパクにほとんど結合しないことが示された。同様の方法で、ビガバトリン濃度 150 µmol/L（約 19 µg/mL に相当）で検討した場合においても、ビガバトリンは血漿タンパク及び血清アルブミンにほとんど結合しないことが示された[Module 5.3.3.4-4]。

2.2.3 代謝試験

2.2.3.1 In vitro 代謝及び薬物代謝酵素の関与

^{14}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、大部分が未変化体として腎臓から尿中に排泄されることが示された（2.3.3項）。このことから、ビガバトリンは in vivo においてほとんど代謝を受けないと考えられる。したがって、ヒト試料を用いた in vitro 代謝試験は実施しなかった。

2.2.3.2 薬物代謝酵素阻害・誘導

リファンピシン投与により CYP3A を選択的に誘導したウサギ肝ミクロソームを CYP3A4 基質である 10 µmol/L カルバマゼピンとともに、ビガバトリン（2000 µmol/L：約 260 µg/mL に相当）存在下でインキュベートしたとき、ほとんど CYP3A に基づくカルバマゼピン代謝は阻害を受けなかった(5)[Module 2.6.4.7]。なお、ビガバトリン 50 mg/kg を小児患者に投与したときの臨床試験における C_{max} は約 500 µmol/L（約 65 µg/mL［S 体と R 体の合算］に相当）である[Module 5.3.3.3-1]。上記の CYP3A 阻害試験での検討濃度が臨床濃度を十分上回っていることから、ビガバトリンは CYP3A を阻害しないと考えられる。

初代培養ヒト肝細胞（n=3）とビガバトリン（50、500 及び 5000 µmol/L：それぞれ約 6.5、65 及び 650 µg/mL に相当）を 3 日間インキュベートし、CYP 酵素活性（CYP2B6 及び 3A4）及び mRNA 含量（CYP2B6、2C9、2C19 及び 3A4）の変化を測定した（[redacted] 試験）[Module 5.3.2.2-1]。CYP2B6 及び 3A4 酵素活性の検討では、陽性対照（1000 µmol/L フェノバルビタール：CYP2B6 誘導剤、及び 10 µmol/L リファンピシン：CYP2C9、2C19 及び 3A4 誘導剤）による活性増加を 100%としたとき、ビガバトリンによる変化は-4.3~6.6%にすぎず、また mRNA 含量の検討においても CYP2B6 及び 3A4 のビガバトリンによる変化は-3.6～9.6%にすぎなかった。一方、CYP2C9 及び 2C19 の mRNA 含量変化に

ついては、臨床での C_{max} に近いビガバトリン添加濃度 500 µmol/L（約 65 µg/mL に相当）ではともに酵素誘導の判定基準（陽性対照による mRNA 含量増加に対し 40%）未満であったが、5000 µmol/L では CYP2C9 は 3 例中 2 例（91.5%及び 41.3%）、また 2C19 では 3 例中 1 例（54.3%）で基準を超えて増加した。この結果は、ビガバトリンは高濃度において CYP2C9 及び 2C19 を誘導する可能性を示している。

また、初代培養肝細胞（n=3）とビガバトリン（1、10、100、1000、2500、5000 及び 10000 µmol/L：それぞれ約 0.13、1.3、13、130、320、650 及び 1300 µg/mL に相当）を 3 日間インキュベートし、CYP 酵素活性（CYP1A2 及び 3A4/5）及び mRNA 含量（CYP1A2 及び 3A4）の変化を測定した（[redacted]試験）[Module 5.3.2.2-2]。その結果、CYP 酵素活性及び mRNA 含量ともに、ほとんど変化なし又は軽度の変化（n=3 の平均値で陰性対照の 1.23 倍以下）であった。以上のことから、ビガバトリンは臨床濃度において CYP1A2 及び 3A4/5 を誘導しないことが示された。

なお、Benedetti (6) は、薬物相互作用を検討した臨床試験における報告を基に CYP 酵素に対する抗てんかん薬の影響を調査及び考察し、ビガバトリンについては CYP への有意な影響はないと考えられる旨を報告している。

2.3 健康被験者における薬物動態及び初期忍容性試験

2.3.1 71754-1-C-014 試験

外国人健康男性被験者 24 名にビガバトリン（錠剤）0.5～4.0 g を単回経口投与し、ビガバトリンラセミ体の薬物動態について検討した[Module 5.3.3.1-1]。

T_{max} は 0.8～1.1 時間、$t_{1/2}$ は 6.4～7.5 時間であり、ともに用量にかかわらず同様の値を示した（表 2）。0.5 g の用量で基準化したときのラセミ体の AUC は 73.0～73.5 µg.h/mL、C_{max} は 18.0～19.2 µg/mL であり、用量比 8 倍の範囲内でいずれも同様の値を示したことから、ビガバトリン単回投与時の薬物動態について用量比例性が示された。腎クリアランス（CL_R）は 84.5 mL/min（低用量群）～93.6 mL/min（高用量群）、尿中排泄率は 67.2%（低用量群）～81.0%（高用量群）の範囲であり、用量増加に伴って CL_R 及び尿中排泄率がわずかに増加する傾向が見られたが、AUC が低下していないことから臨床的意義は低いと考えられた。本試験の概要は[Module 2.7.6.2.2]に示した。

表 2 - 外国人健康被験者におけるビガバトリン（錠剤）単回投与時の血漿中薬物動態パラメータ
（71754-1-C-014 試験）

用量	PK パラメータ（ラセミ体） 平均値（標準偏差又は CV%）						
	N	C_{max} (µg/mL)	AUC_{inf} (µg.h/mL)	CL/F (L/h)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	Ae (%)
0.5 g	24	18.0 (26%)	73.2 (17%)	7.0 (1.1)	0.8 (38%)	7.5 (31%)	67.2 (19%)
1.0 g	24	36.8 (25%)	146.0 (14%)	7.0 (1.0)	0.9 (33%)	7.0 (10%)	71.4 (16%)
2.0 g	23	76.8 (26%)	292.0 (16%)	7.0 (1.1)	0.9 (33%)	6.4 (11%)	75.9 (12%)
4.0 g	23	148.8 (26%)	588.0 (14%)	6.9 (0.9)	1.1 (45%)	6.8 (13%)	81.0[a] (17%)

a N=22

2.3.2 71754-1-8 試験

外国人健康男性被験者 6 名にビガバトリンのラセミ体（液剤）1.5 g 及び 3.0 g を単回経口投与し、ビガバトリンラセミ体及び各エナンチオマー（S 体及び R 体）の薬物動態、並びにビガバトリンの S 体（液剤）0.375 g 及び 0.75 g を単回経口投与したときの S 体の薬物動態について検討した。S 体及び R 体の T_{max} 及び $t_{1/2}$ は同様であった（表 3）。

S 体 0.75 g 投与時の S 体の血漿中濃度推移は、ラセミ体 1.5 g を投与したときとほぼすべての測定時点で重なっていたこと、また、S 体投与時に R 体は検出されなかったことから、薬理活性を有する S 体が不活性の R 体に生体内で光学変換される可能性は低いものと推定された[Module 5.3.3.1-2]。

表 3 - 外国人健康被験者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
（71754-1-8 試験）

用量	測定対象	N	PK パラメータ（エナンチオマー） 平均値（標準偏差）						
			C_{max} (µg/mL)	CL/F (L/h)	Vd/F (L)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	Ae (%)	AUC_{inf} (µg.h/mL)
ラセミ体投与									
1.5 g	(S)-VGB	6	10.54 (0.58)	11.70 (1.32)	43.8 (12.8)	1	7.45 (2.20)	No data	64.80 (7.58)
	(R)-VGB	6	19.41 (0.65)	9.00 (1.20)	26.8 (5.4)	1	8.08 (3.07)	64.6 (5.5)	84.38 (11.84)
3.0 g	(S)-VGB	6	33.37 (5.54)	9.60 (1.50)	28.8 (12.5)	0.75	9.53 (2.48)	50.1 (7.1)	160.16 (25.83)
	(R)-VGB	6	48.93 (6.51)	7.92 (1.02)	15.7 (4.5)	0.75	8.68 (1.95)	64.1 (9.7)	191.80 (25.19)
S 体投与									
0.375 g	(S)-VGB	6	5.26 (0.39)	11.64 (2.16)	49.4 (8.0)	1	8.92 (3.42)	43.3 (10.9)	33.22 (6.74)
0.75 g	(S)-VGB	6	12.41 (2.79)	11.70 (2.10)	41.8 (12.8)	0.5	6.10 (1.23)	No data	65.74 (11.75)

2.3.3 71754-1-C-027 試験

外国人健康男性被験者 6 名に ^{14}C-ビガバトリン（液剤）1.5 g を単回経口投与し、^{14}C-ビガバトリン及び非標識ビガバトリン（いずれもラセミ体）の薬物動態について検討した[Module 5.3.3.1-3]。

^{14}C-ビガバトリン及び非標識ビガバトリンの平均尿中排泄率は、それぞれ 95.41%及び 81.96%であった。投与量の 82%に相当する未変化体、投与量の 1.23%に相当するビガバトリンラクタム（化学的分解物）及び投与量の 3.19%に相当する未同定代謝物の尿中への排泄が確認されたが、これらの分解物又は代謝物は血漿中では検出されなかった。ビガバトリンを経口投与したとき、ほぼ全量が吸収され、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ことが示された。

血漿中 ^{14}C-ビガバトリンの見かけの分布容積（V_d/F）は 1.01 L/kg であった。なお、赤血球中及び血漿中 ^{14}C-ビガバトリン濃度比が投与後早期に 0.3～0.8 に上昇したことから、血漿中及び赤血球中のビガバトリンは速やかに平衡に達することが示唆された。本試験の概要は[Module 2.7.6.2.3]に示した。

表 4 - 外国人健康被験者における ^{14}C-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（71754-1-C-027 試験）

用量	測定対象	N	PK パラメータ（ラセミ体） 平均値（標準偏差）					
			C_{max} (µg/mL)	AUC_{inf} (µg.h/mL)	Vd/F (L/kg)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	Ae (%)
1.5 g	非標識体	6	42.84 (6.19)	175.99 (31.76)	1.178 (0.140)	0.58 (0.20)	7.72 (0.85)	81.96 (22.71)
	標識体	6	48.79[a] (6.57)	248.21[a] (45.19)	1.010 (0.136)	0.67 (0.26)	9.51 (2.32)	95.41 (18.74)

a µg Eq/mL (C_{max}); µg Eq.h/mL (AUC_{inf})

2.3.4 71754-1-C-015 試験

外国人健康男性被験者 24 名にビガバトリン（錠剤）1 回量 0.5 g 及び 2.0 g を 1 日 2 回 5 日間反復経口投与し、定常状態におけるラセミ体及び各エナンチオマー（S 体及び R 体）の薬物動態について検討した[Module 5.3.3.1-4]。

血漿中ビガバトリン濃度は第 2 日目に定常状態に到達した。定常状態におけるラセミ体の T_{max} は 0.9～1.1 時間、$t_{1/2}$ は 7.4～7.7 時間であり、ともに用量にかかわらず同様の値を示した（表 5）。用量で基準化した定常状態における $AUC_{0\text{-}12}$ 及び C_{max} はそれぞれ同様の値を示したことから、ビガバトリン反復投与時の血漿中曝露量について用量比例性が確認された。また、尿中排泄率は 66.75%（0.5 g）及び 69.94%（2.0 g）であり、用量にかかわらず同様の値を示した。蓄積比は血漿中濃度のトラフ値に基づき 1.47～1.53、$AUC_{0\text{-}12}$ に基づき 1.23～1.25 であり（第 5 日目/第 1 日目）、明らかな蓄積は認められなかった。

定常状態において、R 体（不活性体）の CL/F は S 体（活性体）に比べてやや低く、R 体の血漿中濃度は S 体に比べて約 1.25 倍高い値で推移した。S 体と R 体の間で見られたこれらの差は、両エナンチオマーの $t_{1/2}$ が同様であったことから、吸収量あるいは分布の違いに起因する可能性が示唆された。本試験の概要は[Module 2.7.6.2.4]に示した。

表 5 - 外国人健康被験者におけるビガバトリン（錠剤）反復投与時の血漿中薬物動態パラメータ（71754-1-C-015 試験）

用量	N	PK パラメータ（ラセミ体又はエナンチオマー） 平均値（標準偏差）					
		C_{max} (µg/mL)	AUC_{0-12} (µg.h/mL)	CL/F (L/h)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	Ae (%)
ラセミ体として測定							
0.5 g BID (D1)	24	17.25 (2.73)	56.82 (6.42)	NA	0.93 (0.37)	NA	NA
0.5 g BID (D5)	24	18.16 (2.86)	70.96 (11.60)	NA	1.00 (0.41)	7.70 (1.56)	66.75 (7.37)
2.0 g BID (D1)*	24	71.32	231.12	NA	1.02 (0.31)	NA	NA
2.0 g BID (D5)*	24	74.76	284.68	NA	1.02 (0.40)	7.42 (0.85)	69.94 (8.84)
S 体として測定							
0.5 g BID (D5)	10	5.74 (15.7)	28.01 (20.8)	9.18 (17.1)	NA	6.26 (33.3)	NA
2.0 g BID (D5)	10	31.42 (17.8)	124.56 (19.0)	8.25 (16.0)	NA	7.15 (13.3)	NA
R 体として測定							
0.5 g BID (D5)	10	9.63 (17.5)	35.56 (20.7)	7.25 (16.2)	NA	6.49 (33.6)	NA
2.0 g BID (D5)	10	42.02 (17.2)	149.85 (17.8)	6.83 (15.5)	NA	8.05 (12.2)	NA

* C_{max} 及び AUC_{0-12} は換算値として表記

2.3.5 82-DL-09-ST 試験

外国人健康男性被験者 3 名にビガバトリン（カプセル剤）1 回量 0.5 g 及び 1.0 g を 1 日 2 回 4 日間反復経口投与し、ビガバトリン各エナンチオマー（S 体及び R 体）の薬物動態について検討した。

最終投与時の S 体及び R 体の血漿中からの消失は二相性を示した。S 体では、α 相の消失半減期（$t_{1/2\alpha}$）は 3.38～4.02 時間、β 相の消失半減期（$t_{1/2\beta}$）は 5.56～6.03 時間であった（表 6）。R 体では、$t_{1/2\alpha}$ は 1.60～1.76 時間、$t_{1/2\beta}$ は 5.46～6.09 時間であった[Module 5.3.3.1-5]。

表 6 - 外国人健康被験者におけるビガバトリン（カプセル剤）反復投与時の血漿中薬物動態パラメータ（82-DL-09-ST 試験）

用量	N	PK パラメータ（エナンチオマー） 平均値	
		CL/F (L/h)	$t_{1/2\beta}$ (h)
S 体として測定			
0.5 g BID (D4)	3	14.82	6.03
1.0 g BID (D4)	3	16.50	5.56
R 体として測定			
0.5 g BID (D4)	3	11.70	6.09
1.0 g BID (D4)	3	12.54	5.46

2.4 患者における薬物動態及び初期忍容性試験

2.4.1 71754-2-C-018 試験

外国人難治性てんかん患者 12 名（男性 7 名、女性 5 名）に、ビガバトリン 1 回量 1.5 g を 1 日 2 回 4 日間反復投与したときの定常状態における C_{max} は 61.31 µg/mL、AUC_{0-12} は 196.71 µg.h/mL、尿中排泄率は 65.17%であった（表 7）[Module 5.3.3.2-1]。

表 7 - 外国人難治性てんかん患者におけるビガバトリン反復投与時の血漿中薬物動態パラメータ（71754-2-C-018 試験）

用量	N	PK パラメータ（ラセミ体） 平均値（CV%）				
		C_{max} (µg/mL)	AUC_{0-12} (µg.h/mL)	CL/F (L/h)	T_{max} (h)	Ae (%)
1.5 g BID (D4)	11	61.31 (21.00%)	196.71 (14.90%)	7.76 (12.76%)	0.80 (33.90%)	65.17 (13.00%)

2.4.2 84-L-41-ST 試験

外国人てんかん患者 6 名に、ビガバトリン（カプセル剤）1 日量 1.0 g（1 回量 0.5 g を 1 日 2 回投与）から 4.5 g まで用量漸増する合計 188 週間の反復投与を行ったとき、脳脊髄液（CSF）中ビガバトリン濃度のトラフ値は、1.0 g 投与時に 0.18 µg/mL、2.0 g 投与時に 0.61 µg/mL、4.5 g 投与時に 1.49 µg/mL であり、ほぼ用量に比例して増加することが示された[Module 5.3.3.2-2]。

2.5 内因性要因を検討した試験

2.5.1 年齢

2.5.1.1 097-332.5 試験（乳幼児・小児）

外国人乳幼児（5 カ月～2 歳：男児 5 名、女児 1 名）及び小児（4～14 歳：男児 4 名、女児 2 名）難治性てんかん患者に、ビガバトリン（散剤）50 mg/kg を単回投与し、ビガバトリン各エナンチオマー（S 体及び R 体）の薬物動態について検討した。また、その翌日より 1 回量 50 mg/kg を 1 日 2 回 4 日間反復投与したときの定常状態におけるビガバトリン各エナンチオマー（S 体及び R 体）の薬物動態について検討した[Module 5.3.3.3-1]。

単回経口投与時の検討において、R 体（不活性体）の血漿中濃度は S 体（活性体）に比べて高値で推移した。S 体（活性体）の T_{max} は、乳幼児で 2.85 時間、小児で 1.36 時間であり、$t_{1/2}$ は乳幼児で 5.65 時間及び小児で 5.47 時間であった。S 体の AUC は、乳幼児（90.9 µg.h/mL）に比べて小児（117.0 µg.h/mL）で若干高値を示した（表 8）。

反復経口投与期間中、血漿中濃度のトラフ値の変化はわずかであったことから、ビガバトリンはほとんど蓄積しないことが示された。本試験の概要は[Module 2.7.6.2.5]に示した。

表 8 - 外国人乳幼児及び小児患者におけるビガバトリン（散剤）単回投与時の血漿中薬物動態パラメータ（097-332.5 試験）

用量 50 mg/kg	N	PK パラメータ（エナンチオマー） 平均値（標準偏差） C_{max} (µg/mL)	AUC_{inf} (µg.h/mL)	CL/F (L/h/kg)	Vd/F (L/kg)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
S 体として測定							
乳幼児*（D1）	6	13.90 (4.53)	90.9 (27.9)	0.591 (0.165)	4.630 (1.120)	2.85 (1.61)	5.65 (1.52)
小児*（D1）	6	23.80 (12.20)	117.00 (26.00)	0.446 (0.103)	3.480 (1.230)	1.36 (0.96)	5.47 (1.93)
R 体として測定							
乳幼児*（D1）	6	21.00 (6.60)	106.00 (28.5)	0.498 (0.110)	2.010 (0.670)	2.35 (1.87)	2.87 (1.03)
小児*（D1）	6	41.30 (13.90)	147.00 (34.00)	0.355 (0.082)	2.770 (1.190)	1.28 (0.58)	5.68 (2.86)

*乳幼児（平均 12.5 カ月齢）、小児（平均 3.7 歳）

2.5.1.2 71754-1-C-023 試験（健康高齢者）

65 歳以上の外国人健康高齢男性被験者 12 名に、ビガバトリン（錠剤）1.0 g を単回経口投与したときのビガバトリンラセミ体の薬物動態について検討した[Module 5.3.3.3-2]。

外国人健康高齢被験者においてラセミ体の T_{max}（中央値）は 0.75 時間、平均 $t_{1/2}$ は 7.49 時間であった（表 9）。

外国人若年被験者を対象に実施した 71754-1-C-014 試験 [Module 5.3.3.1-1]との比較において、T_{max} 及び C_{max} は同様であったが、高齢被験者で $t_{1/2}$ が長く、AUC が大きい傾向が見られた。

これら両試験において得られた被験者ごとのクレアチニンクリアランス、CL/F に関するデータを併合し、広範囲の年齢（18～89 歳）を対象に線形回帰分析を実施したところ、CL/F は年齢及びクレアチニンクリアランスに相関することが示された。ビガバトリンの CL/F は 0.7%／年の割合で加齢とともに低下したこと、腎機能の指標であるクレアチニンクリアランスは加齢に伴い約 1%／年の割合で低下したことから、加齢に伴うビガバトリンのクリアランス低下は、加齢に伴う腎機能低下の影響と説明することが可能と考えられた。本試験の概要は[Module 2.7.6.2.6]に示した。

表 9 - 外国人健康高齢者におけるビガバトリン（錠剤）単回投与時の血漿中薬物動態パラメータ（71754-1-C-023 試験）

用量	N	PK パラメータ（ラセミ体） 平均値（標準偏差）						
		C_{max} (μg/mL)	AUC_{inf} (μg.h/mL)	CL/F (L/h/kg)	Vd/F (L/kg)	T_{max}[a] (h)	$t_{1/2}$ (h)	Ae (%)
1.0 g	12	35.67 (5.65)	167.08 (31.22)	0.080 (0.012)	0.857 (0.107)	0.75 (0.52 -1.00)	7.49 (0.73)	55.5 (12.3)

a 中央値（最小値 - 最大値）

2.5.2 人種

2.5.2.1 JGVG-CL-101 試験（日本人健康被験者）

日本人健康男性被験者 8 名（実薬 6 名、プラセボ 2 名）に、ビガバトリン（散剤）1 g、2 g 及び 4 g 又はプラセボを単回経口投与し、ビガバトリンラセミ体の薬物動態について検討した。また、ビガバトリン（散剤）1 回量 2 g を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与（食後投与）したときの定常状態におけるラセミ体の薬物動態についても検討した [Module 5.3.3.3-4]。

単回経口投与時の検討において、血漿中ビガバトリンの平均 T_{max} は約 1 時間（0.75～1.2 時間）、平均 $t_{1/2\beta}$ は約 7 時間（5.3～7.6 時間）であった。C_{max} 及び AUC_{inf} は用量にほぼ比例して増加することが示された（表 10）。

反復経口投与時の検討において、C_{max} 及び AUC_{0-24} について第 1 日目及び第 5 日目の比較を行ったところ、反復投与による蓄積はほとんど認められず、$t_{1/2}$ も第 1 日目及び第 5 日目で同様の値を示した。

2 g 単回投与（空腹時投与）と 2 g 反復投与（食後投与）初日の薬物動態を比較したところ、C_{max} が食後投与で若干低下したものの、AUC には明らかな差はなかったことから、ビガバトリン（錠剤）（71754-1-C-017 試験 [Module 5.3.1.1-1]）と同様に、ビガバトリン（散剤）も薬物動態に及ぼす食事の影響をほとんど受けないことが示された。本試験の概要は[Module 2.7.6.2.7]に示した。

表 10 - 日本人健康被験者におけるビガバトリン（散剤）単回及び反復投与時の血漿中薬物動態パラメータ（JGVG-CL-101 試験）

用量	N	PK パラメータ（ラセミ体） 平均値（CV%）						
単回投与		**C_{max} (µg/mL)**	**AUC_{inf} (µg.h/mL)**	**CL/F (L/h)**	**Vd/F (L)**	**T_{max} (h)**	**$t_{1/2}$ (h)**	**Ae (%)**
1.0 g	6	35.6 (27.0%)	150.0 (28.6%)	7.120 (27.5%)	67.8 (43.0%)	0.75 (51.6%)	7.6 (68.2%)	55 (32.6%)
2.0 g	6	66.7 (21.4%)	270.2 (20.9%)	7.708 (23.4%)	77.6 (28.2%)	1.0 (46.6%)	7.0 (19.4%)	46 (16.0%)
4.0 g	6	147.3 (18.1%)	627.3 (16.1%)	6.522 (16.7%)	49.5 (16.9%)	1.2 (42.1%)	5.3 (12.9%)	72 (29.9%)
反復投与		**C_{max} (µg/mL)**	**AUC_{0-24} (µg.h/mL)**	**CL/F (L/h)**	**Vd/F (L)**	**T_{max} (h)**	**$t_{1/2}$ (h)**	**Ae (%)**
2.0 g QD (D1)	6	42.6 (12.0%)	255 (13.8%)	NA	NA	1.7 (54.3%)	5.6 (13.4%)	44 (25.5%)
2.0 g QD (D5)	6	42.5 (18.9%)	291 (16.0%)	6.663 (21.2%)	54.0 (17.4%)	1.7 (70.1%)	6.0 (37.3%)	47 (23.4%)

2.5.2.2 EFC12369 試験（日本人乳幼児点頭てんかん患者）

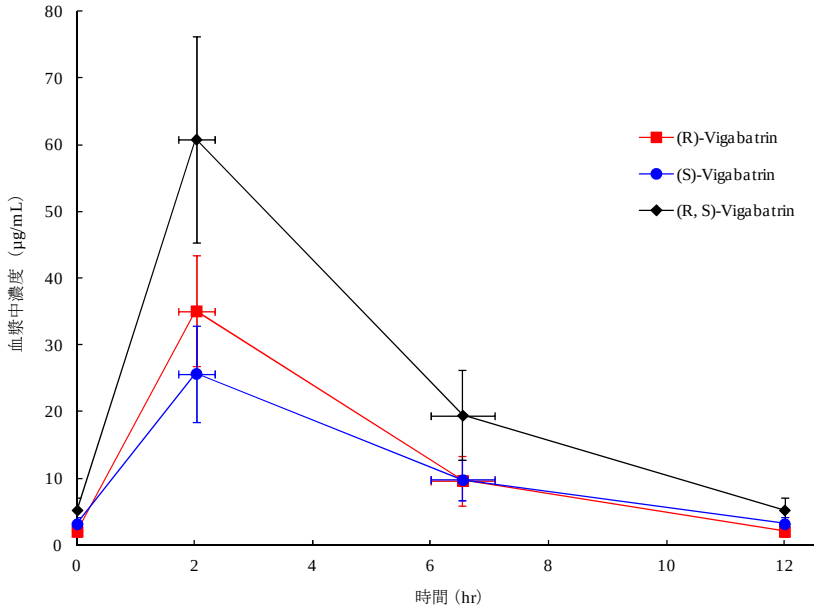
日本人乳幼児点頭てんかん患者 13 名（生後 4 週以上、2 歳未満）を対象に実施したビガバトリンの有効性試験（EFC12369 試験）の一環として、うち 9 名について用量調整期を経て維持投与期に移行後 8 及び 14 日目の各 3 時点（投与直前、投与後 2 時間、投与後 6～8 時間）で血漿中ビガバトリン（S 体及び R 体）濃度を測定し、薬物動態を検討した[Module 5.3.5.2-1]。

維持投与期の最終投与量は 37.5～75 mg/kg/回（1 日量として 75～150 mg/kg）であった。50 mg/kg/回の用量で基準化したビガバトリン R 体の C_{trough}、C_{max} 及び AUC_{τ} 値は、50 mg/kg/回の用量で基準化した S 体の約 0.65 倍、約 1.33 倍及び約 1.14 倍の値であった（表 11、図 1）。また、50 mg/kg/回の用量で基準化した C_{trough} 及び AUC_{τ} の維持投与期 8 日目と 14 日目（12～16 日目）の比は、R 体及び S 体ともに 1 に近似し、少なくとも維持投与期 8 日目までに定常状態に達したと考えられた。本試験の概要は[Module 2.7.6.2.17]に示した。

表 11 - 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）

用量 50 mg/kg（基準化） 維持用量期移行 12～16 日目	N	PK パラメータ（エナンチオマー） 平均値（標準偏差）		
		C_{trough} (µg/mL)	C_{max} (µg/mL)	AUC_{τ} (µg.h/mL)
S 体	9	3.21 (0.99)	25.73 (7.24)	145.03 (30.59)
R 体	9	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）



2.5.3 腎障害

2.5.3.1 71754-2-C-016 試験（腎機能障害）

外国人腎機能障害患者 16 名（軽度～中等度［CLcr：40～79 mL/min］：8 名、中等度～重度［CLcr：10～39 mL/min］：8 名）及び腎機能正常被験者 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及び各エナンチオマー（S 体及び R 体）の血漿中薬物動態について検討した[Module 5.3.3.3-5]。

その結果、腎機能障害の程度に伴って、AUC の増加及び $t_{1/2}$ の延長が認められたが、C_{max} 及び T_{max} への影響はわずかであった（表 12）。本試験の概要は[Module 2.7.6.2.8]に示した。

表 12 - 外国人腎機能障害患者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（71754-2-C-016 試験）

用量 0.75 g	N	PK パラメータ 平均値（CV%）				
		C_{max} (µg/mL)	AUC_{inf} (µg.h/mL)	CL/F (L/h)	$t_{1/2}$ (h)	T_{max}[a] (h)
ラセミ体として測定						
正常	8	29.5 (7.6)	148.2 (14.0)	5.2 (14.6)	8.1 (15.3)	0.75 (0.33 - 1.00)
軽度～中等度	8	29.5 (16.7)	196.2 (18.0)	3.9 (17.3)	12.1 (16.6)	0.75 (0.33 - 1.00)
中等度～重度	8	33.8 (23.3)	523.5 (38.2)	1.7 (44.6)	23.4 (37.1)	0.75 (0.33 - 1.00)
S 体として測定						
正常	8	9.5 (26.2)	57.3 (24.2)	6.9 (24.3)	7.7 (22.2)	0.50 (0.33 - 1.00)
軽度～中等度	8	10.4 (23.0)	83.0 (13.7)	4.6 (14.7)	9.6 (10.9)	0.75 (0.33 - 1.00)
中等度～重度	8	12.7 (22.8)	143.2 (21.6)	2.7 (22.6)	12.4 (22.2)	0.625 (0.50 - 1.00)
R 体として測定						
正常	8	18.9 (19.7)	73.1 (17.4)	5.3 (17.9)	8.0 (17.4)	0.50 (0.50 - 1.00)
軽度～中等度	8	21.4 (18.2)	133.8 (21.6)	2.9 (21.1)	12.4 (24.2)	0.75 (0.33 – 0.75)
中等度～重度	8	23.8 (17.3)	356.5 (44.6)	1.3 (43.3)	23.0 (44.2)	0.75 (0.50 - 1.00)

a 中央値（最小値 – 最大値）

2.6 外因性要因（薬物相互作用）を検討した試験

2.6.1 097-WUK12 試験（エタノール）

外国人健康成人男性被験者 12 名に、ビガバトリン（錠剤）1 回量 1.5 g 又はプラセボ錠を 1 日 2 回 2 日間反復経口投与（前投与）し、第 3 日目の朝にビガバトリン及びエタノール（0.6 mg/kg）が互いの薬物動態及び精神活動に及ぼす影響について検討した（4 期クロスオーバー試験）[Module 5.3.3.4-1]。

エタノール併用及び非併用でのビガバトリンの薬物動態パラメータ、及びビガバトリン併用及び非併用でのエタノールの薬物動態パラメータを表 13に示す。ビガバトリンの T_{max} はエタノール併用により若干延長が見られたものの、エタノールの T_{max} はビガバトリン併用による統計学的有意差は見られなかった。

ビガバトリンの C_{max} 及び AUC_{0-48} について、エタノール併用時の非併用に対する幾何平均の比及びその 90%信頼区間は、C_{max} で 0.889（0.801 - 0.986）、AUC_{0-48} で 0.957（0.885 - 1.03）であった（表 14）。同様に、エタノールの C_{max} 及び AUC_{0-48} について、ビガバトリン併用時の非併用に対する幾何平均

の比及びその 90%信頼区間は、C_{max} で 1.05（0.954 - 1.16）、AUC_{0-48} で 0.984（0.909 - 1.07）であった（表 15）。したがって、ビガバトリン（反復投与）とエタノール（単回投与）の間に臨床上意義のある薬物相互作用は生じないことが示された。

本試験の概要は[Module 2.7.6.2.9]に示した。

表 13 -外国人健康被験者におけるビガバトリン（錠剤）及びエタノール併用投与時の血漿中薬物動態パラメータ（097-WUK12 試験）

用量	N	PK パラメータ 平均値（標準偏差）					
		C_{max}* (µg/mL)	AUC_{0-12}* (µg.h/mL)	AUC_{0-48}* (µg.h/mL)	AUC_{inf}* (µg.h/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
ビガバトリン（1.5 g BID, D3, ラセミ体として測定）							
ビガバトリン（単独）	12	48.44 (12.35)	196.78 (25.57)	263.80 (31.66)	266.69 (32.01)	1.0 (0.45)	8.8 (1.0)
ビガバトリン（エタノール併用）	12	43.01 (11.00)	187.54 (36.19)	255.42 (47.97)	270.94 (57.90)	1.7 (1.2)	8.4 (1.1)
エタノール（0.6 g/kg）							
エタノール（単独）	12	729.4 (85.3)	NA	2456.8 (416.7)	2450.9 (418.3)	0.88 (0.31)	NA
エタノール（ビガバトリン併用）	12	778.6 (147.4)	NA	2442.4 (565.8)	2446.3 (498.9)	0.83 (0.49)	NA

* 分子量からの換算値

表 14 - エタノール併用投与時のビガバトリンの PK パラメータの比較

	幾何平均値の比（併用時／単独）	90%信頼区間
AUC_{0-48}	0.957	0.885 - 1.03
C_{max}	0.889	0.801 - 0.986

表 15 - ビガバトリン併用投与時のエタノールの PK パラメータの比較

	幾何平均値の比（併用時／単独）	90%信頼区間
AUC_{0-48}	0.984	0.909 - 1.07
C_{max}	1.05	0.954 - 1.16

2.6.2　367 試験（クロナゼパム）

外国人健康成人男性被験者 12 名に、ビガバトリン（錠剤）1 回量 1.5 g 又はプラセボ錠を 1 日 2 回 2 日間反復経口投与（前投与）し、3 日目の朝にビガバトリン及びクロナゼパム（0.5 mg）が互いの薬物動態に及ぼす影響を検討した（4 期クロスオーバー試験）[Module 5.3.3.4-2]。

クロナゼパム併用及び非併用でのビガバトリンの薬物動態パラメータ、及びビガバトリン併用及び非併用でのクロナゼパムの薬物動態パラメータを表 16 に示す。ビガバトリンの T_{max} はクロナゼパム併用により差は見られなかったが、クロナゼパムの T_{max} は有意に短縮した（-約 45%）。 ビガバトリンの C_{max} 及び AUC_{0-48} について、クロナゼパム併用時の非併用に対する幾何平均の比及びその 90%信頼区間は、C_{max} で 0.911（0.825 - 1.01）、AUC_{0-48} で 1.02（0.977 - 1.07）であったことから（表 17）、クロナゼパム併用時のビガバトリンの薬物動態への影響は低いと考えられた。

クロナゼパムの C_{max} 及び AUC_{0-48} について、ビガバトリン併用時の非併用に対する幾何平均の比及びその 90%信頼区間は、C_{max} で 1.26（1.12 - 1.42）、AUC_{0-48} で 1.37（1.03 - 1.82）であった（表 18）。ビガバトリン併用によりクロナゼパムの C_{max} 及び AUC_{0-48} は高い傾向を示したものの、クロナゼパムの代表的な副作用である眠気や疲労感の発現例数はクロナゼパム単独群及びビガバトリン併用群で同数（n=4）であったこと、各種精神運動機能検査において両群で明らかな差が認められなかったことなども考慮し、この影響の臨床的意義は低いと考えられた。

なお、クロナゼパムの評価について、クロナゼパム単独及びビガバトリン併用時の C_{max} が、それぞれ 2.84 及び 3.70 ng/mL であったのに対し、血漿中クロナゼパムの測定法の定量下限は 1.89 ng/mL（6.0 nmol/L）であった。このため、クロナゼパムの血漿中濃度は C_{max} 付近しか測定できていなかったと考えられ、AUC_{0-48} の評価は正確でない可能性が高いと考える。

本試験の概要は[Module 2.7.6.2.10]に示した。

表 16 - 外国人健康被験者におけるビガバトリン（錠剤）及びクロナゼパム併用投与時の血漿中薬物動態パラメータ（367 試験）

用量	N	PK パラメータ 平均値（標準偏差）				
		C_{max}* (µg/mL)**	AUC_{0-12}* (µg.h/mL)	AUC_{0-48}* (µg.h/mL)**	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
ビガバトリン（1.5 g BID, D3, ラセミ体として測定）						
ビガバトリン（単独）	12	49.13 (9.95)	186.89 (25.35)	232.96 (31.81)	1.1 (0.29)	7.7 (0.78)
ビガバトリン（クロナゼパム併用）	12	44.60 (7.94)	190.77 (19.31)	237.42 (26.13)	1.5 (0.67)	6.8 (0.60)
クロナゼパム（0.5 mg）						
クロナゼパム（単独）	12	2.84 (0.54)	NA	23.21 (15.62)	3.33 (1.92)	NA
クロナゼパム（ビガバトリン併用）	12	3.70 (1.35)	NA	34.91 (26.52)	1.87 (0.86)	NA

*分子量からの換算値
**クロナゼパム：ng/mL 及び ng.h/mL

表 17 - クロナゼパム併用投与時のビガバトリンの PK パラメータの比較

	幾何平均値の比（併用時／単独）	90%信頼区間
AUC_{0-48}	1.02	0.977 - 1.07
C_{max}	0.911	0.825 - 1.01

表 18 - ビガバトリン併用投与時のクロナゼパムの PK パラメータの比較

	幾何平均値の比（併用時／単独）	90%信頼区間
AUC_{0-48}	1.37	1.03 - 1.82
C_{max}	1.26	1.12 - 1.42

2.6.3　VGPR0260 試験（フェニトイン［3 週］）

外国人健康成人男性被験者 15 名にフェニトイン 1 回量 150～200 mg を 1 日 2 回反復経口投与（前投与）し、12 日目夜から 3 週間にわたってフェニトインに加えてビガバトリン（錠剤）1 回量 1～1.5 g を 1 日 2 回反復経口投与した。両薬剤併用投与期間中の血漿中ビガバトリン濃度のトラフ値及び併用前後の血漿中フェニトインの薬物動態について検討した。

その結果、ビガバトリン 3 週間併用後の血漿中フェニトイン濃度のトラフ値、C_{max} 及び AUC の平均値は、併用前に比べて約 17～23%程度低下する傾向を示したものの統計学的有意差は見られなかった。一方、血漿中ビガバトリン濃度のトラフ値がフェニトイン併用により影響を受けることはなかった[Module 5.3.3.4-3]。

2.6.4　316 試験（フェニトイン［4 週］）

フェニトイン治療下で 16 週間以上症状の安定している外国人てんかん患者 8 名（男性 6 名、女性 2 名）に、フェニトインとの併用でビガバトリン（錠剤）1 回量 1 g 又は 2 g を 1 日 2 回 4 週間以上反復投与した。その結果、ビガバトリン 4 週間併用後の血漿中フェニトイン濃度は、併用前に比べて約 23%低下した。ビガバトリンとの併用期間が 3 週間以内の場合に、血漿中フェニトイン濃度の変化は見られなかった[Module 5.3.3.4-4]。

2.6.5　369 試験（フェニトイン［6 週］）

4 週間以上症状の安定している外国人てんかん患者 13 名（男性 6 名、女性 7 名）を対象に、ビガバトリン 1 回量 0.5 g、1 g 又は 2 g を 1 日 2 回少なくとも 6 週間反復経口投与し、その前後（開始前及び投与最終週）におけるフェニトイン 100 mg（経口）及び ^{14}C-フェニトイン 0.21 mg（静脈内）単回投与時の薬物動態を比較した。その結果、血漿中フェニトインの薬物動態はビガバトリンの反復投与期間の前後でほぼ同様であった[Module 5.3.3.4-5]。

2.7　　患者における母集団薬物動態解析

2.7.1　71754-3-C-024 試験（成人難治性てんかん患者）

複雑部分発作を呈する外国人難治性てんかん患者 183 名を対象に、他の抗てんかん薬との併用でビガバトリン（錠剤）1 回量 1.5 g 又はプラセボを 1 日 2 回 12 週間（維持投与期）反復経口投与した臨床第Ⅲ相試験の一環として血漿中ビガバトリン濃度に関する NONMEM を用いた母集団薬物動態解析を実施した[Module 5.3.3.5-1]。

その結果、血漿中ビガバトリン濃度推移は 2-コンパートメントモデル（吸収相の採血点が少ないため静脈内投与を仮定）によって最もよく近似され、平均体重（75.8 kg）の患者における血漿中ビガバトリンの CL/F 及び $t_{1/2}$ は、それぞれ 7.8 L/hr 及び 8.4 時間であった。血漿中ビガバトリンの母集団薬物

動態解析による個体間変動は、定常状態における CL/F 及び Vd/F に対してそれぞれ 0.44 L/hr 及び 0.80 L であり、また、個体内変動は血漿中濃度に対して 29%であった。

NONMEM を用いた解析において、血漿中ビガバトリンの CL/F は体重増加に伴って増加すること、カルバマゼピン及びフェノバルビタールの併用により低下することが示された。それに対して、年齢、人種、性別、クレアチニンクリアランス（CLcr≥ 40 mL/min）、併用薬（フェニトイン、プリミドン、クロラゼプ酸、バルプロ酸）などの背景因子は、検討した集団ではビガバトリンの母集団薬物動態に影響しないことが示された（ただし、施設ごとの平均血漿中濃度が全体の平均値より高値を示した施設由来の値を除外して解析したところ、フェノバルビタールはモデル式に有意な影響を与える変数ではなかった）。

試験終了時の血漿中フェニトイン、バルプロ酸及びフェノバルビタール（プリミドン由来代謝物）濃度のトラフ値は、ベースラインに比べてそれぞれ 15.7%、9.9%及び 8.5%低下したが、抗てんかん作用の減弱は見られなかったことから、臨床的意義は低いと考えられた。本試験の概要は[Module 2.7.6.2.11]に示した。

2.7.2　71754-3-C-025 試験（成人難治性てんかん患者）

複雑部分発作を呈する外国人難治性てんかん患者 174 名を対象に、他の抗てんかん薬との併用でビガバトリン（錠剤）1 回量 0.5 g、1.5 g 又は 3 g あるいはプラセボを 1 日 2 回（1 日量として 1 g、3 g 又は 6 g）12 週間反復経口投与（維持投与期）した臨床第Ⅲ相試験の一環として母集団薬物動態解析を実施した[Module 5.3.3.5-2]。

その結果、血漿中ビガバトリン濃度推移は 2-コンパートメントモデル（吸収相の採血点が少ないため静脈内投与を仮定）によって最もよく近似され、NONMEM を用いた解析の結果、血漿中ビガバトリンの CL/F は、体重増加に伴って増加し、年齢増加に伴って低下することが示された。それに対して、人種、性別、医療機関、併用薬（カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、バルプロ酸）及びCLcrなどの背景因子は、ビガバトリンの母集団薬物動態に影響しないことが示された。すなわち、71754-3-C-024 試験 [Module 5.3.3.5-1]の結果と異なり、カルバマゼピン及びフェノバルビタールの併用によるビガバトリンのクリアランス低下は見られなかった。

また、試験終了時の血漿中フェニトイン濃度のトラフ値は、ベースラインに比べて 20.5%低下したが、抗てんかん作用の減弱は見られなかった。71754-3-C-024 試験 [Module 5.3.3.5-1]の PPK 解析で見られた、ビガバトリンの併用による血漿中フェノバルビタール（プリミドン由来）及びバルプロ酸濃度のトラフ値への影響は見られなかった。

なお、本試験の有効性解析の結果、発作発現頻度の低下率及び治療達成度に関して統計学的有意な用量反応性が認められ、3 g 群及び 6 g 群においてプラセボ群に対する統計学的有意差が認められた（有効性及び忍容性評価の結果、ビガバトリン 1 日 3 g が最適用量と考えられた）。しかしながら、血漿中ビガバトリン濃度のトラフ値と治療達成度の間には有意な相関関係が見られず、また、治療達成及び未達成のグループ間でトラフ値に差は見られなかった。本試験の概要は[Module 2.7.6.2.12]に示した。

2.8　薬力学試験

2.8.1　健康被験者における薬力学／薬物動態試験

2.8.1.1　OV-1033 試験（健康成人対象 Thorough QT 試験）

外国人健康被験者 60 名（男性 30 名、女性 30 名）を対象に、ビガバトリン（散剤）3 g 及び 6 g を単回経口投与したときの QT 間隔及び QTc に対する影響について検討した。試験デザインとして、モキシフロキサシン 400 mg（陽性対照）及びプラセボを対照薬として用いる 4 期クロスオーバー法が用いられた[Module 5.3.4.1-1]。

2.8.1.1.1　QTcF

モキシフロキサシン群においてベースライン調整及びプラセボ補正した QTcF（ΔΔQTcF）の片側 95%CI 下限が、投与後 2 時間及び 3 時間に基準の 5 msec（それぞれ 7.88 msec 及び 5.32 msec）を超えたことから、本試験の分析感度が確認された（表 19 ）。

ビガバトリン群におけるプラセボ群との ΔQTcF（ベースラインからの変化量）の差（ΔΔQTcF）の片側 95%CI 上限は、ビガバトリン 3 g 群で 3.0 msec（投与後 6 時間）、ビガバトリン 6 g 群で 3.3 msec（投与後 12 時間）であり、ビガバトリンは臨床用量の 2 倍量に相当する 6 g までの用量において QT 延長作用を示さないことが確認された（表 20 ）。

表 19 - モキシフロキサシン群及びプラセボ群におけるベースラインからの QTcF の平均変化量（ΔQTcF, msec）、プラセボとの差（ΔΔQTcF）及びその片側 95% CI 下限（OV-1033 試験）

Hours Postdose	Moxifloxacin 400 mg (N=59)	Placebo (N=59)	Difference	95% Lower Bound
0.25	1.68	3.97	-2.29	-4.73
0.5	2.85	-0.73	3.58	1.14
0.75	0.82	-3.70	4.52	2.09
1	2.49	-4.62	7.11	4.68
2	8.11	-2.20	10.31	7.88
3	9.20	1.45	7.75	5.32
4	7.92	1.23	6.69	4.25
6	1.32	-4.00	5.32	2.88
8	-0.19	-6.19	6.00	3.56
12	3.58	-1.32	4.90	2.46
16	11.35	6.98	4.37	1.93
22	8.38	6.18	2.20	-0.25

表 20 - ビガバトリン群及びプラセボ群におけるベースラインからの QTcF の変化量（ΔQTcF, msec）、プラセボとの差（ΔΔQTcF）及びその片側 95% CI 上限（OV-1033 試験）

	LS Means			Vigabatrin 3.0 g - Placebo		Vigabatrin 6.0 g - Placebo	
Hours Postdose	Placebo (N=59)	Vigabatrin 3.0 g (N=59)	Vigabatrin 6.0 g (N=60)	Difference	95% Upper Bound	Difference	95% Upper Bound
0.25	3.90	0.87	1.92	-3.04	-0.75	-1.98	0.30
0.5	-0.79	-3.07	-2.46	-2.28	-0.00	-1.67	0.61
0.75	-3.76	-5.91	-6.14	-2.15	0.13	-2.38	-0.10
1	-4.69	-5.65	-6.61	-0.96	1.33	-1.92	0.37
2	-2.27	-4.96	-4.71	-2.69	-0.41	-2.44	-0.17
3	1.38	-1.66	-2.11	-3.04	-0.76	-3.49	-1.22
4	1.16	0.24	0.02	-0.92	1.37	-1.13	1.16
6	-4.07	-3.38	-5.52	0.69	2.98	-1.46	0.83
8	-6.26	-7.17	-6.70	-0.92	1.37	-0.44	1.85
12	-1.39	-1.90	-0.40	-0.51	1.78	0.99	3.28
16	6.92	5.10	6.69	-1.82	0.46	-0.23	2.05
22	6.11	6.40	4.47	0.29	2.57	-1.65	0.65

2.8.1.1.2 QTcB 及び QTcI

副次評価項目の ΔΔQTcB（ベースライン調整及びプラセボ補正）の片側 95%信頼区間上限について、ビガバトリン 3 g 群では投与後 6 時間に最大（6.4 msec）となり、ビガバトリン 6 g 群では投与後 12 時間に最大（6.3 msec）となった。

また、ΔΔQTcI（ベースライン調整及びプラセボ補正）の片側 95%信頼区間上限について、ビガバトリン 3 g 群では投与後 6 時間に最大（3.7 msec）となり、ビガバトリン 6 g 群では投与後 12 時間に最大（4.3 msec）となった。

これらのパラメータについてもビガバトリンの影響はみられなかった。

2.8.1.1.3 カテゴリー値の分析

QTcF、QTcB 及び QTcI について、450 msec、480 msec、500 msec を超える値を示した被験者の割合をに示す（表 21）。いずれのパラメータについてもプラセボ群とビガバトリン群との間で被験者の割合は同程度であった。

表 21 - QTcF、QTcB、QTcI 間隔に関する異常値の投与群ごとのカテゴリー値の分析（OV-1033 試験）

Category	Placebo (N=59)	Vigabatrin 3.0 g (N=59)	Vigabatrin 6.0 g (N=60)
QTcF (msec)			
>450	1 (1.7%)	2 (3.4%)	1 (1.7%)
>480	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
>500	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
QTcB (msec)			
>450	7 (11.9%)	6 (10.2%)	6 (10.0%)
>480	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
>500	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
QTcI (msec)			
>450	3 (5.1%)	3 (5.1%)	6 (10.0%)
>480	0 (0.0%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)
>500	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

日本人乳幼児点頭てんかん患者を対象とした第 3 相試験（EFC12369 試験[Module 5.3.5.2-1]）において最高用量の 75 mg/kg/回（1 日量として 150 mg/kg）が投与された患者（4 名）におけるラセミ体の C_{max} は 79.56～131.80 µg/mL であり、本試験において QT/QTc 延長作用を示さなかった最高用量 6 g の平均最高血漿中濃度（196 µg/mL）より低い値であった。また、非臨床 in vitro 試験及びイヌの静脈内又は経口投与試験において hERG 電流及び心電図に影響が見られなかった濃度（229～1032 µg/mL）より低い値であり、新たな Thorough QT 試験を実施しなくとも本試験の成績を日本人乳幼児のリスク評価に用いることは妥当と考えられた。

2.8.2 患者における薬力学／薬物動態試験

2.8.2.1 097-319 試験（難治性てんかん患者）

複雑部分発作を呈する外国人難治性てんかん患者 11 名に、ビガバトリン（散剤）50 mg/kg を単回経口投与し、全血中ビガバトリン濃度、脳脊髄液（CSF）中ビガバトリン濃度及び総 GABA 濃度（GABA-T 活性の代替指標）の推移について検討した。

その結果、全血中ビガバトリン濃度は投与約 1 時間後に最高値（68.3 µg/mL）に到達し、$t_{1/2}$ 4.5 時間程度で速やかに消失した。CSF 中ビガバトリン濃度は投与約 6 時間後に最高値（1.50 µg/mL）に到達し、投与 72 時間後には定量下限値を下回った。CSF 中総 GABA 濃度は、投与 24 時間後及び 72 時間後に最高値（ベースラインに対して 125～234%）に到達し、投与後 120 時間にわたって上昇が持続した[Module 5.3.4.2-1]。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 健康被験者における薬物動態

外国人及び日本人健康被験者におけるビガバトリン単回及び反復投与時の薬物動態パラメータを、それぞれ表 22 及び表 23 に示す。

表 22 - 外国人及び日本人健康被験者におけるビガバトリン単回投与時の薬物動態パラメータ

	用量	N	PK パラメータ（ラセミ体） 平均値（標準偏差又は CV%）						
			C_{max} (µg/mL)	AUC_{inf} (µg.h/mL)	CL/F (L/h)	Vd/F (L)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	Ae (%)
外国人 71754-1-C-014	1.0 g	24	36.8 (25%)	146.0 (14%)	7.0 (1.0)	NA	0.9 (33%)	7.0 (10%)	71.4 (16%)
	2.0 g	23	76.8 (26%)	292.0 (16%)	7.0 (1.1)	NA	0.9 (33%)	6.4 (11%)	75.9 (12%)
	4.0 g	23	148.8 (26%)	588.0 (14%)	6.9 (0.9)	NA	1.1 (45%)	6.8 (13%)	81.0[a] (17%)
日本人 JGVG-CL-101	1.0 g	6	35.6 (27.0%)	150.0 (28.6%)	7.120 (27.5%)	67.8 (43.0%)	0.75 (51.6%)	7.6 (68.2%)	55 (32.6%)
	2.0 g	6	66.7 (21.4%)	270.2 (20.9%)	7.708 (23.4%)	77.6 (28.2%)	1.0 (46.6%)	7.0 (19.4%)	46 (16.0%)
	4.0 g	6	147.3 (18.1%)	627.3 (16.1%)	6.522 (16.7%)	49.5 (16.9%)	1.2 (42.1%)	5.3 (12.9%)	72 (29.9%)

a N=22

表 23 - 外国人及び日本人健康被験者におけるビガバトリン反復投与時の薬物動態パラメータ

	用量	N	PK パラメータ（ラセミ体） 平均値（標準偏差又は CV%）						
			C_{max} (µgmL)	AUC_{0-12} (µg.h/mL)	CL/F (L/h)	Vd/F (L)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	Ae (%)
外国人 71754-1-C-015	2.0 g BID (D1)*	24	71.32	231.12	NA	NA	1.02 (0.31)	NA	NA
	2.0 g BID (D5)*	24	74.76	284.68	NA	NA	1.02 (0.40)	7.42 (0.85)	69.64 (8.84)
			C_{max} (µg/mL)	AUC_{0-24} (µg.h/mL)	CL/F (L/h)	Vd/F (L)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	Ae (%)
日本人 JGVG-CL-101	2.0 g QD (D1)	6	42.6 (12.0%)	255 (13.8%)	NA	NA	1.7 (54.3%)	5.6 (13.4%)	44 (25.5)
	2.0 g QD (D5)	6	42.5 (18.9%)	291 (16.0%)	6.663 (21.2%)	54.0 (17.4%)	1.7 (70.1%)	6.0 (37.3%)	47 (23.4)

* C_{max} 及び AUC_{0-12} は換算値として表記

3.1.1 吸収

外国人健康被験者にビガバトリン 0.5～4.0 g を単回経口投与又は 1 回量 0.5 g 及び 2.0 g を 1 日 2 回 5 日間反復経口投与したときの T_{max} は用量及び用法にかかわらず約 1 時間であった（71754-1-C-014 試験 [Module 5.3.3.1-1]、71754-1-C-015 試験[Module 5.3.3.1-4]）。乳幼児及び小児患者における T_{max} は約 1～3 時間であった（097-332.5 試験 [Module 5.3.3.3-1]）。外国人健康被験者に ^{14}C ビガバトリン 1.5 g を単回経口投与したとき、投与後 72 時間以内に尿中に排泄された総放射能は投与量の 95.4%相当量であった（71754-1-C-027 試験 [Module 5.3.3.1-3]）。ビガバトリンは、経口投与後ほぼ全量が速やかに吸収されることが示された。

外国人健康被験者にビガバトリン 1 回量 0.5 g 及び 2.0 g を 1 日 2 回 5 日間反復経口投与したとき、R 体（不活性体）の血漿中濃度は S 体（活性体）に比べて約 1.25 倍高い値で推移したことから、S 体の吸収は R 体に比べ若干低いか、又は両者の分布に若干差がある可能性が考えられた（71754-1-C-015 試験[Module 5.3.3.1-4]）。一方、外国人健康被験者にビガバトリン S 体 0.75 g 投与時の S 体の血漿中濃度推移は、ラセミ体 1.5 g を投与したときとほぼすべての測定時点で重なっていたこと、また、S 体投与時に R 体は検出されなかったことから、薬理活性を有する S 体が不活性の R 体に生体内で光学変換される可能性は低いものと推定された（71754-1-8 試験 [Module 5.3.3.1-2]）。S 体の血漿中濃度が R 体に比べて低い傾向は、乳幼児（5 カ月～2 歳）又は小児（4 歳～14 歳）てんかん患者においても同様に認められている（097-332.5 試験 [Module 5.3.3.3-1]、EFC12369 試験[Module 5.3.5.2-1]）。

3.1.2 分布

In vitro 試験において、ビガバトリンは P-gp の基質ではなく、阻害作用も有さないことが示された（2.2.1 項参照、Crowe ら(1)及び Weiss ら(4)）。

また、in vitro において、ビガバトリンはヒト血清又は血漿タンパクに対してほとんど結合しないことが示された（2.2.2項参照、S-[redacted]-0003-D 試験 [Module 5.3.2.1-1]）。

外国人健康被験者におけるビガバトリンラセミ体の分布容積は、概ね体重 1 kg 当たり 1 L であった（71754-1-C-027 試験 [Module 5.3.3.1-3]）。赤血球中及び血漿中 ^{14}C-ビガバトリン濃度比が投与後早期に 0.3～0.8 に上昇したことから、血漿中及び赤血球中のビガバトリンは速やかに平衡に達することが示唆された（71754-1-C-027 試験 [Module 5.3.3.1-3]）。

外国人難治性てんかん患者にビガバトリン 50 mg/kg を単回経口投与したとき、CSF 中ビガバトリン濃度は投与約 6 時間後に最高値（1.50 µg/mL）に到達し、投与 72 時間後には定量下限値を下回った（097-319 試験 [Module 5.3.4.2-1]）。外国人てんかん患者にビガバトリン 1.0～4.5 g（1 日量）を反復経口投与したとき、CSF 中ビガバトリン濃度のトラフ値はほぼ用量に比例して増加した（84-L-41-ST 試験 [Module 5.3.3.2-2]）。

3.1.3 代謝

3.1.3.1 In vitro データ

ビガバトリンは in vivo においてほとんど代謝を受けないと考えられることから（2.3.3項参照）、ヒト試料を用いた in vitro 代謝試験は実施しなかった。ビガバトリンは臨床で想定される濃度範囲では CYP 酵素系に対する阻害・誘導作用を有さないと考えられるが、高濃度において CYP2C9 及び 2C19 を誘導する可能性がある（2.2.3項参照、Mesdjian(5)、[redacted] 試験[Module 5.3.2.2-1]及び[redacted] 試験[Module 5.3.2.2-2]）。

3.1.3.2 In vivo データ

外国人健康被験者にビガバトリンを単回経口投与したとき、投与量の 82%に相当する未変化体、投与量の 1.23%に相当するビガバトリンラクタム（化学的分解産物）及び投与量の 3.19%に相当する未同定代謝物の尿中への排泄が確認されたが、これらの分解物又は代謝物は血漿中では検出されなかった（71754-1-C-027 試験 [Module 5.3.3.1-3]）。

3.1.4 排泄

外国人健康被験者に ^{14}C ビガバトリン 1.5 g を単回経口投与したとき、投与後 72 時間以内に尿中に排泄された総放射能は投与量の 95.4%相当量であり、投与量の 82%相当量は未変化体であったことから、ビガバトリンは、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ことが示された（71754-1-C-027 試験 [Module 5.3.3.1-3]）。

外国人健康被験者にビガバトリン 0.5～4.0 g を単回経口投与又は 1 回量 0.5 g 及び 2.0 g を 1 日 2 回 5 日間反復経口投与したときの $t_{1/2}$ は用量及び用法にかかわらず 6～8 時間であったが、単回投与時のビガバトリンの尿中排泄率は用量増加に伴ってわずかに上昇する傾向が見られた（71754-1-C-014 試験 [Module 5.3.3.1-1]、71754-1-C-015 試験[Module 5.3.3.1-4]）。てんかん患者におけるビガバトリンの尿中排泄率は、健康被験者とほぼ同様の値を示した（71754-2-C-018 試験 [Module 5.3.3.2-1]）。

ラセミ体投与時の S 体及び R 体の CL_R は、エナンチオマー及び用量にかかわらずほぼ一定の値を示した（71754-1-8 試験 [Module 5.3.3.1-2]）。

外国人乳幼児及び小児患者に 50 mg/kg を単回経口投与したときの $t_{1/2}$ は、それぞれ 5.65 時間及び 5.47 時間であり（097-332.5 試験 [Module 5.3.3.3-1]）、成人被験者に比べて消失が若干速い傾向が見られた。

3.1.5 定常状態－蓄積

外国人健康被験者にビガバトリン 0.5 及び 2.0 g を 1 日 2 回 5 日間反復経口投与したとき、及び日本人健康男性被験者にビガバトリン 2 g を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したとき、第 1 日目及び第 5 日目（定常状態）の曝露量に大きな差はなく（表 24）、ビガバトリン反復投与時の明らかな蓄積は認められなかった（71754-1-C-015 試験[Module 5.3.3.1-4]、JGVG-CL-101 試験 [Module 5.3.3.3-4]）。血漿中ビガバトリン濃度は第 2 日目に定常状態に到達した（71754-1-C-015 試験[Module 5.3.3.1-4]）。

表 24 - 外国人及び日本人健康被験者におけるビガバトリンの蓄積

	用量	N	AUC (µg.h/mL)	Day 1	Day 5	蓄積比（D5/D1）
外国人 71754-1-C-015	2.0 g bid	24	AUC_{0-12}	231.12	284.68	1.23
日本人 JGVG-CL-101	2.0 g qd	6	AUC_{0-24}	255	291	1.14

3.1.6 用量比例性

外国人健康被験者にビガバトリン 0.5～4.0 g を単回経口投与したとき、0.5 g の用量で基準化した血漿中ビガバトリン（ラセミ体）の AUC は 73.0～73.5 µg.h/mL、C_{max} は 18.0～19.2 µg/mL であり、用量比 8 倍の範囲内でいずれもほぼ同様の値を示したことから、ビガバトリン単回投与時の薬物動態について用量比例性が確認された（71754-1-C-014 試験 [Module 5.3.3.1-1]）。日本人健康被験者にビガバトリン 1～4 g を単回経口投与した試験においても薬物動態の用量比例性が確認された（JGVG-CL-101 試験 [Module 5.3.3.3-4]）。

外国人健康成人男性被験者にビガバトリン 1 回量 0.5 g 及び 2.0 g を 1 日 2 回 5 日間反復経口投与したとき、0.5 g の用量で基準化した定常状態における血漿中ビガバトリン（ラセミ体）の平均 AUC_{0-12} はそれぞれ 70.96 及び 71.17 µg.h/mL、平均 C_{max} はそれぞれ 18.16 及び 18.69 µg/mL であり、ほぼ同様の値を示したことから、ビガバトリン反復投与時の薬物動態について用量比例性が確認された（71754-1-C-015 試験[Module 5.3.3.1-4]）。

外国人てんかん患者にビガバトリン 1、2 及び 4.5 g（いずれも 1 日量）を 188 週間反復投与したとき、CSF 中ビガバトリン濃度のトラフ値は、それぞれ 0.18、0.61 及び 1.49 µg/mL であり、ほぼ用量に比例して増加することが示された（84-L-41-ST 試験 [Module 5.3.3.2-2]）。

3.2 薬物動態の変動要因

ビガバトリン投与時の薬物動態の個体内変動及び個体間変動について、複雑部分発作を呈する難治性てんかん患者における母集団薬物動態解析を行った結果、個体間変動は定常状態における CL/F 及び Vd/F に対してそれぞれ 0.44 L/hr 及び 0.80 L であり、また、個体内変動は血漿中濃度に対して 29%であった（71754-3-C-024 試験 [Module 5.3.3.5-1]）。

3.2.1 内因性要因

3.2.1.1 年齢

高齢者

65 歳以上の外国人健康高齢被験者にビガバトリン 1.0 g を単回経口投与したとき、ビガバトリンの C_{max} は 35.67 µg/mL、AUC は 167.08 µg.h/mL、T_{max} は 0.75 時間、$t_{1/2}$ は 7.49 時間であった（71754-1-C-023 試験 [Module 5.3.3.3-2]）。19～49 歳の若年健康被験者にビガバトリン 1.0 g を単回経口投与したとき、C_{max} は 36.8 µg/mL、AUC は 146.0 µg.h/mL、T_{max} は 0.9 時間、$t_{1/2}$ は 7.0 時間であったことから（71754-1-C-014 試験 [Module 5.3.3.1-1]）、若年者と高齢者の間でビガバトリンの薬物動態に明らかな差は見られなかったが、高齢被験者の AUC は若年被験者に比べて若干大きい傾向が見られた（表 25）。高齢被験者の腎クリアランス（CL_R、0.77 mL/min/kg）が、若年被験者（1.21 mL/min/kg）に比べて 36%低下しており、この差は一般的な加齢に伴うクレアチニンクリアランスの低下率（約 1%／年）にほぼ一致すると考えられた。ビガバトリンの全身クリアランスが年齢増加に伴って低下するとの所見は、患者を対象とした母集団薬物動態解析においても認められている（71754-3-C-025 試験 [Module 5.3.3.5-2]）。

表 25 - 若年及び高齢被験者における薬物動態パラメータの比較

用量 1.0 g	N	PK パラメータ（ラセミ体） 平均値（CV%又は SD）					
		C_{max} (µgmL)	AUC_{inf} (µg.h/mL)	CL_R (mL/min)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	Ae (%)
若年被験者 71754-1-C-014	24	36.8 (25%)	146.0 (14%)	1.21 (±0.25)	0.9 (33%)	7.0 (10%)	71.4 (16%)
高齢被験者 71754-1-C-023	12	35.67 (±5.65)	167.08 (±31.22)	0.77 (±1.21)	0.75[a] (0.52 - 1.00)	7.49 (±0.73)	55.5 (±12.3)

a 中央値（最小値－最大値）

乳幼児及び小児

外国人乳幼児（5 カ月～2 歳）及び小児（4～14 歳）難治性てんかん患者にビガバトリン 50 mg/kg を単回経口投与したときの S 体（活性体）の T_{max} は、乳幼児で 2.85 時間、小児で 1.36 時間であり、$t_{1/2}$ は乳幼児で 5.65 時間及び小児で 5.47 時間であった（097-332.5 試験 [Module 5.3.3.3-1]）。

なお、乳幼児及び小児患者におけるビガバトリン S 体の薬物動態は、成人被験者（腎機能障害患者対象 71754-2-C-016 試験 [Module 5.3.3.3-5]に正常腎機能者として組み入れ）との比較において、吸収は若干遅く、消失は若干速く、CL/F（乳幼児：0.591 L/h/kg、小児：0.446 L/h/kg）及び Vd/F（乳幼児：4.63 L/kg、小児：3.48 L/kg）は大きい傾向が示された。

3.2.1.2 性別

患者を対象とした母集団薬物動態解析において、性別はビガバトリンの薬物動態パラメータに影響を与える要因ではないことが示された（71754-3-C-024 試験 [Module 5.3.3.5-1]、71754-3-C-025 試験 [Module 5.3.3.5-2]）。

3.2.1.3 人種

日本人健康被験者にビガバトリン 1 g、2 g 及び 4 g を単回経口投与したときの血漿中ビガバトリンラセミ体の薬物動態パラメータ（JGVG-CL-101 試験 [Module 5.3.3.3-4]）を、外国人健康被験者（71754-1-C-014 試験 [Module 5.3.3.1-1]）と比較した。

日本人健康被験者における C_{max}、AUC、T_{max}、$t_{1/2}$ などの薬物動態パラメータについて、外国人健康被験者と大きな違いは認められなかった（表 26）。しかしながら、ビガバトリンの尿中排泄率（日本人：46～72%、外国人：67.2～81.0%）には若干差が見られ、日本人においてやや低値を示した（表 26）。

表 26 - 外国人及び日本人被験者における薬物動態パラメータの比較

	用量	N	PK パラメータ（ラセミ体） 平均値（標準偏差又は CV%）						
			C_{max} (µgmL)	AUC_{inf} (µg.h/mL)	CL/F (L/h)	Vd/F (L)	T_{max} (h)	$t_{1/2\beta}$ (h)	Ae (%)
外国人 71754-1-C-014	0.5 g	24	18.0 (26%)	73.2 (17%)	7.0 (1.1)	NA	0.8 (38%)	7.5 (31%)	67.2 (19%)
	1.0 g	24	36.8 (25%)	146.0 (14%)	7.0 (1.0)	NA	0.9 (33%)	7.0 (10%)	71.4 (16%)
	2.0 g	23	76.8 (26%)	292.0 (16%)	7.0 (1.1)	NA	0.9 (33%)	6.4 (11%)	75.9 (12%)
	4.0 g	23	148.8 (26%)	588.0 (14%)	6.9 (0.9)	NA	1.1 (45%)	6.8 (13%)	81.0[a] (17%)
日本人 JGVG-CL-101	1.0 g	6	35.6 (27.0%)	150.0 (28.6%)	7.120 (27.5%)	67.8 (43.0%)	0.75 (51.6%)	7.6 (68.2%)	55 (32.6%)
	2.0 g	6	66.7 (21.4%)	270.2 (20.9%)	7.708 (23.4%)	77.6 (28.2%)	1.0 (46.6%)	7.0 (19.4%)	46 (16.0%)
	4.0 g	6	147.3 (18.1%)	627.3 (16.1%)	6.522 (16.7%)	49.5 (16.9%)	1.2 (42.1%)	5.3 (12.9%)	72 (29.9%)

a N=22

日本人乳幼児点頭てんかん患者（EFC12369 試験 [Module 5.3.5.2-1]）と外国人乳幼児難治性てんかん患者（097-332.5 試験[Module 5.3.3.3-1]）の薬物動態を比較した（表 27 ）。

ビガバトリン反復投与時のトラフ値は R 体に比べ S 体の方が高く、反対に C_{max}（又はそれに準ずる C_{1hour}）は S 体に比べ R 体の方が高い結果は両集団で一貫していた。日本人乳幼児における 14 日間反復投与時の C_{max}（S 体及び R 体）は外国人乳幼児における 5 日間反復投与時の C_{max}（S 体及び R 体）と同程度の値を示した。また、トラフ値に関し S 体及び R 体ともに日本人及び外国人乳幼児の間にほとんど差はなかった。

表 27 - 外国人及び日本人乳幼児患者における反復投与時の薬物動態パラメータの比較

	Day	N	平均値（標準偏差）	
			C_{trough}* (µg/mL)	C_{max}** (µg/mL)
S 体として測定				
外国人乳幼児	D3 / D5	5	2.7 / 2.1	22.0 (9.6)
日本人乳幼児	D14	9	3.21 (0.99)	25.73 (7.24)
R 体として測定				
外国人乳幼児	D3 / D5	5	2.6 / 1.5	32.4 (14.2)
日本人乳幼児	D14	9	2.07 (0.77)	35.11 (8.31)

外国人：50 mg/kg/回、日本人： 50 mg/kg/回の用量で基準化

* C_{trough} は D3 及び D5 の平均値

** 外国人乳幼児の C_{max} は D1～D5 の最高値

3.2.1.4 体重

複雑部分発作を呈する外国人難治性てんかん患者を対象とする母集団薬物動態解析の結果、血漿中ビガバトリンの CL/F が体重増加に伴って増加することが示された（71754-3-C-024 試験 [Module 5.3.3.5-1]、71754-3-C-025 試験 [Module 5.3.3.5-2]）。

3.2.1.5 遺伝子多型

ビガバトリンの薬物動態及び薬力学について、遺伝子多型に関する報告はない。

3.2.1.6 腎機能

外国人腎機能障害患者（軽度～中等度：CLcr 40～79 mL/min、中等度～重度：CLcr 10～39 mL/min）及び腎機能正常被験者（CLcr 80 mL/min 以上）にビガバトリン 0.75 g を単回経口投与したときのラセミ体、S 体及び R 体の血漿中薬物動態について検討した（71754-2-C-016 試験 [Module 5.3.3.3-5]）。

その結果、腎機能障害の程度に伴って、AUC の増加及び $t_{1/2}$ の延長が認められたが、C_{max} 及び T_{max} への影響はわずかであった（表 12）。

米国の添付文書に掲載されている軽度（>50～80 mL/min）、中等度（>30～50 mL/min）及び重度（>10～30 mL/min）別に集計した場合の薬物動態パラメータを表 28 に、成人腎機能患者における障害の程度による薬物動態パラメータの推定変化率及び用量調節（減量）の目安を表 29に参考として要約する。腎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。

表 28 - 外国人腎機能障害患者におけるビガバトリン（液剤）0.75 g 単回経口投与時の薬物動態パラメータ（71754-2-C-016 試験）

用量 0.75 g	PK パラメータ[a]				
	C_{max} (µg /mL)	AUC_{inf} (µg.h/mL)	CL/F (L/h)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
ラセミ体として測定					
正常（n=9）	30.1 (2.73)	150 (19.9)	5.1 (0.72)	0.75 (0.33 - 1.00)	8.1 (1.2)
軽度（n=5）	28.7 (5.01)	195 (29.8)	3.9 (0.64)	0.75 (0.50 - 1.00)	12.5 (1.2)
中等度（n=6）	30.9 (6.18)	309 (107)	2.7 (0.95)	0.75 (0.33 - 1.00)	15.0 (3.1)
重度（n=4）	35.5 (9.53)	692 (90.6)	1.1 (0.14)	0.63 (0.33 - 1.00)	30.7 (4.0)
S 体として測定					
正常（n=9）	10.0 (2.71)	60.3 (15.8)	6.6 (1.8)	0.50 (0.33 - 1.00)	7.7 (1.6)
軽度（n=5）	9.28 (0.92)	79.9 (9.95)	4.8 (0.7)	0.75 (0.33 - 1.00)	9.6 (1.1)
中等度（n=6）	11.9 (2.92)	113 (31.2)	3.5 (0.9)	0.63 (0.33 - 1.00)	11.7 (2.2)
重度（n=4）	13.2 (3.24)	162 (16.9)	2.3 (0.2)	0.63 (0.50 - 1.00)	16.0 (2.8)
R 体として測定					
正常（n=9）	19.8 (4.42)	78.6 (20.4)	5.0 (1.2)	0.50 (0.50 - 1.00)	8.3 (1.7)
軽度（n=5）	19.7 (2.54)	122 (20.2)	3.2 (0.6)	0.75 (0.50 - 0.75)	11.2 (2.6)
中等度（n=6）	23.6 (4.45)	207 (45.3)	1.9 (0.4)	0.75 (0.33 - 1.00)	16.0 (0.8)
重度（n=4）	23.6 (4.20)	488 (107)	0.8 (0.2)	0.63 (0.50 - 1.00)	30.6 (9.3)

CLcr：正常 >80 mL/min、軽度 >50～80 mL/min、中等度 >30～50 mL/min、重度 >10～30 mL/min

a T_{max}：中央値（最小 - 最大）、その他のパラメータ：平均値（標準偏差）

表 29 - 腎機能障害の程度による薬物動態パラメータの推定変化率と用量調節の目安

障害の程度	CLcr（mL/min）	AUC 推定増加率（対正常）	半減期 推定延長率（対正常）	用量調節の目安
軽度	>50～80	+30%	+55%	25%減量
中等度	>30～50	+200%	+200%	50%減量
重度	>10～30	+450%	+350%	75%減量

CLcr= [140-age (years)]×weight (kg)/72×serum creatinine (mg/dL) (×*0.85 for female patients*)

3.2.1.7 肝機能

肝機能障害患者を対象としたビガバトリンの薬物動態試験は実施されていない。ビガバトリンは血漿タンパクにほとんど結合しないことから、肝機能障害に伴うアルブミン生成低下による遊離型薬物濃度の変動は受けにくいと考えられ、本薬の多くは未変化体として腎から排泄されること（71754-1-C-027 試験 [Module 5.3.3.1-3]）と考え合わせると、肝機能障害のビガバトリンの薬物動態に対する影響は小さいものと推定される。

3.2.2 外因性要因

3.2.2.1 ビガバトリンと他の薬剤との相互作用

2.2項に記載したとおり、ビガバトリンはヒト血清又は血漿タンパクにほとんど結合せず、臨床で想定される濃度範囲では CYP 酵素系に対する阻害・誘導作用を有さないと考えられるが、高濃度において CYP2C9 及び 2C19 を誘導する可能性がある。また、ビガバトリンは P-gp の基質ではなく、阻害作用も有しない。さらに、Benedetti (6)は、ヒトでの薬物相互作用についての臨床試験報告を基に CYP 酵素に対する抗てんかん薬の影響を調査及び考察し、ビガバトリンについては CYP への有意な影響はないと考えられる旨を報告している。

一般的に、ビガバトリンを単剤で用いることは少なく、多くの場合、他の抗てんかん薬と併用される。そのため、健康被験者を対象にクロナゼパム及びフェニトインとの薬物相互作用試験が実施された。また、患者対象臨床第Ⅲ相試験における母集団薬物動態解析を通して、その他の抗てんかん薬（カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、バルプロ酸、クロラゼプ酸など）との薬物相互作用についても検討が行われた。

抗てんかん薬以外では、エタノール及び経口避妊薬との薬物相互作用について検討が行われている。

3.2.2.1.1 クロナゼパム

367 試験[Module 5.3.3.4-2]において、定常状態におけるビガバトリン（ラセミ体）の C_{max} 及び $t_{1/2}$ について、クロナゼパムの併用によりそれぞれ若干低下及び短縮する傾向が見られたが、AUC_{0-12} 及び T_{max} に差は見られなかったため、この影響の臨床的意義は低いと考えられた。一方、ビガバトリンの併用によりクロナゼパムの C_{max} 及び T_{max} は有意に上昇（+30%）及び短縮（-45%）し、AUC も高

い傾向を示したものの、クロナゼパムの代表的な副作用である眠気や疲労感の発現例数はクロナゼパム単独群及びビガバトリン併用群で同数であったこと、各種精神運動機能検査において両群で明らかな差が認められなかったことも考慮し、この影響の臨床的意義は低いと考えられた。

3.2.2.1.2 フェニトイン

5つの臨床試験（臨床薬理試験3試験、海外臨床第Ⅲ相試験2試験での母集団薬物動態解析）が行われ、ビガバトリンがフェニトインの薬物動態に影響を及ぼす可能性が示されている。

- VGPR0260試験 [Module 5.3.3.4-3]では、外国人健康被験者において、ビガバトリン（1～1.5 g、BID）3週間併用後の血漿中フェニトイン濃度のトラフ値、C_{max}及びAUCの平均値は、併用前に比べて約17～23%程度低下する傾向を示したものの統計学的有意差は見られなかった。一方、血漿中ビガバトリン濃度のトラフ値がフェニトイン併用により影響を受けることはなかった。

- 316試験 [Module 5.3.3.4-4]では、外国人てんかん患者において、ビガバトリン（1～2 g、BID）4週間併用後の血漿中フェニトインのトラフ濃度は、併用前に比べて約23%低下した。

- 369試験 [Module 5.3.3.4-5]では、外国人てんかん患者において、ビガバトリン（0.5～2 g、BID）6週間反復投与前後（開始前及び投与最終週）の比較においてフェニトイン100 mg（経口）及び^{14}C-フェニトイン0.21 mg（静脈内）単回投与時の血漿中フェニトインの薬物動態はほぼ同様であった。

- 71754-3-C-024試験 [Module 5.3.3.5-1]では、外国人難治性てんかん患者における母集団薬物動態解析の結果、フェニトインはビガバトリンの母集団薬物動態に対する影響因子ではないことが示された。一方、ビガバトリン（1.5 g、BID）12週間反復投与前後の比較において血漿中フェニトイン濃度はベースラインに比べて15.7%低下した（抗てんかん作用の減弱は見られなかった）。

- 71754-3-C-025試験 [Module 5.3.3.5-2]では、外国人難治性てんかん患者における母集団薬物動態解析の結果、フェニトインはビガバトリンの母集団薬物動態に対する影響因子ではないことが示された。一方、ビガバトリン（0.5～3 g、BID）12週間反復投与前後の比較において血漿中フェニトイン濃度はベースラインに比べて20.5%低下した（抗てんかん作用の減弱は見られなかった）。

ビガバトリンの併用により血漿中フェニトイン濃度が低下する機序について、フェニトインの代謝酵素であるCYP2C9及びCYP2C19がビガバトリンにより誘導された可能性などが推定されているが明確ではない（2.2.3.2項）。

乳児点頭てんかんは、フェニトインなどの標準的な抗てんかん薬の単独療法ではほとんど効果が得られないとされている(7)。一般に、フェニトインと他の抗てんかん薬を併用するケースでは、血漿中

フェニトイン濃度及び有効性を確認し、必要に応じてフェニトインの用量調節を考慮することが望ましいとされている(8)。

3.2.2.1.3 カルバマゼピン及びフェノバルビタール（含プリミドン）（母集団薬物動態解析）

海外臨床第Ⅲ相試験 2 試験で母集団薬物動態解析が行われ、うち 1 試験でカルバマゼピン及びフェノバルビタールがビガバトリンの薬物動態に影響を及ぼすことが示された。

- 71754-3-C-024 試験 [Module 5.3.3.5-1]では、外国人難治性てんかん患者における母集団薬物動態解析の結果、ビガバトリンの全身クリアランスはカルバマゼピン及びフェノバルビタールの併用により低下することが示された。一方、ビガバトリン（1.5 g、BID）12 週間反復投与前後の比較において血漿中フェノバルビタール（プリミドン由来代謝物）濃度のトラフ値はベースラインに比べて 8.5%低下した。
- 71754-3-C-025 試験 [Module 5.3.3.5-2]では、外国人難治性てんかん患者における母集団薬物動態解析の結果、カルバマゼピン及びフェノバルビタールの併用によるビガバトリンの全身クリアランス低下は見られなかった。

3.2.2.1.4 バルプロ酸及びクロラゼプ酸（母集団薬物動態解析）

海外臨床第Ⅲ相試験 2 試験で母集団薬物動態解析が行われ、バルプロ酸及びクロラゼプ酸のビガバトリン併用に伴う相互作用について検討された。

- 71754-3-C-024 試験 [Module 5.3.3.5-1]では、外国人難治性てんかん患者における母集団薬物動態解析の結果、ビガバトリンの全身クリアランスはバルプロ酸及びクロラゼプ酸により影響を受けないことが示された。一方、ビガバトリン（1.5 g、BID）12 週間反復投与前後の比較において血漿中バルプロ酸濃度のトラフ値はベースラインに比べて 9.9%低下した。
- 71754-3-C-025 試験 [Module 5.3.3.5-2]では、外国人難治性てんかん患者を対象における母集団薬物動態解析の結果、バルプロ酸及びクロラゼプ酸とビガバトリンの薬物相互作用は見られなかった。

3.2.2.1.5 その他の抗てんかん薬

ビガバトリンを含む 14 種類の第 2 及び第 3 世代抗てんかん薬併用時の薬物相互作用について調査した文献(9)において、フェニトイン及びルフィナミド（いずれもビガバトリン併用により血中濃度が低下）以外の抗てんかん薬について、ビガバトリンとの薬物相互作用を示唆する報告はなかった。

3.2.2.1.6 その他の薬剤

3.2.2.1.6.1 エタノール

097-WUK-12 試験 [Module 5.3.3.4-1]において、エタノール（0.6 mg/kg）併用及び非併用でビガバトリンの C_{max} 及び AUC_{0-12} に統計学的有意差は見られなかった。一方、ビガバトリン併用及び非併用でエタノールの C_{max} 及び AUC に統計学的有意差は見られなかった。したがって、ビガバトリン（反復投与）とエタノール（単回投与）の間に臨床上意義のある薬物相互作用は生じないことが示された。

3.2.2.1.6.2 経口避妊薬

Bartoli ら (10) が行った、経口避妊薬（エチニルエストラジオール 30 µg、レボノルゲステレル 150 µg）との相互作用を検討する二重盲検、プラセボ対照試験において、ビガバトリン（維持用量：1 日量 3 g）は CYP3A4 を介する女性ホルモン成分の代謝に有意な影響を及ぼさなかった。この試験結果に基づいて、ビガバトリンはステロイド系経口避妊薬の効果に影響を及ぼさないものと考えられた。また、ビガバトリンの PK パラメータに対するエチニルエストラジオール及びレボノルゲステレルの影響も見られなかった。

3.2.2.2 食事の影響

71754-1-C-017 試験 [Module 5.3.1.1-1]において、ビガバトリンの UC（US）錠を空腹時及び食後に投与し、ビガバトリンの薬物動態に及ぼす食事の影響について検討した結果、吸収の遅延及び消失の延長、並びに C_{max} の低下（約 35%）が見られたものの AUC_{0-36} に明らかな差はなかった。他の試験（JGVG-CL-101 試験 [Module 5.3.3.3-4]）においても、ビガバトリン（散剤）について同様の結果であったことから、ビガバトリン（散剤）を食前、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。

3.3 患者における薬物動態

3.3.1 目標適応症の患者

ビガバトリン 1.5 g を 1 日 2 回 4 日間反復投与したときの定常状態における薬物動態パラメータについて、てんかん患者（71754-2-C-018 試験 [Module 5.3.3.2-1]）及び健康被験者（71754-1-C-015 試験 [Module 5.3.3.1-4]）の間で比較した。定常状態における C_{max}（てんかん患者：61.31µg/mL、健康被験者：56.07 µg/mL［1.5 g 相当値］）、AUC_{0-12}（てんかん患者：196.71 µg.h/mL、健康被験者：213.51 µg.h/mL［1.5 g 相当値］）及び尿中排泄率（てんかん患者：65.17%、健康被験者：69.94%）について、両集団の間でほとんど差はなかった。

3.3.2 母集団薬物動態解析

臨床第 III 相試験の一環として 2 試験で母集団薬物動態解析が行われ、ビガバトリンの薬物動態に及ぼす各種背景因子の影響について検討が行われた。

3.3.2.1 成人患者における PPK 解析

- 71754-3-C-024 試験 [Module 5.3.3.5-1]では、複雑部分発作を呈する外国人難治性てんかん患者を対象に、他の抗てんかん薬との併用でビガバトリン 1 回量 1.5 g を 1 日 2 回 12 週間（維持用量期）反復経口投与した。血漿中ビガバトリン濃度推移は 2-コンパートメントモデルによって最もよく近似され、NONMEM を用いた母集団薬物動態解析の結果、平均体重（75.8 kg）の患者における血漿中ビガバトリンの CL/F 及び $t_{1/2}$ は、それぞれ 7.8 L/hr 及び 8.4 時間であった。血漿中ビガバトリンの母集団薬物動態解析による個体間変動は、定常状態における CL/F 及び Vd/F に対してそれぞれ 0.44 L/hr 及び 0.80 L であり、また、個体内変動（比例誤差モデル）は血漿中濃度に対して 29%であった。血漿中ビガバトリンの CL/F は体重増加に伴って増加すること、カルバマゼピン及びフェノバルビタールの併用により低下することが示された。それに対して、年齢、人種、性別、クレアチニンクリアランス、併用薬（フェニトイン、プリミドン、クロラゼプ酸、バルプロ酸）などの背景因子は、検討した集団ではビガバトリンの母集団薬物動態に影響しないことが示された。
- 71754-3-C-025 試験 [Module 5.3.3.5-2]では、複雑部分発作を呈する外国人難治性てんかん患者を対象に、他の抗てんかん薬との併用でビガバトリン（錠剤）1 回量 0.5 g、1.5 g 又は 3 g を 1 日 2 回 12 週間反復経口投与（維持用量期）した。血漿中ビガバトリン濃度推移は 2-コンパートメントモデルによって最もよく近似され、NONMEM を用いた母集団薬物動態解析の結果、血漿中ビガバトリンの CL/F は、体重増加に伴って増加し、年齢増加に伴って低下することが示された。それに対して、人種、性別、医療機関、併用薬（カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、バルプロ酸）及びクレアチニンクリアランスなどの背景因子は、検討した集団ではビガバトリンの母集団薬物動態に影響しないことが示された。

3.3.2.2 乳幼児及び小児患者における PPK 解析（Study [redacted]）

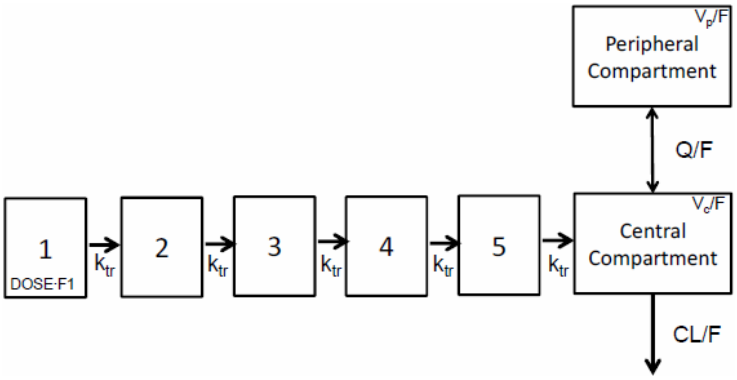
また、1 歳未満の点頭てんかん患者における薬物動態を推定することを目的として、以下に示す合計 7 試験分のデータを併合（349 名、1961 点、年齢 0.617～63 歳）し、母集団薬物動態解析を実施した（Study [redacted] [Module 5.3.3.5-3]）。

- 複雑部分発作を呈する成人てんかん患者を対象とした 3 試験（71754-2-C-018 [Module 5.3.3.2-1]、71754-3-C-024 試験 [Module 5.3.3.5-1]、71754-3-C-025 試験 [Module 5.3.3.5-2]）
- 複雑部分発作を呈する小児てんかん患者を対象とした 3 試験（71754PRO118 試験、71754PRO192 試験、71754PRO221 試験：これら 3 試験は本申請データパッケージに含まない）

- 点頭てんかん患者を対象とした 1 試験（097-332.5 試験[Module 5.3.3.3-1]）

Study 15333a の本解析は、非線形混合効果モデルを用い NONMEM プログラムにより実施した。年齢、体重、性別、クレアチニンクリアランスを共変量としてモデルに組み込んで検討した。最終モデルは、吸収過程に 5 つの transit compartment を有する 2-コンパートメントモデル（図 2）で記述された。吸収相の通過速度定数（Ktr）には年齢、CL/F にはクレアチニンクリアランス及び試験（試験 118、192、221）の因子が、Vc/F、Q/F 及び Vp/F には体重が有意な共変量として組み込まれた。また、事象間変動（IOV）は、試験 97 の Ktr と F1 に、個体間変動（IIV）は Ktr、k 及び Vc/F に設定した。複雑部分発作を呈する成人てんかん患者及び小児てんかん患者並びに点頭てんかん患者におけるビガバトリンの血中濃度-時間データの特徴を適切に表すことができた。算出された母集団薬物動態パラメータは、CL/F は 6.52 L/hr（95%信頼区間 : 6.16～6.89 L/hr）、中心コンパートメントの分布容積（Vc/F）は 23.9 L（95%信頼区間 : 20.9～26.9 L）、末梢コンパートメントの分布容積（Vp/F）は 32.3 L（95%信頼区間 : 25.3～39.2 L）であった（表 30）。

図 2 -ビガバトリン PK の構造モデル



本解析の最終モデルから、1～12 カ月の各月齢の患者に 25 mg/kg 及び 75 mg/kg を 1 日 2 回投与したときの定常状態における曝露量（AUC_{0-12}、C_{max} 及び C_{12}）を予測した。各月齢における体重は [redacted] 社の登録情報（Study [redacted][Module 5.3.3.5-3]、Appendix 12.8）を用いた。GFR は、Rhodin モデル(11)を用いて最終月経週数と体重から推定した。その結果、75 mg/kg BID 反復投与時の定常状態における推定 C_{max} は 46.2～66.6 µg/mL（1～12 カ月齢）、推定 C_{12} は 4.98～7.67（1～12 カ月齢） µg/mL、推定 AUC_{0-12} は 220.0～241.0 µg.h/mL（1～12 カ月齢）であり（図 3）、年齢 1 歳未満の点頭てんかん患者におけるビガバトリンの薬物動態の月齢による影響は少ないと考えられた。

表 30 - 最終モデルにおける推定パラメータ

Parameter	Final Model[a]	
Fixed Effects	**Estimate**	**95% CI**
k_{tr} [1/hr]	11.4	(9.24,13.5)
AGE on ktr	0.3	(0.172,0.429)
CL/F [L/hr]	6.52	(6.16,6.89)
CRCL on CL/F	0.538	(0.445,0.632)
Study 118 on CL/F	-0.644	(-0.766,-0.522)
Study 192 on CL/F	-0.385	(-0.498,-0.273)
Study 221 on CL/F	-0.608	(-0.721,-0.496)
V_c/F [L]	23.9	(20.9,26.9)
WTKG on Vc/F	0.406	(0.248,0.564)
Q/F [L/hr]	3.59	(2.95,4.24)
WTKG on Q/F	0.692	(0.232,1.15)
V_p/F [L]	32.3	(25.3,39.2)
WTKG on Vp/F	1.03	(0.751,1.31)
Interindividual/Interoccasion Variability	**Estimate (% CV[b])**	**95% CI**
IIV - k_{tr} (log ω)	-1.42 (24.2)	(-2.23,-0.612)
IIV - k (log ω)	-1.92 (14.7)	(-2.22,-1.62)
IIV - V_c/F (log ω)	-1.72 (18)	(-2.31,-1.12)
IOV - k_{tr} for Study 97 (log κ)	-0.543 (58.1)	(-0.984,-0.103)
IOV - F1 for Study 97(log κ)	-1.31 (26.9)	(-1.83,-0.793)
Residual Variability	**Estimate (% CV[b])**	**95% CI**
RV - Study 18 (σ)	0.188 (18.8)	(0.17,0.206)
RV - Study 24 (σ)	0.392 (39.2)	(0.365,0.42)
RV - Study 25 (σ)	0.377 (37.7)	(0.357,0.398)
RV - Study 97 (σ)	0.275 (27.5)	(0.205,0.345)
RV - Study 118 (σ)	0.87 (87)	(0.718,1.02)
RV - Study 192 (σ)	0.615 (61.5)	(0.494,0.736)
RV - Study 221 (σ)	0.571 (57.1)	(0.451,0.69)
OFV	-1253.271	

[a] Final Model excluded 7 patients with missing CRCL values
[b] Approximate % CV
CI = confidence interval, IIV = interindividual variability, IOV = interoccasion variability, NE = not estimated, RV = residual variability

最終モデル式：$k_{tr,ij} = 11.4 \bullet [(Age_i/28)^{0.3}] \bullet \exp(\eta_{1i}+\kappa_{1ij})$

$$CL/F_{TV} = 6.52 \bullet [(CRCL_i/100)^{0.538} \bullet \exp(-0.644 \bullet I_{ST118} + -0.385 \bullet I_{ST192} + -0.608 \bullet I_{ST221})]$$

$$V_c/F_{TV} = 23.9 \bullet [(WTKG_i/70)^{0.406}]$$

$$k_i = [(CL/F_{TV})/(V_c/F_{TV})] \bullet \exp(\eta_{2i})$$

$$V_c/F_i = [V_c/F_{TV}] \bullet \exp(\eta_{3i})$$

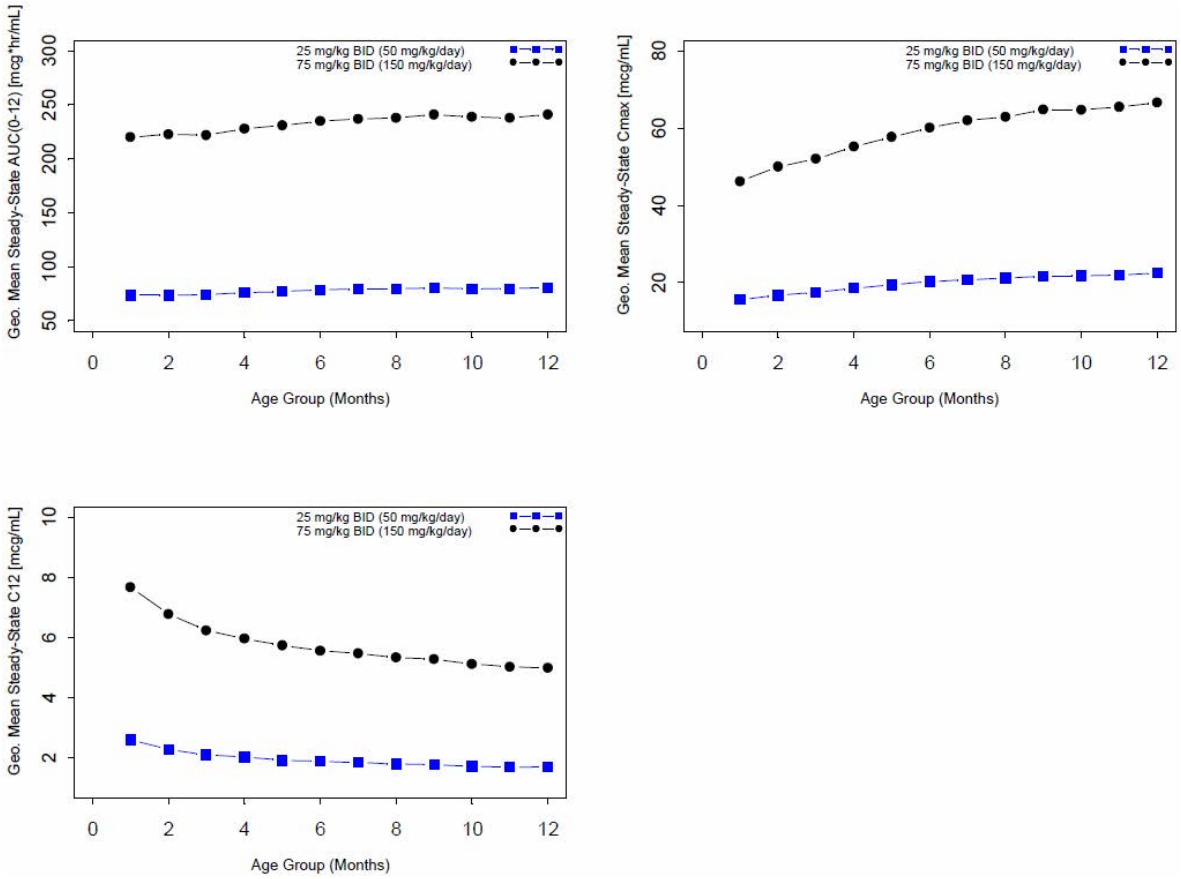
$$Q/F = 3.59 \bullet [(WTKG_i/70)^{0.692}]$$

$$V_p/F = 32.3 \bullet [(WTKG_i/70)^{1.03}]$$

$$F_{1ij} = 1 \bullet \exp(\kappa_{2ij})$$

where I_{ST118}, I_{ST192}, and I_{ST221} are indicator variables equal to one if study is equal to 118, 192, or 221, respectively, and zero otherwise.

図 3 - 点頭てんかん患者（1 歳未満）における定常状態の AUC_{0-12}、C_{max} 及び C_{12} 予測値



3.4 薬力学／薬物動態

3.4.1 QT 間隔に対する作用

外国人健康成人被験者を対象に、ビガバトリン（散剤）3 g 及び 6 g を単回経口投与したときの QT 間隔及び QTc に対する影響について検討した（OV-1033 試験 [Module 5.3.4.1-1]）。

その結果、ビガバトリンは臨床用量の 2 倍量に相当する 6 g までの用量において QT/QTc 延長作用を示さないことが確認された。

3.4.2 脳内 GABA 濃度に対する作用

複雑部分発作を呈する外国人難治性てんかん患者に、ビガバトリン（散剤）50 mg/kg を単回経口投与し、全血中ビガバトリン濃度、CSF 中ビガバトリン濃度及び総 GABA 濃度（GABA-T 活性の代替指標）の推移について検討した（097-319 試験 [Module 5.3.4.2-1]）。

その結果、全血中ビガバトリン濃度は投与約 1 時間後に最高値（68.3 μg/mL）に到達し、$t_{1/2}$ は 4.5 時間程度で消失は速やかであった。CSF 中ビガバトリン濃度は投与約 6 時間後に最高値（1.50 μg/mL）に到達し、投与 72 時間後には定量下限値を下回った。CSF 中総 GABA 濃度は、投与 24 時間後及び 72 時間後に最高値（ベースラインに対して 125～234%）に到達し、投与後 120 時間にわたって上昇が持続した。なお、Ben-Menachem らは、ビガバトリンの薬力学的作用が長時間持続することを考慮し、部分発作を呈する難治性てんかん患者を対象に、1 日 1 回投与あるいは 2 日又は 3 日ごとに 1 回投与法を適用したところ、1 日 1 回投与法にて CSF 中 GABA 濃度が最も高く、発作回数が最も少なかったことを報告している(12)。

3.4.3　投与間隔

米国はじめ各国の添付文書においてビガバトリンの 1 日 2 回投与法が推奨されており、臨床試験の多くでも 1 日 2 回投与法にて行われている。Fenichel は、その理由として、主に安全性の観点からビガバトリンの 1 日量を 1 日 1 回投与するより 1 日量の半量を 1 日 2 回投与することが望ましいと成書に記述している(13)。ビガバトリンによる GABA-T の不可逆的阻害作用を考慮すると、標的外の末梢臓器への曝露は可能な限り低く抑えられることが望ましく、特に成人に比べて消失が若干速い傾向を示す乳幼児患者においては、1 日 2 回投与法とすることにより投与直後の過剰な曝露を避けるとともに投与直前のトラフ値が有効血中濃度を下回らないよう維持することが、安全性及び有効性の観点からより合理的であるものと考えられる。

3.4.4　小児患者における PK/PD 解析（Study [redacted]）

複雑部分発作を呈する小児難治性てんかん患者におけるビガバトリン推奨用量の予測を目的として、以下に示す合計 5 試験分のデータ（621 名［成人 356 名、小児 265］、発作回数の測定ポイント 112,168 点、年齢 3~63 歳）を併合し、ビガバトリンの用量と 1 日当たりの発作回数の関係（用量反応関係）を明らかにした（Study [redacted] [Module 5.3.4.2-2]）。

- 複雑部分発作を呈する小児てんかん患者を対象とした 3 試験（71754PRO118 試験、71754PRO192 試験、71754PRO221 試験：これら 3 試験は本申請データパッケージに含まない）
- 複雑部分発作を呈する成人てんかん患者を対象とした 2 試験（71754-3-C-024 試験 [Module 5.3.3.5-1]、71754-3-C-025 試験 [Module 5.3.3.5-2]）

ベースラインにおける 1 日当たりの発作回数を表す負の二項分布モデル、それに対する評価時における 1 日当たりの発作回数の割合（以下、発作割合と表記、ベースラインの発作回数を 1 とする）の平均値と投与期間の関係（時間効果）を表す asymptomatic モデル、発作割合の平均値と投与量の関係（用量効果）を表す二次モデル、共変量探索のためのパワーモデルを順に構築（年齢がベースラインにおける発作回数及び体重に対する唯一の影響因子と認められた）したのち、発作割合の平均値（λ）と投与量の関係を表わす最終モデルを得た。

共変量を組み込んだ最終モデル（負の二項分布モデル）は次式で記述され、モデルから予測された成人及び小児患者における用量反応を図 4 に示した。

$$\lambda_{ij} = \lambda_i \cdot f_{TIME}(ij) \cdot f_{DRUG}(ij) \quad \textbf{[3a]}$$

$$\lambda_i = \exp(-1.07 + -0.418 \cdot (\ln(AGE_i) - \ln(24)) + \eta_\lambda) \quad \textbf{[3b]}$$

$$AS_i = -0.156 + 0.12 \cdot ST118_i + -0.584 \cdot ST192_i + -0.374 \cdot ST221_i + \eta_{AS} \quad \textbf{[3c]}$$

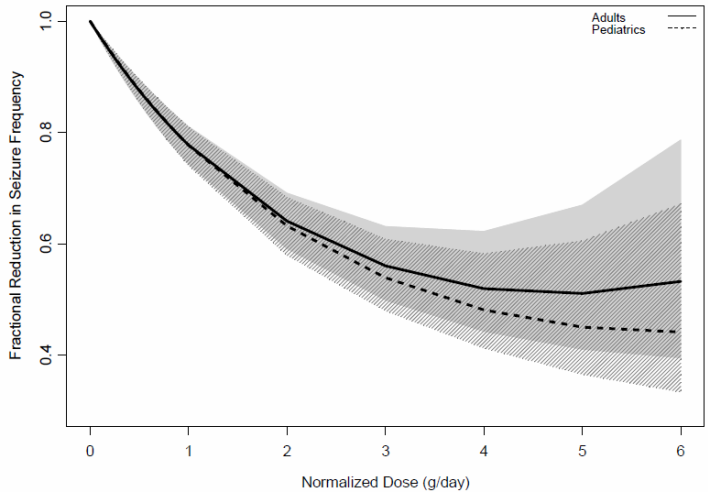
$$f_{TIME}(ij) = \exp(AS_i \cdot (1 - \exp(\exp(-5) \cdot TIME_{ij}))) \quad \textbf{[3d]}$$

$$D_{NORM\,ij} = DOSE_{ij} \cdot \left(\frac{WT_i}{60}\right)^{-0.608} \quad \textbf{[3e]}$$

$$f_{DRUG}(ij) = \exp(\exp(-1.29) \cdot \left(\frac{D_{NORM\,ij}}{3000}\right)^2 - \exp(-0.122 + \eta_\beta) \cdot \left(\frac{D_{NORM\,ij}}{3000}\right)) \quad \textbf{[3f]}$$

λ_iは患者 i のベースライン時における平均発作回数、λ_{ij} は患者 i の Day j における平均発作回数、f_{TIME}（ij）は患者 i の Day j における時間効果を表す関数（AS_i は患者 i の時間による発作割合の最大変化を記述する漸近値）、f_{DRUG}（ij）は患者 i の Day j における $Dose_{NORM}$（体重 60kg 相当に標準化した用量）に対する薬剤の効果を表す。

図 4 - 最終モデルから予測されたビガバトリンの用量（体重 60 kg 相当量）と反応（発作割合）の関係（補正前のデータ）



最終モデルから、複雑部分発作を呈する成人及び小児難治性てんかん患者におけるビガバトリンの用量反応関係（90%信頼区間）には大きな違いはなく、年齢は意味のある共変量ではないこと、並びに、体重 60 kg の患者がビガバトリンの 1 日量 1 g、3 g 及び 6 g を服用したときの 1 日発作回数の低下率は、それぞれ 23.2%、45.6%及び 48.5%であることが示された。なお、標準化用量の代わりに最終母集団薬物動態モデル（3.3.2項）を用いて推定した個別の CL/F より算出した Cavg を用いて濃度反応モデルについても検討を行ったが、ビガバトリンの用量反応の変動に関する新たな情報は得られなかった。

4　特別な試験

該当しない。

参 考 文 献

1. Crowe A and Teoh Y-K. Limited P-glycoprotein mediated efflux for anti-epileptic drugs. J Drug Target. 2006; 14(5): 291-300.
2. Abbot EL, Grenade DS, Kennedy DJ, Gatfield KM, Thwaites DT. Vigabatrin transport across the human intestinal epithelial (Caco-2) brush-border membrane is via the H+-coupled amino-acid transporter hPAT1. Br J Pharmacol 2006; 147:298-306.
3. Nøhr 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. Eur J Pharm Sci. 2014; 51: 1-10.
4. Weiss J, Kerpen CJ, Lindenmaier H, Dormann S-M G, Haefeli WE. Interaction of antiepileptic drugs with human P-glycoprotein in vitro. J Pharmacol Exp Ther. 2003; 307(1): 262-7.
5. 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. Life Sci. 1999; 64(10): 827-35.
6. Benedetti MS. Enzyme induction and inhibition by new antiepileptic drugs: a review of human studies. Fundam Clin Pharmacol. 2000; 14: 301-19.
7. 小国弘量. 小児てんかんの治療の新しい薬剤選択基準ーエキスパート・コンセンサスガイラインー. 小児科臨床. 2010; 63(2):215-222
8. 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
9. Landmark CJ. Drug interactions involving the new second- and third- generation antiepileptic drugs.Expert Rev. Neurother. 2010; 10(1): 119-140.
10. 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.
11. 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. Pediatr Nephrol. 2009; 24: 67-76.
12. Ben-Menachem E, Persson LI, Schechter PJ, Haegele 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.
13. Fenichel GM. Clinical Pediatric Neurology, 6th ed. Elsevier. 2009. p43.

5 付録

表 31 - 健康被験者及び患者における薬物動態試験の要約

試験番号（実施国）	製剤	用量	測定対象	N	薬物動態パラメータ（平均値）							添付資料番号
					C_{max} (µg/mL)	AUC[a] (µg.h/mL)	CL/F (L/h)	Vd/F (L)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	Ae (%)	
健康被験者												
71754-1-C-014 (UK)	錠剤	単回 0.5 g	(R,S)-VGB	24	18.0	73.2	7.0	NA	0.8	7.5	67.2	5.3.3.1-1
		単回 1.0 g	(R,S)-VGB	24	36.8	146.0	7.0	NA	0.9	7.0	71.4	
		単回 2.0 g	(R,S)-VGB	23	76.8	292.0	7.0	NA	0.9	6.4	75.9	
		単回 4.0 g	(R,S)-VGB	23	148.8	588.0	6.9	NA	1.1	6.8	81.0[b]	
71.754-1-8 (FR)	カプセル剤（S 体）	単回 0.375 g	(S)-VGB	6	5.26	33.22	11.64	49.4	1	8.92	43.3	5.3.3.1-2
		単回 0.75 g	(S)-VGB	6	12.41	65.74	11.70	41.8	0.5	6.10	NA	
	カプセル剤（ラセミ体）	単回 1.5 g	(S)-VGB	6	10.54	64.80	11.70	43.8	1	7.45	NA	
		単回 1.5 g	(R)-VGB		19.41	84.38	9.00	26.8	1	8.08	64.6	
		単回 3.0 g	(S)-VGB	6	33.37	160.16	9.60	28.8	0.75	9.53	50.1	
		単回 3.0 g	(R)-VGB		48.93	191.80	7.92	15.7	0.75	8.68	64.1	
71754-1-C-027 (US)	液剤	単回 1.5 g	(R,S)-VGB	6	42.84	175.99	NA	1.178	0.58	7.7	81.96	5.3.3.1-3
71754-1-C-015 (UK)	錠剤	反復 0.5 g（D1）	(R,S)-VGB	24	17.25	56.82	NA	NA	0.93	NA	NA	5.3.3.1-4
		反復 0.5 g（D5）	(R,S)-VGB		18.16	70.96	NA	NA	1.00	7.70	66.75	
		反復 2.0 g（D1）	(R,S)-VGB	24	71.32	231.12	NA	NA	1.02	NA	NA	
		反復 2.0 g（D5）	(R,S)-VGB		74.76	284.68	NA	NA	1.02	7.42	69.64	
		反復 0.5 g（D5）	(S)-VGB	10	5.74	28.01	9.18	NA	NA	6.26	NA	
		反復 0.5 g（D5）	(R)-VGB		9.63	35.56	7.25	NA	NA	6.49	NA	
		反復 2.0 g（D5）	(S)-VGB	10	31.42	124.56	8.25	NA	NA	7.15	NA	
		反復 2.0 g（D5）	(R)-VGB		42.02	149.85	6.83	NA	NA	8.05	NA	

試験番号（実施国）	製剤	用量	測定対象	N	薬物動態パラメータ（平均値）							添付資料番号
					C_{max} (µg/mL)	AUC[a] (µg.h/mL)	CL/F (L/h)	Vd/F (L)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	Ae (%)	
82-DL-09-ST (FR)	カプセル剤（ラセミ体）	単回 0.5 g	(R)-VGB	3	NA	NA	11.70	NA	NA	6.09	NA	5.3.3.1-5
		単回 0.5 g	(S)-VGB		NA	NA	14.82	NA	NA	5.46	NA	
		単回 1.0 g	(R)-VGB	3	NA	NA	12.54	NA	NA	6.03	NA	
		単回 1.0 g	(S)-VGB		NA	NA	16.50	NA	NA	5.56	NA	
難治性てんかん患者（成人）												
71754-2-C-018 (US)	N.D.	反復 1.5 g (D4)	(R,S)-VGB	11	61.31	196.71	7.76	NA	0.80	NA	65.17	5.3.3.2-1

a 単回：AUC_{inf}、反復：AUC_{0-12}

b N=22

表 32 - 内因性要因の影響を検討した試験の要約

試験番号 (実施国)	製剤	用量	測定対象	N	被験者/患者	薬物動態パラメータ（平均値）							添付資料番号
						C_{max} (µg/mL)	AUC (µg.h/mL)	CL/F (L/h)	Vd/F (L)	T_{max}[c] (h)	$t_{1/2}$ (h)	Ae (%)	
年齢													
097-332.5 (FR)	散剤	単回 50 mg/kg	(S)-VGB	6	外国人乳幼児患者	13.90	90.9	(L/h/kg) 0.591	(L/kg) 4.630	2.85	5.65	NA	5.3.3.3-1
			(R)-VGB			21.00	106.00	0.498	2.01	2.35	2.87	NA	
			(S)-VGB	6	外国人小児患者	23.80	117.00	0.446	3.480	1.36	5.47	NA	
			(R)-VGB			41.3	147.00	0.355	2.770	1.28	5.68	NA	
EFC12369 (JP)	散剤	反復 50 mg/kg（基準化）BID	(R)-VGB	9	日本人乳幼児患者	35.11	170.80	NA	NA	NA	NA	NA	5.3.5.2-1
			(S)-VGB			25.73	145.03	NA	NA	NA	NA	NA	
			(R,S)-VGB			60.84	315.83	NA	NA	NA	NA	NA	
71754-1-C-023(US)	錠剤	単回 1.0 g	(R,S)-VGB	12	外国人健康高齢者	35.67	167.08	0.080	0.857	0.75	7.49	55.5	5.3.3.3-2
71.754-1-7 (DE)	カプセル剤（ラセミ体）	単回 1.5 g	(R)-VGB	6	外国人健康高齢者	29.03 (9.09)[a]	115.10[b] (21.81)[a]	5.79	12.9	NA	12.3	NA	5.3.3.3-3
			(S)-VGB			15.90 (4.17)[a]	84.71[b] (20.77)[a]	7.398	28.2	NA	13.2	NA	
			(R,S)-VGB			44.47 (12.74)[a]	199.97[b] (41.92)[a]	6.594	17.4	NA	11.8	NA	
人種													
JGVG-CL-101 (JP)	散剤	単回 1.0 g	(R,S)-VGB	6	日本人健康被験者	35.6	150.0	NA	67.8	0.75	7.6	55	5.3.3.3-4
		単回 2.0 g	(R,S)-VGB	6		66.7	270.2	NA	77.6	1.0	7.0	46	
		単回 4.0 g	(R,S)-VGB	6		147.3	627.3	NA	49.5	1.2	5.3	72	
		反復 2.0 g (D1)	(R,S)-VGB	6	日本人健康被験者	42.6	255	NA	NA	1.7	5.6	44	
		反復 2.0 g (D5)	(R,S)-VGB	6		42.5	291	6.663	54.0	1.7	6.0	47	

試験番号 (実施国)	製剤	用量	測定対象	N	被験者/ 患者	薬物動態パラメータ（平均値）							添付資料番号
						C_{max} (µg/mL)	AUC (µg.h/mL)	CL/F (L/h)	Vd/F (L)	T_{max}[c] (h)	$t_{1/2}$ (h)	Ae (%)	
腎機能													
71754-2-C-016 (UK, US)	液剤	単回 0.75 g	(R,S)-VGB	8	外国人 腎機能正常	29.5	148.2	5.202	NA	0.75	8.1	NA	5.3.3.3-5
		単回 0.75 g	(R,S)-VGB	8	外国人 腎機能軽度～中等度障害	29.5	196.2	3.900	NA	0.75	12.1	NA	
		単回 0.75 g	(R,S)-VGB	8	外国人 腎機能中等度～重度障害	33.8	523.5	1.698	NA	0.75	23.4	NA	

a 標準偏差

b AUC_{0-24}

c 中央値

表 33 - 外因性要因の影響を検討した in vivo 試験の要約

試験番号 (実施国)	製剤	用量	併用薬の有無	N	薬物動態パラメータ（平均値）				添付資料番号
					C_{max}* (µg/mL)**	AUC_{0-12}* (µg.h/mL)**	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	
097-WUK12 (UK)	錠剤	VGB 1.5 g (D3)	VGB (alone)	12	48.44	1523.5	1.0	8.8	5.3.3.4-1
			VGB + Ethanol	12	43.01	1452.0	1.7	8.4	
		Ethanol 0.6 g/kg	Ethanol (alone)	12	15.8	NA	0.88	NA	
			Ethanol + VGB	12	16.6	NA	0.83	NA	
367(UK)	錠剤	VGB 1.5 g (D3)	VGB (alone)	12	49.13	186.89	1.1	7.7	5.3.3.4-2
			VGB + Clonazepam	12	44.60	190.77	1.5	6.8	
		Clonazepam 0.5 mg	Clonazepam (alone)	12	2.84	NA	3.33	NA	
			Clonazepam + VGB	12	3.70	NA	1.87	NA	

*分子量からの換算値

**クロナゼパム：ng/mL 及び ng.h/mL

サノフィ株式会社

サブリル散分包 500 mg

CTD 第二部－臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

Total number of pages: 82

(electronic 3.0)

目　　次

2.7.3 臨床的有効性 1

表　目　次 5

図　目　次 7

略号と用語の定義 8

1　　背景及び概観 9

1.1　　緒言 9

1.2　　規制当局との対面助言等の経緯 9

1.3　　試験の方法 11

1.3.1　　試験の目的及びデザイン 15

1.3.1.1　EFC12369 試験（国内） 15

1.3.1.2　LTS12745 試験（国内） 15

1.3.1.3　1A 試験 （海外） 15

1.3.1.4　W019 試験 （海外） 16

1.3.1.5　FR03 試験 （海外） 16

1.3.2　　用量及び投与 17

1.3.2.1　EFC12369 試験（国内） 17

1.3.2.2　LTS12745 試験（国内） 17

1.3.2.3　1A 試験 （海外） 18

1.3.2.4　W019 試験 （海外） 19

1.3.2.5　FR03 試験 （海外） 19

1.3.3　　有効性評価及びパラメータ 20

1.3.4　　データ解析 22

2 個々の試験結果の要約 24

2.1 日本人点頭てんかん患者を対象とした試験（EFC12369 試験） 24

2.2 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） 24

2.3 外国人点頭てんかん患者を対象とした用量比較試験（1A 試験） 25

2.4 外国人点頭てんかん患者を対象としたプラセボとの比較試験（W019 試験） 26

2.5 外国人点頭てんかん患者を対象としたヒドロコルチゾンとの比較試験（FR03 試験） 26

3 全試験を通しての結果の比較と解析 27

3.1 試験対象集団 27

3.1.1 患者の内訳 27

3.1.1.1 日本人点頭てんかん患者（EFC12369 試験、LTS12745 試験） 27

3.1.1.2 外国人点頭てんかん患者（1A 試験、W019 試験、FR03 試験） 30

3.1.2 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 31

3.1.2.1 人口統計学 31

3.1.2.2 既往歴及び疾患の基準値の特性 35

3.2 全有効性試験の結果の比較検討 40

3.2.1 有効性の主要評価項目（攣縮頻度の変化） 40

3.2.1.1 日本人点頭てんかん患者（EFC12369 試験及び LTS12745 試験） 41

3.2.1.2 外国人点頭てんかん患者（W019 試験） 42

3.2.2 有効性の副次評価項目 43

3.2.2.1 攣縮の消失 43

3.2.2.2 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） 45

3.2.2.3 治験責任医師による総合的評価 50

3.2.2.4 長期追跡調査 52

3.2.2.5 攣縮消失までの期間 56

3.2.2.6 再発 57

3.2.2.7 攣縮群発頻度 58

3.2.2.8 精神運動発達 60

3.3 部分集団における結果の比較 61

3.3.1 人口統計学的特性 63

3.3.1.1 日本人点頭てんかん患者（EFC12369 試験） 63

3.3.1.2 外国人点頭てんかん患者（W019 試験） 63

3.3.2 病因 64

3.3.2.1 日本人点頭てんかん患者（EFC12369 試験） 64

3.3.2.2 外国人点頭てんかん患者（1A 試験、W019 試験、FR03 試験） 64

3.3.3 前治療歴 70

3.3.3.1 日本人点頭てんかん患者（EFC12369 試験） 70

3.3.3.2 外国人点頭てんかん患者（1A 試験） 71

3.3.4 合併症及び重症度 73

3.3.4.1 日本人点頭てんかん患者（EFC12369 試験） 73

3.3.4.2 外国人点頭てんかん患者（1A 試験、W019 試験、FR03 試験） 73

4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 74

5 効果の持続、耐薬性 79

5.1 効果の持続 79

5.2 耐薬性 80

6 参 考 文 献 81

7 付録 82

表　目　次

表 1 - 有効性評価に用いた臨床試験一覧 12

表 2 - 有効性評価に用いた臨床試験の有効性評価項目 20

表 3 - 治験薬の投与中止理由 - （1A 試験） 30

表 4 -人口統計学的及び他の基準値の特性 - 有効性解析対象集団（EFC12369 試験） 32

表 5 -人口統計学的及び他の基準値の特性 - 有効性解析対象集団（LTS12745 試験） 33

表 6 -人口統計学的プロファイル - 有効性解析対象集団（1A 試験、W019 試験、FR03 試験） 34

表 7 - 人口統計学的及び他の基準値の特性 - 有効性解析対象集団（EFC12369 試験） 37

表 8 - 人口統計学的及び他の基準値の特性 - 有効性解析対象集団（LTS12745 試験） 38

表 9 -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） 41

表 10 -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） 42

表 11 -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） 43

表 12 - 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） 44

表 13 - 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） 46

表 14 -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） 47

表 15 - 反応例による解析 - EEG（Visit ごと） - 有効性解析対象集団（1A 試験） 49

表 16 -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） 50

表 17 - 治験責任医師及び保護者による総合的評価 - 有効性解析対象集団（1A 試験） 51

表 18 -治験責任医師による有効性の総合的評価（二重盲検期） - 有効性解析対象集団（W019 試験） 52

表 19 - ビガバトリンの投与期間の分布 - 有効性解析対象集団（1A 試験） 54

表 20 - ビガバトリンを 14 日間投与した後増量した患者の反応率 - 有効性解析対象集団（1A 試験） 55

表 21 - ベースラインから 3 か月目までの 1 日あたりの群発回数の分布 - 有効性解析対象集団（1A 試験）59

表 22 -群発の平均変化率（ベースラインから二重盲検期の最終 2 日間） - 有効性解析対象集団（W019 試験） 60

表 23 -背景因子別、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 - 有効性解析対象集団（EFC12369 試験） 62

表 24 -発症年齢別の攣縮が消失した患者の割合（二重盲検期、24 時間観察） - 有効性解析対象集団（W019 試験） 64

表 25 - 病因（症候性-結節性硬化症／症候性-その他／潜因性）別の攣縮が消失した患者の割合 [a] - 有効性解析対象集団（1A 試験） 66

表 26 - 病因（症候性-結節性硬化症／症候性-その他／潜因性）別に、連続 7 日間の攣縮消失が認められ、攣縮消失が試験期間中持続していた患者の割合 - 有効性解析対象集団（1A 試験） 67

表 27 - 病因（症候性-結節性硬化症／症候性-その他／潜因性）別に、治験期間中に連続 7 日間の攣縮消失が認められた患者の割合 - 有効性解析対象集団（1A 試験） 68

表 28 -病因別（潜因性及び症候性）の攣縮が消失した患者の割合 - 有効性解析対象集団（W019 試験） 70

表 29 - ベースラインの抗てんかん薬の使用の分布 - 有効性解析対象集団（1A 試験） 71

表 30 - ベースラインの 抗てんかん薬使用別の攣縮が消失した患者の割合 [a] - 有効性解析対象集団（1A 試験） 72

表 31 - 攣縮消失率 [a] - 有効性解析対象集団（1A 試験） 73

表 32 - 反応例（攣縮 0～1 回、観察時間 2 時間） - 有効性解析対象集団（W019 試験） 75

表 33 -反応例（攣縮 0～1 回、観察時間 24 時間） - 有効性解析対象集団（W019 試験） 76

表 34 -反応例（攣縮 0 回、観察時間 2 時間） - 有効性解析対象集団（W019 試験） 76

表 35 - 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） 77

表 36 - 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） 78

図　目　次

図 1 - 患者の内訳（EFC12369 試験） 28

図 2 - 患者の内訳-（LTS12745 試験） 29

図 3 - 病因（症候性-結節性硬化症／症候性-その他／潜因性）別に、連続 7 日間の攣縮消失が認められ、攣縮消失が試験期間中持続していた時間の Kaplan-Meier 曲線 - 有効性解析対象集団（1A 試験） 67

図 4 -病因（症候性-結節性硬化症／症候性-その他／潜因性）別に、治験期間中に連続 7 日間の攣縮消失が認めれらた時間の Kaplan-Meier 曲線 - 有効性解析対象集団（1A 試験） 69

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
CCTV-EEG	closed-circuit television electroencephalogram／閉鎖回路ビデオ脳波モニタリング
CI	Confidence interval／信頼区間
CTD	Common Techinical Document
EEG	Electroencephalogram／脳波
GABA	γ-aminobutyric acid／γ-アミノ酪酸
SD	Standard Deviation／標準偏差

1　背景及び概観

1.1　緒言

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。

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、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 1-A 試験［以下、「1A 試験」という］、プラセボを対照とし欧州で実施した 71754/3/W/019 試験［以下、「W019 試験」という］、並びにヒドロコルチゾンを対照とし欧州で実施した 097/W/FR/03 試験［以下、「FR03 試験」という］）を参考資料として、各試験の成績に基づいて行った。

本 Common Techinical Document（CTD）では、日本人点頭てんかん患者の長期投与の検討を LTS12745 試験の維持投与期 32 週間まで（以下、「LTS12745 試験-W32」という）の成績で評価し、後日、56 週間まで（以下、「LTS12745 試験-W56」という）の成績で評価した。

1.2　規制当局との対面助言等の経緯

ビガバトリンの開発にあたり、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。本申請の臨床データパッケージは、日本人点頭てんかん患者を対象とした国内臨床試験の症例数が限られていることから、欧州及び米国で点頭てんかんの承認申請資料として添付した臨床試験成績を用いることとした。ただし、米国での承認申請資料は、欧州での承認申請に用いた臨床試験成績のほとんどを用いて有効性及び安全性を評価しているため、本申請では米国で点頭てんかんの承認申請に添付した臨床試験成績を用いた。本申請に用いた臨床試験を表 1 に示す。

また、機構は、国内第 3 相試験における有効性に関する試験成立条件及び症例数について、以下の通り見解を示した。

- [redacted]

[redacted]

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

以上の機構の見解を踏まえ、対象患者、目標症例数及び主要評価項目について、以下のように考察し、設定した。

- 本試験では ACTH 製剤等の既治療例が対象となる可能性が高く、既治療に対する無効例等、難治症例が多くなると想定され、「攣縮消失」を主要評価項目として設定するとその達成には相当な困難が予想される。点頭てんかんは難治の場合が多く、攣縮が減少することの臨床的意義は決して低いものではない。抗てんかん薬の有効性評価指標として、発作の 50%以上の減少率は一般的に受け入れられている。
- 実施可能性の観点から調査・検討を行った結果、点頭てんかんの患者数自体が少なく、また視野狭窄の副作用を有することから治験参加に同意する患者はより少なくなると考えられる。さらに特殊な眼科検査（ERG 検査）が必須であることから治験実施可能な医療機関も限定される。このため、1 年間に集積可能な症例数は 12 例程度と考えられた。ビガバトリンの有効率について文献等の調査を行ったところ、本試験と同様に点頭てんかんの既治療例を対象とした試験で、対象患者を結節性硬化症に伴う点頭てんかんに限定していない試験は 2 つあり（3325

試験(1)、Siemes et al.［1998］(2))、その有効性は本試験と同じ「50%以上の攣縮回数の減少」を指標とした有効率で 72%及び 78%であった。また、本試験と同様の規定で攣縮消失を脳波で確認した試験が 3 つ報告されており（Vigevano et al.［1997］(3)、Villeneuve et al.［1998］(4)、Granstrom et al.［1999］(5)）、いずれも未治療例対象であるが、「攣縮消失かつ脳波による確認」を指標とした有効率は 26～54%であった。なお、W019 試験で唯一のプラセボの成績が報告されており、「70%以上の攣縮回数の減少」を指標とした有効率は 15%であった。上記成績は、対象患者や評価方法が本試験と完全に一致するものではないが、これらの成績を参考に用いることは可能と考えられ、本試験の主要評価項目である「50%以上の攣縮回数の減少」を指標とした期待有効率を 72～78%と設定した。また、閾値有効率については、本試験では主に難治例が組み入れられると考えられることを考慮し、臨床的観点及び上記成績のプラセボデータを参考に 15%と設定した。この場合、12 名で実施したときの検出力は、二項確率の計算から 99%以上（99.4～99.9%）となる。なお、副次的評価項目である攣縮消失かつ脳波による確認を指標とした有効率における期待有効率についても同様に、上記成績を参考に 26～54%と設定できると考えられ、この場合、12 名中 1～2 名以上の完全消失例が確認できる確率は 85.9～99.99%となる。

1.3　試験の方法

有効性評価に用いた臨床試験一覧を表 1 に示す。

表 1 - 有効性評価に用いた臨床試験一覧

試験の種類	**治験実施計画書の識別コード** **添付資料番号** **施設数（地域）**	**試験の目的** **試験デザイン及び対照の種類**	**被験薬又は対照薬** **投与方法** **投与経路**	**患者数（安全性/有効性解析対象例数）** **性別 (男/女)** **年齢中央値**	**患者の診断名**	**投与期間**	**試験の進行状況** **報告書の種類**
非対照試験報告書							
第 3 相 有効性 安全性	EFC12369 5.3.5.2-1 9 施設（日本）	点頭てんかんに対して、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。 多施設共同、単盲検、非対照	ビガバトリン：初回用量 50 mg/kg/日 で、150 mg/kg/日まで漸増する。 経口	15 名/13 名 男 6/女 7 15 か月（範囲 3～24 か月）	生後 4 週（28 日）以上 2 歳未満で、攣縮及び脳波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患者	用量調整期 : 6 日～8 週間 維持投与期 : 2 週間±2 日 用量漸減期 : 3 週間 後観察期：12 週間	完了 完全な報告書
第 3 相 有効性 安全性	LTS12745 5.3.5.2-2 5.3.5.2-3 9 施設（日本）	点頭てんかんに対して、ビガバトリンを長期間投与したときの安全性を検討する。 多施設共同、非盲検、非対照	ビガバトリン：初回用量 50 mg/kg/日 で、150 mg/kg/日まで漸増する。 経口	17 名/14 名 男 8/女 6 24 か月（範囲 7～72 か月）	生後 4 週（28 日）以上 6 歳未満で、攣縮が認められる点頭てんかんと診断された患者	用量調整期 : 3 日から 8 週間（ケース 3 のみ） 維持投与期：32 週間+α[a] 用量漸減期 : 3 週間 後観察期：12 週間	完了 完全な報告書

試験の種類	治験実施計画書の識別コード 添付資料番号 施設数（地域）	試験の目的 試験デザイン及び対照の種類	被験薬又は対照薬 投与方法 投与経路	患者数（安全性/有効性解析対象例数） 性別 (男/女) 年齢中央値	患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
申請する適応症に関する比較対照試験報告書							
第 3 相 有効性 安全性	1-A 5.3.5.1-1 9 施設（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する。 多施設共同、ランダム化、単盲検、及び投与量調整可能な非盲検長期追跡調査期	ビガバトリン：高用量 100~148 mg/kg/日、低用量 18~36 mg/kg/日 高用量又は低用量ビガバトリンを 14 日～21 日間投与し、その後、用量調整可能として 3 年間フォローする。 経口	高用量群： 108 名/107 名 男 45/女 61 0.6 歳（0.1-1.7 歳） 低用量群： 114 名/114 名 男 63/女 50 0.6 歳（範囲 0.1～1.7 歳）	2 歳未満で、体重 3.5 kg以上の 3 か月以内に新たに診断された点頭てんかん患者	単盲検期：14~21 日間 長期追跡調査期：最大 3 年	完了 完全な報告書
第 3 相 有効性 安全性	71754/3/W/019 5.3.5.1-2 9 施設（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する。 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、及びオープンラベルの追跡調査期	ビガバトリン：初回用量 50 mg/kg/日 で、150 mg/kg/日まで漸増し 5 日間投与し、その後、オープンラベルでビガバトリンを 6 か月間投与 プラセボ：5 日間投与し、その後、オープンラベルでビガバトリンを 6 か月間投与 経口	ビガバトリン： 20 名/20 名（二重盲検期）、16 名/12 名（オープン期） 男 8/女 12 7 か月（範囲 5～20 か月） プラセボ： 20 名/20 名（二重盲検期）、20 名/16 名（オープン期、ビガバトリン投与） 男 11/女 9 8 か月（範囲 4～17 か月）	生後 1 か月以上 18 か月未満の新たに診断された未治療の点頭てんかん患者	ベースライン期：2~3 日 二重盲検期：5 日 オープンラベル追跡調査： 6 か月	完了 完全な報告書

試験の種類	**治験実施計画書の識別コード** **添付資料番号** **施設数（地域）**	**試験の目的** **試験デザイン及び対照の種類**	**被験薬又は対照薬** **投与方法** **投与経路**	**患者数（安全性/有効性解析対象例数）** **性別 (男/女)** **年齢中央値**	**患者の診断名**	**投与期間**	**試験の進行状況** **報告書の種類**
第 3 相 有効性 安全性	097/W/FR/03 5.3.5.1-3 11 施設（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を照として評価する。 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	ビガバトリン : 150 mg/kg/日 4 週間（反応がない場合、ヒドロコルチゾン投与に変更し 4 週間） ヒドロコルチゾン: 15 mg/kg/日 4 週間（反応がない場合、ビガバトリン投与に変更し 4 週間） 両投与群で任意の長期追跡調査 経口	ビガバトリン : 11 名/11 名（ヒドロコルチゾンへの変更なし） 男 5/女 6 6.6±1.7 か月 ヒドロコルチゾン : 12 名/11 名（7 名がビガバトリン投与へ変更） 男 6/女 6 8.4±4.6 か月	生後 1 か月以上 2 歳未満の新たに診断された未治療の結節性硬化症による点頭てんかん患者	ランダム期 : 2 か月 （追跡調査期の投与量に関する情報は得られていないが、2 年以上フォローした患者あり）	完了 完全な報告書

a 32 週後以降可能な限り承認取得までの期間

1.3.1 試験の目的及びデザイン

1.3.1.1 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、攣縮及び脳波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。

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、脳波所見、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。

1.3.1.2 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よる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。

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、脳波所見、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。

1.3.1.3 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 歳未満の患者に対して、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で行った。

1.3.1.4 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）で行った。

1.3.1.5 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。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、精神運動評価（Brunet Lézine テスト）で行った。

1.3.2 用量及び投与

1.3.2.1 EFC12369 試験（国内）

本試験の用量調整期では、単盲検として全例に開始後 3 日間は治験薬を含まないプラセボ投与液を 1 日 2 回投与した（被験者及び観察者に対してはプラセボ投与の時期を伝えていない）。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。攣縮が消失しても、EEG 異常が認められている場合は、増量を可とした。なお、初期用量投与後又は用量増量後、安全性又は忍容性に問題があり、治験責任医師又は治験分担医師が用量の減量が必要と判断した場合、減量を行うこととした。

維持投与期では、用量調整期と同用量で 2 週間（14 日間±2 日）観察した。ただし、患者の状態等により 90 分以上の EEG 測定ができなかった場合に限り、維持投与期を最長 1 週間（7 日間）継続できるものとした。攣縮の再発又は悪化が確認された場合は、1 回のみ増量することができ、最高投与量は 3 g/日を上限に 150 mg/kg/日とした。安全性又は忍容性に問題があり、治験責任医師又は治験分担医師が減量を必要と判断した場合、1 回のみ減量可能とした。

用量漸減期では、ただちに治験薬を中止する必要がある場合を除き、3～4 日おきに 25～50 mg/kg/日の範囲で 3 週間以内に用量を減量した。

1.3.2.2 LTS12745 試験（国内）

本試験の用量調整期では、患者の状態を確認し、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が 3 日～8 週の間で適切な用量を決定した。ビガバトリン 50 mg/kg/日（25 mg/kg を 1 日 2 回）を初期用量として投与を開始した。50 mg/kg/日（25 mg/kg を 1 日 2 回）投与後 3～5 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には、治験薬投与開始後 4～6 日目に 25～50 mg/kg/日の範囲で増量した。以降、安全性及び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。攣縮が消失しても、EEG 異常が認められている場合、用量の増量を可とした。なお、初期用量投与後又は用量増量後、安全性又は忍容性に問題があり、治験責任医師又は治験分担医師が用量の減量が必要と判断した場合は、減量を行うことを可とした。減量後に更に減量を行うことは可能であったが、減量後増量という一連の手順は用量調整期では 1 回のみとした。攣縮の消失が認められる用量が特定された場合、又は最高用量

に達した場合、又は前記 2 つに該当しないものの、安全性や忍容性より治験責任医師又は治験分担医師が当該用量を適切であると判断した場合は、維持投与期に移行した。

維持投与期では、EFC12369 試験から移行した患者（ケース 1）は、EFC12369 試験における維持投与期最終日に投与された用量を変更せずに継続投与した。ビガバトリン治療中の患者（ケース 2）は、スクリーニング期の終了後、維持投与期に移行し、現在の治療用量を変更せずに継続投与した。過去にビガバトリン治療を行い現在治療していない患者及びビガバトリン治療歴のない患者（ケース 3）は、本試験の用量調整期で決定した維持用量を変更せずに継続投与した。

用量漸減期では、ただちに治験薬を中止する必要がある場合を除き、3～4 日おきに 25～50 mg/kg/日の範囲で 3 週間以内に用量を減量した。

1.3.2.3　1A 試験 （海外）

ベースラインの来院終了後、患者は高用量群又は低用量群にランダム割付され、14 日間のビガバトリンの投与を開始した。低用量群に割り付けられた患者は体重別に 2 群に分けられ、用量範囲が 18～36 mg/kg/日となった。高用量群に割り付けられた患者は体重別に 5 群に分けられ、用量範囲が 100～148 mg/kg/日となった。

ビガバトリンは、オープンラベルボトル入りの刻印付き 500 mg 分割錠として支給された。この錠剤は 4 分割が可能で、約 125 mg 単位での増量が可能であった。ビガバトリンは 1 日 2 回経口投与したが、1 日量が 250 mg 未満の場合、1 日 1 回投与を認めた。保護者もまた、治療群について盲検化されていた。

患者が投与開始から 14 日以内に攣縮消失となった場合、用量調整期に入る前にさらに 7 日間投与を継続した後、3 日以内に 8 時間の CCTV-EEG 測定を実施することとした。患者が 14 日目までに臨床的攣縮消失が認められなかった場合、CCTV-EEG 測定は行わずそのまま 2 週間から最長 3 年までのオープン期に入った。

用量調整期中、患者の臨床反応や併用薬等から治験責任医師の判断に応じて、ビガバトリンの用量の増減や投与中止が可能であった。減量する場合、忍容可能な用量になるまで、又はビガバトリンを完全に中止するまで、3～4 日ごとに 25～50 mg/kg/日を超えない範囲で漸減することとした。有害事象が生じた場合は、それより早いスピードで漸減することを可能とした。しかし、突然の中止は認めなかった。

点頭てんかん以外の発作で改善が認められた患者、又はビガバトリン投与中に発作が消失した患者は、該当する場合、ビガバトリンの投与開始から 20 日以降に併用する抗てんかん薬を漸減することが可能であった。発作が消失していた患者が、抗てんかん薬の漸減中に攣縮を生じ、ビガバトリンの最大許容量である 200 mg/kg/日未満で投与を受けていた場合、ビガバトリンの用量を約 25～50 mg/kg/週の割合で増量することが可能であった。

ビガバトリンの投与を中止する患者は、漸減のための来院に移行した。患者がビガバトリン療法を中止する場合、ビガバトリンを 3～4 日ごとに 25～50 mg/kg の割合で漸減した。この後、ビガバトリン療法の中止から 2 週間後に最終来院を実施し、最終来院から 3 か月後に追跡調査のための来院を実

施した。患者がビガバトリンの用量を漸減してベースラインから 1 年以内に攣縮が再発した場合、ベースライン時に説明した漸増スケジュールでビガバトリン療法を再開することが可能であった。

1.3.2.4 W019 試験 （海外）

患者は、ビガバトリン群又はプラセボ群にランダム割付され、初回用量 50 mg/kg/日で 5 日間の二重盲検期の投与を開始した。二重盲検期に投与された治験薬は、散剤として供給された。1 包にビガバトリンの原薬 500 mg 又は見た目が同一のプラセボ粉末が含まれており、1 包を 10 mL の水、ソフトドリンク又は牛乳に溶かし、二重盲検期には、治験薬を 5 日間 1 日 2 回投与した。

初回用量の 50 mg/kg/日を 24 時間継続することとした。攣縮の 100%消失が認められなかった場合、用量を 100 mg/kg/日まで増量し、さらに 48 時間継続することとした。この後、用量をさらに増やす必要があると思われた場合は、用量を最大許容量の 150 mg/kg/日まで増量することが可能であった。二重盲検期にある用量で 48 時間以上効果が認められた場合、安全性に関する問題がない限り、この用量を変更しなかった。

二重盲検期の終了時に、ランダム割付コードを開示し、患者にオープンラベルでビガバトリンを投与する 6 か月間の評価期間に入った。二重盲検期にプラセボに割り付けられていた患者は、ビガバトリンの初回用量を 50 mg/kg/日としてオープン期を開始した。必要に応じてこの用量を漸増することが可能であった。オープン期に、治験責任医師は患者の反応（有効性及び安全性の両面）に応じて、ビガバトリンの用量を最高 150 mg/kg/日まで増量することが可能であった。ビガバトリンの最大許容量で不完全な攣縮消失しか認められなかった患者は、抗てんかん薬の併用が可能であった。ビガバトリンの投与に反応しなかった患者は、オープン期を中止し、治験責任医師の判断に従って治療を受けた。

1.3.2.5 FR03 試験 （海外）

患者は、ビガバトリン 150 mg/kg/日又はヒドロコルチゾン 15 mg/kg/日にランダム割付され、治験薬の投与を開始した。ビガバトリンは、180 錠入り包装の 500 mg 錠として供給された。ヒドロコルチゾンは、1 箱 25 錠入りブリスター包装の 10 mg 錠として供給された。治験責任医師には、ビガバトリン又はヒドロコルチゾンを割錠しないよう指示した。

投与開始から 4 週間後、点頭てんかんの消失（攣縮の頻度に基づく）を示したビガバトリン群の患者は、同じ用量（150 mg/kg/日）でさらに 4 週間投与を継続した。8 週目でビガバトリン群の反応例（4 週間以上の攣縮消失）はビガバトリンの長期継続を可能とした。

投与開始から 4 週間後、ビガバトリン群の非反応例又はビガバトリンに不忍容の患者は、15 mg/kg/日でのヒドロコルチゾンの 4 週間投与に切り替えることとした。8 週目でこれらの患者がヒドロコルチゾンに反応していた場合、15 日間かけてヒドロコルチゾンを徐々に漸減することとした。これらの患者は長期追跡も可能であった。

投与開始から 4 週間後、点頭てんかんの消失（攣縮の頻度に基づく）が認められたヒドロコルチゾン群の患者は、15 日間かけてヒドロコルチゾンを漸減することとした。投与開始から 4 週間後、薬剤に対する反応が不完全又は有害事象が発現したヒドロコルチゾン群の患者は、ビガバトリン群に切り

替えることとした。8 週目の来院までに、これらの患者が反応を示した場合、ビガバトリンの長期継続を可能とした。

1.3.3 有効性評価及びパラメータ

本申請の有効性評価に用いた臨床試験の有効性評価項目を表 2 に示す。

表 2 - 有効性評価に用いた臨床試験の有効性評価項目

試験	評価項目
EFC12369 試験 （国内）	主要評価項目 • 治験薬投与前後での攣縮頻度の変化（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） 副次評価項目 • 攣縮頻度の変化（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） • 攣縮の消失（維持投与期攣縮判定日の攣縮の消失） • 点頭てんかんの完全消失（維持投与期攣縮判定日の攣縮が消失し、かつ維持投与期の EEG においてヒプスアリスミアが消失した状態） • EEG 所見（維持投与期最終日の EEG 所見） スクリーニング期との比較によるヒプスアリスミアの「消失」、「改善」、「不変」、「悪化」を評価する。 • 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
LTS12745 試験 （国内）	評価項目 • 攣縮頻度の変化（ケース 1 及びケース 3 の患者における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） • 攣縮の消失（維持投与期攣縮判定日の攣縮の消失） • 点頭てんかんの完全消失(維持投与期攣縮判定日の攣縮が消失し､かつ維持投与期の各観察日の EEG においてヒプスアリスミアが消失した状態） • EEG 所見（ベースラインとの比較によるヒプスアリスミアの「消失／なし」、「改善」、「不変」、「悪化」を評価） • 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」、「無効」の二値の判定）

試験	評価項目
1A 試験（海外）	主要評価項目 • ビガバトリン投与開始後 14 日間以内に始まる連続 7 日間の攣縮消失が認められた患者の割合 副次評価項目 • 連続 7 日間の攣縮消失が認められ、攣縮消失が試験期間中持続していた患者の割合 • 連続 7 日間の攣縮消失が認められ、攣縮消失が試験期間中持続していた患者の攣縮消失までの期間 • 試験期間中に連続 7 日間の攣縮消失が認められた患者の割合 • 試験期間中に連続 7 日間の攣縮消失が認められた患者の攣縮消失までの期間 • 病因別に、有効性の主要評価項目の攣縮消失が認められた患者の割合 • 病因別に、連続 7 日間の攣縮消失が認められ、攣縮消失が試験期間中持続していた患者の割合 • 病因別に、連続 7 日間の攣縮消失が認められ、攣縮消失が試験期間中持続していた患者の攣縮消失までの期間 • 病因別に、試験期間中に連続 7 日間の攣縮消失が認められた患者の割合 • 病因別に、試験期間中に連続 7 日間の攣縮消失が認められた患者の攣縮消失までの期間 • ベースラインでの抗てんかん薬使用の有無別に、有効性の主要評価項目の攣縮消失が認められた患者の割合 • 1 例当たりの試験期間中の攣縮群発回数 • 治験責任医師による有効性の総合的評価 • 保護者による総合的評価
W019 試験（海外）	主要評価項目 ＜二重盲検期＞ • 二重盲検期の最終 2 日間（各日、既定の 2 時間）における攣縮の平均変化率 副次評価項目 ＜二重盲検期＞ • 二重盲検期の最終 2 日間（各日 24 時間）における攣縮の平均変化率 • 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 ＜オープン期＞ • 反応例（4 週間以上の攣縮消失が認められた患者）数 • 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が認められた患者）数 • 反応までの時間及び再発した患者数

試験	評価項目
FR03 試験（海外）	主要評価項目 • 点頭てんかんの消失（攣縮の消失に基づく）が認められた患者の割合 副次評価項目 • 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 • 精神運動の発達

1.3.4 データ解析

EFC12369 試験（国内）

主要評価項目である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%以上減少した患者の割合及びその信頼区間を示した。

副次評価項目では、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その信頼区間を示した。また、維持投与期攣縮判定日の攣縮が消失した症例の割合及びその信頼区間を示した。点頭てんかんの完全消失について、維持投与期攣縮判定日の攣縮が消失し、かつ維持投与期の EEG においてヒプスアリスミアが消失した症例の割合を示した。なお、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。EEG 所見について、維持投与期最終日の EEG 所見（正常、異常）及びヒプスアリスミアの評価（消失、改善、不変、悪化）について分割表を作成した。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では、「有効」と判定された症例の割合を示した。

なお、本試験の総括報告書では、有効性の副次評価項目については、維持投与期へ移行した症例（9 名）を母数として集計を行っているが、本 CTD では、有効性解析対象集団は、治験薬を 1 回でも投与した患者（13 名）とし、すべての有効性評価項目について解析を行った。

LTS12745 試験（国内）

本試験の有効性評価について、EFC12369 試験の有効性の副次評価項目と同様の解析を行った。

1A 試験（海外）

有効性の主要評価項目について、攣縮消失を得た患者の割合に関して χ^2 検定を用いて 2 治療群の比較を行った。攣縮消失の有無を判定する際、分かっていれば最後の攣縮発現日と CCTV-EEG 測定日を考慮した。最後の攣縮発現日が分からない場合、2 週目（来院 3 回目）又は 1 か月目（来院 4 回目）の症例報告書の「患者の点頭てんかんが消失したか（基準に照らして）」という質問に対する回答（はい／いいえ）に基づいて、攣縮消失の有無を判定した。最後の攣縮発現日が分からず、攣縮消失の質問に「はい」と回答されている場合、来院日から 7 日前の日付を最後の攣縮発現日として用いた（すなわち来院日を攣縮消失の 7 日目とみなした）。これは統計解析計画からの変更点で、統計解析計画

では来院日を最後の攣縮発現日として用いることとしていた。EEG の測定日が分からない場合、2 週目（来院 3 回目）又は 1 か月目（来院 4 回目）の症例報告書で「正常」又は「異常（ただしヒプスアリスミアではない）」のいずれにチェックがあるかに基づいて EEG の基準を満たすか否かを判断した。

副次的評価項目に関しては、他の因子に関する補正がなければ、各副次的評価項目に関する高用量群と低用量群の患者の割合を、χ^2 検定を用いて比較した。治療で補正する病因群の比較と、ベースラインでの抗てんかん薬の使用で補正する治療群の比較ではロジスティック回帰分析を用いた。各副次的評価項目に関して各群の攣縮消失までの期間の Kaplan-Meier 推定を階段関数のグラフで示し、投与群間又は 3 病因群（結節性硬化症による症候性点頭てんかん、他の病因による症候性点頭てんかん、潜因性点頭てんかん）間の比較は、log-rank 検定を用いて行った。比例ハザードモデルの仮説を評価するため、各群の生存率の二重対数を経時的にプロットした。反応までの期間を解析する際の観測ウィンドウにはすべてのデータを含めた。

試験期間中の患者ごとの攣縮群発（複数の攣縮［5 回以上］が同時発生すること）の回数に関する高用量群と低用量群の比較は、負の二項回帰を用いて行った。医師及び保護者による経時的な総合的評価に関する高用量群と低用量群の比較は、反復測定分散分析を用いて行った。

W019 試験 （海外）

主要評価項目のデータはベースラインからの改善率のカテゴリー（0%以下、1～39%、40～69%、70%以上）の頻度として要約した。対数解析も行い、投与後も継続している攣縮のベースラインに対する割合の推定値として、最小二乗平均及び 95%信頼区間（CI）を求めた。対数解析により治療群を比較した。また、これらのデータを Wilcoxon の順位和検定及び Mantel-Haenszel 検定で解析した。その他の有効性データは、Wilcoxon の順位和検定でのみ解析した。オープン期の有効性データを表にして適宜要約した。ビガバトリン単独療法を受けている間に連続 4 週間以上の攣縮消失が認められた患者を反応例とした。ビガバトリン単独療法で試験を終了し、試験の最終 12 週間に攣縮が消失していた患者を治療成功例とした。

FR03 試験 （海外）

有効性の定量的データに関しては、平均値と標準偏差（SD）を求めた。平均値に関しては Student の t 検定、分散に関しては F 検定を用いて定量的データを比較した。定性的データは、症例数に対する Yate の補正をした χ^2 検定で解析した。$p \leq 0.05$ のとき、統計学的に有意とした。

2　個々の試験結果の要約

2.1　日本人点頭てんかん患者を対象とした試験（EFC12369 試験）

日本人点頭てんかん患者を対象とした本試験には、15 名を登録し 13 名を有効性解析対象集団とした。

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であり、主要評価攣縮判定日（維持投与期開始日の前 2 日間）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%）であった。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。

維持投与期へは 9 名が移行し、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%）であり、攣縮が消失した患者は 6 名（46.2%、95%CI：19.2%～74.9%）であった。また、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）を示した患者は 4 名（30.8%）であった。EEG 測定によるヒプスアリスミア所見において、ヒプスアリスミアの「消失」が認められた患者は 4 名（30.8%）、「改善」が 3 名（23.1%）、「不変」が 2 名（15.4%）であり、「悪化」に該当する患者は認められなかった。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では、「有効」と評価された患者は 8 名（61.5%）、「無効」は 1 名（7.7%）であった。

2.2　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）

日本人点頭てんかん患者を対象とした長期投与試験に 17 名を登録し、14 名（ケース 1：7 名、ケース 2：2 名、ケース 3：5 名）を有効性解析対象集団とした。

ケース 1（7 名）及びケース 3（5 名）で維持投与期開始後 32 週間に達した 6 名及び 4 名において、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 名においては、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。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。

32 週間の評価終了後、56 週間の評価に達しなかった患者は 3 名であり、1 名（ケース 1）は 32 週間の評価時にヒプスアリスミアが悪化するなど他の治療への変更が必要と判断されたため中止、1 名（ケース 2）は 40 週間の評価時に攣縮頻度の増加がみられ他の治療への変更が必要と判断されたため中止、1 名（ケース 3）は有害事象（脳症）の発現のため 56 週間評価前に中止に至った。

2.3　外国人点頭てんかん患者を対象とした用量比較試験（1A 試験）

ビガバトリン高用量及び低用量を比較する本試験では、227 名を登録し、有効性解析対象集団は 221 名（高用量群 107 名、低用量群 114 名）であった。ビガバトリン高用量（100～148 mg/kg/日）は、低用量（18～36 mg/kg/日）よりも攣縮消失における有効性が高いことが示された。

有効性の主要評価項目は、投与開始から 14 日間以内に始まる連続 7 日間の攣縮消失が認められ、攣縮消失の 7 日目から 3 日以内に行った CCTV-EEG 測定により確定された患者の割合とした。高用量群では 15.9%（17/107 名）で攣縮の消失を得たのに対し、低用量群では 7.0%（8/114 名）であった（p = 0.0375）。攣縮消失は、攣縮消失の 7 日目から 3 日以内の CCTV-EEG で確定しなければならなかったが、設備上等の理由で、ほとんどの患者が指定された 3 日以内に CCTV-EEG を測定できなかった。そのため感度解析を行った結果、CCTV-EEG 測定期限を延長するほど各治療群の反応例数及び高用量群と低用量群との差が増加するという結果が示された。連続 7 日間の攣縮消失後 9 日目の測定では、高用量群と低用量群の反応率はそれぞれ 26%及び 11%であった（p = 0.0025）。CCTV-EEG 測定の期限を更に緩め、3 日以内ではなく次回来院時の確認でも可とした場合、高用量群及び低用量群の攣縮消失率はそれぞれ 31%及び 13%であった（p = 0.0014）。

攣縮消失が 7 日間連続し、その後試験期間中持続していた患者の割合については、高用量群（68.2%）の方が低用量群（51.8%）よりも有意に高かった（p = 0.0126）。攣縮消失までの期間は、ビガバトリンの投与開始から 1 週間以内に明らかな差が認められ（p = 0.0016）、攣縮消失までの期間中央値は、高用量群で 6 週、低用量群で 13 週であった。また、3 か月後の医師による総合的評価は、「軽度の改善」から「中等度の改善」に向上しており（p = 0.0008）、全体的に高用量群は低用量群よりもスコアが有意に高かった（p = 0.0285）。

部分集団解析において、点頭てんかんの病因を 3 つのカテゴリー（潜因性、症候性-結節性硬化症、症候性-その他）に分類して、攣縮消失が 7 日間連続し、その後試験期間中持続した患者の割合を比較した結果、各部分集団の反応率で有意差が認められた（p = 0.0031）。いずれの病因別部分集団においても、高用量群の方が低用量群に比べ攣縮消失率が高かった。ベースラインでの抗てんかん薬の使用の有無については、高用量群及び低用量群での治療に影響を示さなかった（p = 0.9302）。攣縮消失が 7 日間連続し、その後試験期間中持続した患者の割合において、14 日目以降の抗てんかん薬の併用による反応率への影響は認められなかった。

2.4　外国人点頭てんかん患者を対象としたプラセボとの比較試験（W019 試験）

プラセボ対照を用いた本試験には、40 名（生後 4～20 か月）を登録し、すべて有効性解析対象集団（ビガバトリン 20 名及びプラセボ 20 名）とした。オープン期（最長 6 か月間）では、36 名にビガバトリンを投与した。

有効性の主要評価項目は、二重盲検期終了時（最終 2 日間）に観察時間 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であった。ビガバトリン群及びプラセボ群の攣縮減少率はそれぞれ 54.4%及び 40.5%であり、統計学的な有意差は認められなかった（p = 0.562）。毎日同じ時刻に一貫して攣縮が発生すると仮定して設定した 1 日 2 時間という観察時間は不適切であり、攣縮を検出するための観察時間として不十分であったことが治療効果を適切に判定できなかった原因と考えられた。観察時間を 24 時間としたところ、二重盲検期の攣縮減少率は、ビガバトリン群 68.9%に対しプラセボ群 17.0%であり、統計学的に有意な差が認められた（p = 0.030）。二重盲検期の最終日に攣縮の消失（攣縮 0～1 回）が得られた患者の割合は、ビガバトリン群 45.0%及びプラセボ群 15.0%であり、有意差が認められた（p = 0.036）。また、二重盲検期終了時点で、ビガバトリン群はプラセボ群に比べ群発持続期間をより短縮した（p = 0.023）。治験責任医師による有効性の総合的評価では、ビガバトリン群はプラセボ群に対し顕著な有意差を示した（p < 0.0001）。

2.5　外国人点頭てんかん患者を対象としたヒドロコルチゾンとの比較試験（FR03 試験）

実薬対照（ヒドロコルチゾン）を用いた本試験では、23 名を登録し、有効性解析対象集団は 22 名（ビガバトリン群 11 名及びヒドロコルチゾン群 11 名）であった。

有効性の主要評価項目は、各群において攣縮が消失した患者の割合であり、ビガバトリン群 100%（11 /11 名）及びヒドロコルチゾン群 36%（4/11 名）であった（p = 0.001）。最初の治療で効果不十分又は不忍容の患者は、1 か月後に別の治療群に切り替えることが可能であった。最初にビガバトリンを投与して切り替えた患者はいなかった。ヒドロコルチゾン群のうち 7 名（有害事象の発現［1 名］又は効果不十分［6 名］）がビガバトリンに切り替え、7 名ともビガバトリンにより攣縮の消失が認められた。反応までの平均期間は、ビガバトリン群 4.0±5.1 日及びヒドロコルチゾン群 12.8±11.9 日であったが、統計学的な有意差が認められなかった（p = 0.058）。しかし、一次治療又は二次治療としてビガバトリンを投与した患者 18 名の攣縮消失までの平均期間は 3.48±4.08 日であり、ヒドロコルチゾン群の 12.8±11.9 日と比較して有意差が認められた（p = 0.01）。投与後の EEG パターンの変化については、ほぼすべてのビガバトリン投与例で投与 8 週後に改善が認められた。健康状態及び精神運動発達は、ビガバトリンの投与により顕著な改善が認められた。

3　全試験を通しての結果の比較と解析

3.1　試験対象集団

3.1.1　患者の内訳

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

EFC12369 試験

本試験で同意が得られた 15 名のうち 13 名に治験薬が投与され、有効性解析対象集団は 13 名であった（図 1）。

用量調整期に 4 名が中止となり、9 名が維持投与期へ移行した。用量調整期で中止となった 4 名のうち 3 名は治療法の変更のため治験を中止し、もう 1 名は維持投与期への移行条件の誤認により治験を中止した。更に、維持投与期に 2 名が中止したため、7 名が長期試験に移行した。維持投与期で中止した 1 名は、攣縮回数は減少したものの、ヒプスアリスミアが継続していることから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いう医師の判断により治験を中止し、個人輸入のビガバトリンに切り替えた。もう 1 名は、効果不十分であった為、医師の判断により長期試験へは移行せず、用量漸減期へ移行した。

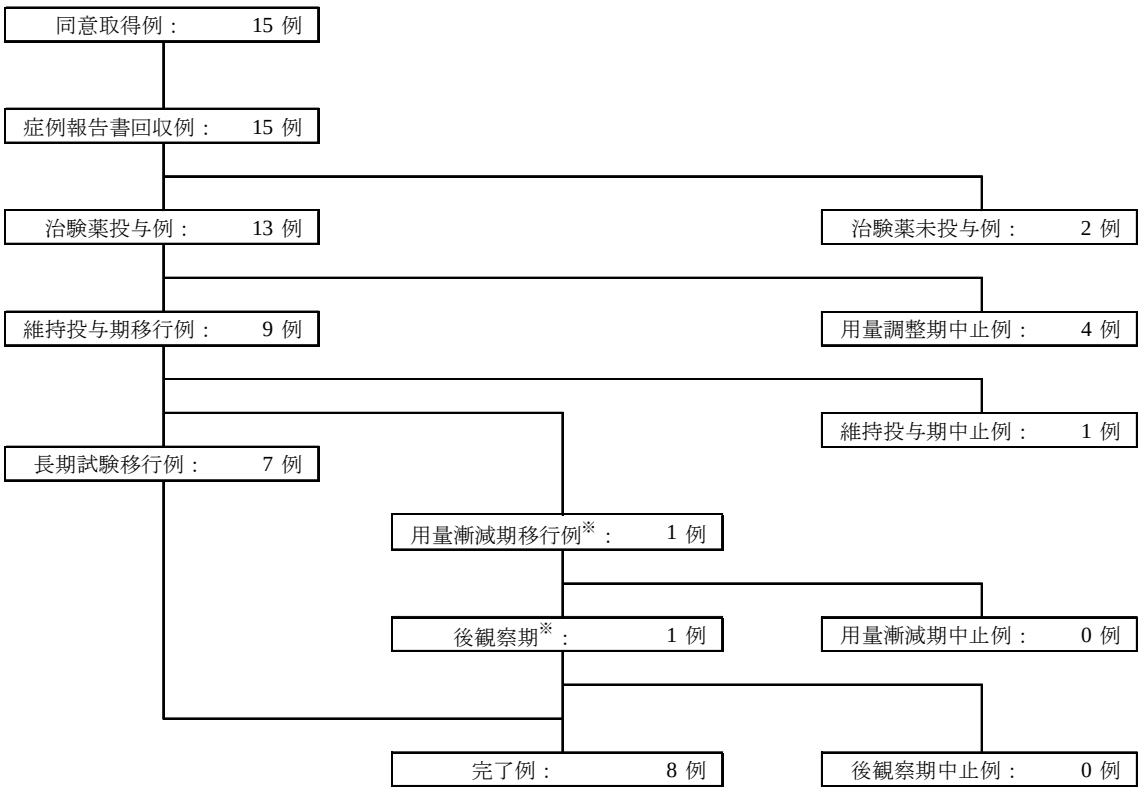
LTS12745 試験

本試験で治験薬未投与例はなく、同意が得られた 17 名（ケース 1：7 名、ケース 2：2 名、ケース 3：8 名）に治験薬が投与された（図 2 ）。

治験薬が投与された 17 名中、維持投与期開始後 8 週以前に試験を中止したケース 3 の 3 名（有害事象発現［喘息］による中止 1 名、及び治療法変更による中止 2 名）は、治験薬投与開始後に有効性に関する評価が 1 回も行われていないため、有効性解析対象から除外し、本試験の有効性解析対象集団を 14 名（ケース 1：7 名、ケース 2：2 名、ケース 3：5 名）とした。有効性解析対象集団 14 名のうち、2 名が他の治療法への変更が必要となったため中止となった。そのうち 1 名（ケース 3）は維持投与期開始後 8 週間まで、1 名（ケース 1）は 16 週間までの評価となり、32 週間の評価を完了したのは 12 名であった。

32 週間の評価終了後、56 週間までの中止例は 3 名（ケース 1：1 名、ケース 2：1 名、ケース 3：1 名）であった。中止理由は、「治療法の変更」が 2 名（ケース 1：1 名、ケース 2：1 名）及び「有害事象の発現」が 1 名（ケース 3）であった。「有害事象の発現」で中止した 1 名は、脳症発現によるものであった。

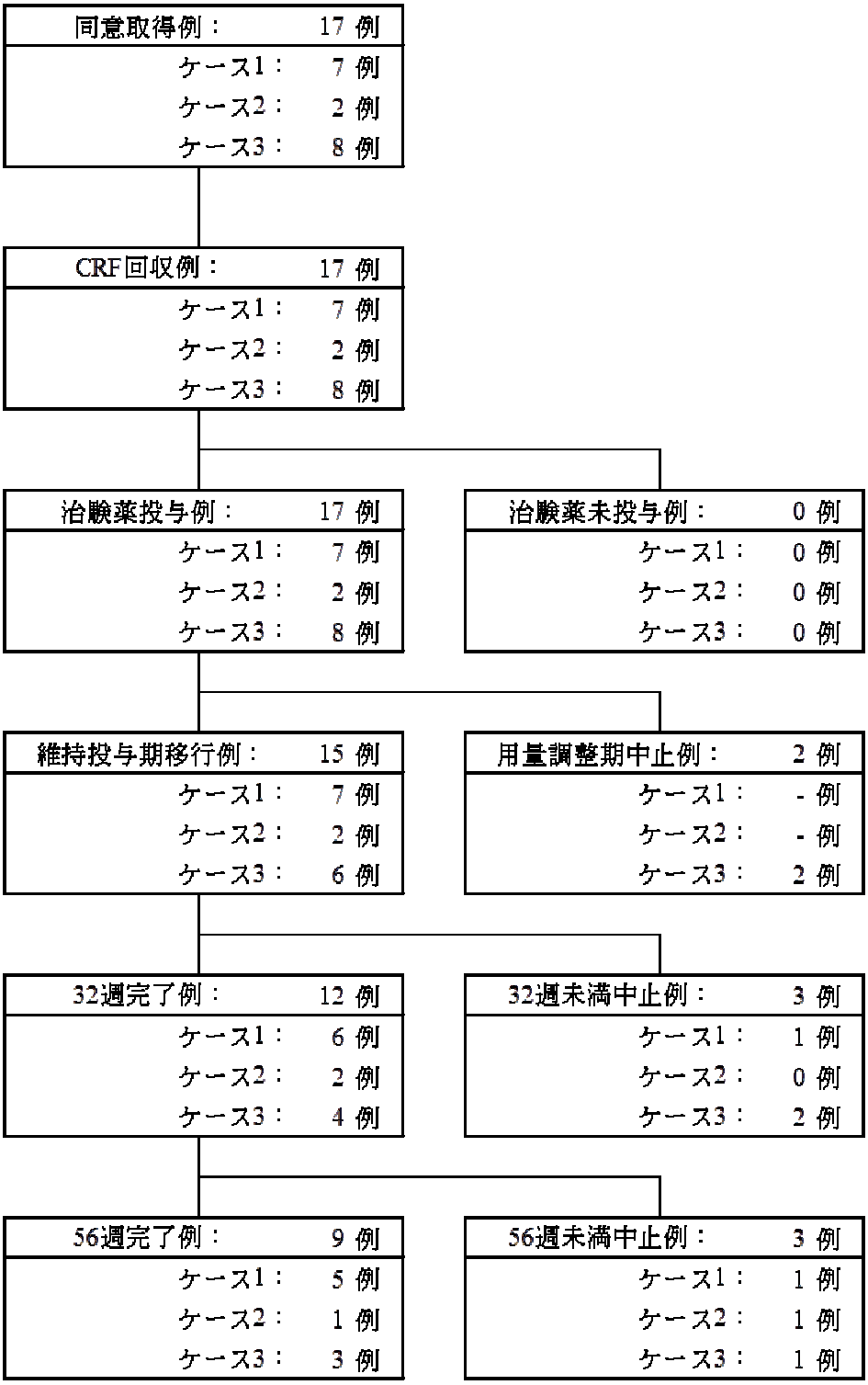
図 1 - 患者の内訳（EFC12369 試験）



※中止例は含まない.

Source: Module 5.3.5.2-1 図 10.1-1

図 2 - 患者の内訳-（LTS12745 試験）



Source: Module 5.3.5.2-3 図 10.1-1

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

海外試験に参加した患者の内訳を試験別に以下に記載する。全体として、主要有効性評価期間中に中止した患者は少なかった。長期追跡期間中の中止の主な理由は、別の供給元からの薬剤の入手、有効性の欠如、管理上の理由（「追跡不能」、「治験実施計画書の違反」及び「非遵守」）であった。

1A 試験

本試験では、227 名をランダム割付し、そのうちビガバトリンを 1 回以上投与した患者は 222 名（高用量群 108 名、低用量群 114 名）であったが、高用量群の 1 名は 文書による同意が得られなかったため、有効性解析対象集団を 221 名（高用量群 107 名、低用量群 114 名）とした。

治験薬投与の中止理由を表 3 に示す。しかしながら、本試験が短期間の試験として計画されていたため、一部の施設で、治験薬の投与中止の基準を、すべての施設で試験が完全に終了する前の終了又は中止を「治験薬の投与中止」と解釈して記録していたため、試験の終了又は中止の理由が正確に報告されなかった。試験の性質上、患者の多くが 3 年間追跡できなかった。また、試験を中止した患者は必ずしもビガバトリンを中止したわけではなく、一部の保護者は別の供給元から入手していた。

表 3 - 治験薬の投与中止理由 - （1A 試験）

Reasons for Withdrawal	Modified ITT Efficacy Cohort N=221	Safety Cohort N=222
Total discontinued, n (%)	183 (82.8)[a]	184 (82.9)
Ineffective therapy	49 (22.2)	50 (22.5)
Adverse event	6 (2.7)	6 (2.7)
Intercurrent medical events	3 (1.4)	3 (1.4)
Administrative	35 (15.8)	35 (15.8)
Non-compliance	13 (5.9)	13 (5.9)
Personal reasons	3 (1.4)	3 (1.4)
Lost to follow-up	12 (5.4)	12 (5.4)
Other	36 (16.3)	36 (16.2)

[a] Subjects could have more than 1 reason for discontinuation (or no reason specified), therefore, etiologies do not sum to 100%

Source: Module 5.3.5.1-1 Table 10.4

W019 試験

本試験では、40 名を登録し、二重盲検期（5 日間）にビガバトリン群 20 名及びプラセボ群 20 名に割り付け、40 名すべてを有効性解析対象集団とした。

オープン期へは 36 名が移行し、ビガバトリンを最長 6 か月間投与した。4 名（いずれもビガバトリン群）は、二重盲検期の終了までに攣縮の完全コントロールが得られなかったため、オープン期に移行しなかった。オープン期に 36 名中 8 名が治験薬を中止した（ビガバトリン群 4 名及びプラセボ群 4 名）。オープン期での中止の理由は、追跡不能 2 名、有効性の欠如 5 名、及び非遵守 1 名であった。

FR03 試験

本試験には 23 名を登録した。最初にビガバトリンを投与する群に 11 名、最初にヒドロコルチゾンを投与する群に 12 名を割り付けた。ヒドロコルチゾン群の 1 名が、治験実施計画書の逸脱により投与開始から 28 日後に試験を中止した。この患者は、治験実施計画書で定められた 15 mg/kg/日ではなく、2.5 mg/kg/日でヒドロコルチゾンを投与していた。したがって、有効性解析対象集団は 22 名（ビガバトリン群 11 名及びヒドロコルチゾン群 11 名）であった。試験の最初の 4 週間にヒドロコルチゾンを投与した患者のうち 7 名（有害事象の発現［1 名］又は効果不十分［6 名］）が、次の 4 週間をビガバトリンに切り替えた。残る 4 名はヒドロコルチゾンの投与を継続した。

長期追跡期に移行した 18 名（ビガバトリン投与 14 名［最初からビガバトリンを投与していた 9 名、ビガバトリンに切り替えた 5 名］、及びヒドロコルチゾン投与 4 名）から解析に用いる長期投与データが得られた。

3.1.2 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

3.1.2.1 人口統計学

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

EFC12369 試験

本試験に参加した日本人患者 13 名の性別は、男性が 6 名（46.2%）、女性が 7 名（53.8%）であった。年齢（平均±SD）は 13.8±6.9 か月であり、身長は 76.38±8.57 cm、体重は 9.55±1.97 kg であった（表 4）。

LTS12745 試験

本試験に参加した日本人患者 14 名の性別は、ケース 1 では男性 4 名及び女性 3 名、ケース 2 では男性 2 名、ケース 3 では男性 2 名及び女性 3 名であった。年齢（平均±SD）は、ケース 1 で 15.9±5.6 か月、ケース 2 で 65.5±9.2 か月、及びケース 3 で 35.2±12.4 か月であった。体重はケース 1 で 10.40±1.68 kg、ケース 2 で 19.85±0.21 kg、ケース 3 で 12.88±3.07 kg であった（表 5）。

表 4 -人口統計学的及び他の基準値の特性 - 有効性解析対象集団（EFC12369 試験）

ベースラインにおける背景因子		例数（%）
計		13
性別	男性	6 (46.2)
	女性	7 (53.8)
年齢（か月）	1 か月～6 か月未満	2 (15.4)
	6 か月～12 か月未満	3 (23.1)
	12 か月～18 か月未満	3 (23.1)
	18 か月～	5 (38.5)
	N	13
	Mean ± SD	13.8 ± 6.9
	Median	15.0
	Min～Max	3～24
人種	白人	0 (0.0)
	黒人	0 (0.0)
	アジア人	13 (100.0)
	その他	0 (0.0)
身長（cm）	N	13
	Mean ± SD	76.38 ± 8.57
	Median	79.50
	Min～Max	61.0～87.0
体重（kg）	N	13
	Mean ± SD	9.55 ± 1.97
	Median	9.50
	Min～Max	5.8～12.3

Source: Module 5.3.5.2-1 表 11.2-1

表 5 -人口統計学的及び他の基準値の特性 - 有効性解析対象集団（LTS12745 試験）

ベースラインにおける背景因子		被験者区分			合計
		ケース 1	ケース 2	ケース 3	
計		7	2	5	14
性別	男性	4 (57.1)	2 (100.0)	2 (40.0)	8 (57.1)
	女性	3 (42.9)	0 (0.0)	3 (60.0)	6 (42.9)
年齢（ヵ月）	1 ヵ月～6 ヵ月未満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	6 ヵ月～12 ヵ月未満	2 (28.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (14.3)
	12 ヵ月～18 ヵ月未満	2 (28.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (14.3)
	18 ヵ月～24 ヵ月未満	2 (28.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (14.3)
	24 ヵ月～48 ヵ月未満	1 (14.3)	0 (0.0)	4 (80.0)	5 (35.7)
	48 ヵ月～	0 (0.0)	2 (100.0)	1 (20.0)	3 (21.4)
	N	7	2	5	14
	Mean±SD	15.9 ± 5.6	65.5 ± 9.2	35.2 ± 12.4	29.9 ± 19.5
	Median	17.0	65.5	31.0	24.0
	Min～Max	7 ～ 24	59 ～ 72	24 ～ 56	7 ～ 72
人種	白人	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	黒人	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	アジア人	7 (100.0)	2 (100.0)	5 (100.0)	14 (100.0)
	その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重（kg）	N	7	2	5	14
	Mean±SD	10.40 ± 1.68	19.85 ± 0.21	12.88 ± 3.07	12.64 ± 3.86
	Median	11.00	19.85	13.00	11.70
	Min～Max	8.3 ～ 12.3	19.7 ～ 20.0	9.0 ～ 17.2	8.3 ～ 20.0

Source: Module 5.3.5.2-2 表 11.2-1

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

海外試験ではいずれも 2 歳未満の患者を登録した（W019 試験では生後 18 か月未満の患者を登録した）。いずれの試験も男女の人数は同等で、全体で男性 138 名、女性 144 名であった（1A 試験の 2 名は性別に関する情報が記録されていなかった）。これらの試験の患者の大部分は白人であった。各試験の各投与群間に人口統計学的特性による偏りは見られなかった。

海外試験における患者の人口統計学的特性を表 6 に示す。

表 6 -人口統計学的プロファイル - 有効性解析対象集団（1A 試験、W019 試験、FR03 試験）

	Demographic Parameters		
Study	**Age**	**Gender**	**Race, n (%)**
1A	High-dose (N=107) Mean ± SD: 0.6 ±0.3 yrs Range: 0.1 – 1.7 yrs[a]	High-dose (N=107)[b] M: 45 F: 61	High-dose (N=107) Black: 15 (14.0) Caucasian: 76 (71.0) Other: 16 (15.0)
	Low-dose (N=114) Mean ± SD: 0.6±0.4 yrs Range: 0.1 – 1.7 yrs[a]	Low-dose (N=114)[b] M: 63 F: 50	Low-dose (N=114) Black: 11 (9.7) Caucasian: 84 (73.7) Other: 19 (16.7)
W019	Placebo (N=20/20) Mean ± SD: 8±3 mos Range: 4 - 17 mos	Placebo (N=20/20) M: 11 F: 9	Placebo (N=20/20) Black: 1 (5) Caucasian: 17 (85) Other: 2 (10)
	VGB (N=20/20) Mean ± SD: 8±4 mos Range: 5 - 20 mos	VGB (N=20/20) M: 8 F: 12	VGB (N=20/20) Black: 0 (0) Caucasian: 18 (90) Other: 2 (10)
FR03	VGB (N=11/11) Mean ± SD: 6.6±1.7 mos no group range reported	VGB (N=11/11) M: 5 F: 6	Race not reported
	Hydrocortisone (N=12/12) Mean ± SD: 8.4±4.6 mos no group range reported	Hydrocortisone (N=12/12) M: 6 F: 6	
	Total age range: 50 to 507 days		

[a] Three subjects were excluded from the age analysis because their ages exceeded 2 years: subjects 112 (age-2.6), 405 (age-3.9), and 1451 (age-3.1). Additionally, the ages of subjects 162, 166, 201 and 612 could not be determined.

[b] Gender was missing for 1 subject.

SD = standard deviation; yrs = years; M = male; F = female; mos = months; yrs = years.

Source: Module 5.3.5.3-2 Table13

3.1.2.2 既往歴及び疾患の基準値の特性

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

試験に登録した患者は、EFC12369 試験では、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患者、LTS12745 試験では、攣縮が認められる点頭てんかんと診断された患者であった。両試験とも登録前 4 週間（28 日）以内に、ACTH 製剤又は全身作用を目的とするステロイド剤の治療歴のない患者を対象とした。

EFC12369 試験

点頭てんかんの病因は、「出生前」の病因が 10 名（76.9%）、「不明」は 3 名（23.1%）であった。「出生前」の内訳は、神経皮膚症候群 5 名（いずれも結節性硬化症）、染色体・遺伝子異常 3 名（Aicardi 症候群、染色体 9q33.3-q34.11 欠失、及び COL4A1 遺伝子異常が各 1 名）、脳形成異常 2 名（先天性脳嚢胞及び先天性脳嚢胞）であった。また、病因が「不明」の 3 名では、いずれの患者も「精神運動発達遅滞」がみられたが、このうち 1 名は West 症候群発症前には「精神運動発達遅滞」が認められなかったために潜因性と考えられた。この 1 名を除き、「不明」の 2 名を含む 12 名は症候性と考えられた（表 7）。

スクリーニング期開始時に、13 名全例（100%）に点頭てんかん以外の合併症が認められた。いずれの患者も、使用目的が眼科検査である薬剤を除く前治療歴（治療薬）・併用薬があり、3 名（23.1%）に前治療歴（治療法）・併用療法があった。

スクリーニング期の攣縮頻度（平均±SD）は、145.96±120.38 回であった。

LTS12745 試験

点頭てんかんの病因は、「出生前」の病因が 10 名（71.4%）、「不明」が 4 名（28.6%）であった。「出生前」の内訳は、神経皮膚症候群 8 名（いずれも結節性硬化症［ケース 1：3 名、ケース 2：2 名、ケース 3：3 名］）、脳形成異常 1 名（皮質形成異常、ケース 1）、染色体・遺伝子異常 1 名（21 トリソミー、ケース 3）であった。病因が「不明」の 4 名については、いずれの患者も「精神運動発達遅滞」がみられたが、1 名（ケース 1）は、West 症候群発症前には「精神運動発達遅滞」が認められなかったために潜因性と考えられた。この 1 名を除き、「不明」の 3 名を含む 13 名は症候性と考えられた（表 8）。

スクリーニング期開始時に、14 名全例（100%）に点頭てんかん以外の合併症が認められた。

いずれの患者も、使用目的が眼科検査である薬剤を除く前治療歴（治療薬）・併用薬があり、5 名（35.7%）に前治療歴（治療法）・併用療法があった。

ビガバトリンの投与量について、ケース 1（7 名）では、第 3 相臨床試験の維持投与期最終日のビガバトリン投与量（平均±SD）は 114.29±28.35 mg/kg/日であった。ケース 2（2 名）では、スクリーニング期のビガバトリン投与量は 81.25±44.19 mg/kg/日、ビガバトリン累積投与量は 641.90±11.46 g であった。ケース 3（5 名）では、いずれの患者も過去のビガバトリン投与は認められなかった。

スクリーニング期の攣縮頻度（平均 ± SD）は、ケース 1 が 91.00±40.73 回、ケース 2 が 20.75±28.64 回、ケース 3 が 88.90±83.94 回であった。ビガバトリンを個人輸入で使用していたケース 2 の 2 例では、1 名は 41 回であったがもう 1 名は 0.5 回であった。

表 7 - 人口統計学的及び他の基準値の特性 - 有効性解析対象集団（EFC12369 試験）

ベースラインにおける背景因子		例数（%）
点頭てんかんと診断した根拠	攣縮（スパズム）	13 (100.0)
	シリーズ形成　なし	0 (0.0)
	あり	13 (100.0)
	ヒプスアリスミア	13 (100.0)
	精神運動発達遅滞	12 (92.3)
点頭てんかんの病因	出生前	10 (76.9)
	脳形成異常	2 (20.0)
	神経皮膚症候群	5 (50.0)
	代謝異常症	0 (0.0)
	染色体・遺伝子異常	3 (30.0)
	周生期	0 (0.0)
	周生期障害	0
	出生後	0 (0.0)
	脳炎・髄膜炎後遺症	0
	脳障害後遺症	0
	その他	0 (0.0)
	不明	3 (23.1)
スクリーニング期開始時の合併症（点頭てんかんを除く）	なし	0 (0.0)
	あり	13 (100.0)
	結節性硬化症	5 (38.5)
前治療歴（治療薬）・併用薬（使用目的が眼科検査である薬剤を除く）	なし	0 (0.0)
	あり	13 (100.0)
前治療歴（治療法）・併用療法	なし	10 (76.9)
	あり	3 (23.1)
スクリーニング期の攣縮頻度（投与前 2 日間の平均）	100 回未満	6 (46.2)
	100～200 回未満	5 (38.5)
	200 回～	2 (15.4)
	N	13
	Mean ± SD	145.96 ± 120.38
	Median	102.00
	Min～Max	39.5～491.5

Source: Module 5.3.5.2-1 表 11.2-1

表 8 - 人口統計学的及び他の基準値の特性 - 有効性解析対象集団（LTS12745 試験）

ベースラインにおける背景因子		被験者区分			合計
		ケース 1	ケース 2	ケース 3	
計		7	2	5	14
点頭てんかんと診断した根拠	攣縮（スパズム）	7 (100.0)	2 (100.0)	5 (100.0)	14 (100.0)
	シリーズ形成 なし	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	シリーズ形成 あり	7 (100.0)	2 (100.0)	5 (100.0)	14 (100.0)
	ヒプスアリスミア				
	なし	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (60.0)	3 (21.4)
	あり	7 (100.0)	2 (100.0)	2 (40.0)	11 (78.6)
	精神運動発達遅滞				
	なし	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	あり	7 (100.0)	2 (100.0)	5 (100.0)	14 (100.0)
点頭てんかんの病因	出生前	4 (57.1)	2 (100.0)	4 (80.0)	10 (71.4)
	脳形成異常	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)
	神経皮膚症候群	3 (75.0)	2 (100.0)	3 (75.0)	8 (80.0)
	代謝異常症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	染色体・遺伝子異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (10.0)
	周生期	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	周生期障害	0	0	0	0
	出生後	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	脳炎・髄膜炎後遺症	0	0	0	0
	脳障害後遺症	0	0	0	0
	その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	不明	3 (42.9)	0 (0.0)	1 (20.0)	4 (28.6)
スクリーニング期開始時の合併症（点頭てんかんを除く）	なし	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	あり	7 (100.0)	2 (100.0)	5 (100.0)	14 (100.0)
	結節性硬化症	3 (42.9)	2 (100.0)	3 (60.0)	8 (57.1)
前治療歴（治療薬）・併用薬（使用目的が眼科検査である薬剤を除く）	なし	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	あり	7 (100.0)	2 (100.0)	5 (100.0)	14 (100.0)
前治療歴（治療法）・併用療法	なし	5 (71.4)	1 (50.0)	3 (60.0)	9 (64.3)
	あり	2 (28.6)	1 (50.0)	2 (40.0)	5 (35.7)

ベースラインにおける背景因子		被験者区分			合計
		ケース 1	ケース 2	ケース 3	
第 3 相臨床試験における 維持投与期最終日のビガバトリン投与量（mg/kg/日）	n	7			
	Mean±SD	114.29 ± 28.35			
	Median	100.00			
	Min～Max	75.0 ～ 150.0			
スクリーニング期のビガバトリン投与量 （mg/kg/日）	n		2		
	Mean±SD		81.25 ± 44.19		
	Median		81.25		
	Min～Max		50.0 ～ 112.5		
ビガバトリン累積投与量（g）	n		2	0	
	Mean±SD		641.90 ± 11.46		
	Median		641.90		
	Min～Max		633.8 ～ 650.0		
過去のビガバトリン治療歴	なし			5 (100.0)	
	あり			0 (0.0)	
スクリーニング期の攣縮頻度 （投与前 2 日間の平均）	100 回未満	4 (57.1)	2 (100.0)	3 (60.0)	9 (64.3)
	100～200 回未満	3 (42.9)	0 (0.0)	2 (40.0)	5 (35.7)
	200 回～	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	n	7	2	5	14
	Mean±SD	91.00 ± 40.73	20.75 ± 28.64	88.90 ± 83.94	80.21 ± 60.27
	Median	83.50	20.75	67.00	67.50
	Min～Max	39.5 ～ 150.0	0.5 ～ 41.0	10.5 ～ 191.5	0.5 ～ 191.5

Source: Module 5.3.5.2-2 表 11.2-1

3.1.2.2.2 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、既往歴及び疾患の基準値の特性に関して概ね同様であった。海外試験では、いずれも新たに点頭てんかんと診断された患者を登録し、FR03 試験では結節性硬化症による点頭てんかんの患者のみを登録した。米国で実施した試験（1A 試験）では、試験登録前の 3 か月以内に診断を受けた患者を登録するように定めていたが、米国以外で実施した試験（W019 試験及び FR03 試験）では、特に期間を定めず新規に診断された患者を登録した。また、1A 試験ではコルチコステロイド、ACTH、バルプロ酸を除く他の抗てんかん薬による治療歴があっても、試験登録前の用量が一定であれば登録が可能であった。W019 試験及び FR03 試験では、点頭てんかんに対し未治療の患者を対象とし、W019 試験では、ACTH、コルチコステロイド、ベンゾジアゼピン、バルプロ酸ナトリウム、フェノバルビタール及びビガバトリンによる治療を受けた患者は除外されたが、試験登録の 2 か月前までの「抗てんかん薬」と考えられる薬物療法は認められていた。FR03 試験では、ACTH、ビガバトリン又はヒドロコルチゾンによる治療を受けた患者は除外された。

3.2 全有効性試験の結果の比較検討

3.2.1 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であった。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。なお、攣縮頻度の計測は治験責任医師又は治験分担医師によるトレーニングを受けた観察者が実施した。

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 で評価した。1A 試験及び FR03 試験では、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、副次評価項目の攣縮の消失を3.2.2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

  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。

- 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

3.2.1.1 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 9 -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

有効性解析対象集団 13 名のうち 3 名が、用量調整期の入院期間中に外泊（帰宅）した。外泊が観察者による攣縮頻度の計測に影響を及ぼした可能性が完全には否定できないため、これら 3 名を除く 10 名を対象に、主要評価項目に関する解析を事後探索的に実施した。その結果、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 10 名中 7 名（70.0%、95%CI：34.8%～93.3%）であり、この場合においても 95%CI の下限値 26.2%は、有効性解析対象集団 13 名を対象とした結果と同様、閾値有効率 15%を上回っていた。

維持投与期へは、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%以上減少した 8 名のうち 7 名、及び 50%以上減少が見られなかった 2 名の合計 9 名が移行した。50%以上減少が見られていたが維持投与期へ移行しなかった 1 名は、移行条件を誤認したためであった。4 名は、用量調整期で中止した。

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。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は認められなかった。

表 10 -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

EFC12369 試験で、維持投与期攣縮判定日の攣縮頻度がベースラインに比較して 50%以上減少した 8 名のうち 6 名、及び 50%以上減少が見られなかった 1 名の合計 7 名が長期投与試験（LTS12745 試験）へ移行した。残りの 1 名は、攣縮頻度は減少したものの、ヒプスアリスミアが継続していることから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いう医師の判断により治験を中止した。1 名は、効果不十分であった為、医師の判断により長期試験へは移行しなかった。

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）では、32 週間の評価時に、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 6 名であった。このうち 1 名は、24 週間の評価時に 50%未満（46.8%）となったが、その後の 32 週間の判定では 50%以上減少した（100%）。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。しかし、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）では、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）では、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。

3.2.1.2 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、二重盲検期終了時（二重盲検期の最終 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）。

3.2.2 有効性の副次評価項目

3.2.2.1 攣縮の消失

3.2.2.1.1 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 11）。

表 11 -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）

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の消失が認められたが、1 名は 16 週間及び 24 週間に攣縮が発現していた。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。

3.2.2.1.2 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 12 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 12 - 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 日以内の 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。本試験は、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（3.2.2.2.1項表 15 参照）。

W019 試験

二重盲検期（5 日間）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）。二重盲検期の最終日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。

3.2.2.2 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）

3.2.2.2.1 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 を測定し、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 13 - 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ていった。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）までの評価期間を通して「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 14）。

表 14 -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。

3.2.2.2.2 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

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った。

連続 7 日間の攣縮消失確認後 3 日以内に CCTV-EEG で攣縮及びヒプスアリスミア消失が確認された患者の割合は、高用量群 16%（17/107 名）及び低用量群 7%（8/114 名）であった。

CCTV-EEG 測定の期限を緩め、3 日以内ではなく次回来院時の確認でも可とした場合の攣縮消失率は、高用量群 31%（33/107 名）及び低用量群 13%（15/114 名）であった（χ^2 検定、χ^2［1］= 10.2、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、EEG の測定期限に関して解析を行った。測定期限を延長すると、反応例数が増えただけでなく消失率の群間差も広がった。反応例の解析結果を表 15 に示す。

表 15 - 反応例による解析 - EEG（Visit ごと） - 有効性解析対象集団（1A 試験）

	Responders			
EEG visit window[a]	High-dose n	Low-dose n	Total # of Responders	χ^2 test *p*-Value
0,3[b]	17	8	25	0.0375
0,4	20	8	28	0.0091
0,5	22	9	31	0.0067
0,6	22	11	33	0.0229
0,7	25	12	37	0.0106
0,8	26	12	38	0.0067
0,9	28	12	40	0.0025
0,10	28	12	40	0.0025
-1,3	18	8	26	0.0238
-1,4	21	8	29	0.0055
-1,5	23	9	32	0.0041
-1,6	23	11	34	0.0147
-1,7	26	12	38	0.0067
-1,8	27	12	39	0.0042
-1,9	29	12	41	0.0015
-1,10	29	12	41	0.0015
-2,3	19	8	27	0.0148
-2,4	22	8	30	0.0033
-2,5	24	9	33	0.0024
-2,6	24	11	35	0.0093
-2,7	27	12	39	0.0042
-2,8	28	12	40	0.0025
-2,9	30	12	42	0.0009
No visit window	33	15	48	0.0014

[a] The values of the visit window are relative to the day 7 of the 7-day spasm-free period. Negative values correspond to visits occurring before the end of the period. For example, -1,3 represents the window from 1 day before to 3 days after last day of the end of the 7-day spasm-free period.
[b] The 0,3 window is that of the primary endpoint definition.

Source: Module 5.3.5.1-1 Table 11.4q

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。

3.2.2.3 治験責任医師による総合的評価

3.2.2.3.1 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 16 -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。

3.2.2.3.2 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。結果を表 17 に示す。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。

表 17 - 治験責任医師及び保護者による総合的評価 - 有効性解析対象集団（1A 試験）

Time Point	Dose Group	Adjusted Mean Physician Global Assessment (SE)[a]	Adjusted Mean Caregiver Global Assessment (SE)[b]
Week 2	High-dose	5.9 (0.2)	6.1 (0.2)
	Low-dose	5.3 (0.2)	5.5 (0.2)
Month 1	High-dose	6.0 (0.2)	6.1 (0.2)
	Low-dose	5.8 (0.2)	5.8 (0.2)
Month 2	High-dose	6.4 (0.2)	6.3 (0.2)
	Low-dose	6.3 (0.2)	6.5 (0.2)
Month 3	High-dose	6.6 (0.3)	6.7 (0.3)
	Low-dose	6.2 (0.2)	6.4 (0.2)

[a] *p*-values for physician global assessments over time using repeated measures analysis of variance with the following factors: treatment (*p*=0.0285), time (*p*=0.0008), and interaction of treatment and time (*p*=0.7530).

[b] *p*-values for caregiver global assessments over time using repeated measures analysis of variance with the following factors: treatment (*p*=0.831), time (*p*=0.0018), and interaction of treatment and time (*p*=0.2989).

Note: there is no baseline measurement because endpoint was defined relative to baseline.

SE = standard error of the mean.

Source: Module 5.3.5.1-1 Table 11.4i and Table 11.4j

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）が悪化したのに対し、ビガバトリン群では悪化した患者は認められなかった。

表 18 -治験責任医師による有効性の総合的評価（二重盲検期） - 有効性解析対象集団（W019 試験）

	Treatment Group		
	Placebo	VGB	Total
	N=20	N=20	N=40
Changes Observed	n (%)	n (%)	n (%)
Marked improvement	2 (10)	9 (45)	11 (28)
Moderate improvement	1 (5)	7 (35)	8 (20)
Minimal improvement	2 (10)	1 (5)	3 (8)
Unchanged	11 (55)	3 (15)	14 (35)
Minimally worse	1 (5)	0 (0)	1 (3)
Much worse	3 (15)	0 (0)	3 (8)
p-value	p<0.001		

Source: Module 5.3.5.1-2 Table 19

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 名について、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 名について、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「中等度な改善」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「中等度な改善」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。

3.2.2.4 長期追跡調査

3.2.2.4.1 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 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［3.2.1項］、攣縮の消失［3.2.2.1項］、点頭てんかんの完全消失［3.2.2.2項］、総合的評価［3.2.2.3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 週間に達したそれぞれ 6 名及び 4 名において、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。

有効性解析対象例数は 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。

3.2.2.4.2 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。ビガバトリンの投与期間の分布を表 19 に示す。

表 19 - ビガバトリンの投与期間の分布 - 有効性解析対象集団（1A 試験）

	High-dose N=107	Low-dose N=114
Mean (SD) (mg/kg/day)	138.7 (46.2)	121.5 (65.9)
Range	38-338	18-364
Median	131	119
Distribution of dosing duration:	n(%)	n(%)
1 week or more	106 (99.1)	114 (100.0)
2 weeks or more	105 (98.1)	114 (100.0)
3 weeks or more	105 (98.1)	113 (99.1)
1 month or more	100 (93.5)	113 (99.1)
2 months or more	90 (84.1)	106 (93.0)
3 months or more	84 (78.5)	96 (84.2)
6 months or more	75 (70.1)	86 (75.4)
9 months or more	72 (67.3)	81 (71.1)
12 months or more	58 (54.2)	67 (58.8)
15 months or more	42 (39.3)	53 (46.5)
18 months or more	35 (32.7)	47 (41.2)
21 months or more	27 (25.2)	37 (32.5)
24 months or more	22 (20.6)	32 (28.1)
27 months or more	12 (11.2)	27 (23.7)
30 months or more	10 (9.4)	24 (21.1)
33 months or more	7 (6.5)	15 (13.2)
36 months or more	5 (4.7)	11 (9.7)
39 months or more	3 (2.8)	6 (5.3)
42 months or more	0 (0.0)	2 (1.8)
45 months or more	0 (0.0)	1 (0.9)
48 months or more	0 (0.0)	1 (0.9)
51 months or more	0 (0.0)	1 (0.9)
54 months or more	0 (0.0)	1 (0.9)
57 months or more	0 (0.0)	0 (0.0)

SD = standard deviation

Source: Module 5.3.5.1-1 Table 11.4l

ビガバトリンを 14 日間投与した後増量した患者の反応率（再発例を含む、副次的評価項目で定義した反応例）を表 20 に示す。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。

表 20 - ビガバトリンを 14 日間投与した後増量した患者の反応率 - 有効性解析対象集団（1A 試験）

Randomization Dose	Was the Subject's Dose Uptitrated?	Was the Subject a Responder?[a]	Subjects n (%)
High	No	No	2 (0.9)
High	Yes	No	21 (9.5)
High	Yes	Yes	84 (38.0)
Low	No	No	2 (0.9)
Low	No	Yes	13 (5.9)
Low	Yes	No	25 (11.3)
Low	Yes	Yes	74 (33.5)

[a] to that dose increase

Source: Module 5.3.5.1-1 Table 11.4n

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、36 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、攣縮コントロールが得られなかった患者は、もう一方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（長期継続移行）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。

3.2.2.5 攣縮消失までの期間

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

日本人点頭てんかん患者で、攣縮消失までの期間に関する評価は行っていない。しかしながら、EFC12369 試験において攣縮消失にて維持投与期に移行した 4 名における用量調整期の日数は 9～17 日であった。

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

W019 試験及び FR03 試験で、反応までの期間を評価した。反応までの期間は、攣縮の消失又は持続する攣縮消失が得られるまでの期間とした。

W019 試験

本試験の評価項目は、ベースラインから二重盲検期の最終 2 日間又は最終日までの攣縮減少率と攣縮の消失率であったため、日単位での解析は行われず、反応までの期間を求められなかった。二重盲検期の部分集団解析の結果、ビガバトリン群 35%（7/20 名）で 5 日以内に攣縮の消失を認めたが、プラセボ群 10%（2/20 名）と比較して統計学的な有意差は認められなかった（p=0.063）。4～5 日目に統計学的に有意な攣縮の減少が認められたことから（それぞれ 68.9%及び 17%、p = 0.030）、ビガバトリンの投与開始から 3～4 日以内に攣縮の減少が始まることが示唆される。治験責任医師は、このことを確認するため、5 日目に 1 日あたりの攣縮が 1 回まで減少した患者の割合を解析した（45%対 15%、p = 0.036）。

オープン期では、36 名中 15 名が反応例（4 週間以上の攣縮消失が認められた患者）であった。この 15 名中 9 名は投与開始から 2 週間未満に反応を認めた。反応までの期間（平均値±SD）は 1.5±1.1 週であった（範囲 0～4 週）。また、一次単独療法としてのビガバトリンによる治療成功例（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 11 名であった。治療成功例の反応までの期間は平均 1.5 週間であり、反応例と同様であった。

FR03 試験

最初に割付けたビガバトリン群 11 名及びヒドロコルチゾン群 11 名に基づいて解析した結果、攣縮消失までの期間（平均値±SD）は、ビガバトリン群 4.0±5.1 日、及びヒドロコルチゾン群 12.8±11.9 日であった（p = 0.058）。試験開始から 4 週間ヒドロコルチゾンを投与した患者のうち 7 名は、次の 4 週間は二次治療としてビガバトリンの投与に切り替えた。これらの患者を最初からビガバトリンを投与した患者と合わせると、ビガバトリンの投与中に攣縮の消失を得た患者は 18 名となり、ヒドロコルチゾン群は 4 名であった。一次治療又は二次治療としてビガバトリンを投与した患者 18 名での攣縮消失までの期間は 3.48±4.08 日であった。

3.2.2.6 再発

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

日本人点頭てんかん患者で、再発に関する評価は行っていない。

3.2.2.6.2 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「再発」（攣縮消失状態を得た後の攣縮の再発）に関するデータが報告されている。全体として、これらの試験の長期追跡期間における再発率は低かった（1A 試験 22.8%［39/171 名］、W019 試験 20.0%［3/15 名］、FR03 試験 21.4%［3/14 名］）。再発例のほとんどはビガバトリンの用量調整又は抗てんかん薬の併用により再び攣縮消失が認められた。最初の攣縮消失を認めた後、再発するまでの期間は約 1～20 か月であった。再発に影響する可能性のある他の因子（併用薬や外因性の発作誘発因子［感染や発熱等］）は報告されていない。

1A 試験

試験期間中に連続 7 日間の攣縮消失が得られた患者 171 名のうち 39 名（23%）、高用量群の 84 名中 11 名（13.1%）と低用量群の 87 名中 28 名（32.2%）が再発した。再発した 39 名のうち 28 名（72%）は治療継続中に再び攣縮が消失した。再び攣縮消失状態を得た 28 名のうち 22 名（79%）は、その後の追跡期間中攣縮消失が持続していた。

再発例における最初の攣縮消失状態から再発までの期間の平均値は 126 日、中央値は 64 日、範囲は 28～619 日であった。

W019 試験

6 か月間のオープン期に再発について評価した。オープン期に 15 名が反応例（4 週間以上の攣縮消失が認められた患者）とみなされた。この 15 名のうち 3 名が再発した。1 名で攣縮データが得られなかったため、治療成功例は 11 名であった。

FR03 試験

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、ビガバトリン群 14 名のうち 3 名で再発が認められた。いずれも一時治療でビガバトリンを投与した患者であった。再発までの平均攣縮コントロール期間は 3.7 か月（範囲 3～5 か月）であった。ヒドロコルチゾン群 4 名では再発が報告されなかった。ヒドロコルチゾン群の患者数が少なく、これらの患者の臨床経過に関する情報が得られなかったため、統計解析は行わなかった。

3.2.2.7 攣縮群発頻度

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

日本人点頭てんかん患者で、攣縮群発頻度に関する評価は行っていない。

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

1A 試験及び W019 試験で攣縮群発頻度を評価した。いずれの試験でもビガバトリン投与例で攣縮群発頻度の低下が示された。

1A 試験

本試験のベースラインから 3 か月目までの 1 日あたりの群発回数の分布を表 21 に示す。

1 日あたりの平均攣縮群発回数について、両群ともにベースラインから来院ごとに 3 か月目まで減少を示し、各来院時の攣縮群発回数の中央値は低用量群より高用量群の方が低かった。平均群発回数も減少を示したが、少数例で観察された攣縮群発回数が大きかったため、中央値よりも数値が大きくばらつきも大きかった。ベースラインでは、高用量群及び低用量群のいずれも患者の約 50%が発作 0～5 回/日で、30%が発作 5～10 回/日であった。2 週目には、高用量群で群発回数中央値が半分まで減少したのに対し、低用量群では約 25%の減少であった。1 か月目には高用量群で群発回数中央値が 0.5 回まで減少し、2 か月目には 0 回まで減少した。低用量群ではこの両時点で改善が認められたが、高用量群ほどの改善は見られなかった。

表 21 - ベースラインから 3 か月目までの 1 日あたりの群発回数の分布 - 有効性解析対象集団（1A 試験）

Visit	Dose	Mean Clusters	SD	Median Clusters
Baseline	High-dose	5.6	7	3.5
	Low-dose	5.8	7.2	3.6
Week 2	High-dose	6.8	31.7	1.6
	Low-dose	6.6	15.6	2.4
Month 1	High-dose	3	7.4	0.5
	Low-dose	3.9	8.8	1.5
Month 2	High-dose	2.8	12.1	0
	Low-dose	3	7	0.5
Month 3	High-dose	3.4	18.4	0
	Low-dose	1.6	5.3	0

SD = standard deviation

Source: Module 5.3.5.1-1 Table 11.4k

W019 試験

本試験の群発の平均変化率（ベースラインから二重盲検期の最終 2 日間）について表 22 に示す。

攣縮群発の頻度に関する解析の結果は、全体的な攣縮頻度の結果と類似しており、観察時間を 2 時間としたとき、群発の頻度に関してビガバトリン群及びプラセボ群に有意差は認められなかった（p = 0.820）。観察時間を 24 時間としたとき、群発頻度が 40%以上減少した患者の割合は、ビガバトリン群 65%（13/20 名）及びプラセボ群 42%（8/19 名）であった（p = 0.068）。

観察時間を 2 時間としたときの群発持続時間の解析では、投与群間に有意差は見られなかった。観察時間を 24 時間としたとき、ビガバトリン群の群発持続時間はプラセボ群より短くなった。群発持続時間が 70%以上短縮した患者の割合は、ビガバトリン群 42%（8/19 名）及びプラセボ群 22%（4/18 名）であり、群発持続時間が不変又は群発持続時間が長くなった患者の割合は、ビガバトリン群 16%（3/19 名）及びプラセボ群 50%（9/18 名）であり、有意差がみられた（p = 0.023）。

表 22 -群発の平均変化率（ベースラインから二重盲検期の最終 2 日間） - 有効性解析対象集団（W019 試験）

	Placebo		VGB		Total		*p*-Value
% Improvement	n	%	n	%	n	%	
2 hour							
Missing	4		6		10		
>=70	9	56	8	57	17	57	
40-69	0	0	2	14	2	7	
1-39	1	6	1	7	2	7	
<=0	6	38	3	21	9	30	
Total	20	100	20	100	40	100	1.000
24 hour							
Missing	2		1		3		
>=70	4	22	8	42	12	32	
40-69	2	11	5	26	7	19	
1-39	3	17	3	16	6	16	
<=0	9	50	3	16	12	32	
Total	20	100	20	100	40	100	0.023

Source: Module 5.3.5.1-2 Table 17

3.2.2.8 精神運動発達

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

日本人点頭てんかん患者で、精神運動発達に関する評価は行っていない。

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

W019 試験

Denver 発達テストを用いて精神運動発達を評価した。投与に対する反応が表れるのに十分な期間を設けるため、Denver テストをベースラインとオープン期の終了時に実施した。オープン期へ移行した 36 名のうち 25 名が試験終了時の Denver テストを完了した。5 名は Denver テストを実施できず、6 名はテストを実施したが完了できなかった。Denver テストを完了した 25 名中 7 名（28%）が正常と判定され、いずれも治療成功例（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が認められた患者）であった。ベースラインで疑いありと判定された 3 名が試験終了時には正常と判定された。テストを実施できなかった患者のうち、反応例（4 週間以上の攣縮消失が認められた患者）はいなかった。この結果は、精神運動発達の改善には完全反応、すなわち攣縮とヒプスアリスミアの消失が必要であるということを裏付けている。また、ベースラインで正常と判定され、試験終了時に悪化した患者はいなかった。このことから、ビガバトリンは精神発達を悪化させないことが示された。

これらの所見から、正常な発達のために完全な攣縮コントロールを得ることが重要であることを裏付けている。また、治療に反応しなかった患者は正常な発達が得られなかったことも示された。すなわち、ビガバトリンは点頭てんかんによる攣縮と EEG 上の異常を治療し、それによって発達の転帰改善をもたらすことが示唆された。

FR03 試験

Brunet Lézine テストを用いて精神運動発達を評価した。治療前後に全患者を対象として評価を実施したが、ビガバトリン群 11 名中 5 名及びヒドロコルチゾン群 11 名中 6 名のみ治療前後にテストを完了した。ビガバトリン群では、このテストを完了した 5 名すべてに発達指数の改善が認められた。ヒドロコルチゾン群では、ヒドロコルチゾンの投与を継続した 4 名のうち 3 名でこのテストを完了し、いずれの患者も発達指数の改善又は変化なしを示した。この試験から、ビガバトリンの投与により発達指数の改善が示され、発達指数の悪化は認められなかった。

3.3 部分集団における結果の比較

日本人患者の有効性解析対象集団における、背景因子別に、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を表 23 に示す。

表 23 -背景因子別、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 - 有効性解析対象集団（EFC12369 試験）

ベースラインにおける背景因子				例数 / 対象例数 (%)
計				8 / 13 (61.5)
性別	男性			4 / 6 (66.7)
	女性			4 / 7 (57.1)
年齢（ヵ月）	1ヵ月～6ヵ月未満			2 / 2 (100.0)
	6ヵ月～12ヵ月未満			2 / 3 (66.7)
	12ヵ月～18ヵ月未満			1 / 3 (33.3)
	18ヵ月～			3 / 5 (60.0)
人種	白人			0 / 0
	黒人			0 / 0
	アジア人			8 / 13 (61.5)
	その他			0 / 0
点頭てんかんと診断した根拠	攣縮（スパズム）			8 / 13 (61.5)
		シリーズ形成	なし	0 / 0
			あり	8 / 13 (61.5)
	ヒプスアリスミア			8 / 13 (61.5)
	精神運動発達遅滞			8 / 12 (66.7)
点頭てんかんの病因	出生前			5 / 10 (50.0)
		脳形成異常		0 / 2 (0.0)
		神経皮膚症候群		3 / 5 (60.0)
		代謝異常症		0 / 0
		染色体・遺伝子異常		2 / 3 (66.7)
	周生期			0 / 0
		周生期障害		0 / 0
	出生後			0 / 0
		脳炎・髄膜炎後遺症		0 / 0
		脳障害後遺症		0 / 0
	その他			0 / 0
	不明			3 / 3 (100.0)
スクリーニング期開始時の合併症	なし			0 / 0
（点頭てんかんを除く）	あり			8 / 13 (61.5)
		結節性硬化症		3 / 5 (60.0)
前治療歴（治療薬）・併用薬	なし			0 / 0
（使用目的が眼科検査である薬剤を除く）	あり			8 / 13 (61.5)
前治療歴（治療法）・併用療法	なし			6 / 10 (60.0)
	あり			2 / 3 (66.7)
スクリーニング期の攣縮頻度	100回未満			4 / 6 (66.7)
（投与前2日間の平均）	100～200回未満			2 / 5 (40.0)
	200回～			2 / 2 (100.0)

Source: Module 5.3.5.2-1 表 11.4-7

3.3.1　人口統計学的特性

3.3.1.1　日本人点頭てんかん患者（EFC12369 試験）

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、性別で解析した結果、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（表 23）。

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～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。

3.3.1.2　外国人点頭てんかん患者（W019 試験）

W019 試験

点頭てんかんの発病年齢別（生後 4 か月以下、5～8 か月、9～12 か月、12 か月以上）に、二重盲検期中の全患者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）を評価した（表 24）。すべての年齢層群においてプラセボ群よりもビガバトリン群で効果が高かった。この部分集団解析の患者数は少なく、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。オープン期では、患者数が少なかったが、試験登録時の年齢による差は認められなかった。

表 24 -発症年齢別の攣縮が消失した患者の割合（二重盲検期、24 時間観察） - 有効性解析対象集団（W019 試験）

Age (months)	Treatment effect	Treatment				Total	
		Placebo		VGB			
		N	%	N	%	N	%
All petients	Total cessation*	3	15	9	45	12	30
	Decrease	8	40	7	35	15	38
	None/worse	9	45	4	20	13	32
	Total	20	100	20	100	40	100
≤4	Total cessation*	0	0	1	50	1	14
	Decrease	2	40	1	50	3	43
	None/worse	3	60	0	0	3	43
	Total	5	100	2	100	7	100
5-8	Total cessation*	3	23	6	43	9	33
	Decrease	6	46	4	29	10	37
	None/worse	4	31	4	29	8	30
	Total	13	100	14	100	27	100
9-12	Total cessation*	0	0	1	33	1	20
	Decrease	0	0	2	67	2	40
	None/worse	2	100	0	0	2	40
	Total	2	100	3	100	5	100
≥15	Total cessation*	0	0	1	100	1	100
	Decrease	0	0	0	0	0	0
	None/worse	0	0	0	0	0	0
Total		0	0	1	100	1	100

* includes 3 patients who had 1 isolated spasm as defined in the analysis plan
Source: Module 5.3.5.1-2 Table 21

3.3.2 病因

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（症候性-結節性硬化症、症候性-その他、及び潜因性、詳細3.1.2.2項参照）別に検討した（表 23）。

症候性-結節性硬化症（神経皮膚症候群）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（Aicardi 症候群、及び染色体 9q33.3-q34.11 欠失）、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。

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（表 25）。

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）。

表 25 - 病因（症候性-結節性硬化症／症候性-その他／潜因性）別の攣縮が消失した患者の割合[a] - 有効性解析対象集団（1A 試験）

Etiology and Treatment Groups	N=221 Spasm Free N (%)
Cryptogenic	7/57 (12.3)
Symptomatic – Other	10/126 (7.9)
Symptomatic – Tuberous Sclerosis	8/38 (21.1)
High-dose	17/107 (15.9)
Low-dose	8/114 (7.0)

Factor	Test Statistic	Degrees of Freedom	*P* Value
Etiology	5.22	2	.0736
Treatment	3.27	1	.0704
Interaction of Etiology and Treatment	1.25	2	.5340

Treatment Group	Etiology	N = 221 Spasm Free N (%)
High-dose	Cryptogenic	4/27 (14.8)
	Symptomatic – Other	8/60 (13.3)
	Symptomatic – Tuberous Sclerosis	5/20 (25.0)
Low-dose	Cryptogenic	3/30 (10.0)
	Symptomatic – Other	2/66 (3.0)
	Symptomatic – Tuberous Sclerosis	3/18 (16.7)

a 主要評価項目の判定基準（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 回の睡眠一覚醒一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とした。）に従う。

Source: Module 5.3.5.1-1 Table 11.4d

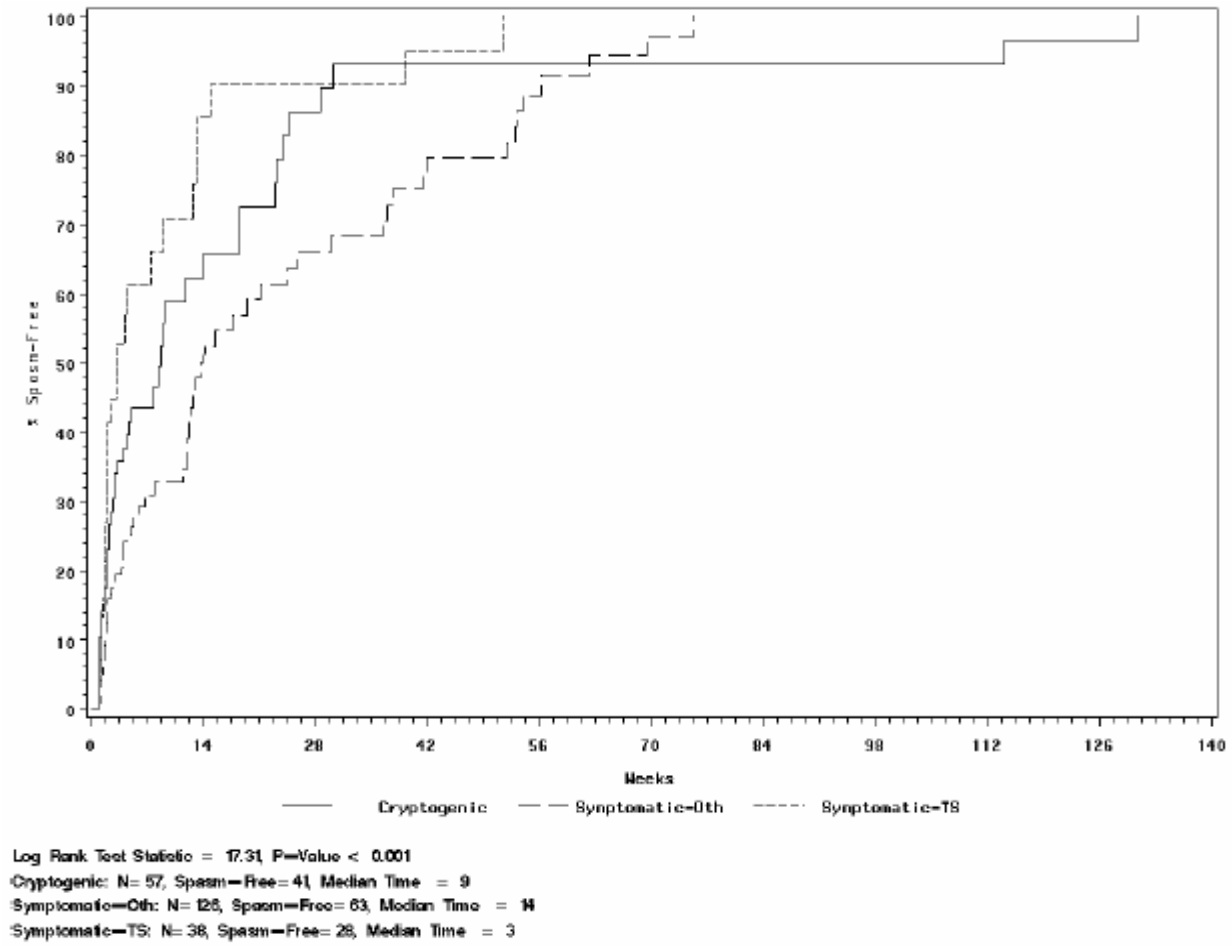
連続 7 日間の攣縮消失が認められ攣縮消失が試験期間中持続する状態に至った患者の割合は、症候性-結節性硬化症が 73.7%（28/38 名）、症候性-その他が 50.0%（63/126 名）、潜因性が 71.9%（41/57 名）であり、病因の間に有意な差がみられた（χ^2 検定, χ^2 = 11.56, P=.0031、表 26）。また、その状態に至るまでの時間について Kaplan-Meier 曲線でビガバトリン投与開始約 1 週後に、症候性-結節性硬化症とその他の病因（症候性-その他及び潜因性）との間に乖離がみられた（log-rank χ^2 = 17.31, P<.001、図 3）。

表 26 - 病因（症候性-結節性硬化症／症候性-その他／潜因性）別に、連続 7 日間の攣縮消失が認められ、攣縮消失が試験期間中持続していた患者の割合 - 有効性解析対象集団（1A 試験）

Ethiology	Number (%) of Subjects with Spasm Cessation	Number (%) of Subjects with Spasm Non-Cessation	X^2 Test Statistic	*P* Value
Cryptogenic	41 (71.9)	16 (28.1)		
Symptomatic – Other	63 (50.0)	63 (50.0)		
Symptomatic – Tuberous Sclerosis	28 (73.7)	10 (26.3)		
Total	132 (59.7)	89 (40.3)	11.56	.0031

Source: Module 5.3.5.1-1 Table 11.4e

図 3 - 病因（症候性-結節性硬化症／症候性-その他／潜因性）別に、連続 7 日間の攣縮消失が認められ、攣縮消失が試験期間中持続していた時間の Kaplan-Meier 曲線 - 有効性解析対象集団（1A 試験）



Source: Module 5.3.5.1-1 Figure 11.4d

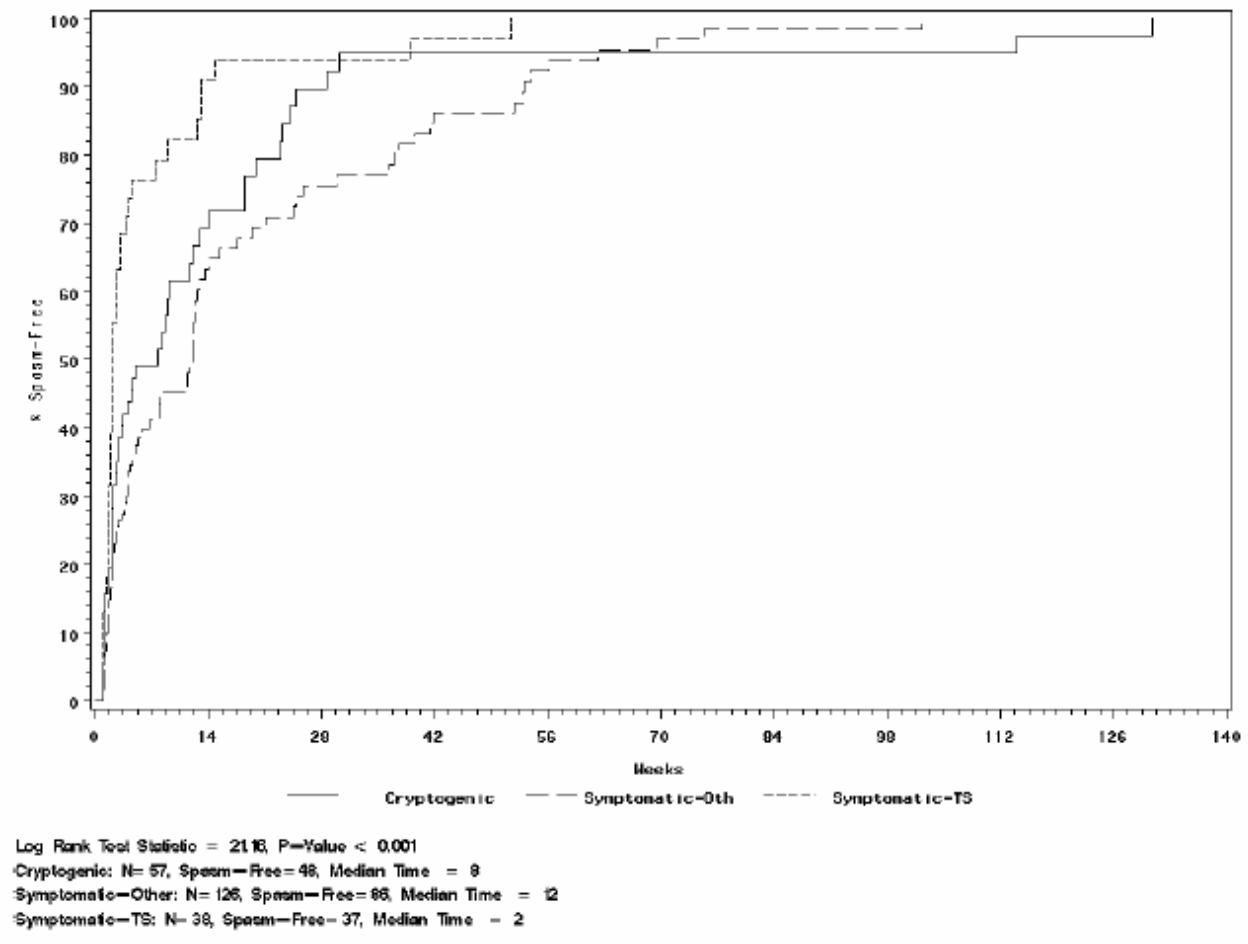
連続 7 日間の攣縮消失（再発の有無は問わない）が認められた患者の割合は、症候性-結節性硬化症が 97.4%（37/38 名）、症候性-その他が 68.2%（86/126 名）、潜因性が 84.2%（48/57 名）であり、病因の間に有意な差がみられた（χ^2 検定, χ^2 = 16.19, P=.0003、表 27）。また、その状態に至るまでの時間について Kaplan-Meier 曲線でビガバトリン投与開始 1 週間以内に症候性-結節性硬化症とその他の病因（症候性-その他及び潜因性）との間に乖離がみられた（log-rank χ^2 = 21.16, P<.001、図 4）。

表 27 - 病因（症候性-結節性硬化症／症候性-その他／潜因性）別に、治験期間中に連続 7 日間の攣縮消失が認められた患者の割合 - 有効性解析対象集団（1A 試験）

Ethiology	Number (%) of Subjects with Spasm Cessation	Number (%) of Subjects with Spasm Non-Cessation	X^2 Test Statistic	*P* Value
Cryptogenic	48 (84.2)	9 (15.8)		
Symptomatic – Other	86 (68.2)	40 (31.8)		
Symptomatic – Tuberous Sclerosis	37 (97.4)	1 (2.6)		
Total	171 (77.4)	50 (22.6)	16.19	.0003

Source: Module 5.3.5.1-1 Table 11.4f

図 4 -病因（症候性-結節性硬化症／症候性-その他／潜因性）別に、治験期間中に連続 7 日間の攣縮消失が認めれらた時間の Kaplan-Meier 曲線 - 有効性解析対象集団（1A 試験）



Source: Module 5.3.5.1-1 Figure 11.4e

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（表 28）。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。

表 28 -病因別（潜因性及び症候性）の攣縮が消失した患者の割合 - 有効性解析対象集団（W019 試験）

Etiology	Treatment effect	Treatment				Total	
		Placebo		VGB			
		N	%	N	%	N	%
Cryptogenic*	Total cessation*	2	33	3	50	5	42
Idiopathic	Decrease	2	33	2	33	4	33
	None/worse	2	33	1	17	3	25
	Total	6	100	6	100	12	100
Symptomatic	Total cessation*	0	0	4	29	4	14
	Decrease	7	50	7	50	14	50
	None/worse	7	50	4	21	10	36
	Total	14	100	14	100	28	100
All patients	Total cessation*	2	10	7	35	9	23
	Decrease	9	45	9	45	18	45
	None/worse	9	45	4	20	13	33
Total		20	100	20	100	40	100

* Here defined as complete absence of spasms
Source: Module 5.3.5.1-2 Table 20b

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。

3.3.3 前治療歴

3.3.3.1 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ついて、前治療薬・併用薬の有無、及び前治療法・併用療法の有無別に解析した（表 23）。

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。

前治療法・併用療法の有無に関して、「あり」の患者の 66.7%（2/3 名）、「なし」の患者の 60.0%（6/10 名）で攣縮頻度の 50%以上の減少が認められた。

3.3.3.2 外国人点頭てんかん患者（1A 試験）

海外試験において、前治療歴について部分集団解析は行っていないが、1A 試験において、ベースラインでの抗てんかん薬の使用の有無別に反応率を解析した。

1A 試験

本試験では、ビガバトリンの用量（高用量及び低用量）と点頭てんかんに有効でないことが確認されている抗てんかん薬のベースラインでの使用との関係を評価した。抗てんかん薬の使用の分布を表 29 に示す。主要評価項目の条件による攣縮の消失が得られた患者の割合を、患者がベースラインで抗てんかん薬を服用していたか否かで補正し、ロジスティック回帰分析で比較した。解析の結果、効果とベースラインの抗てんかん薬の使用との交互作用は有意ではなく（p = 0.93）、低用量群に対する高用量群の優位性は、ベースラインの抗てんかん薬の使用に関係なく示された（表 30 ）。

表 29 - ベースラインの抗てんかん薬の使用の分布 - 有効性解析対象集団（1A 試験）

AED	High-dose N=107 n(%)	Low-dose N=114 n(%)
carbamazepine	6 (5.6)	7 (6.1)
clonazepam	14 (13.1)	13 (11.4)
lamotrigine	0 (0.0)	1 (0.9)
lorazepam	0 (0.0)	1 (0.9)
phenobarbital	27 (25.2)	33 (28.9)
phenytoin	2 (1.9)	2 (1.8)
pyridoxine	3 (2.8)	2 (1.8)
topiramate	2 (1.9)	3 (2.6)

AED = antiepileptic drug

Source: Module 5.3.5.1-1 Table 11.4o

表 30 - ベースラインの 抗てんかん薬使用別の攣縮が消失した患者の割合[a] - 有効性解析対象集団（1A試験）

Factor	Test Statistics	Degrees of Freedom	*P* value
Treatment	3.18	1	.0744
Baseline AED Therapy	3.82	1	.0505
Interaction of Treatment and Baseline AED Therapy	001	1	.9302

Baseline AED	Treatment	Cessation
Yes	High	4/45 (8.9%)
No	High	13/62 (21.0%)
Yes	Low	2/50 (4.0%)
No	Low	6/64 (9.4%)

a 主要評価項目の判定基準（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 回の睡眠一覚醒一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とした。）に従う。

Source: Module 5.3.5.1-1 Table 11.4h

高用量群及び低用量群において、ベースライン後の使用頻度が最も高かったのはフェノバルビタールであった（高用量群 43%［46/107 名］及び低用量群 31%［35/114 名］）。高用量群で次に使用頻度が高かった抗てんかん薬は、クロナゼパム 20%（21/107 名）であった。低用量群で次に使用頻度が高かった抗てんかん薬は、トピラメート 20%（23/114 名）であった。

用量調整期でのビガバトリンの用量（高用量及び低用量）と抗てんかん薬の使用との関係についても評価した。しかし、この解析では、ベースラインでの抗てんかん薬の使用については補正していない。14 日目から 3 か月目までに 107 名が抗てんかん薬を使用した（高用量群 49 名、低用量群 5 名、及び低用量～高用量群［低用量群に割り付けられた後 14 日目以降にビガバトリンを高用量で投与した患者］53 名）。14 日目以降に他の抗てんかん薬を使用した患者の攣縮消失率は、高用量群 69%（34/49 名）、低用量群 40%（2/5 名）、及び低用量～高用量群 53%（28/53 名）であった。また、14 日目以降に他の抗てんかん薬を使用しなかった患者の攣縮消失率は、高用量群 67%（39/58 名）、低用量群 86%（12/14 名）、及び低用量～高用量群 40%（17/42 名）であった（表 31 ）。

表 31 - 攣縮消失率[a] - 有効性解析対象集団（1A 試験）

	Subjects on AEDs	Subjects not on AEDs
High-dose	34/49 (69)	39/58 (67)
Low-dose	2/5 (40)	12/14 (86)
Low to high dose	28/53 (53)	17/42 (40)

AED = antiepileptic drug

a 攣縮消失率は、保護者への問診によりビガバトリンの投与開始から 14 日以内に始まる連続 7 日間の攣縮消失が確認され、その後 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とした

Source: Module 5.3.5.1-1 Section 11.4.1.3.6

抗てんかん薬は、攣縮消失の効果において、いずれの用量群とも交互作用を示さなかった。すなわち、攣縮消失の持続は他の抗てんかん薬の使用に影響されなかった。

用量調整期において、ビガバトリンの用量は、攣縮消失を期待してではなく、患者の攣縮消失の状態と治験責任医師の判断によって決定された。低用量群において、抗てんかん薬を使用していない患者においても攣縮消失率が高かった。

3.3.4 合併症及び重症度

3.3.4.1 日本人点頭てんかん患者（EFC12369 試験）

スクリーニング期開始時の合併症別については、すべての患者で何らかの合併症を有しており、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。

3.3.4.2 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、スクリーニング期開始時の合併症別及び攣縮頻度別の解析は行っていない。

4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

ビガバトリンの「点頭てんかん」に対する推奨用法・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「点頭てんかん」に対して用いられている用法及び用量を参考に設定した。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、海外試験の用量に関する試験結果を示す。

1A 試験は、用量-反応試験として計画された試験であり、用量レベルと反応に関する最も直接的なエビデンスが得られており、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 試験及び 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

本試験は、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。

入手可能な製剤が用量固定製剤（500 mg 錠）であったため、4 分割して 125 mg 単位で用量を増減した。体重別の用量群について、低用量を 2 群、高用量を 5 群に設定し、用量範囲は 18～36 mg/kg/日（平均 29.0 mg/kg/日）及び 100～148 mg/kg/日（平均 84.7 mg/kg/日）であった。

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盲検期中の攣縮消失率が高く、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）。攣縮消失が得られた患者の投与開始から 14 日間の平均用量は、高用量群が 83 mg/kg/日、低用量群が 27 mg/kg/日であった。いずれの患者も 14 日間かけて初期用量から設定した最高用量まで漸増した。高用量群及び低用量群における全患者の平均最高用量は、それぞれ 115 mg/kg/日及び 35 mg/kg/日であった。

更に、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 日間以内に始まる連続 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、145 mg/kg/日及び 127 mg/kg/日であった。増量が可能となった後も平均用量に差が示されたのは、低用量群の一部の患者がランダム割付された用量で攣縮消失が得られたため増量しなかったことも関連していると考えられた。

W019 試験

本試験では、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。1 日目に 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。5 日間の二重盲検期の終了時の反応を、ベースライン時に患者が最も多く攣縮を発現する時間帯として事前に定めた 2 時間の観察時間枠における攣縮カウントと、24 時間における攣縮カウントによって評価した。観察時間枠を 2 時間とし、反応を攣縮 0～1 回とした場合、ビガバトリン投与量 100 mg/kg/日で 20 名中 6 名が、150 mg/kg/日で 20 名中 6 名が、200 mg/kg/日で 20 名中 1 名が反応を示した（表 32）。なお、治験実施計画書に適合する最高用量は 150 mg/kg/日であり、200 mg/kg/日への増量は治験実施計画書違反となる。

表 32 - 反応例（攣縮 0～1 回、観察時間 2 時間） - 有効性解析対象集団（W019 試験）

	Final dose (mg/kg/day)		
Day 8:	**100**	**150**	**200**
Responder (2-h window)	6	6	1
Nonresponder	1	6	0

Source: Module 5.3.5.3-2 Table 26

観察時間枠を 24 時間に延長した場合、100 mg/kg/日で 5 名、150 mg/kg/日で 3 名、200 mg/kg/日で 1 名が反応を示した（表 33）。

表 33 -反応例（攣縮 0～1 回、観察時間 24 時間） - 有効性解析対象集団（W019 試験）

	Final dose (mg/kg/day)		
Day 8:	**100**	**150**	**200**
Responder (24-h window)	5	3	1
Nonresponder	2	9	0

Source: Module 5.3.5.3-2 Table 27

観察時間枠を 2 時間とし、攣縮 0 回を反応とする最も厳密な条件では、100 mg/kg/日で 4 名、150 mg/kg/日で 2 名、200 mg/kg/日で 1 名が反応を示した（表 34 ）。

いずれの攣縮消失条件でも、50 mg/kg/日では反応を示した患者は認められなった。

表 34 -反応例（攣縮 0 回、観察時間 2 時間） - 有効性解析対象集団（W019 試験）

	Final dose (mg/kg/day)		
Day 8:	**100**	**150**	**200**
Responder (2-h window)	4	2	1
Nonresponder	3	10	0

Source: Module 5.3.5.3-2 Table 28

FR03 試験

本試験では、単一用量（150 mg/kg/日）で投与を開始し、その用量を維持したため、用量と反応に関するデータは得られなかったが、ビガバトリンの投与を 150 mg/kg/日で開始し、その用量を維持した 11 名のうち 10 名で攣縮の消失が認められた。それ以外の 1 名も効果を得たが、忍容性に関する理由から 118 mg/kg/日まで減量し、さらに 82 mg/kg/日まで減量したが、攣縮の消失は維持されていた。また、ヒドロコルチゾン群で、コントロールの欠如（11 名中 6 名）又は不忍容（1 名）によりビガバトリンに切り替えた患者は、いずれもビガバトリン 150 mg/kg/日で攣縮コントロールが認められた。

以上、海外で小児を対象とした 3 試験の結果、ビガバトリンの明らかな用量-反応関係が実証され、臨床上及び EEG 上の攣縮消失を反応とすると、100～150 mg/kg/日で最も高頻度に反応が得られた。攣縮減少率等のその他の有効性評価項目でも、100～150 mg/kg/日の用量で低用量より高い反応が示された。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（3.2.2.5.2項参照）。再発率においても、高用量ほど再発率が低かった（3.2.2.6.2項参照）。

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（表 35）。

表 35 - 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（表 36）。

表 36 - 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。

5　効果の持続、耐薬性

5.1　効果の持続

すべての試験で、副次的有効性評価項目としてビガバトリンの長期有効性を評価した。

国内試験では LTS12745 試験に 14 名が、海外試験では計 175 名が長期投与試験に参加した。海外の長期試験は 3 か月から 3 年以上に及ぶものであった。海外試験の結果は、3.2.2.4.2項及び3.2.2.5.2項に記載した。

- LTS12745 試験：14 名、56 週間
- 1A 試験：220 名、1 週間～56 か月間
- W019 試験：36 名、最長 6 か月間
- FR03 試験：14 名、24 か月間以上

LTS12745 試験の 32 週間において、有効性の評価項目として各評価時点での攣縮回数が評価された。ケース 1（有効性解析対象集団：7 名）では、開始時点で攣縮が消失していた 5 名のうち 2 名で再発が認められた。このうち 1 名は、再び攣縮が消失した。1 名は維持投与期 32 週間の評価時に再発が認められた。ケース 2（2 名） では攣縮が消失した患者はなく、ケース 3（5 名）の維持投与期 8 週間の評価時に攣縮消失が認められた 3 名のうち 1 名は中止となったが、2 名は攣縮の消失が持続している。

56 週間では、ケース 1 で 32 週間評価時に攣縮の消失が持続していた 3 名のうち 2 名は 56 週間までの全評価期間で攣縮の消失が認められたが、1 名は 56 週間の評価時に再発した。ケース 3 では、32 週間評価時に攣縮の消失が持続していた 2 名のうち 1 名は 56 週間までの全評価期間で攣縮の消失が認められたが、1 名は 56 週間の評価時に再発した。

1A 試験では、ビガバトリンを 1 年以上投与した患者が 125 名で、そのうち 54 名は 2 年以上、16 名は 3 年以上投与した。W019 試験に関しては、患者の内訳に関するデータが得られていない。FR03 試験では、試験を 24 か月以上継続した 14 名を対象として解析を行った。

ビガバトリンの長期有効性は、攣縮消失の持続に基づいて評価した。海外試験のいずれにおいても、約 20%の患者が再発した。1A 試験では、171 名中 39 名（23%）が再発し、28 名は再び攣縮消失が得られ、このうち 22 名はその後の試験期間中攣縮消失が持続していた。W019 試験では、24 週間のオープン期に 15 名中 3 名（20%）が再発したが、2 名は再び攣縮の消失が認められた。このうち 1 名はビガバトリンを増量し、もう 1 名は用量を変更せず他の抗てんかん薬を追加した。FR03 試験で、ビガバトリンを 2 年以上投与した 14 名中 3 名（21%）は再発したが、再発の因果関係やその後のコントロールに関する情報は得られていない。海外試験における全体的な再発率は 22.5%（45/200 名）で、再発した患者の大部分は再び攣縮の消失が認められた。

海外試験では、最長 3 年間のビガバトリンの効果を評価しており、患者の大部分で効果が長期にわたって維持された。

5.2 耐薬性

国内 LTS12745 試験を含め、ビガバトリンの長期投与中に一部の患者で点頭てんかんを再発しているが、治療効果の経時的低下（耐薬性）については正式に評価していない。有効性の経時的低下は、耐性によって生じる可能性もあるが、一般的に感染のような全身性ストレスの併発等の他の因子によって生じる可能性もある。しかし、前述の通り、再発の因果関係に関する情報は得られていない。

1A 試験でビガバトリンの用量について検討した。この試験では、再発した患者の大部分が再び攣縮消失を得ており、そのほとんどはビガバトリンの用量を増量していなかった（22 名中 18 名）。耐性についての正式な評価は行っていないが、ほとんどの患者は長期投与中に用量を漸増することなく、攣縮消失持続が可能であった。

6 参 考 文 献

1. 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.
2. Siemes H, Brandl U, Spohr HL, Völger S, Weschke B. Long-term follow-up study of vigabatrin in pretreated children with West syndrome. Seizure. 1998;7:293-7.
3. Vigevano F, Cilio MR. Vigabatrin versus ACTH as first-line treatment for infantile spasms: a randomized, prospective study. Epilepsia. 1997;38(12):1270-4.
4. Villeneuve N, Soufflet C, Plouin P, Chiron C, Dulac O. Vigabatrin monotherapy as first-line treatment in infantile spasms: in 70 infants. Arch Pediatr. 1998;5:731-8.
5. Granström ML, Gaily E, Liukkonen E. Treatment of infantile spasms: results of a population-based study with vigabatrin as the first drug for spasms. Epilepsia. 1999;40(7):950-7.

7　付録

該当なし

サノフィ株式会社

サブリル散分包 500 mg

CTD 第二部－臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

Total number of pages: 356

(electronic 2.0)

目　　次

2.7.4 臨床的安全性 1

表　目　次 6

図　目　次 11

略号と用語の定義 13

1　医薬品への曝露 15

1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 15
1.1.1　背景及び概観 15
1.1.1.1　緒言 15
1.1.1.2　類薬の安全性情報 15
1.1.1.3　非臨床データに関連して安全性上問題となる可能性のある事項 16
1.1.1.4　規制当局との対面助言等の経緯 16
1.1.2　安全性評価に使用した試験 16
1.1.2.1　点頭てんかん患者 17
1.1.2.2　点頭てんかん以外の外国人てんかん患者 25
1.1.2.3　眼科異常 26
1.1.3　安全性データの構成 27
1.1.4　評価方法 27
1.1.4.1　安全性評価項目及びその定義 27
1.1.4.2　データ解析 31
1.2　全般的な曝露状況 37
1.2.1　被験者及び患者の内訳 37
1.2.1.1　点頭てんかん患者 37
1.2.1.2　点頭てんかん以外の外国人てんかん患者 39
1.2.2　曝露状況 40
1.2.2.1　点頭てんかん患者 40
1.2.2.2　点頭てんかん以外の外国人てんかん患者 44
1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 46

1.3.1 人口統計学的特性及びその他の特性 46
1.3.1.1 点頭てんかん患者 46
1.3.1.2 点頭てんかん以外の外国人てんかん患者 55
1.3.2 前治療及び併用薬／併用療法 56
1.3.2.1 点頭てんかん患者 56
1.3.2.2 点頭てんかん以外の外国人てんかん患者 57
2 有害事象 58
2.1 有害事象の解析 58
2.1.1 比較的よく見られる TEAE 58
2.1.1.1 点頭てんかん患者 58
2.1.1.2 点頭てんかん以外の外国人てんかん患者 88
2.1.1.3 健康被験者 92
2.1.2 死亡 93
2.1.2.1 点頭てんかん患者 93
2.1.2.2 点頭てんかん以外の外国人てんかん患者 94
2.1.2.3 健康被験者 96
2.1.3 その他の重篤な有害事象 96
2.1.3.1 点頭てんかん患者 96
2.1.3.2 点頭てんかん以外の外国人てんかん患者 109
2.1.3.3 健康被験者 109
2.1.4 その他の重要な有害事象 109
2.1.4.1 特に注目すべき有害事象（AESI） 109
2.1.4.2 有害事象による治験中止 113
2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 116
2.2 個別有害事象の文章による説明 116
3 臨床検査値の評価 117
3.1 日本人点頭てんかん患者 117
3.1.1 EFC12369 試験 117
3.1.2 LTS12745 試験-W32 117
3.1.3 LTS12745 試験-W56 117
3.2 外国人点頭てんかん患者 117
4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 118

4.1 血圧、脈拍数及び身体所見 118
4.1.1 日本人点頭てんかん患者 118
4.1.1.1 EFC12369 試験 118
4.1.1.2 LTS12745 試験-W32 118
4.1.1.3 LTS12745 試験-W56 118
4.1.2 外国人点頭てんかん患者 118
4.2 心電図 118
4.2.1 点頭てんかん患者 118
4.2.1.1 EFC12369 試験 118
4.2.1.2 LTS12745 試験-W32 119
4.2.1.3 LTS12745 試験-W56 119
4.2.1.4 外国人点頭てんかん患者 119
4.2.2 健康被験者 119
4.3 眼科検査 119
4.3.1 日本人点頭てんかん患者 119
4.3.2 日本人成人てんかん患者 122
4.3.2.1 401 試験 122
4.3.2.2 402 試験 128
4.3.3 外国人てんかん患者 137
4.3.3.1 海外の点頭てんかんを有する乳児及び幼児 137
4.3.3.2 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（4020 試験） 139
4.4 頭部 MRI 検査 140
4.4.1 日本人点頭てんかん患者 140
4.4.1.1 EFC12369 試験 140
4.4.1.2 LTS12745 試験-W56 140
4.4.2 外国人点頭てんかん患者 140
4.5 タウリン血中濃度 142
4.5.1 EFC12369 試験 142
4.5.2 LTS12745 試験-W56 142
5 特別な患者集団及び状況下における安全性 143
5.1 内因性要因 143
5.2 外因性要因 145

5.3 薬物相互作用 145

5.4 妊娠及び授乳時の使用 145

5.4.1 妊婦 145

5.4.2 授乳婦 145

5.5 過量投与 145

5.6 薬物乱用 146

5.7 離脱症状及び反跳現象 146

5.8 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 146

6 市販後データ 147

参 考 文 献 149

7 付録 150

7.1 有害事象 150

7.1.1 TEAE 及び因果関係が否定できない TEAE の概観 150

7.1.2 すべての TEAE 及び因果関係が否定できない TEAE 153

7.1.3 重症度別の TEAE 及び因果関係が否定できない TEAE 168

7.1.4 発現時期別の TEAE 196

7.1.5 発現時投与量別の TEAE 231

7.1.6 SAE 及び因果関係が否定できない SAE 256

7.1.7 特に注目すべき有害事象（AESI） 269

7.1.8 治験中止に至った TEAE 271

7.1.9 背景因子別の TEAE 及び因果関係が否定できない TEAE 275

7.2 眼科検査 280

7.3 市販後データ 293

表　目　次

表 1 - 安全性評価に用いた資料 17
表 2 - 日本人点頭てんかん患者を対象とした試験の概略 18
表 3 - 米国での点頭てんかん患者に対する製造承認申請に用いた試験 20
表 4 - 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試験（1997 年 3 月 16 日から 2007 年 6 月 30 日までのデータ） 25
表 5 - 本申請における安全性評価項目及びその定義 28
表 6 - US-IS 併合安全性解析の対象となった患者数 38
表 7 - 患者の内訳－US-nonIS 併合安全性解析対象集団 39
表 8 - 各評価時期におけるビガバトリン投与量の要約統計量－安全性解析対象集団（EFC12369 試験） . 40
表 9 - 各評価時期におけるビガバトリン投与量の要約統計量－安全性解析対象集団（LTS12745 試験-W32） 41
表 10 - 各評価時期におけるビガバトリン投与量の要約統計量－安全性解析対象集団（LTS12745 試験-W56） 41
表 11 - 曝露状況－US-IS 併合安全性解析対象集団 43
表 12 - 曝露状況－US-nonIS 併合安全性解析対象集団 45
表 13 - 人口統計学的特性及びその他の特性－安全性解析対象集団（EFC12369 試験） 46
表 14 - 人口統計学的特性及びその他の特性－安全性解析対象集団（LTS12745 試験） 49
表 15 - 人口統計学的特性及びその他の特性－US-IS 併合安全性解析対象集団 53
表 16 - 人口統計学的特性及びその他の特性－US-nonIS 併合安全性解析対象集団 55
表 17 - TEAE 及び因果関係が否定できない TEAE の概観－日本人併合安全性解析対象集団（W32） 59
表 18 - 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） .. 60
表 19 - 発現時期別の TEAE－日本人併合安全性解析対象集団（W32） 64
表 20 - 発現時投与量別の TEAE－日本人併合安全性解析対象集団（W32） 67
表 21 - TEAE 及び因果関係が否定できない TEAE の概観－日本人併合安全性解析対象集団（W56） 70
表 22 - 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） .. 71
表 23 - 発現時期別の TEAE－日本人併合安全性解析対象集団（W56） 76
表 24 - 発現時投与量別の TEAE－日本人併合安全性解析対象集団（W56） 81
表 25 - 発現割合 2%以上の TEAE－US-IS 併合安全性解析対象集団 84

表 26 - 重症度別の発現割合 2%以上の因果関係が否定できない TEAE－US-IS 併合安全性解析対象集団. 87
表 27 - 発現割合 2%以上の TEAE－US-nonIS 併合安全性解析対象集団 89
表 28 - 発現割合 5%以上の因果関係が否定できない TEAE－US-nonIS 併合安全性解析対象集団 91
表 29 - 死亡の一覧－US-IS 併合安全性解析対象集団 94
表 30 - 1997 年 3 月 16 日から 2007 年 6 月 30 日までの期間における死亡の一覧－US-nonIS 併合安全性解析対象集団 95
表 31 - SAE 及び因果関係が否定できない SAE－日本人併合安全性解析対象集団（W32） 97
表 32 - SAE を発現した患者の一覧－安全性解析対象集団（EFC12369 試験） 97
表 33 - SAE を発現した患者の一覧－安全性解析対象集団（LTS12745 試験-W32） 98
表 34 - SAE 及び因果関係が否定できない SAE－日本人併合安全性解析対象集団（W56） 99
表 35 - SAE を発現した患者の一覧－安全性解析対象集団（LTS12745 試験-W56） 100
表 36 - 重症度別の SAE－US-IS 併合安全性解析対象集団 102
表 37 - AESI 及び因果関係が否定できない AESI－日本人併合安全性解析対象集団（W32） 110
表 38 - AESI 及び因果関係が否定できない AESI－日本人併合安全性解析対象集団（W56） 111
表 39 - 眼科に関する TEAE－US-IS 併合安全性解析対象集団 112
表 40 - 治験中止に至った TEAE 及び因果関係が否定できない TEAE－日本人併合安全性解析対象集団（W32） 114
表 41 -治験中止に至ったTEAE及び因果関係が否定できないTEAE－日本人併合安全性解析対象集団(W56) 115
表 42 - 眼科異常に関連する TEAE の要約－主要解析対象集団（401 試験） 123
表 43 -視野異常及び視野異常に関連する TEAE の要約－主要解析対象集団（401 試験） 124
表 44 -視野異常の発現の部分集団解析の要約－主要解析対象集団（401 試験） 125
表 45 - 対象となった患者の内訳－402 試験 130
表 46 - 異常の原因が明らかな視野狭窄例一覧－402 試験 131
表 47 - ビガバトリン投与群、プラセボ投与群の視野狭窄発現頻度－402 試験 131
表 48 - 背景因子別の 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 143
表 49 - 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）147
表 50 - TEAE 及び因果関係が否定できない TEAE の概観－日本人併合安全性解析対象集団（W32）ケース 0 及びケース 1 150
表 51 - TEAE 及び因果関係が否定できない TEAE の概観－日本人併合安全性解析対象集団（W32）ケース 2 151
表 52 - TEAE 及び因果関係が否定できない TEAE の概観－日本人併合安全性解析対象集団（W32）ケース 3 151

表 53 - TEAE 及び因果関係が否定できない TEAE の概観－日本人併合安全性解析対象集団（W56）ケース 0 及びケース 1 152

表 54 - TEAE 及び因果関係が否定できない TEAE の概観－日本人併合安全性解析対象集団（W56）ケース 2 152

表 55 - TEAE 及び因果関係が否定できない TEAE の概観－日本人併合安全性解析対象集団（W56）ケース 3 153

表 56 - 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）ケース 0 及びケース 1 153

表 57 - 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）ケース 2 156

表 58 - 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）ケース 3 158

表 59 - 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）ケース 0 及びケース 1 160

表 60 - 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）ケース 2 163

表 61 - 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）ケース 3 166

表 62 - 重症度別の TEAE－日本人併合安全性解析対象集団（W32） 168

表 63 - 重症度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（W32） 171

表 64 - 重症度別の TEAE－日本人併合安全性解析対象集団（W32）ケース 0 及びケース 1 172

表 65 - 重症度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（W32）ケース 0 及びケース 1 174

表 66 - 重症度別の TEAE－日本人併合安全性解析対象集団（W32）ケース 2 175

表 67 - 重症度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（W32）ケース 2 . 177

表 68 - 重症度別の TEAE－日本人併合安全性解析対象集団（W32）ケース 3 178

表 69 - 重症度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（W32）ケース 3 . 181

表 70 - 重症度別の TEAE－日本人併合安全性解析対象集団（W56） 182

表 71 - 重症度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） 184

表 72 - 重症度別の TEAE－日本人併合安全性解析対象集団（W56）ケース 0 及びケース 1 185

表 73 - 重症度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）ケース 0 及びケース 1 188

表 74 - 重症度別の TEAE－日本人併合安全性解析対象集団（W56）ケース 2 189

表 75 - 重症度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）ケース 2 . 192

表 76 - 重症度別の TEAE－日本人併合安全性解析対象集団（W56）ケース 3 193
表 77 - 重症度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）ケース 3 . 195
表 78 - 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（W32）..... 196
表 79 - 発現時期別の TEAE－日本人併合安全性解析対象集団（W32）ケース 0 及びケース 1..... 198
表 80 - 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（W32）ケース 0 及びケース 1 200
表 81 - 発現時期別の TEAE－日本人併合安全性解析対象集団（W32）ケース 2..... 201
表 82 - 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（W32）ケース 2204
表 83 - 発現時期別の TEAE－日本人併合安全性解析対象集団（W32）ケース 3..... 205
表 84 - 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（W32）ケース 3208
表 85 - 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）..... 209
表 86 - 発現時期別の TEAE－日本人併合安全性解析対象集団（W56）ケース 0 及びケース 1..... 211
表 87 - 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）ケース 0 及びケース 1 216
表 88 - 発現時期別の TEAE－日本人併合安全性解析対象集団（W56）ケース 2..... 218
表 89 - 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）ケース 2222
表 90 - 発現時期別の TEAE－日本人併合安全性解析対象集団（W56）ケース 3..... 224
表 91 - 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）ケース 3229
表 92 - 発現時投与量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（W32） 231
表 93 - 発現時投与量別の TEAE－日本人併合安全性解析対象集団（W32）ケース 0 及びケース 1..... 232
表 94 - 発現時投与量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（W32）ケース 0 及びケース 1..... 234
表 95 - 発現時投与量別の TEAE－日本人併合安全性解析対象集団（W32）ケース 2 236
表 96 - 発現時投与量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（W32）ケース 2 238
表 97 - 発現時投与量別の TEAE－日本人併合安全性解析対象集団（W32）ケース 3 239
表 98 - 発現時投与量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（W32）ケース 3 242
表 99 - 発現時投与量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） 243
表 100 - 発現時投与量別の TEAE－日本人併合安全性解析対象集団（W56）ケース 0 及びケース 1 244
表 101 - 発現時投与量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）ケース 0 及びケース 1..... 247
表 102 - 発現時投与量別の TEAE－日本人併合安全性解析対象集団（W56）ケース 2 248

表 103 - 発現時投与量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）ケース 2 251

表 104 - 発現時投与量別の TEAE－日本人併合安全性解析対象集団（W56）ケース 3 252

表 105 - 発現時投与量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）ケース 3 255

表 106 - SAE 及び因果関係が否定できない SAE－日本人併合安全性解析対象集団（W32）ケース 0 及びケース 1 256

表 107 - SAE 及び因果関係が否定できない SAE－日本人併合安全性解析対象集団（W32）ケース 2 256

表 108 - SAE 及び因果関係が否定できない SAE－日本人併合安全性解析対象集団（W32）ケース 3 257

表 109 - SAE 及び因果関係が否定できない SAE－日本人併合安全性解析対象集団（W56）ケース 0 及びケース 1 258

表 110 - SAE 及び因果関係が否定できない SAE－日本人併合安全性解析対象集団（W56）ケース 2 258

表 111 - SAE 及び因果関係が否定できない SAE－日本人併合安全性解析対象集団（W56）ケース 3 259

表 112 - SAE－0098 試験及び 4021 試験を除く US-nonIS 併合安全性解析対象集団（N=1299[a]） 260

表 113 - 3 名以上に発現した因果関係が否定できない SAE－0098 試験及び 4021 試験を除く US-nonIS 併合安全性解析対象集団（N=1299） 265

表 114 - 0098 試験及び 4021 試験のビガバトリン投与患者における発現割合 2%以上の SAE－US-nonIS 併合安全性解析対象集団（0098 試験及び 4021 試験） 267

表 115 - AESI 及び因果関係が否定できない AESI－日本人併合安全性解析対象集団（W32）ケース 0 及びケース 1..... 269

表 116 - AESI 及び因果関係が否定できない AESI－日本人併合安全性解析対象集団（W32）ケース 3 .. 270

表 117 - AESI 及び因果関係が否定できない AESI－日本人併合安全性解析対象集団（W56）ケース 0 及びケース 1..... 270

表 118 - AESI 及び因果関係が否定できない AESI－日本人併合安全性解析対象集団（W56）ケース 3 .. 271

表 119 - 治験中止に至った TEAE 及び因果関係が否定できない TEAE－日本人併合安全性解析対象集団（W32）ケース 3..... 271

表 120 - 治験中止に至った TEAE 及び因果関係が否定できない TEAE－日本人併合安全性解析対象集団（W56）ケース 3..... 272

表 121 - 治験中止に至った TEAE－US-nonIS 併合安全性解析対象集団（N=2148） 272

表 122 - 背景因子別の 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ケース 0 及びケース 1 275

表 123 - 背景因子別の 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ケース 2 276

表 124 - 背景因子別の 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ケース 3 278

表 125 - ベースライン後の ERG 異常に関する期間有病率－トロントでの研究..... 280

表 126 - ERG 異常の background rate 及び発現率（ベースライン及びベースライン後）－トロントでの研究..... 281

表 127 - 100 人年あたりの ERG 異常発現率－トロントでの研究..... 282

表 128 - コホート別の ERG 異常の background rates－トロントでの研究..... 283

表 129 - 30 Hz フリッカー振幅における AED 治療別の初発の異常及び持続性異常発現までの期間（ベースラインで異常なし、ベースライン後の異常あり）－トロントでの研究..... 284

表 130 - 錐体 b 波振幅における AED 治療別の初発の異常及び持続性異常発現までの期間（ベースラインで異常なし、ベースライン後の異常あり）－トロントでの研究..... 285

表 131 - ERG における明所視の錐体反応に関する記述統計量－ボストンでの研究..... 286

表 132 - 30 Hz Flicker に関する記述統計量－ボストンでの研究..... 288

表 133 - BCPC 期間有病率－M071754/4020 試験..... 289

表 134 - BCPC 発現率－M071754/4020 試験..... 290

表 135 - 初発の BCPC 発現までの期間－M071754/4020 試験..... 291

表 136 - 確定 BCPC 発現までの期間－M071754/4020 試験..... 292

表 137 - 重篤・非重篤な副作用一覧 －市販後データ..... 294

図　目　次

図 1 -主要解析対象集団の構成（401 試験）..... 123

図 2 - ビガバトリン投与開始から投与終了までの期間（総投与期間）及び累積投与量（総累積投与量）と視野異常の発現の有無の関係－主要解析対象集団（401 試験）..... 127

図 3 - [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までのビガバトリンの投与期間及び累積投与量と視野異常の発現の有無の関係－主要解析対象集団（401 試験）..... 128

図 4 - 症例構成－402 試験..... 130

図 5 - 年齢別の視野狭窄発現頻度－402 試験..... 132

図 6 - 性別の視野狭窄発現頻度－402 試験..... 133

図 7 - 合併症の有無別の視野狭窄発現頻度－402 試験..... 133

図 8 - 神経学的所見の有無別の視野狭窄発現頻度－402 試験..... 134

図 9 - 精神遅滞の有無別の視野狭窄発現頻度－402 試験 134
図 10 - 精神遅滞以外の精神症状の有無別の視野狭窄発現頻度－402 試験 135
図 11 - 脳外科手術の有無別の視野狭窄発現頻度－402 試験 135
図 12 - ビガバトリン投与期間別の視野狭窄発現頻度－402 試験 136
図 13 - ビガバトリン投与量別の視野狭窄発現頻度－402 試験 137

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
AE	Adverse event／有害事象
AED	Antiepileptic drug／抗てんかん薬
AESI	Adverse Events of Special Interest／特に注目すべき有害事象
ALP	Alkaline Phosphatase／アルカリホスファターゼ
BCPC	Bilateral concentric peripheral constriction／両側性の求心性視野狭窄
BUN	Blood Urea Nitrogen／血中尿素窒素
CPS	Complex partial seizure／複雑部分発作
CRP	C-reactive protein／C 反応性蛋白
CSR	Clinical study report／総括報告書
DWI	Diffusion-Weighted Imaging／拡散強調画像
ECG	Electrocardiogram／心電図
ERG	Electroretinogram／網膜電図
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
LDH	Lactate dehydrogenaze／乳酸脱水素酵素
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

略語	定義
SD	Standard deviation／標準偏差
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

1　医薬品への曝露

1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1　背景及び概観

1.1.1.1　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（JGVG-CL-401［以下、「401」という］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（M071754/402［以下、「402」という］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。

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（以下、「LTS12745 試験-W56」という）の成績を提出する。

1.1.1.2　類薬の安全性情報

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）の異化にかかわる酵素 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、海外では点頭てんかん治療の第一選択薬となっている。

国内では、点頭てんかん治療にはビタミン B_6 大量療法、抗てんかん薬（バルプロ酸、クロナゼパム）投与等があるが有効例が少なく、副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）がほぼ唯一効果的な治療とされており、合成 ACTH 製剤（コートロシン Z®）が使用されている。

ACTH 製剤の投与に伴う主な有害事象（AE）には、ショック様症状、浮腫、満月様顔貌、色素沈着、低カリウム血症、体重増加、不眠、ざ瘡、血圧上昇等、副腎皮質ホルモン製剤と同様の事象があり、重大なリスクとして誘発感染症、感染症の増悪があるため、十分な観察を行う必要がある。

1.1.1.3 非臨床データに関連して安全性上問題となる可能性のある事項

ビガバトリンの反復経口投与により、脳白質の空胞化（髄鞘内浮腫）が、マウス、ラット及びイヌで認められ、ヒト臨床用量域でも認められた。イヌにおける脳の空胞化は、核磁気共鳴画像法（MRI）像の変化及び視覚及び体性感覚誘発電位の変化と一致していた。ラットとイヌで認められた脳白質の変化は休薬により回復傾向が認められた。幼若ラットを用いた反復経口投与毒性試験では脳の白質及び灰白質に空胞が認められた。

アルビノラットを用いた 13 週間反復経口投与眼毒性試験において、網膜中のビガバトリン濃度が上昇し、100 mg/kg/日以上の用量で網膜の変性（視細胞消失、外顆粒層崩壊）が認められた。アルビノ及び有色ラットを用いて通常光曝露下と強光曝露下での比較を行った 3 か月間経口投与眼毒性試験では、網膜変性の発現に光曝露が関与している可能性も示唆された。

1.1.1.4 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、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」という）との対面助言を実施した。機構からは、点頭てんかん患者を対象とした本邦での臨床試験においては対象患者数が少ないこと、ビガバトリンの安全性への懸念（視野狭窄との関連等）が指摘された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に機構との面談を行い、本申請の臨床データパッケージについて確認した。合意した内容を以下に示す。

- ビガバトリンの安全性を評価するために、点頭てんかんに関する臨床成績として、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）、並びに米国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の承認申請資料として添付した臨床試験成績を用いる。
- ビガバトリンによる眼科異常を検討するために、日本人の難治性てんかん患者対象の臨床試験成績、並びに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。

1.1.2 安全性評価に使用した試験

本申請でビガバトリンの安全性評価に用いた資料を表 1 に示す。

表 1 - 安全性評価に用いた資料

資料	概略
M071754 の第 3 相臨床試験－点頭てんかんを対象とした単盲検試験－（EFC12369）： 総括報告書 [Module 5.3.5.2-1]	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を検討した試験の成績
M071754 の長期投与試験－点頭てんかんを対象としたオープンラベル試験－（LTS12745）： 総括報告書 [Module 5.3.5.2-2]、[Module 5.3.5.2-3]	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を検討した試験の成績
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 [Module 5.3.5.3-1] Integrated summary of safety (ISS) [Module5.3.5.3-3]	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 [Module 5.3.5.3-4] Safety update [Module 5.3.5.3-5]	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 [Module 5.3.5.3-6]	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 [Module 5.3.5.4-1]	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 [Module 5.3.5.4-2]	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）： 総括報告書 [Module 5.3.4.1-1]	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

1.1.2.1　点頭てんかん患者

1.1.2.1.1　日本人点頭てんかん患者

日本人点頭てんかん患者を対象とした単盲検試験（EFC12369）及び長期投与試験（LTS12745）の概略を表 2 に示す。

表 2 - 日本人点頭てんかん患者を対象とした試験の概略

試験の種類	**治験実施計画書の識別コード** **添付資料番号** **施設数（地域）**	**試験の目的** **試験デザイン及び対照の種類**	**被験薬又は対照薬** **投与方法** **投与経路**	**被験者数（登録例数/解析対象例数）** **性別 （男/女）** **年齢中央値**	**健康被験者又は患者の診断名**	**投与期間**	**試験の進行状況** **報告書の種類**
第 3 相 有効性 安全性	EFC12369 5.3.5.2-1 9 施設（日本）	点頭てんかんに対して、ビガバトリンを経口投与した時の有効性について、攣縮頻度の変化を指標として検討する。 多施設共同、単盲検、非対照	ビガバトリン：初回用量 50 mg/kg/日 で、150 mg/kg/日まで漸増する。 経口	15 名/13 名 男 6/女 7 15 か月（範囲 3～24 か月）	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患者	用量調整期：6 日～8 週間 維持投与期：2 週間±2 日 用量漸減期：3 週間 後観察期：12 週間	完了 完全な報告書
第 3 相 有効性 安全性	LTS12745 5.3.5.2-2 9 施設（日本）	点頭てんかんに対して、ビガバトリンを長期間投与した時の安全性を検討する。 多施設共同、非盲検、非対照	ビガバトリン：初回用量 50 mg/kg/日で、150 mg/kg/日まで漸増する。 経口	17 名/14 名 男 8/女 6 24 か月（範囲 7～72 か月）	生後 4 週（28 日）以上 6 歳未満で、攣縮が認められる点頭てんかんと診断された患者	用量調整期：3 日～8 週間（ケース 3 のみ） 維持投与期：32 週間+α[a] 用量漸減期：3 週間 後観察期：12 週間	継続中 完全な報告書

a 32 週後以降可能な限り承認取得までの期間

1.1.2.1.2 外国人点頭てんかん患者

本申請に用いた外国人点頭てんかん患者のデータは、表 3 に示した試験データから、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 346 名（点頭てんかん患者 325 名、点頭てんかん以外のてんかん患者を含めた試験に参加したてんかん患者 21 名）をまとめたものである。

なお、3E01 試験は症例記録からのレトロスペクティブな解析であり、有害事象報告を十分に実施しなかったため、本申請における安全性評価には含めなかった。

表 3 - 米国での点頭てんかん患者に対する製造承認申請に用いた試験

Protocol # Completion Status (Starting Date)	Location Product	Designs	Treatment Doses	Number Entered Each Treatment[a]	Age Range (years) (mean)	No. M/F (B/W/O)[b]	Duration of Drug Treatment
Infantile Spasms							
1A Complete (1996)	United States 500-mg vigabatrin tablets	Multicenter, randomized single-blind with open-label, dose-ranging, long-term follow-up Controlled Study IS Population	High-dose: vigabatrin (100-148 mg/kg/d) Low-dose: vigabatrin (18-36 mg/kg/d)	High-dose: 108 Low-dose: 114 (1 additional subject was lacking dosing data to determine treatment group)	0.1-3.9 yrs (0.7 yrs) (age missing for 4 subjects)* *data for all subjects in integrated safety database (not separated by dose group)	109 M/112 F (gender missing for 2 subjects)* 26/162/35* *data for all subjects in integrated safety database (not separated by dose group)	1 week (219 subjects) to 54 months (1subject)
W019 Complete (1994)	Europe, UK, Canada 500-mg vigabatrin sachets 500-mg placebo sachets	Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group with open-label follow-up period Controlled Study IS Population	Vigabatrin at initial dose of 50 mg/kg/d with titration allowed to 150 mg/kg/d for 5 days, followed by 6 months of open-label vigabatrin Placebo for 5 days, followed by 6 months of open-label vigabatrin	Vigabatrin: 20 (double-blind phase) 16 (open-label phase) Placebo: 20 (double-blind phase) 20 (open-label phase; subjects received vigabatrin)	5-20 mos (7 mos) 4-17 mos (8 mos)	8 M/12 F 0/18/2 11 M/9 F 1/17/2	Up to 6 mos

Protocol # Completion Status (Starting Date)	Location Product	Designs	Treatment Doses	Number Entered Each Treatment[a]	Age Range (years) (mean)	No. M/F (B/W/O)[b]	Duration of Drug Treatment
FR03 Complete (1990)	France 500-mg vigabatrin tablets 10-mg hydrocortisone tablets	Multicenter, randomized open-label, comparative, response-mediated cross-over Controlled Study IS Population	Vigabatrin 150 mg/kg/d for 4 weeks (if no response, then cross-over to hydrocortisone for 4 weeks) Hydrocortisone 15 mg/kg/d for 4 weeks (if no response, then cross-over to vigabatrin for 4 weeks) Long-term follow-up optional for both groups	Vigabatrin:11 (No subjects crossed-over to receive hydrocortisone) Hydrocortisone: 12 (7 subjects crossed-over to receive vigabatrin)	6.6 mos (mean) (no range given) 8.4 mos (mean) (no range given)	5 M/6 F (race not reported) 6 M/6 F (race not reported)	2-month randomized period (No specific dosing data are available for the follow-up period, but some subjects were followed for ≥2 yrs)
3325 Complete (1987)	France 500-mg vigabatrin tablets 500-mg placebo tablets (for optional Baseline period)	Open-label, single-center with 3 phases: Baseline (optional 2-4 week placebo run-in), Evaluation (3 mos treatment), and Long-term Uncontrolled Study IS Population	Vigabatrin 50-150 mg/kg/d (in 2 daily doses); AEDs kept constant	45 enrolled (32 infants, 13 children)	0.2-12.5 yrs (mean not reported)	26 M/19 F (race not reported)	2 d-23 mos
3E01[c] Complete (1994)	Europe, UK	Retrospective data collection in 11 European countries; data evaluated by peer-review committee Uncontrolled study (Not included in integrated analyses populations)	Vigabatrin (variable doses) Initial mean dose: 61 mg/kg/d (range, 14-161 mg/kg/d) Titrated to a mean steady-state dose of 99 mg/kg/d (range, 25-400 mg/kg/d)	250 cases screened (all evaluated for safety) 192 cases reported for efficacy and demographics	1 wk-11 mos (age at onset of IS) (mean, 5.8 mos for age at onset of IS)	109 M/83 F (race not reported)	0.5-28.6 mos

Protocol # Completion Status (Starting Date)	Location Product	Designs	Treatment Doses	Number Entered Each Treatment[a]	Age Range (years) (mean)	No. M/F (B/W/O)[b]	Duration of Drug Treatment
Non-Infantile Spasms							
300 Complete (1982)	Belgium 0.5 g vigabatrin sachets	Open-label, single-center initiated by the investigator (no formal protocol) Uncontrolled Study Non-IS Population	Vigabatrin 0.5 to 3 g/day	38 enrolled (2 infants)	21 mos-58 yrs (16 yrs)	21 M/17 F (race not reported)	27 d-31 mos
314 Complete (1988)	Spain 500-mg vigabatrin tablets 500-mg placebo tablets (for single-blind Phase I of study)	Single-blind, single-center with 5 phases: 0) 2-mos observation; I) 1-mos single-blind add-on placebo; II) 2-mos fixed-dose, add-on vigabatrin; IIIA) 2-mos flexible dose, add-on vigabatrin; IIIB) 2-mos flexible dose add-on vigabatrin with titration; IV) 9-mos long-term follow-up for responders Uncontrolled Study Non-IS Population	Subjects classified into 3 dose groups according to weight Vigabatrin dose by phase: 0) none; I) placebo; II) 1.0, 1.5, or 2.0 g/d; IIIA) 1.5, 2.0, or 3.0 g/d; IIIB) titration to maximum doses of 2.0, 3.0, or 4.0 g/d; IV) ≤4.0 g/d	20 enrolled (1 infant)	26 mos-18.3 yrs (9.9 yrs)	6 M/14 F (race not reported)	up to 18 mos

Protocol # Completion Status (Starting Date)	Location Product	Designs	Treatment Doses	Number Entered Each Treatment[a]	Age Range (years) (mean)	No. M/F (B/W/O)[b]	Duration of Drug Treatment
332 Complete (1987)	France 500-mg vigabatrin tablets 500-mg placebo tablets (for single-blind Phase I of study)	Single-blind, single-center with 5 phases: 0) 1-mos observation; I) 1- to 2-mos single-blind add-on placebo; II) 1-mos add-on vigabatrin; III) ≤6-mos upward titration of vigabatrin; IV) long-term follow-up for responders AEDs kept constant in all phases except Phase IV (changes allowed) Uncontrolled Study Non-IS Population	Vigabatrin dose by phase: 0) none; I) placebo; II) 50 mg/kg/d; III) 20-150 mg/kg/d; IV) flexible dose	66 enrolled in active therapy phases (4 infants)	1.9-15.5 yrs (mean not reported)	35 M/31 F (race not reported)	4 d-2.3 yrs
345A Complete (1988)	Denmark (vigabatrin product type not reported)	Open-label, single-center Subjects divided into 2 age groups (<8 yrs or >8 yrs) Uncontrolled Study Non-IS Population	<8 yrs group: vigabatrin 40-80 mg/kg/d for 1 mos, followed by long-term follow-up with dose modification >8 yrs group: vigabatrin 1 g (taken twice daily) for 1 mos, followed by long-term follow-up with dose modification	33 enrolled (3 infants)	2-15 yrs (mean, 10.5 yrs)	23 M/16 F (race not reported)	1-18.5 mos

Protocol # Completion Status (Starting Date)	Location Product	Designs	Treatment Doses	Number Entered Each Treatment[a]	Age Range (years) (mean)	No. M/F (B/W/O)[b]	Duration of Drug Treatment
WIT01 Complete (1992)	Italy 1-g vigabatrin sachet	Single-blind, multicenter, fixed sequence in 4 phases: 1) 1-mos run-in (no treatment); 2) 1-mos placebo run-in; 3) 2 mos fixed-dose vigabatrin; 4) vigabatrin dose modification over 4 mos, then long-term follow-up Uncontrolled Study Non-IS Population	1) none; 2) placebo; 3) vigabatrin 40 mg/kg/d; 4) vigabatrin 60 mg/kg/d for 2 mos and 80 mg/kg/d for 2 mos to titrate to optimal dose	Total enrolled was 49 (9 infants, 2 children)	7-118 mos* (mean not reported)	9 M/2 F (race not reported)	4 months to 6 months

a For the uncontrolled studies of subjects with epilepsy (i.e., the non-IS uncontrolled studies), the number of subjects in parentheses indicate the total number of subjects included in the integrated safety database and not necessarily the total number of subjects enrolled.

b B/W/O = Black/White/Other; d = day(s); mos = month(s); IS = infantile spasms; M = male; F = female.

c The data from Study 3E01 were not included in the integrated database given the retrospective nature of the study. Safety parameters assessed in Study 3E01 included adverse events and deaths. The safety information presented for Study 3E01 in the ISS is based on that presented in the CSR.

1A = Study 1-A, W019 = Study 71754/3/W/019, FR03 = Study 097/W/FR/03, 3325 = Study 097-332.5, 3E01 = Study 71754/III/E/01, 345A = Study 097-W345A, WIT01 = Study 097-WIT01

Source: Module 5.3.5.3-3 Table 2

1.1.2.2　点頭てんかん以外の外国人てんかん患者

本申請に用いた点頭てんかん以外のてんかん患者のデータは、表 4 に示した 15 試験の成績のうち、重篤な有害事象（SAE）の収集のみを目的とした 4103 試験を除く 14 試験の成績をまとめたものである（報告対象期間：1997 年 3 月 16 日～2007 年 6 月 30 日）。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。

表 4 - 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試験（1997 年 3 月 16 日から 2007 年 6 月 30 日までのデータ）

Indication Protocol ID	Design/ Duration of Treatment	Treatment Groups
Adult Epilepsy		
VGPR0098 (M071754/3008)	Phase IIIb/IV, open label, flexible dose, add-on/ 6-24 months	500 mg of vigabatrin (BID) increasing weekly by 500 mg/day not to exceed 6 g/day
VGPR0101 (71754PR0101)	Phase IIIb/IV, randomized, double-blind, placebo-controlled, add-on/ 40-44 weeks: 12-week baseline; 4-week titration; 24-week maintenance; 4-week taper or transfer to open-label extension	500 mg tablet of vigabatrin (BID) increasing weekly by 500 mg/day to a fixed maintenance dose of 3 g/day
071754PR0222	Phase III, randomized, double-blind/ 29 weeks: 8-week baseline; 5-week titration; 8-week withdrawal; 8-week maintenance	Vigabatrin up to 3 g/day or gabapentin 1800 mg/day
071754PR0223	Phase III, randomized, double-blind, dose-response/ 30-35 weeks: 8-week baseline; 6-week titration; 8-week withdrawal; 8-week maintenance; 5-week taper or transfer to open-label study	Vigabatrin 1, 3, 4, or 6 g/day (BID)
071754PR0242	Phase III, open-label, long-term maintenance for subjects enrolled in studies 0222 and 0223/ 33 months	Vigabatrin target 4 g/day, not exceeding 6 g/day
Pediatric CPS		
071754PR0118	Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group/ 24-27 weeks: 10-week baseline; 6-week titration; 8-week maintenance; 3-week taper or transfer to open-label study	Vigabatrin 20, 60 or 100 mg/kg/day
07174PR0192	Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, add-on/ 23-26 weeks: 6-week baseline; 10-week titration; 7-week maintenance; 3-week taper or transfer to open-label study	Placebo, vigabatrin initial dose: 10-30 kg: 0.5 g/day (0.25 g BID); > 30 kg: 1.0 g/day (0.5 g BID); Maintenance dose: 10-15 kg: 0-15 kg: 0.5-1.5 g/day, 16-30 kg: 0.5-2.0 g/day, 31-50 kg: 1.0-3.0 g/day, >50 kg: 1.5-4.0 g/day; Dosage regimen: twice daily (BID)
071754PR0201	Phase III, open-label, long-term follow-up Approximately 3 years	Vigabatrin 40 mg/kg/day or 60 mg/kg/day up to the lesser of 100 mg/kg/day or 6 g.

Indication Protocol ID	Design/ Duration of Treatment	Treatment Groups
071754PR0221	Phase III, multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group/ 23-26 weeks: 6-week baseline; 10-week titration; 7-week maintenance; 3-week taper or transfer to open-label study	Vigabatrin initial dose: 10-30 kg: 0.5 g/day (0.25 g BID), > 30 kg: 1.0 g/day (0.5 g BID). Maintenance dose: 10-15 kg: 0-15 kg: 0.5-1.5 g/day, 16-30 kg: 0.5-2.0 g/day, 31-50 kg: 1.0-3.0 g/day, >50 kg: 1.5-4.0 g/day; Dosage regimen: twice daily (BID)
071754PR0294	Phase IV, open-label, 24-week follow-up/ 24 weeks (lowest dose per weight group) or 18-23 weeks (highest dose per weight group)	Vigabatrin two dosing regimens depending upon which protocol was being extended 10-30 kg: 0.5 g/day (0.25 g BID); > 30 kg: 1.0 g/day (0.5 g BID) OR: 10-15 kg: 1.0, 1.5 g/day; 16-30 kg: 1.0, 1.5-2.0-3.0 g/day; > 50 kg: 1.5, 2.0, 3.0-4.0 g/day; Dosage regimen: BID
Infantile Spasms		
1-A	Phase III, randomized, single-blind, parallel group/ 14-21 days titration, 7-14 maintenance, 3 years long-term follow-up	Vigabatrin low dose: 18-36 mg/kg/day High dose: 100-148 mg/kg/day
EMEA Article 12 Studies		
M071754/4020	Phase IV, open-label study/ Study Completed	Variable; subjects continued anti-epileptic treatment used at inclusion, unless the physician decided that a change was in the best interest of the subject
M071754/4021	Phase IV, open-label, follow-up study/ 2.5 years; Treatment Duration: 6-7 study visits per subject over 2.5 years	Film coated vigabatrin tablet and non-coated tablet 500 mg; Vigabatrin powder for oral solution sachets 500 mg, 1 g, 2 g, and 3 g; granules for oral solution sachets 500 mg and 1 g
M071754/4103	Phase IV, multi-national, non-comparative, observational cohort study/ 6 months; 1 study visit per subject	N/A
M071754/R003	Phase IV, non-comparative, prospective, observational/ 3 years	N/A

Source: Module 5.3.5.3-4 Table 3、Module 5.3.5.3-5 Table 2

1.1.2.3 眼科異常

1.1.2.3.1 日本人成人てんかん患者

401 試験

401試験は、日本人成人の薬剤抵抗性のてんかん患者を対象とした後期第2相臨床試験（JGVG-CL-202試験）、第3相オープン試験（JGVG-CL-301試験）又は第3相長期投与試験（JGVG-CL-302B試験）

を終了した患者のうち、先行試験終了時にビガバトリンの投与を打ち切ることにより患者の治療に悪影響が出る恐れがあり、かつ、既存の抗てんかん薬（AED）や他の治療法による代替が不可能であると判断された患者を対象に、先行試験終了後もビガバトリンを継続投与し、ビガバトリンの長期投与の安全性と有用性を観察的に探索する試験であった。19[redacted]年[redacted]月から試験を開始したが、1996 年 9 月にイギリスにおいて視野狭窄発現が報告されたため、19[redacted]年[redacted]月に 401 試験の対象患者に眼科検査を実施した。その後、本邦での開発中止が決定したため 20[redacted]年[redacted]月に 401 試験を終了した。

402 試験

402 試験は、ビガバトリンの第 1 相臨床試験、第 2 相臨床試験及び第 3 相臨床試験のいずれかに参加した患者（401 試験にて眼科検査を受けた患者は除く）を対象に、眼科検査を実施し、視野狭窄の有無を調査した試験であった。

1.1.2.3.2 Vigabatrin-induced Retinal Dysfunction

ビガバトリン誘発性の視野欠損の病因、有病率、可逆性及び進行性に関して報告された知見を包括的にまとめた報告書から、海外の点頭てんかんを有する乳児及び幼児に対するデータ（トロントでの研究及びボストンでの研究）、海外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（4020 試験）のデータを用いて評価した。

1.1.3 安全性データの構成

本申請では、「臨床的安全性」のデータを以下のカテゴリーに分けて示す。

- 点頭てんかん患者：
  - 日本人点頭てんかん患者：EFC12369 試験、LTS12745 試験
  - 外国人点頭てんかん患者：米国における点頭てんかん患者に対する製造承認申請資料
- 点頭てんかん以外の外国人てんかん患者：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資料。ただし、有害事象（治験治療下で発現した有害事象［TEAE］、死亡、その他の SAE、その他の重要な有害事象）の解析のみ評価する。
- 眼科異常：本邦で実施された 401 試験及び 402 試験、並びに Vigabatrin-Induced Retinal Dysfunction 報告書
- 健康被験者：海外 QT/QTc 評価試験（OV-1033 試験）

1.1.4 評価方法

1.1.4.1 安全性評価項目及びその定義

本申請に用いた安全性評価項目及びその定義を表 5 に示す。

表 5 - 本申請における安全性評価項目及びその定義

	EFC12369	LTS12745	US-IS	US non-IS
治験治療下で発現した有害事象（TEAE）	治験薬投与開始から治験期間終了までに患者に生じた、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（各種検査による異常変動を含む）、症状又は病気を「TEAE」とし、治験薬との因果関係の有無は問わない。	治験薬投与開始から治験期間終了までに患者に生じた、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（各種検査による異常変動を含む）、症状又は病気を「TEAE」とし、治験薬との因果関係の有無は問わない。ただし、ケース 1 については先行する第 3 相臨床試験から継続している事象も対象とする。	治験薬投与開始から治験期間終了までに患者に生じた、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（各種検査による異常変動を含む）、症状又は病気を「TEAE」とし、治験薬との因果関係の有無は問わない。	
TEAE の重症度	TEAE の最も悪化した時の重症度を以下の 3 段階で判定する。 • 軽度（日常生活に特に支障を来さない） • 中等度（日常生活に支障を来す） • 高度（日常生活がほとんどおくれない）		TEAE の最も悪化した時の重症度を以下の 3 段階で判定する。 • Mild（軽度） • Moderate（中等度） • Severe（高度）	
治験薬との因果関係	治験責任医師又は治験分担医師により、治験薬との因果関係を以下の 4 段階で判定する。 • 関連がない：治験薬投与と時間的な相関関係がない、あるいは治験薬以外の要因であると考えられる場合 • 関連があるかもしれない：治験薬投与と時間的な相関関係が必ずしも明白でなく、治験薬以外の他の要因も推定されるが評価材料が不足しており、治験薬による可能性も否定できない場合 • おそらく関連がある：治験薬投与と時間的な相関関係があり、治験薬以外の他の要因がほぼ除外される場合 • 明らかに関連がある：治験薬投与と時間的な相関関係があり、治験薬以外の他の要因が除外され、得られている臨床又は非臨床試験の成績等から関連性が高いと考えられる場合 「関連があるかもしれない」、「おそらく関連がある」、「明らかに関連がある」を因果関係が否定できない有害事象とした。		治験責任医師により治験薬との因果関係は判断された。 因果関係がない有害事象：「non-related」、「unlikely」 因果関係が否定できない有害事象：「possibly realated」、「probably related」、「definitely related」、「reasonably related」、「unknown」、「missing」	治験責任医師により治験薬との因果関係は判断された。 因果関係がない有害事象：「unlikely」、「not related」、「no relationship」、「not reasonably related」 因果関係が否定できない有害事象：「possibly related」、「probably related」、「definitely related」、「reasonably related」、「unknown」、「missing」
重篤な有害事象（SAE）	TEAE のうち、以下に該当するもの。		TEAE のうち、以下に該当するもの。	

	EFC12369	LTS12745	US-IS	US non-IS
	• 死に至るもの • 生命を脅かすもの • 治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの • 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの • 先天異常を来すもの • その他の医学的に重要な状態		• 死に至るもの • 生命を脅かすもの • 治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの • 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの • 先天異常を来すもの • その他の医学的に重要な状態	

特に注目すべき有害事象（AESI）	治験薬投与開始から治験期間終了までに生じたあらゆる好ましくない医療上の出来事のうち、以下に該当するもの。
	• 以下のいずれかに該当する ALT の増加
	  • ベースラインにおける ALT が基準範囲上限値未満、かつ測定時の ALT が基準範囲上限値の 3 倍以上になった場合
	  • ベースラインにおける ALT が基準範囲上限値以上、かつ測定時の ALT がベースライン値の 2 倍以上になった場合
	• 症状を伴う治験薬の過量投与
	  • 治験薬の過量投与（偶発的又は意図的）は、治験責任医師又は治験分担医師により疑われる、又は患者から自発的に通告される事象で（体系的な残薬の照合に基づくものではなく）、予定した投与間隔内で予定量の 2 倍以上の治験薬を服用した場合と定義する。
	  • 偶発的又は意図的な治験薬過量投与は、SAE の基準を満たしていなくても SAE の報告手順に従い、治験依頼者に速やかに報告する。
	• ビガバトリンに特有な事象 :
	  • 視野欠損（視野欠損、トンネル状視野、視野検査異常 等）
	  • 視力障害（失明、皮質盲、片側失明、霧視、視力障害、視神経障害、網膜障害、網膜蒼白、網膜色素沈着、眼底検査異常、眼科検査異常、網膜図異常、視力低下、視力検査異常 等）
	  • 脳 MRI 異常（脳浮腫、脳スキャン異常、脱髄、核磁気共鳴画像異常、脳核磁気共鳴画像異常、視覚誘発電位異常 等）
			眼科に関連する TEAE	該当なし

眼科検査	対面検査、ERG 検査		ERG 検査	
臨床検査	血液学的検査 : 赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、白血球数、白血球分画（好		血液学的検査、血液生化学的検査、	該当なし

	EFC12369	LTS12745	US-IS	US non-IS
	中球、好酸球、好塩基球、リンパ球、単球）、血小板数		尿検査	
	血液生化学的検査：AST、ALT、ALP、BUN、LDH、アルブミン、総蛋白、中性脂肪、総コレステロール、総ビリルビン、クレアチニン、CRP、Na、K、Cl			
	尿検査（定性）：pH、蛋白、糖、潜血、ウロビリノーゲン			
バイタルサイン及び身体所見	血圧、脈拍数、身長、体重		理学的検査、神経学的検査	該当なし
その他の観察項目	12 誘導心電図		該当なし	
	頭部 MRI 検査		頭部 MRI 検査	該当なし
	タウリン血中濃度		該当なし	

ERG＝網膜電図、AST＝アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALT＝アラニンアミノトランスフェラーゼ、ALP＝アルカリホスファターゼ、BUN＝血中尿素窒素、LDH＝乳酸脱水素酵素、CRP＝C 反応性蛋白、Na＝ナトリウム、K＝カリウム、Cl＝塩素

1.1.4.2 データ解析

本項では、日本人点頭てんかん患者、外国人点頭てんかん患者、及び点頭てんかん以外の外国人てんかん患者のデータの解析の方法をそれぞれ示す。

1.1.4.2.1 日本人点頭てんかん患者

1.1.4.2.1.1 日本人点頭てんかん患者の併合解析

EFC12369 試験及び LTS12745 試験-W32 の安全性解析対象集団（以下、「日本人併合安全性解析対象集団（W32）」という）を対象に併合解析を行った。

1.1.4.2.1.1.1 解析対象集団

EFC12369 試験及び LTS12745 試験に登録され、以下のすべての基準を満たす患者を「日本人併合安全性解析対象集団」と定義した。

- GCP 違反例でない。
- 治験薬の投与が 1 回以上行われている。
- 治験薬投与開始後に安全性に関する観察及び評価が 1 回以上行われている。

なお、EFC12369 試験及び LTS12745 試験の維持投与期 32 週間までの評価は日本人併合安全性解析対象集団（W32）を対象に、維持投与期 56 週間までの評価は日本人併合安全性解析対象集団（W56）を対象とした。

1.1.4.2.1.1.2 解析手法

有害事象は ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）version 17.0 を用いてコーディングした。同一患者に同じ有害事象が複数回発現した場合は、最も重い重症度、最も早い発現時期及びその時点での発現時投与量、並びに最も強い因果関係の事象を用いて集計した。集計表には、TEAE で示した。TEAE は治験薬投与後に発現したあらゆる有害事象と定義され、治験薬投与前に発現した有害事象は含めなかった。

また、患者を以下のカテゴリーに分けて集計した。

- 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

有害事象の治験薬との因果関係は、治験責任医師又は分担医師が判定した「関連がない」、「関連があるかもしれない」、「おそらく関連がある」、「明らかに関連がある」のうち、「関連があるかもしれない」、「おそらく関連がある」、「明らかに関連がある」を因果関係が否定できない有害事象とし集計した。

発現時期別の有害事象の集計は以下の期間に分けて集計した。

- 用量調整期：維持投与期に投与する適切な用量を判断する期間
- 維持投与期:用量調整期に治験責任医師又は治験分担医師が判断した適切な用量で観察する期間
- 用量漸減期：治験薬投与を終了するために用量を漸減していく期間
- 後観察期：治験薬投与終了後の観察期間

1.1.4.2.1.2 EFC12369 試験

1.1.4.2.1.2.1 解析対象集団

EFC12369 試験に登録され、以下のすべての基準を満たす患者を「安全性解析対象集団」と定義した。

- GCP 違反例でない。
- 治験薬の投与が 1 回以上行われている。
- 治験薬投与開始後に安全性に関する観察及び評価が 1 回以上行われている。

1.1.4.2.1.2.2 解析手法

有害事象は MedDRA/J version 17.0 を用いてコーディングした。同一患者に同じ有害事象が複数回発現した場合は、最も重い重症度、最も早い発現時期及びその時点での発現時投与量、並びに最も強い因果関係の事象を用いて集計した。集計表には、TEAE で示した。TEAE は治験薬投与後に発現したあらゆる有害事象と定義され、治験薬投与前に発現した有害事象は含めなかった。

有害事象の治験薬との因果関係は、治験責任医師又は分担医師が判定した「関連がない」、「関連があるかもしれない」、「おそらく関連がある」、「明らかに関連がある」のうち、「関連があるかもしれない」、「おそらく関連がある」、「明らかに関連がある」を因果関係が否定できない有害事象とし集計した。

発現時期別の有害事象の集計は以下の期間に分けて集計した。

- 用量調整期：維持投与期に投与する適切な用量を判断する期間
- 維持投与期：用量調整期に治験責任医師又は治験分担医師が判断した適切な用量で 2 週間（14 日間±2 日）観察する期間

- 用量漸減期：治験薬投与を終了するために用量を漸減していく期間
- 後観察期：治験薬投与終了後の観察期間

1.1.4.2.1.3 LTS12745 試験

1.1.4.2.1.3.1 解析対象集団

LTS12745 試験に登録され､以下のすべての基準を満たす患者を｢安全性解析対象集団｣と定義した。

- GCP 違反例でない。
- 治験薬の投与が 1 回以上行われている。
- 治験薬投与開始後に安全性に関する観察及び評価が 1 回以上行われている。

1.1.4.2.1.3.2 解析手法

有害事象は MedDRA/J version 17.0 を用いてコーディングした。同一患者に同じ有害事象が複数回発現した場合は、最も重い重症度、最も早い発現時期及びその時点での発現時投与量、並びに最も強い因果関係の事象を用いて集計した。集計表には、TEAE で示した。TEAE は治験薬投与後に発現したあらゆる有害事象と定義され、治験薬投与前に発現した有害事象は含めなかった。

また、患者を以下のカテゴリーに分けて集計した。

- 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

有害事象の治験薬との因果関係は、治験責任医師又は分担医師が判定した「関連がない」、「関連があるかもしれない」、「おそらく関連がある」、「明らかに関連がある」のうち、「関連があるかもしれない」、「おそらく関連がある」、「明らかに関連がある」を因果関係が否定できない有害事象とし集計した。

発現時期別の有害事象の集計は以下の期間に分けて集計した。

- 用量調整期：維持投与期に投与する適切な用量を判断する期間
- 維持投与期 : 用量調整期に治験責任医師又は治験分担医師が判断した適切な用量で可能な限り承認取得まで観察する期間
- 用量漸減期：治験薬投与を終了するために用量を漸減していく期間
- 後観察期：治験薬投与終了後の観察期間

1.1.4.2.2 外国人点頭てんかん患者

1.1.4.2.2.1 解析対象集団

本申請では、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（合計 346 名）を「US-IS 併合安全性解析対象集団」とした。

点頭てんかん以外のてんかん患者を含めた臨床試験は、すべての種類の難治性てんかんに対するビガバトリンの効果を検討するために計画された。これらの試験には、難治性点頭てんかんの患者 3 名（ウエスト症候群と診断され、点頭てんかんの発作型を示す患者が 1 名、点頭てんかんと診断された患者が 1 名、発作原因が結節性硬化症である患者が 1 名）、並びに点頭てんかん以外のてんかん症状を有する患者 18 名が組み入れられた。しかし、点頭てんかん以外のてんかん患者を含めた臨床試験のこれらの患者（21 名）の大部分は乳幼児であったため、これらのデータは併合安全性データベースに収載すべき重要なデータと判断された。特に断りのない限り、これらの患者（21 名）を含めた安全性解析対象集団（346 名）を対象として併合安全性データベースの解析結果を考察した。

1.1.4.2.2.2 解析手法

前申請会社から入手した SAS データセットの形式で電子化されていないデータについては総括報告書（CSR）のデータリスティングのデータからデータベースに入力した。

入力したデータは、人口統計学的特性、患者背景、発作歴、曝露状況、併用 AED、及び有害事象（SAE を含む）であった。ただし、すべての患者において、すべてのデータ項目に完全なデータが入力されたわけではない。SAE は、有害事象データセットのフラグから特定するか、あるいは SAE だけを収載した別のデータセットとして提示された。治験中止に至った有害事象は、有害事象データセット（転帰又は措置が治験薬投与中止である事象）、あるいは試験終了時の患者背景に関するデータセット（有害事象による治験の中止又は未完了である患者）から特定した。併合安全性データベースと総括報告書で報告された内容との不整合については1.1.4.2.2.3項で論じる。

併用薬は、World Health Organization Drug Dictionary（version 2004QTR4）を用いてコード化した。

データ併合プロセスの一環として、すべての有害事象及び SAE は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA version 8.0）を用いて報告用語から再コード化された。併合解析における表及び一覧表は、MedDRA 基本語（PT）を用いて TEAE で示した。TEAE は、患者に実薬投与試験又は二重盲検試験の治験薬を 1 回以上投与された後に発現したあらゆる有害事象と定義され、プラセボベースライン期間中に発現した有害事象や治験薬の初回投与前に発現した有害事象は含めなかった。治験薬の初回投与前から存在している症状や有害事象の重症度が治験薬投与後に悪化した場合は、その悪化した症状を TEAE とした。

有害事象の治験薬との因果関係は、治験責任医師により判定された。治験薬投与との因果関係が「non-related」又は「unlikely」に分類された事象は、治験薬投与との因果関係は否定されたと判断した。それ以外（「unknown」及び「missing」を含め、「possibly realated」、「probably related」、「definitely related」、「reasonably related」等）は、治験薬投与と因果関係が否定できないと判断した。

患者を引き続き長期フォローアップ期間にも組み入れることが可能な試験の場合には、入手可能な記録に基づき、新たに発現した有害事象のみを報告した（すなわち、先行試験の終了時点で発現していた事象はフォローアップ期間中の発現とはしなかった）。

クロスオーバー試験又は 1 人の患者が 2 種類以上の治験薬を服薬する可能性がある試験（FR03 試験等）の場合、ベースライン（年齢、体重、他のベースライン特性等）は、最初の試験の最終観察又は最初の試験の前の最終観察と定義した。

有害事象は、当該事象発現の直前に投与された治験薬に基づき投与群を割り当てた。有害事象の発現患者数及びその発現割合は投与群別に集計し、併合されたビガバトリン投与群での発現頻度の降順で表に示した。有害事象の表はすべて、最初に器官別大分類（SOC）を発現頻度の降順に示し、次にその中で PT を発現頻度の降順に示した。同一患者に同一有害事象が複数回発現した場合は、各 PT で患者を 1 回のみカウントした（例えば、クロスオーバー試験のように、患者に 2 種類以上の治験薬が投与される可能性がある試験では、投与群ごとに 1 回ずつカウントした）。同一有害事象では重症度の最も重い事象を集計の対象とした。

有害事象が重複して記録されている場合、利用可能なすべてのデータフィールドが 2 つの事象記録間で相互に関連している場合には重複した記録を単に一覧から削除し、2 つの事象記録に何らかの相違が認められる場合には両方とも入力した。例えば、2 つの有害事象記録において、事象の発現日及び消失日が同じで因果関係の分類も同じであったとしても、重症度の分類が異なる場合は両方とも入力した。

さらに、すべての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象を重症度及び因果関係別に示した。SAE を集計表及び一覧表に示し、また、治験中止に至った有害事象も同様に処理した。

すべての有害事象の表を 3 つのサブグループ因子（人種、年齢、性別）別に示した。必要に応じて、データの要約を投与群別に示し、また併合ビガバトリン投与群についても同様に示した。

治験中止に至った有害事象の全体は示したが、計画どおりに解析するための症例数が十分に得られなかったため、年齢、人種及び性別ごとの集計は行わなかった。

1.1.4.2.2.3 総括報告書から得られた安全性データ

併合安全性データベースには CSR で報告されているデータと一致しないものがいくつか存在した。これらの不整合は、主として、CSR に含まれ報告されているデータセット／一覧から欠落しているデータと関係していた。具体的には、サンプルサイズに関するデータ、並びに死亡、SAE 及び治験中止に至った有害事象に関するデータに、併合安全性データベースと CSR で報告されたデータの間で不整合が認められた。臨床検査データ及びその他の安全性データ（神経学的検査結果、理学的検査結果及び眼科的検査結果等）は CSR の情報を用いた。

1.1.4.2.3 点頭てんかん以外の外国人てんかん患者

1.1.4.2.3.1 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（合計 2148 名）を「US-nonIS 併合安全性解析対象集団」とした。なお、「US-nonIS 併合安全性解析対象集団」には、点頭てんかん患者を対象とした 1-A 試験の患者も含まれる。

1.1.4.2.3.2 解析手法

前申請会社から入手したデータが SAS フォームに記録されていない場合は、CSR データリスティングからデータを抽出し、有効な電子データベースに記録した。データリスティングが利用できない場合は、CRF からのデータをデータベースに入力した。入力したデータは、人口統計学的特性、患者背景、発作歴、曝露状況、併用薬及び AED、並びに有害事象（SAE を含む）であった。有害事象が重複して記録されている場合、利用可能なすべてのデータフィールドが 2 つの事象記録間で相互に関連している場合には重複した記録を単に一覧から削除し、2 つの事象記録に何らかの相違が認められる場合には両方とも入力した。例えば、2 つの有害事象記録において、事象の発現日及び消失日が同じで因果関係の分類も同じであったとしても、重症度の分類が異なる場合は両方とも入力した。

前申請会社の電子データにおいて、SAE は、有害事象データセットのフラグから特定されるか、又は独立した SAE データセットにより提供された。治験中止に至った有害事象は、有害事象データセット（転帰又は措置が治験薬投与中止である事象）、あるいは試験終了時の患者背景に関するデータセット（有害事象による治験の中止又は未完了である患者）から特定した。しかし、前申請会社から受け取ったデータは各 CSR に報告されたデータとは異なっていた場合もあった。

併用薬は、World Health Organization Drug Dictionary（version 2004QTR4）を用いてコード化した。特に明記しない限り、報告用語から MedDRA version 8.0 を用いて有害事象を再度コード化した。併合解析における表及び一覧表は、MedDRA PT を用いて TEAE のみを示した。併合安全性データベースには投与量情報が不明瞭であった 3 名も含めた。

TEAE は、患者にビガバトリンが 1 回以上投与された後に発現したあらゆる有害事象と定義され、ビガバトリン投与前のプラセボベースライン期間中の有害事象は含めなかった。治験薬の初回投与前から存在している症状や有害事象の重症度が治験薬投与後に悪化した場合は、その悪化した症状を TEAE とした。

有害事象の治験薬との因果関係は、治験責任医師が「possibly related」、「probably related」、「definitely related」、「reasonably related」と判断した場合は治験薬との因果関係が否定できないとして分類し、「unlikely」、「not related」、「no relationship」、「not reasonably related」として判断した場合は治験薬との因果関係はないとして分類した。因果関係が「unknown」又は「missing」の場合は、因果関係が否定できないとして集計した。

有害事象の重複入力を避けるために、患者が長期フォローアップ期又は長期投与試験に移行した場合は、新たに発現した有害事象のみを記録し、先行試験の終了時に発現していた事象は後続試験では集計しなかった。

TEAE を有する患者数及びその発現割合は、投与群ごとに集計し、併合されたビガバトリン投与群の中で発現割合の降順で示した。すべての有害事象の表は、最初に SOC を発現頻度の降順に示し、次にその中で PT を発現頻度の降順に示した。同一患者に同一有害事象が複数回発現した場合は、各 PT で患者を 1 回のみカウントした。表中では同一有害事象のうち重症度が最も重い事象をカウントしたが、一覧表では報告されたすべての有害事象を示した。

さらに、すべての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象を重症度及び因果関係別に示した。SAE を集計表及び一覧表に示し、また、治験中止に至った有害事象も同様に処理した。

すべての有害事象の表を 3 つのサブグループ因子（人種、年齢、性別）別に示した。必要に応じて、データの要約を投与群別に示し、また併合ビガバトリン投与群についても同様に示した。

治験中止に至った有害事象の全体は示したが、計画どおりに解析するための症例数が十分に得られなかったため、年齢、人種及び性別ごとの集計は行わなかった。4103 試験（EMEA/CHMP Article 12 の勧告を受けて実施された試験、患者数 23 名）は SAE のみを収集する試験であったため、これら 23 名は有害事象解析のための安全性解析対象集団には含めなかった。

1.1.4.2.4 健康被験者

OV-1033 試験における主要評価項目は、時間を一致させた実薬投与群とプラセボ投与群の QTcF の差（ベースライン調整）の投与期間を通じた最大値であった。帰無仮説に基づき線形混合効果モデルを用いて検定した。主要評価項目は、投与順序、治験薬、試験期間、時点、時点と投与の交互作用の影響を固定効果とし、投与順序内の被験者を変量効果としたクロスオーバー用の標準的な分散分析により解析した。各測定時点における ΔQTcF のベースラインからの変化量について、ビガバトリン投与群とプラセボ投与群の差の最大値の両側 90%信頼区間を求めた。

1.2 全般的な曝露状況

1.2.1 被験者及び患者の内訳

1.2.1.1 点頭てんかん患者

1.2.1.1.1 日本人点頭てんかん患者

1.2.1.1.1.1 EFC12369 試験及び LTS12745 試験

日本人併合安全性解析対象集団（W32）及び日本人併合安全性解析対象集団（W56）ではそれぞれ 23 名が対象となった。

EFC12369 試験では、13 名が安全性解析対象集団の対象となった。EFC12369 試験に参加した患者のうち 2 名は、スクリーニング期に川崎病及び発熱がそれぞれに認められたため治験薬が投与されなかった。しかし、その後の経過観察の後、改めて同意が取得され、再登録され、治験を完了した。

EFC12369 試験を完了した患者は、維持投与期から長期投与試験に移行した 7 名並びに維持投与期から用量漸減期後、後観察期に移行した 1 名の計 8 名であった。

LTS12745 試験では、17 名（ケース 1：7 名、ケース 2：2 名、ケース 3：8 名）が安全性解析対象集団の対象となった。治験薬が投与された 17 名中 15 名（ケース 1：7 名、ケース 2：2 名、ケース 3：6 名）は維持投与期に移行し、維持投与期 32 週間を完了した患者は 12 名（ケース 1：6 名、ケース 2：2 名、ケース 3：4 名）並びに維持投与期 56 週間の評価を完了した患者は 9 名（ケース 1：5 名、ケース 2：1 名、ケース 3：3 名）であった。

1.2.1.1.2 外国人点頭てんかん患者

346 名が外国人点頭てんかんの併合解析の対象となった。各試験からの解析対象となった患者数を表 6 に示す。

表 6 - US-IS 併合安全性解析の対象となった患者数

Study	Number of Subjects (N=346)
Primary controlled studies	
1-A	223[a]
71754/3/W/019	35
097/W/FR/03	22
Primary uncontrolled study	
097-332.5	45[b]
Secondary uncontrolled Non-IS studies	
300	2
314	1
332	4
097-W345A	3
097-WIT01	11[b]

a Two subjects were greater than 36 months of age.
b Eight subjects were greater than 36 months of age.
Source: Module 5.3.5.3-1 Table 1

1.2.1.2 点頭てんかん以外の外国人てんかん患者

安全性解析の対象となった患者の内訳を表 7 に示す。

US-nonIS 併合安全性解析対象集団の対象となった患者数は 2148 名であった。そのうち、16 名の死亡が報告された（4 名は死亡により治験を中止した）。これらの 16 件の死亡について2.1.2.2項で考察している。

なお、TEAE により治験を中止した患者数は、表 7 では 199 名、表 121 では 168 名と異なっている。これは、表 121 が CRF の有害事象ページをもとに集計し、表 7 が CRF の中止ページ（より保守的な情報元）から集計したためである。しかし、一部の患者で CRF の中止ページに有害事象のため治験を中止した旨が記載されていたが、CRF の有害事象のページにこれらを裏付けるための関連する有害事象が記載されていなかった。

表 7 - 患者の内訳－US-nonIS 併合安全性解析対象集団

	Controlled Studies		Uncontrolled Studies	Long-Term		Total[a]
Status	US N (%)	Non-US N (%)	Non-US N (%)	US N (%)	Non-US N (%)	N (%)
Safety Population	566 (100)	28 (100)	611 (100)	1169 (100)	44 (100)	2148 (100)
Completed Study	283 (50.0)	22 (78.6)	375 (61.4)	283 (24.2)	38 (86.4)	731 (34.0)
Unknown Status	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
Discontinued	282 (49.8)	6 (21.4)	236 (38.6)	886 (75.8)	6 (13.6)	1416 (65.9)
Adverse Event(s)	40 (7.1)	3 (10.7)	4 (0.7)	150 (12.8)	2 (4.5)	199 (9.3)
Lack of Efficacy	65 (11.5)	0 (0.0)	87 (14.2)	190 (16.3)	3 (6.8)	345 (16.1)
Protocol Violation	18 (3.2)	0 (0.0)	29 (4.7)	21 (1.8)	1 (2.3)	69 (3.2)
Failed to Meet Entry Criteria	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
Lost to Follow-Up	20 (3.5)	3 (10.7)	9 (1.5)	164 (14.0)	0 (0.0)	196 (9.1)
Voluntarily Withdrew	9 (1.6)	0 (0.0)	38 (6.2)	27 (2.3)	0 (0.0)	74 (3.4)
Administrative Reasons	45 (8.0)	0 (0.0)	9 (1.5)	207 (17.7)	0 (0.0)	261 (12.2)
Withdrawn by Investigator	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
Death[b]	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.2)
Other	78 (13.8)	0 (0.0)	49 (8.0)	127 (10.9)	0 (0.0)	254 (11.8)
Unknown	3 (0.5)	0 (0.0)	7 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (0.5)

a Subjects who participated in more than one study are counted only once in the total. Disposition of subject from their last study is used in the Total column.

b Based on data from Termination from Study CRF. See US-nonIS safety update Section 2.5.1 for a discussion of all 16 deaths.

Note: Percentages are with respect to the overall safety population.

Source: Appendix 3 Table 1.1.1; Appendix 2 Listing 1

Source: Module 5.3.5.3-5 Table 7

1.2.2　曝露状況

1.2.2.1　点頭てんかん患者

1.2.2.1.1　日本人点頭てんかん患者

1.2.2.1.1.1 EFC12369 試験

各評価時期におけるビガバトリン投与量の要約統計量を表 8 に示す。

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。

表 8 - 各評価時期におけるビガバトリン投与量の要約統計量－安全性解析対象集団（EFC12369 試験）

評価時期	投与量	n	Mean	SD	Median	Q1	Q3	Min	Max
用量調整期	初回投与量（mg/kg/日）	13	50.00	0.00	50.00	50.00	50.00	50.0	50.0
	用量調整期最小投与量（mg/kg/日）	13	47.12	10.40	50.00	50.00	50.00	12.5	50.0
	用量調整期最大投与量（mg/kg/日）	13	132.69	25.79	150.00	125.00	150.00	75.0	150.0
	用量調整期最終投与量（mg/kg/日）	13	121.15	30.36	125.00	100.00	150.00	75.0	150.0
	用量調整期投与期間（日）	13	18.5	8.6	17.0	12.0	20.0	9	39
維持投与期※1	開始時投与量（mg/kg/日）	9	116.67	27.95	100.00	100.00	150.00	75.0	150.0
	維持投与期最終投与量（mg/kg/日）	9	122.22	29.17	125.00	100.00	150.00	75.0	150.0
用量漸減期※2	開始時投与量（mg/kg/日）	1	100.00	-	100.00	100.00	100.00	100.0	100.0
	用量漸減期最終投与量（mg/kg/日）	1	50.00	-	50.00	50.00	50.00	50.0	50.0
本試験における累積投与量（g）		13	27.50	10.46	25.49	18.19	33.98	14.7	45.9

※1：維持投与期へ移行した症例を対象とする
※2：用量漸減期へ移行した症例を対象とする

Source: Module 5.3.5.2-1 表 12.　1-2

1.2.2.1.1.2 LTS12745 試験-W32

各評価時期におけるビガバトリン投与量の要約統計量を表 9 に示す。

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。

表 9 - 各評価時期におけるビガバトリン投与量の要約統計量－安全性解析対象集団（LTS12745 試験-W32）

評価時期	投与量	n	Mean	SD	Median	Q1	Q3	Min	Max
用量調整期※1	初回投与量（mg/kg/日）	8	50.00	0.00	50.00	50.00	50.00	50.0	50.0
	用量調整期最小投与量（mg/kg/日）	8	50.00	0.00	50.00	50.00	50.00	50.0	50.0
	用量調整期最大投与量（mg/kg/日）	8	124.88	35.26	137.00	112.50	150.00	50.0	150.0
	用量調整期最終投与量（mg/kg/日）	8	124.88	35.26	137.00	112.50	150.00	50.0	150.0
	用量調整期投与期間（日）	8	14.0	7.8	12.0	10.5	17.0	3	30
維持投与期※2	開始時投与量（mg/kg/日）	15	117.43	30.47	125.00	100.00	150.00	50.0	150.0
	維持投与期32週時投与量（mg/kg/日）	12	107.08	27.59	112.50	92.50	125.00	50.0	150.0
	維持投与期56週時投与量（mg/kg/日）	0	-	-	-	-	-	-	-
	維持投与期最終投与量（mg/kg/日）	15	115.60	30.15	125.00	100.00	149.00	50.0	150.0
用量漸減期※3	開始時投与量（mg/kg/日）	0	-	-	-	-	-	-	-
	用量漸減期最終投与量（mg/kg/日）	0	-	-	-	-	-	-	-
本試験における累積投与量（g）		17	260.94	145.98	246.28	226.00	337.24	2.2	549.3

※1：ケース3
※2：維持投与期へ移行した症例を対象とする
※3：用量漸減期へ移行した症例を対象とする

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: Module 5.3.5.2-2 表 12.　1-1

1.2.2.1.1.3 LTS12745 試験-W56

各評価時期におけるビガバトリン投与量の要約統計量を表 10 に示す。

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。

表 10 - 各評価時期におけるビガバトリン投与量の要約統計量－安全性解析対象集団（LTS12745 試験-W56）

評価時期	投与量	n	Mean	SD	Median	Q1	Q3	Min	Max
用量調整期※1	初回投与量（mg/kg/日）	8	50.00	0.00	50.00	50.00	50.00	50.0	50.0
	用量調整期最小投与量（mg/kg/日）	8	50.00	0.00	50.00	50.00	50.00	50.0	50.0
	用量調整期最大投与量（mg/kg/日）	8	124.88	35.26	137.00	112.50	150.00	50.0	150.0
	用量調整期最終投与量（mg/kg/日）	8	124.88	35.26	137.00	112.50	150.00	50.0	150.0
	用量調整期投与期間（日）	8	14.0	7.8	12.0	10.5	17.0	3	30
維持投与期※2	開始時投与量（mg/kg/日）	15	117.43	30.47	125.00	100.00	150.00	50.0	150.0
	維持投与期32週時投与量（mg/kg/日）	12	107.08	27.59	112.50	92.50	125.00	50.0	150.0
	維持投与期56週時投与量（mg/kg/日）	9	113.89	30.90	125.00	100.00	125.00	50.0	150.0
	維持投与期最終投与量（mg/kg/日）	15	118.60	34.81	125.00	100.00	150.00	50.0	150.0
用量漸減期※3	開始時投与量（mg/kg/日）	0	-	-	-	-	-	-	-
	用量漸減期最終投与量（mg/kg/日）	0	-	-	-	-	-	-	-
本試験における累積投与量（g）		17	417.27	260.79	453.29	246.28	549.20	2.2	953.5

※1：ケース3
※2：維持投与期へ移行した症例を対象とする
※3：用量漸減期へ移行した症例を対象とする

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: Module 5.3.5.2-3 表 12.　1-1

1.2.2.1.2 外国人点頭てんかん患者

曝露状況の要約を表 11 に示す。

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。

表 11 - 曝露状況－US-IS 併合安全性解析対象集団

Status	IS Subjects					Non-IS Subjects[a]	Total
	Controlled Studies				Uncontrolled Studies	Uncontrolled Studies	
	Non-US			US	Non-US	Non-US	
	Vigabatrin N=38	Hydrocortisone N=12	Placebo N=20	Vigabatrin N=223	Vigabatrin N=80	Vigabatrin N=21	Total Vigabatrin[e] N=346
Number of Subjects Exposed	38	12	20	223	80	21	346
Total Subject Days of Exposure[b]	100	—[c]	100[d]	99989	5151	2464	107704
Number of Subjects Dosed, n (%)							
1 - 14 days	20 (52.63)	0 (0.00)	20 (100.0)	2 (0.90)	0 (0.00)	0 (0.00)	7 (2.02)
>14 - 30 days	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	6 (2.69)	1 (1.25)	0 (0.00)	7 (2.02)
>30 - 60 days	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	23 (10.31)	0 (0.00)	0 (0.00)	23 (6.65)
>60 - 90 days	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	14 (6.28)	1 (1.25)	0 (0.00)	15 (4.34)
>90 days - 6 months	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	17 (7.62)	28 (35.00)	2 (9.52)	47 (13.58)
>6 months - 1 year	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	40 (17.94)	3 (3.75)	9 (42.86)	52 (15.03)
>1 - 2 years	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	71 (31.84)	0 (0.00)	0 (0.00)	71 (20.52)
>2 - 3 years	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	36 (16.14)	0 (0.00)	0 (0.00)	36 (10.10)
>3 - 5 years	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	13 (5.83)	0 (0.00)	0 (0.00)	13 (3.76)
Missing	18 (47.37)	12 (100.0)	0 (0.00)	1 (0.45)	47 (58.75)	10 (47.62)	75 (21.68)

a Only subjects <36 months of age are included with the exception of Study WIT01, for which data from 2 subjects >36 months of age were included.

b Days of exposure is calculated as date of last dose minus date of first dose plus 1.

c Data on hydrocortisone exposure could not be calculated due to missing or unverified exposure data.

d Represents exposure to placebo only.

e N of 346 is derived from 362 subjects across all studies less 16 subjects who received vigabatrin in both the double-blind and open-label periods of W019.

IS = infantile spasms; US = United States.

Source: ISS Appendix 4 Table 3

Source: Module 5.3.5.3-1 Table 2、Module 5.3.5.3-3 Table 3

1.2.2.2　点頭てんかん以外の外国人てんかん患者

曝露状況の要約を表 12 に示す。

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。

表 12 - 曝露状況－US-nonIS 併合安全性解析対象集団

	Controlled		Uncontrolled	Long Term		Total
	US (N=566)	Non-US (N=28)	Non-US (N=611)	US (N=1169)	Non-US (N=44)	(N=2148)
Number of Subjects Exposed	566	28	611	1169	44	2148
Total Subject Days of Exposure	171564	4291	999303	374686	6946	1535541
Mean Subject Days of Exposure	n=560	n=28	n=591	n=596	n=44	n=1549
Mean (SD)	306.4 (293.3)	153.3 (35.8)	1690.9 (1210.6)	628.7 (407.1)	157.9 (41.2)	991.3 (984.0)
Median	147.5	164.0	1521.0	619.5	169.0	709.0
Range	1.0 - 1232.0	73.0 - 201.0	1.0 - 6173.0	1.0 - 1582.0	16.0 - 193.0	1.0 - 6173.0
Number of Subjects Dosed, n (%)						
1 - 14 days	6 (1.1)	0 (0.0)	3 (0.5)	8 (0.7)	0 (0.0)	16 (0.7)
>14 - 30 days	21 (3.7)	0 (0.0)	5 (0.8)	18 (1.5)	2 (4.5)	40 (1.9)
>30 - 60 days	56 (9.9)	0 (0.0)	8 (1.3)	10 (0.9)	1 (2.3)	47 (2.2)
>60 - 90 days	50 (8.8)	3 (10.7)	8 (1.3)	19 (1.6)	1 (2.3)	48 (2.2)
>90 days – 6 months	170 (30.0)	21 (75.0)	23 (3.8)	64 (5.5)	36 (81.8)	130 (6.1)
>6 months – 1 year	58 (10.2)	4 (14.3)	41 (6.7)	82 (7.0)	4 (9.1)	210 (9.8)
>1 - 2 years	144 (25.4)	0 (0.0)	72 (11.8)	139 (11.9)	0 (0.0)	305 (14.2)
>2 - 3 years	42 (7.4)	0 (0.0)	56 (9.2)	208 (17.8)	0 (0.0)	294 (13.7)
>3 - 5 years	13 (2.3)	0 (0.0)	136 (22.3)	48 (4.1)	0 (0.0)	220 (10.2)
>5 - 10 years	0 (0.0)	0 (0.0)	196 (32.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	196 (9.1)
>10 years	0 (0.0)	0 (0.0)	43 (7.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	43 (2.0)
Missing	6 (1.1)	0 (0.0)	20 (3.3)	573 (49.0)	0 (0.0)	599 (27.9)

SD = standard deviation
Note: Percentages are with respect to the number of subjects exposed for each study type.
Source: Safety Update Appendix 3 Table 3.1
Source: Module 5.3.5.3-4 Table 4、Module 5.3.5.3-5 Table 9

1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1　人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1.1　点頭てんかん患者

1.3.1.1.1　日本人点頭てんかん患者

1.3.1.1.1.1 EFC12369 試験

人口統計学的特性及びその他の特性を表 13 に示す。

ビガバトリンが投与された 13 名のうち、男性は 6 名（46.2%）、女性は 7 名（53.8%）であった。体重（平均±SD）は 9.55 ±1.97 kg（範囲：5.8～12.3 kg）であった。

表 13 - 人口統計学的特性及びその他の特性－安全性解析対象集団（EFC12369 試験）

ベースラインにおける背景因子 計		患者数 (%) 13
性別	男性	6 (46.2)
	女性	7 (53.8)
年齢（ヵ月）	1 ヵ月～6 ヵ月未満	2 (15.4)
	6 ヵ月～12 ヵ月未満	3 (23.1)
	12 ヵ月～18 ヵ月未満	3 (23.1)
	18 ヵ月～	5 (38.5)
	n	13
	Mean±SD	13.8 ± 6.9
	Median	15.0
	Min～Max	3 ～ 24
人種	白人	0 (0.0)
	黒人	0 (0.0)
	アジア人	13 (100.0)
	その他	0 (0.0)
身長（cm）	n	13
	Mean±SD	76.38 ± 8.57
	Median	79.50
	Min～Max	61.0 ～ 87.0
体重（kg）	n	13
	Mean±SD	9.55 ± 1.97

ベースラインにおける背景因子 計		患者数 (%) 13
	Median	9.50
	Min～Max	5.8 ～ 12.3
点頭てんかんと診断した根拠	攣縮（スパズム）	13 (100.0)
	シリーズ形成 なし	0 (0.0)
	シリーズ形成 あり	13 (100.0)
	ヒプスアリスミア	13 (100.0)
	精神運動発達遅滞	12 (92.3)
点頭てんかんの病因	出生前	10 (76.9)
	脳形成異常	2 (20.0)
	神経皮膚症候群	5 (50.0)
	代謝異常症	0 (0.0)
	染色体・遺伝子異常	3 (30.0)
	周生期	0 (0.0)
	周生期障害	0
	出生後	0 (0.0)
	脳炎・髄膜炎後遺症	0
	脳障害後遺症	0
	その他	0 (0.0)
	不明	3 (23.1)
スクリーニング期開始時の合併症 （点頭てんかんを除く）	なし	0 (0.0)
	あり	13 (100.0)
	結節性硬化症	5 (38.5)
前治療歴（治療薬）・併用薬 （使用目的が眼科検査である薬剤を除く）	なし	0 (0.0)
	あり	13 (100.0)
前治療歴（治療法）・併用療法	なし	10 (76.9)
	あり	3 (23.1)
スクリーニング期の攣縮頻度 （投与前 2 日間の平均）	100 回未満	6 (46.2)
	100～200 回未満	5 (38.5)
	200 回～	2 (15.4)
	n	13
	Mean±SD	145.96 ± 120.38
	Median	102.00
	Min～Max	39.5 ～ 491.5

Source: EFC12369 表 923

1.3.1.1.1.2 LTS12745 試験

人口統計学的特性及びその他の特性を表 14に示す。

ビガバトリンが投与された 17 名のうち、男性は 8 名（47.1%）、女性は 9 名（52.9%）であった。年齢（月齢、平均±SD）は、31.1±18.4 か月（範囲：7～72 か月）で、体重（平均±SD）は 12.52±3.67 kg（範囲：8.3～20.0 kg）であった。

表 14 - 人口統計学的特性及びその他の特性－安全性解析対象集団（LTS12745 試験）

ベースラインにおける背景因子		患者区分			合計
		ケース 1	ケース 2	ケース 3	
計		7	2	8	17
性別	男性	4 (57.1)	2 (100.0)	2 (25.0)	8 (47.1)
	女性	3 (42.9)	0 (0.0)	6 (75.0)	9 (52.9)
年齢（ヵ月）	1 ヵ月～6 ヵ月未満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	6 ヵ月～12 ヵ月未満	2 (28.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (11.8)
	12 ヵ月～18 ヵ月未満	2 (28.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (11.8)
	18 ヵ月～24 ヵ月未満	2 (28.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (11.8)
	24 ヵ月～48 ヵ月未満	1 (14.3)	0 (0.0)	6 (75.0)	7 (41.2)
	48 ヵ月～	0 (0.0)	2 (100.0)	2 (25.0)	4 (23.5)
	n	7	2	8	17
	Mean±SD	15.9 ± 5.6	65.5 ± 9.2	35.8 ± 11.8	31.1 ± 18.4
	Median	17.0	65.5	30.5	28.0
	Min～Max	7 ～ 24	59 ～ 72	24 ～ 56	7 ～ 72
人種	白人	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	黒人	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	アジア人	7 (100.0)	2 (100.0)	8 (100.0)	17 (100.0)
	その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重（kg）	n	7	2	8	17
	Mean±SD	10.40 ± 1.68	19.85 ± 0.21	12.54 ± 2.93	12.52 ± 3.67
	Median	11.00	19.85	12.25	11.50
	Min～Max	8.3 ～ 12.3	19.7 ～ 20.0	9.0 ～ 17.2	8.3 ～ 20.0
点頭てんかんと診断した根拠	攣縮（スパズム）	7 (100.0)	2 (100.0)	8 (100.0)	17 (100.0)
	シリーズ形成 なし	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	シリーズ形成 あり	7 (100.0)	2 (100.0)	8 (100.0)	17 (100.0)
	ヒプスアリスミア				

ベースラインにおける背景因子		患者区分			合計
		ケース 1	ケース 2	ケース 3	
計		7	2	8	17
	なし	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (37.5)	3 (17.6)
	あり	7 (100.0)	2 (100.0)	5 (62.5)	14 (82.4)
	精神運動発達遅滞				
	なし	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	あり	7 (100.0)	2 (100.0)	8 (100.0)	17 (100.0)
点頭てんかんの病因	出生前	4 (57.1)	2 (100.0)	4 (50.0)	10 (58.8)
	脳形成異常	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)
	神経皮膚症候群	3 (75.0)	2 (100.0)	3 (75.0)	8 (80.0)
	代謝異常症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	染色体・遺伝子異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (10.0)
	周生期	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (5.9)
	周生期障害	0	0	1 (100.0)	1 (100.0)
	出生後	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	脳炎・髄膜炎後遺症	0	0	0	0
	脳障害後遺症	0	0	0	0
	その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	不明	3 (42.9)	0 (0.0)	3 (37.5)	6 (35.3)
スクリーニング期開始時の合併症	なし	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
（点頭てんかんを除く）	あり	7 (100.0)	2 (100.0)	8 (100.0)	17 (100.0)
	結節性硬化症	3 (42.9)	2 (100.0)	3 (37.5)	8 (47.1)
前治療歴（治療薬）・併用薬	なし	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
（使用目的が眼科検査である薬剤を除く）	あり	7 (100.0)	2 (100.0)	8 (100.0)	17 (100.0)
前治療歴（治療法）・併用療法	なし	5 (71.4)	1 (50.0)	3 (37.5)	9 (52.9)
	あり	2 (28.6)	1 (50.0)	5 (62.5)	8 (47.1)
第 3 相臨床試験における	n	7			
維持投与期最終日の	Mean±SD	114.29 ± 28.35			
ビガバトリン投与量（mg/kg/日）	Median	100.00			

ベースラインにおける背景因子		患者区分			合計
		ケース 1	ケース 2	ケース 3	
計		7	2	8	17
	Min～Max	75.0 ～ 150.0			
スクリーニング期のビガバトリン投与量（mg/kg/日）	n		2		
	Mean±SD		81.25 ± 44.19		
	Median		81.25		
	Min～Max		50.0 ～ 112.5		
ビガバトリン累積投与量（g）	n		2	0	
	Mean±SD		641.90 ± 11.46		
	Median		641.90		
	Min～Max		633.8 ～ 650.0		
過去のビガバトリン治療歴	なし			8 (100.0)	
	あり			0 (0.0)	
スクリーニング期の攣縮頻度（投与前 2 日間の平均）	100 回未満	4 (57.1)	2 (100.0)	5 (62.5)	11 (64.7)
	100～200 回未満	3 (42.9)	0 (0.0)	2 (25.0)	5 (29.4)
	200 回～	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (5.9)
	n	7	2	8	17
	Mean±SD	91.00 ± 40.73	20.75 ± 28.64	131.81 ± 163.35	101.94 ± 116.92
	Median	83.50	20.75	75.00	68.00
	Min～Max	39.5 ～ 150.0	0.5 ～ 41.0	10.5 ～ 500.5	0.5 ～ 500.5

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
合計：ケース 1、ケース 2、ケース 3 を併せた患者集団
Source: Module 5.3.5.2-3 表 15. 1-1

1.3.1.1.2 外国人点頭てんかん患者

US-IS 併合安全性解析対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性を表 15 に示す。

US-IS 併合安全性解析対象集団（346 名）のうち、男性は 51.2%（176/344 名）、女性は 48.8%（168/344 名）であった（2 名は性別に関する情報がなかった）。患者の多く（56.9%、197/346 名）は白人であった。平均年齢（343 名）は 1.0 歳（範囲：0.1～12.5 歳）であった。

表 15 - 人口統計学的特性及びその他の特性－US-IS 併合安全性解析対象集団

Status	IS Subjects					Non-IS Subjects [a]	Total
	Controlled Studies				Uncontrolled Studies	Uncontrolled Studies	
	Non-US			US	Non-US	Non-US	
	Vigabatrin N=38	Hydrocortisone N=12	Placebo N=20	Vigabatrin N=223	Vigabatrin N=80	Vigabatrin N=21	Total Vigabatrin N=346
Gender, n(%)[b]	**n=38**	**n=12**	**n=20**	**n=221**	**n=80**	**n=21**	**n=344**
Male	15 (39.5)	6 (50.0)	11 (55.0)	109 (49.3)	44 (55.0)	15 (71.4)	176 (51.2)
Female	23 (60.5)	6 (50.0)	9 (45.0)	112 (50.7)	36 (45.0)	6 (28.6)	168 (48.8)
Age (yrs)	**n=38**	**n=12**	**n=20**	**n=220**	**n=80**	**n=21**	**n=343**
Mean (SD)	0.7 (0.3)	0.7 (0.4)	0.7 (0.3)	0.7 (0.4)	1.5 (2.2)	2.6 (1.8)	1.0 (1.3)
Range	0.2-1.7	0.2-1.4	0.4-1.5	0.1-3.9	0.2-12.5	0.6-9.9	0.1-12.5
Race, n(%)[b]	**n=38**	**n=12**	**n=20**	**n=223**	**n=80**	**n=21**	**n=346**
Caucasian	18 (47.4)	0 (0.0)	17 (85.0)	162 (72.6)	31 (38.8)	1 (4.8)	197 (56.9)
Black	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	26 (11.7)	1 (1.3)	0 (0.0)	27 (7.8)
Other	2 (5.3)	0 (0.0)	2 (10.0)	35 (15.7)	3 (3.8)	0 (0.0)	39 (11.3)
Unknown	18 (47.4)	12 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	45 (56.3)	20 (95.2)	83 (24.0)
Weight (kg)	**n=15**	**n=0**	**n=18**	**n=223**	**n=78**	**n=21**	**n=322**
Mean (SD)	12.7 (17.9)	-	8.9 (2.2)	8.0 (2.0)	11.3 (9.6)	19.4 (17.7)	9.5 (7.3)
Range	5.0-77.1	-	4.5-13.9	3.7-15.0	4.5-77.1	10.0-93.0	3.7-93.0
Type of Seizures[c]	**n=4**	**n=0**	**n=1**	**n=222[d]**	**n=49**	**n=21**	**n=293**
Simple Partial Seizures	3 (75.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	6 (2.7)	4 (8.2)	4 (19.0)	14 (4.8)
Complex Partial Seizures (CPS)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	40 (18.0)	0 (0.0)	8 (38.1)	48 (16.4)
CPS with Secondary Generalization	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (14.3)	3 (1.0)

Status	IS Subjects					Non-IS Subjects [a]	Total
	Controlled Studies				Uncontrolled Studies	Uncontrolled Studies	
	Non-US			US	Non-US	Non-US	
	Vigabatrin N=38	Hydrocortisone N=12	Placebo N=20	Vigabatrin N=223	Vigabatrin N=80	Vigabatrin N=21	Total Vigabatrin N=346
Atypical absence	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (9.5)	4 (1.4)
Myoclonic	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (6.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (5.5)
Clonic	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (14.3)	3 (1.0)
Tonic	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	18 (8.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	18 (6.1)
Tonic-Clonic	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (6.8)	0 (0.0)	1 (4.8)	16 (5.5)
Atonic	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (0.7)
Infantile Spasms[e]	0 (0.0)[e]	0 (0.0)[e]	0 (0.0)[e]	222 (100.0)	45 (91.8)	1 (4.8)	268 (91.5)
Generalized Seizures	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (0.7)
Symptomatic Generalized	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (14.3)	3 (1.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	29 (13.1)	0 (0.0)	2 (9.5)	31 (10.6)
Duration of Disease (yrs)	**n=19**	**n=0**	**n=18**	**n=217**	**n=77**	**n=18**	**n=316**
Mean (SD)	0.1 (0.1)	-	0.2 (0.3)	0.2 (0.3)	1.1 (2.2)	1.7 (1.1)	0.5 (1.3)
Range	0.0-0.4	-	0.0-1.1	0.0-1.7	0.0-12.1	0.1-4.9	0.0-12.1

a Only subjects <36 months of age are included with the exception of Study WIT01, for which data from 2 subjects >36 months of age were included.

b Percentages are with respect to N, the number of non-missing observations.

c Subjects are counted in all categories that were included.

d Subject 498 in Study 1A did not have any data for seizure type.

e Seizure type data were not always collected on case report forms, especially in cases where study inclusion criteria required subjects to have a diagnosis of IS.

Note: Subjects who participated in the crossover study FR03 are summarized under both treatments (vigabatrin and hydrocortisone) if the subject received both treatments.

IS = infantile spasms; US = United States; SD = standard deviation; CPS = complex partial seizures.

Source: Appendix 4 Table 2.1

Source: Module 5.3.5.3-3 Table 7

1.3.1.2 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の人口統計学的特性及びその他の特性を表 16 に示す。

US-nonIS 併合安全性解析対象集団（2148 名）のうち、性別に関する記録のある 2135 名の内訳は、男性が 50.3%（1074/2135 名）、女性が 49.7%（1061/2135 名）であった。

年齢に関する記録のある患者（1822 名）の年齢は 0.1～78.0 歳であり、中央値は 25.0 歳（平均 25.3 歳）であった。なお、326 名（US-nonIS 併合安全性解析対象集団の 15.2%）の患者については、データがなかったために、試験組入れ時の年齢を特定することができなかった。

患者の多く（64.5%、1386/2148 名）は白人であった。

発作の既往歴が確認できる患者の主な発作の種類は複雑部分発作（77.6%、1002/1291 名）、二次全般性を伴う複雑部分発作（50.4%、651/1291 名）、単純部分発作（35.4%、457/1291 名）、点頭てんかん（17.2%、222/1291 名）及び強直間代発作（6.3%、81/1291 名）であった。

表 16 - 人口統計学的特性及びその他の特性－US-nonIS 併合安全性解析対象集団

	Controlled		Uncontrolled	Long-Term		Total[a]
	US (N=566)	Non-US (N=28)	Non-US (N=611)	US (N=1169)	Non-US (N=44)	(N=2148)
Gender, n (%)	**n=564**	**n=28**	**n=611**	**n=1158**	**n=44**	**n=2135**
Male	276 (48.9)	12 (42.9)	312 (51.1)	590 (50.9)	20 (45.5)	1074 (50.3)
Female	288 (51.1)	16 (57.1)	299 (48.9)	568 (49.1)	24 (54.5)	1061 (49.7)
Age (yrs)	**n=563**	**n=28**	**n=608**	**n=815**	**n=44**	**n=1822**
Mean (SD)	16.3 (17.6)	11.2 (3.3)	28.7 (15.8)	29.1 (14.9)	11.4 (3.3)	25.3 (17.1)
Range	0.1 - 66.0	5.0 - 16.0	7.7 - 74.7	3.0 - 78.0	4.0 - 16.0	0.1 - 78.0
Race, n (%)	**n=566**	**n=28**	**n=611**	**n=1169**	**n=44**	**n=2148**
Caucasian	465 (82.2)	27 (96.4)	53 (8.7)	1039 (88.9)	44 (100.0)	1386 (64.5)
Black	58 (10.2)	1 (3.6)	0 (0.0)	84 (7.2)	0 (0.0)	122 (5.7)
Other	43 (7.6)	0 (0.0)	1 (0.2)	35 (3.0)	0 (0.0)	72 (3.4)
Unknown	0 (0.0)	0 (0.0)	557 (91.2)	11 (0.9)	0 (0.0)	568 (26.4)
Type of seizures	**n=565**	**n=28**	**n=55**	**n=686**	**n=44**	**n=1291**
Simple Partial Seizures	132 (23.4)	11 (39.3)	16 (29.1)	306 (44.6)	14 (31.8)	457 (35.4)
Complex Partial Seizures (CPS)	376 (66.5)	26 (92.9)	23 (41.8)	612 (89.2)	42 (95.5)	1002 (77.6)
CPS with 2º Generalization	198 (35.0)	14 (50.0)	50 (90.9)	410 (59.8)	20 (45.5)	651 (50.4)
Atypical absence	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.7)	0 (0.0)	7 (0.5)
Myoclonic	15 (2.7)	1 (3.6)	0 (0.0)	7 (1.0)	1 (2.3)	23 (1.8)
Clonic	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (2.3)	0 (0.0)	17 (1.3)
Tonic	18 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.9)	1 (2.3)	25 (1.9)
Tonic-Clonic	21 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	58 (8.5)	2 (4.5)	81 (6.3)
Atonic	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (1.3)	0 (0.0)	10 (0.8)

	Controlled		Uncontrolled	Long-Term		Total[a]
	US (N=566)	Non-US (N=28)	Non-US (N=611)	US (N=1169)	Non-US (N=44)	(N=2148)
Infantile Spasms	222 (39.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	222 (17.2)
Generalized Seizures	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.3)
Typical Absence	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.6)	0 (0.0)	4 (0.3)
Other	29 (5.1)	0 (0.0)	2 (3.6)	9 (1.3)	0 (0.0)	40 (3.1)
Unknown	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)

SD = standard deviation; CPS = complex partial seizures; 2º = secondary

a Some subjects participated in as many as 3 studies; they are counted only once in the overall safety population using the age at entry into the first study.

Note: Percentages are with respect to n, the number of non-missing observations. Subjects are counted in all categories that were indicated.

Source: Appendix 3 Table 2.1.1; Appendix 2 Listing 2; Appendix 2 Listing 3

Source: Module 5.3.5.3-5 Table 8

1.3.2 前治療及び併用薬／併用療法

1.3.2.1 点頭てんかん患者

1.3.2.1.1 日本人点頭てんかん患者

1.3.2.1.1.1 EFC12369 試験

ビガバトリンを投与した患者 13 名のうち、点頭てんかん又は合併症等に対する前治療薬（治療薬）又は併用薬（使用目的が眼科検査である薬剤を除く）を使用した患者は 13 名（100%）であった。前治療歴（治療法）又は併用療法を行っている患者は 3 名（23.1%）で、行っていない患者は 10 名（76.9%）であった。点頭てんかんに対する未治療患者は 1 名のみであった（表 13 ）。

1.3.2.1.1.2 LTS12745 試験

ビガバトリンを投与した患者 17 名のうち、点頭てんかん又は合併症等に対する前治療薬（治療薬）又は併用薬（使用目的が眼科検査である薬剤を除く）を使用した患者は 17 名（100%）であった。前治療歴（治療法）又は併用療法を行っている患者は 8 名（47.1%）で、行っていない患者は 9 名（52.9%）であった（表 14 ）。

1.3.2.1.2 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、併用された AED の要約を[Module 5.3.5.3-3] Appendix 4 Table 2.2 に示す。US-IS 併合安全性データベースにおいて、AED 使用に関するデータが利用可能であったのは、1A 試験（223 名）及び米国以外で行われた非対照試験における点頭てんかん以外の患者のデータ（21 名）のみであった。多くの患者（98.4%、240/244 名）は試験期間中に 1 剤以上の AED を併用し、

その平均併用数は 2.2 剤（範囲：1.0～14.0 剤）であった。なお、併用薬別の安全性の解析は実施しなかった。

1.3.2.2　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、1851 名（86.2%）は、ビガバトリンに加えて 1 剤以上の AED を併用していた（平均 2.8 剤［範囲：1.0～17.0 剤］）（[Module 5.3.5.3-5] Appendix 3 Table 2.2.1）。

2　有害事象

2.1　有害事象の解析

2.1.1　比較的よく見られる TEAE

2.1.1.1　点頭てんかん患者

2.1.1.1.1　日本人点頭てんかん患者

2.1.1.1.1.1 EFC12369 試験及び LTS12745 試験-W32

####### 2.1.1.1.1.1.1 TEAE の概観

日本人併合安全性解析対象集団（W32）における TEAE 及び因果関係が否定できない TEAE の概観を表 17 に示す。ケース 0～ケース 3 の要約を表 50 、表 51 、表 52 に示す。

TEAE はすべての患者に認められ（100%、23/23 名、133 件）、そのうち、軽度の TEAE は 65.2%（15/23 名、118 件）、中等度の TEAE は 30.4%（7/23 名、13 件）、並びに高度の TEAE は 4.3%（1/23 名、2 件）に認められた。

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、そのうち、軽度の事象は 69.6%（16/23 名、37 件）、中等度の事象は 8.7%（2/23 名、2 件）、並びに高度の事象は 4.3%（1/23 名、2 件）に認められた。

SAE は 21.7%（5/23 名、9 件）に認められ、因果関係が否定できない SAE は 8.7%（2/23 名、3 件）に認められた。

治験中止に至った TEAE は、1 名に認められ、因果関係が否定できないと判断された。

EFC12369 試験及び LTS12745 試験の維持投与期 32 週間までの間に死亡は認められなかった。

表 17 - TEAE 及び因果関係が否定できない TEAE の概観－日本人併合安全性解析対象集団（W32）

安全性解析対象集団		全体					
		23					
		TEAE			因果関係が否定できない TEAE		
		患者数	発現率(%)	件数	患者数	発現率(%)	件数
すべての事象		23	(100.0)	133	19	(82.6)	41
重症度	軽度	15	(65.2)	118	16	(69.6)	37
	中等度	7	(30.4)	13	2	(8.7)	2
	高度	1	(4.3)	2	1	(4.3)	2
重篤な事象		5	(21.7)	9	2	(8.7)	3
中止に至った事象		1	(4.3)	1	1	(4.3)	1
処置を行った事象		22	(95.7)	87	13	(56.5)	22
特に注目すべき事象（AESI）		3	(13.0)	3	1	(4.3)	1
死亡		0	(0.0)	0	0	(0.0)	0

全体：ケース 0、ケース 1、ケース 2、及びケース 3 を合わせた患者集団
ケース 0：EFC12369 試験に参加したが、LTS12745 試験に移行しなかった患者
ケース 1：EFC12369 試験の維持投与期を終了し LTS12745 試験に移行した患者
ケース 2：LTS12745 試験の同意取得時点でビガバトリン治療中であり、 LTS12745 試験に参加した患者
ケース 3：LTS12745 試験の同意取得時以前にビガバトリン治療歴がある又はビガバトリンの治療歴がない患者
AESI：ALT 増加、症状を伴う過量投与、視野欠損、視力障害及び脳 MRI 異常に該当する事象
Source: CTD-W32 表 942101-4

EFC12369 試験の安全性解析対象集団において、TEAE の発現割合は 92.3%（12/13 名、55 件）で、因果関係が否定できない TEAE は 84.6%（11/13 名、22 件）であった。SAE は 1 名（1 件、喘息［PT］）に認められた。治験中止に至った TEAE 並びに死亡は認められなかった（[Module 2.7.6 表 9]）。

LTS12745 試験-W32 の安全性解析対象集団において、TEAE は 94.1%（16/17 名、78 件）に認められ、そのうち、ケース 2 及びケース 3 ではすべての患者に TEAE が認められた。多くの TEAE は軽度であったが、2 件（同一患者に発現）は高度の TEAE であった。

因果関係が否定できない TEAE は 58.8%（10/17 名、19 件）に認められた。ケース別の因果関係が否定できない TEAE の発現割合は、ケース 1 が最も低く（28.6%、2/7 名）、ケース 3 が最も高かった（87.5%、7/8 名）。因果関係が否定できない TEAE のうち、2 件（同一患者に発現）は高度であったが、それ以外はすべて軽度であった。

SAE は 23.5%（4/17 名、8 件）に認められ、そのうち、3 件（2 名）は因果関係が否定できない SAE であった。

治験中止に至った TEAE は 1 件（1 名）に認められ、因果関係が否定できない事象と判断された。

LTS12745 試験の維持投与期 32 週間までに死亡は認められなかった（[Module 2.7.6 表 13]）。

2.1.1.1.1.2 TEAE の表示

すべての TEAE

日本人併合安全性解析対象集団（W32）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 18 に示す。また、ケース 0～ケース 3 の要約を表 56 、表 57 、表 58 に示す。

日本人併合安全性解析対象集団（W32）において、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。

また、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 18 - 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）

安全性解析対象患者数	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			

安全性解析対象患者数	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
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			
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			

安全性解析対象患者数	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
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
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

EFC12369 試験の安全性解析対象集団において、TEAE は 92.3%（12/13 名）に認められた。2 名以上に認められた TEAE（PT）は、傾眠（6 名、46.2%）、激越及びアラニンアミノトランスフェラーゼ減少（各 4 名、30.8%）、並びに発熱、不眠症、気分変化、腸炎、おむつ皮膚炎、紅斑及び挫傷（各 2 名、15.4%）であった。また、因果関係が否定できない TEAE は 84.6%（11/13 名）に認められ、2 名以上に認められた因果関係が否定できない TEAE（PT）は、傾眠（6 名、46.2%）、激越及びアラニンアミノトランスフェラーゼ減少（各 4 名、30.8%）、並びに不眠症（2 名、15.4%）であった（[Module 2.7.6 表 10]）。

LTS12745 試験-W32 の安全性解析対象集団において、TEAE は 94.1%（16/17 名）に認められ、2 名以上に認められた TEAE（PT）は、咽頭炎（5 名、29.4%）、発熱、激越及び上気道の炎症（各 4 名、23.5%）、傾眠、湿疹、細気管支炎、膿痂疹、鼻咽頭炎及び副鼻腔炎（各 2 名、11.8%）であった。また、因果関係が否定できない TEAE は 58.8%（10/17 名）に認められ、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（4 名、23.5%）及び傾眠（2 名、11.8%）であった。

なお、ケース 2 及びケース 3 ではすべての患者に TEAE が認められた（[Module 2.7.6 表 14]）。

重症度別 TEAE

日本人併合安全性解析対象集団（W32）における重症度別の TEAE 及び因果関係が否定できない TEAE を表 62 及び表 63 に示す。また、ケース 0～ケース 3 の要約を表 64 、表 66 、表 68 並びに表 65 、表 67 、表 69 に示す。

多くの TEAE は軽度であったが、高度の TEAE としてけいれん重積状態及び喘息（各 1 名、同一患者）が認められ、中等度の TEAE として、気管支炎（2 名）、不眠症、けいれん、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）が認められた。

因果関係が否定できない TEAE の多くは軽度であったが、高度の事象としてけいれん重積状態及び喘息（各 1 名、同一患者）が認められ、中等度の事象として、不眠症及びアラニンアミノトランスフェラーゼ減少（各 1 名）が認められた。

EFC12369 試験の安全性解析対象集団において、多くの TEAE は軽度であったが、不眠症、けいれん、喘息、気管支炎、RS ウイルス感染、及びアラニンアミノトランスフェラーゼ減少（各 1 名）は中等度の TEAE であった。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。なお、高度の TEAE は認められなかった（[Module 5.3.5.2-1] 表 12．2-4、表 12．2-5）。

LTS12745 試験-W32 の安全性解析対象集団において、多くの TEAE は軽度であったが、高度の TEAE として、けいれん重積状態及び喘息が同一患者に認められた。これらの事象は因果関係が否定できないと判断された（[Module 5.3.5.2-2] 表 15．3-2、表 15．3-3）。

発現時期別 TEAE

日本人併合安全性解析対象集団（W32）における発現時期別の TEAE 及び因果関係が否定できない TEAE を表 19 及び表 78 に示す。また、ケース 0～ケース 3 の要約を表 79 、表 81 、表 83 並びに、表 80 、表 82 、表 84 に示す。

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 として多くみられた激越及び傾眠は、用量調整期に多く発現した。

表 19 - 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	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＜		
	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)
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)		

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＜		
	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 (%)
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)					
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)

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＜		
	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 (%)
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

発現時投与量別 TEAE

日本人併合安全性解析対象集団（W32）における発現時投与量別の TEAE 及び因果関係が否定できない TEAE を表 20 及び表 92 に示す。また、ケース 0～ケース 3 の要約を表 93 、表 95 、表 97 並びに表 94 、表 96 、表 98 に示す。

多くの TEAE は 50 mg/kg/日～150 mg/kg/日投与時に発現した。因果関係が否定できない TEAE の多くは精神障害（SOC）及び神経系障害（SOC）に認められ、50 mg/kg/日～150 mg/kg/日投与時に発現した。

表 20 - 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
血液およびリンパ系障害				1				1
好中球減少症				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
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

2.1.1.1.1.2 EFC12369 試験及び LTS12745 試験-W56

2.1.1.1.1.2.1 TEAE の概観

日本人併合安全性解析対象集団（W56）における TEAE 及び因果関係が否定できない TEAE の概観を表 21 に示す。ケース 0～ケース 3 の要約を表 53 、表 54 、表 55 に示す。

TEAE はすべての患者に認められ（100%、23/23 名、184 件）、そのうち、軽度の TEAE は 60.9%（14/23 名、163 件）、中等度の TEAE は 30.4%（7/23 名、18 件）、並びに高度の TEAE は 8.7%（2/23 名、3 件）に認められた。

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、そのうち、軽度の事象は 56.5%（13/23 名、38 件）、中等度の事象は 17.4%（4/23 名、4 件）、並びに高度の事象は 8.7%（2/23 名、3 件）に認められた。

SAE は 26.1%（6/23 名、12 件）に認められ、因果関係が否定できない SAE は 13.0%（3/23 名、4 件）に認められた。

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

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

表 21 - TEAE 及び因果関係が否定できない TEAE の概観－日本人併合安全性解析対象集団（W56）

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

全体：ケース 0、ケース 1、ケース 2、及びケース 3 を合わせた患者集団
ケース 0：EFC12369 試験に参加したが、LTS12745 試験に移行しなかった患者
ケース 1：EFC12369 試験の維持投与期を終了し LTS12745 試験に移行した患者
ケース 2：LTS12745 試験の同意取得時点でビガバトリン治療中であり、 LTS12745 試験に参加した患者
ケース 3：LTS12745 試験の同意取得時以前にビガバトリン治療歴がある又はビガバトリンの治療歴がない患者
AESI：ALT 増加、症状を伴う過量投与、視野欠損、視力障害及び脳 MRI 異常に該当する事象
Source: CTD-W56 表 942101-4

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

因果関係が否定できない TEAE は 58.8%（10/17 名、23 件）に認められた。ケース別の因果関係が否定できない TEAE の発現割合は、ケース 1 が最も低く（28.6%、2/7 名）、ケース 3 が最も高かった（87.5%、7/8 名）。因果関係が否定できない TEAE のうち、多くは軽度であったが、3 件（2 名）は高度の TEAE であった。

SAE は 29.4%（5/17 名、11 件）に認められ、そのうち、4 件（3 名）は因果関係が否定できない SAE であった。

治験中止に至った TEAE は 2 件（2 名）に認められ、因果関係が否定できない事象と判断された。

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（[Module 2.7.6 表 16]）。

2.1.1.1.1.2.2 TEAE の表示

すべての TEAE

日本人併合安全性解析対象集団（W56）におけるすべての TEAE 及び因果関係が否定できない TEAE を表 22 に示す。また、ケース 0～ケース 3 の要約を表 59 、表 60 、表 61 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 22 - 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			

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
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			
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			

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
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			
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

LTS12745 試験-W56 の安全性解析対象集団において、TEAE はすべての患者（100%、17/17 名）に認められ、2 名以上に認められた TEAE（PT）は、発熱、鼻咽頭炎、咽頭炎（各 6 名、35.3%）、激越（5 名、29.4%）、上気道の炎症（4 名、23.5%）、結膜炎及び節足動物刺傷（各 3 名、17.6%）、並びに傾眠、嘔吐、湿疹、食欲減退、細気管支炎、気管支炎、胃腸炎、膿痂疹、中耳炎及び副鼻腔炎（各 2 名、11.8%）であった。また、因果関係が否定できない TEAE は 58.8%（10/17 名）に認められ、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（4 名、23.5%）及び傾眠（2 名、11.8%）であった（[Module 2.7.6 表 17]）。

重症度別 TEAE

日本人併合安全性解析対象集団（W56）における重症度別の TEAE 及び因果関係が否定できない TEAE を表 70 及び表 71 に示す。また、ケース 0～ケース 3 の要約を表 72、表 74、表 76 並びに表 73、表 75、表 77 に示す。

多くの TEAE は軽度であったが、高度の TEAE としてけいれ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、中等度の TEAE として、気管支炎（3 名）、発熱、不眠症、けいれん、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。

因果関係が否定できない TEAE の多くは軽度であったが、高度の事象としてけいれ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、中等度の事象として、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）が認められた。

LTS12745 試験-W56 の安全性解析対象集団において、多くの TEAE は軽度であったが、高度の TEAE として、けいれん重積状態及び喘息（各 1 名、同一患者）並びに脳症（1 名）が認められた。いずれの事象も因果関係が否定できないと判断された（[Module 5.3.5.2-3] 表 15. 3-4、表 15. 3-6）。

発現時期別 TEAE

日本人併合安全性解析対象集団（W56）における発現時期別の TEAE 及び因果関係が否定できない TEAE を表 23 及び表 85 に示す。また、ケース 0～ケース 3 の要約を表 86、表 88、表 90 並びに表 87、表 89、表 91 に示す。

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 として多くみられた激越及び傾眠は、用量調整期に多く発現し、維持投与期 8 週間より後の維持投与期には認められなかった。

維持投与期 32 週間より後の維持投与期では、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（1 名、ケース 3）はビガバトリン投与開始後 367 日目（ビガバトリン投与量 145 mg/kg/日）に認められ、SAE として取り扱われた（2.1.3.1.1.2項）。低カルニチン血症（1 名、ケース 1）はビガバトリン投与開始後 427 日目（ビガバトリン投与量 125 mg/kg/日）に認められた。当該患者には、SAE として発熱、核磁気共鳴画像異常、細気管支炎、肺炎及び気管支炎が認められた（2.1.3.1.1.2項）。

表 23 - 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)						

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(%)
蜂巣炎											1 (7.1)
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)

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(%)
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 (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

発現時投与量別 TEAE

日本人併合安全性解析対象集団（W56）における発現時投与量別の TEAE 及び因果関係が否定できない TEAE を表 24 及び表 99 に示す。また、ケース 0～ケース 3 の要約を表 100 、表 102 、表 104 並びに表 101 、表 103 、表 105 に示す。

多くの TEAE は 50 mg/kg/日～150 mg/kg/日投与時に発現した。因果関係が否定できない TEAE の多くは精神障害（SOC）及び神経系障害（SOC）であり、50 mg/kg/日～150 mg/kg/日投与時に発現した。

表 24 - 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

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
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
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

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
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
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

2.1.1.1.2 外国人点頭てんかん患者

2.1.1.1.2.1 TEAE の概観

US-IS 併合安全性解析対象集団において、TEAE は 76.30%（264/346 名）に、因果関係が否定できない TEAE は 46.82%（162/346 名）に認められた（表 25 、表 26）。

併合安全性データベースには 3 名の死亡が収載され、いずれも 1A 試験に参加した患者であった。

SAE は 22.83%（79/346 名）に認められた。

治験中止に至った TEAE の発現割合は 6.36%（22/346 名）であった。

2.1.1.1.2.2 TEAE の表示

発現割合 2%以上の TEAE を表 25 に示す。

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。

なお、すべての TEAE は[Module 5.3.5.3-3] Appendix 4 Table 4.1.1 に示す。

表 25 - 発現割合 2%以上の TEAE－US-IS 併合安全性解析対象集団

事象名 器官別大分類 基本語	Vigabatrin (N=346) n (%) [a]
器官別大分類	
Any Event	264 (76.30)
感染症および寄生虫症	
Any Event	192 (55.49)
上気道感染	107 (30.92)
中耳炎	84 (24.28)
ウイルス感染	45 (13.01)
肺炎	30 (8.67)
耳感染	26 (7.51)
気管支炎	23 (6.65)
副鼻腔炎	16 (4.62)

事象名 器官別大分類 基本語	Vigabatrin (N=346) n (%) [a]
カンジダ症	13 (3.76)
尿路感染	13 (3.76)
ウイルス性胃腸炎	12 (3.47)
鼻炎	12 (3.47)
感染	11 (3.18)
インフルエンザ	10 (2.89)
咽頭炎	10 (2.89)
ばら疹	9 (2.60)
胃腸炎	8 (2.31)
ＲＳウイルス感染	8 (2.31)
水痘	8 (2.31)
細気管支炎	7 (2.02)
感染性クループ	7 (2.02)
鼻咽頭炎	7 (2.02)
神経系障害	
Any Event	144 (41.62)
傾眠	53 (15.32)
鎮静	41 (11.85)
痙攣	15 (4.34)
筋緊張低下	15 (4.34)
嗜眠	15 (4.34)
てんかん重積状態	13 (3.76)
精神運動亢進	9 (2.60)
胃腸障害	
Any Event	100 (28.90)
嘔吐	39 (11.27)
便秘	33 (9.54)
下痢	30 (8.67)
胃食道逆流性疾患	8 (2.31)
鼓腸	7 (2.02)
精神障害	

事象名 器官別大分類 基本語	Vigabatrin (N=346) n (%) [a]
Any Event	93 (26.88)
易刺激性	48 (13.87)
不眠症	28 (8.09)
激越	11 (3.18)
睡眠障害	8 (2.31)
全身障害および投与局所様態	
Any Event	89 (25.72)
発熱	56 (16.18)
評価不能の事象	13 (3.76)
医薬品副作用	10 (2.89)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
Any Event	75 (21.68)
鼻閉	19 (5.49)
咳嗽	13 (3.76)
鼻漏	9 (2.60)
皮膚および皮下組織障害	
Any Event	56 (16.18)
発疹	21 (6.07)
湿疹	7 (2.02)
代謝および栄養障害	
Any Event	41 (11.85)
食欲減退	17 (4.91)
栄養補給障害	8 (2.31)
眼障害	
Any Event	40 (11.56)
斜視	11 (3.18)
結膜炎	8 (2.31)
眼の障害	7 (2.02)
臨床検査	
Any Event	36 (10.40)
血中アルカリホスファターゼ増加	8 (2.31)

事象名 器官別大分類 基本語	Vigabatrin (N=346) n (%) [a]
血液およびリンパ系障害	
Any Event	17 (4.91)
貧血	7 (2.02)
耳および迷路障害	
Any Event	12 (3.47)
耳の障害	7 (2.02)

a Percentage is with respect to N, the total number of subjects.
Source: Appendix 4 Table 4.1.1

事象名は MedDRA version 8.0 を MedDRA/J version 8.0 に読み替えた。
Source: Module 5.3.5.3-3 Table 10

重症度別の発現割合 2%以上の因果関係が否定できない TEAE を表 26 に示す。

US-IS 併合安全性解析対象集団において、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。

なお、すべての因果関係が否定できない TEAE は[Module 5.3.5.3-3] Appendix 4 Table 4.1.4 に示す。

表 26 - 重症度別の発現割合 2%以上の因果関係が否定できない TEAE－US-IS 併合安全性解析対象集団

Event	Vigabatrin N=346	Severity[b]			
	Subjects with Event n (%)[a]	Mild	Moderate	Severe	Missing
Any System Organ Class					
Any treatment-related event	162 (46.82)	73 (21.10)	57 (16.47)	16 (4.62)	16 (4.62)
神経系障害					
Any event	109 (31.50)	57 (16.47)	35 (10.12)	11 (3.18)	6 (1.73)
傾眠	40 (11.56)	25 (7.23)	14 (4.05)	0 (0.00)	1 (0.29)
鎮静	38 (10.98)	27 (7.80)	9 (2.60)	1 (0.29)	1 (0.29)
筋緊張低下	9 (2.60)	4 (1.16)	3 (0.87)	1 (0.29)	1 (0.29)
嗜眠	7 (2.02)	2 (0.58)	4 (1.16)	1 (0.29)	0 (0.00)
精神障害					
Any event	55 (15.90)	30 (8.67)	15 (4.34)	5 (1.45)	5 (1.45)
易刺激性	22 (6.36)	14 (4.05)	5 (1.45)	1 (0.29)	2 (0.58)

Event	Vigabatrin N=346	Severity[b]			
	Subjects with Event n (%)[a]	Mild	Moderate	Severe	Missing
不眠症	16 (4.62)	10 (2.89)	4 (1.16)	2 (0.58)	0 (0.00)
睡眠障害	7 (2.02)	7 (2.02)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
胃腸障害					
Any event	23 (6.65)	11 (3.18)	7 (2.02)	0 (0.00)	5 (1.45)
便秘	13 (3.76)	7 (2.02)	4 (1.16)	0 (0.00)	2 (0.58)
代謝および栄養障害					
Any event	15 (4.34)	12 (3.47)	3 (0.87)	0 (0.00)	0 (0.00)
食欲減退	8 (2.31)	7 (2.02)	1 (0.29)	0 (0.00)	0 (0.00)

a Percentages are with respect to N, the total number of subjects.
b The severity shown is the greatest severity reported per event for a particular subject (mild<moderate<severe).
Source: Appendix 4 Table 4.1.4
事象名は MedDRA version 8.0 を MedDRA/J version 8.0 に読み替えた。
Source: Module 5.3.5.3-3 Table 12

2.1.1.2 点頭てんかん以外の外国人てんかん患者

2.1.1.2.1 TEAE の概観

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、ほとんどの TEAE は軽度又は中等度（各 16.53%及び 36.03%）であり、高度の TEAE は 11.08 %であった（表 27 ）。因果関係が否定できない TEAE は 54.70%（1175/2148 名）に認められた（表 28 ）。

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。なお、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。

治験中止に至った TEAE の発現割合は 7.82%（168/2148 名）であった。

報告対象期間（1997 年 3 月 16 日～2007 年 6 月 30 日）中、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。

2.1.1.2.2 TEAE の表示

US-nonIS 併合安全性解析対象集団における発現割合 2%以上の TEAE を表 27 に、発現割合 5%以上の因果関係が否定できない TEAE を表 28 に示す。

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）は一般集団によくみられる症状である。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。

なお、EMEA/CHMP Article 12 の勧告を受けて実施され、かつ併合解析に含まれた試験（4020 試験及び R003 試験）は、特にビガバトリンに関連する潜在的な視野欠損を評価するためにデザインされていたため、その発現割合がより高いことは予想されていた。特徴的な両側性の求心性周辺視野狭窄と相関が確認されない多くの事象、又は特にビガバトリン誘発性視野欠損と特定された事象を含む、複数の眼の事象を MedDRA PT「視野欠損」にコード化した。

表 27 - 発現割合 2%以上の TEAE－US-nonIS 併合安全性解析対象集団

Event Category	Total Vigabatrin N=2148 n (%)	Severity[a] Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Missing n (%)
Any Event	1651 (76.86)	355 (16.53)	774 (36.03)	238 (11.08)	284 (13.22)
神経系障害					
Any event	1213 (56.47)	407 (18.95)	395 (18.39)	100 (4.66)	311 (14.48)
視野欠損	349 (16.25)	45 (2.09)	11 (0.51)	1 (0.05)	292 (13.59)
頭痛	210 (9.78)	117 (5.45)	74 (3.45)	19 (0.88)	0 (0.00)
痙攣	179 (8.33)	31 (1.44)	115 (5.35)	24 (1.12)	9 (0.42)
浮動性めまい	177 (8.24)	133 (6.19)	42 (1.96)	2 (0.09)	0 (0.00)
傾眠	169 (7.87)	115 (5.35)	52 (2.42)	2 (0.09)	0 (0.00)
協調運動異常	88 (4.10)	52 (2.42)	33 (1.54)	2 (0.09)	1 (0.05)
振戦	82 (3.82)	68 (3.17)	8 (0.37)	4 (0.19)	2 (0.09)
眼振	81 (3.77)	64 (2.98)	11 (0.51)	1 (0.05)	5 (0.23)
記憶障害	73 (3.40)	56 (2.61)	16 (0.74)	0 (0.00)	1 (0.05)
鎮静	65 (3.03)	45 (2.09)	17 (0.79)	2 (0.09)	1 (0.05)
嗜眠	48 (2.23)	17 (0.79)	28 (1.30)	1 (0.05)	2 (0.09)
感染症および寄生虫症					
Any event	690 (32.12)	324 (15.08)	330 (15.36)	28 (1.30)	8 (0.37)

Event Category	Total Vigabatrin N=2148 n (%)	Severity[a] Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Missing n (%)
上気道感染	232 (10.80)	157 (7.31)	74 (3.45)	0 (0.00)	1 (0.05)
鼻咽頭炎	154 (7.17)	119 (5.54)	34 (1.58)	0 (0.00)	1 (0.05)
中耳炎	126 (5.87)	62 (2.89)	59 (2.75)	3 (0.14)	2 (0.09)
ウイルス感染	93 (4.33)	49 (2.28)	40 (1.86)	3 (0.14)	1 (0.05)
インフルエンザ	86 (4.00)	42 (1.96)	41 (1.91)	2 (0.09)	1 (0.05)
副鼻腔炎	80 (3.72)	33 (1.54)	46 (2.14)	1 (0.05)	0 (0.00)
耳感染	55 (2.56)	32 (1.49)	20 (0.93)	2 (0.09)	1 (0.05)
気管支炎	54 (2.51)	24 (1.12)	29 (1.35)	0 (0.00)	1 (0.05)
尿路感染	46 (2.14)	22 (1.02)	23 (1.07)	0 (0.00)	1 (0.05)
肺炎	44 (2.05)	10 (0.47)	25 (1.16)	7 (0.33)	2 (0.09)
精神障害					
Any event	545 (25.37)	227 (10.57)	263 (12.24)	46 (2.14)	9 (0.42)
不眠症	110 (5.12)	67 (3.12)	42 (1.96)	1 (0.05)	0 (0.00)
易刺激性	104 (4.84)	59 (2.75)	39 (1.82)	3 (0.14)	3 (0.14)
うつ病	100 (4.66)	39 (1.82)	54 (2.51)	7 (0.33)	0 (0.00)
異常行動	52 (2.42)	16 (0.74)	27 (1.26)	9 (0.42)	0 (0.00)
攻撃性	47 (2.19)	14 (0.65)	26 (1.21)	5 (0.23)	2 (0.09)
不安	43 (2.00)	20 (0.93)	21 (0.98)	2 (0.09)	0 (0.00)
全身障害および投与局所様態					
Any event	450 (20.95)	256 (11.92)	164 (7.64)	13 (0.61)	17 (0.79)
疲労	165 (7.68)	108 (5.03)	54 (2.51)	2 (0.09)	1 (0.05)
発熱	115 (5.35)	68 (3.17)	38 (1.77)	1 (0.05)	8 (0.37)
評価不能の事象	43 (2.00)	31 (1.44)	8 (0.37)	0 (0.00)	4 (0.19)
胃腸障害					
Any event	443 (20.62)	266 (12.38)	150 (6.98)	21 (0.98)	6 (0.28)
嘔吐	105 (4.89)	57 (2.65)	36 (1.68)	10 (0.47)	2 (0.09)
下痢	101 (4.70)	78 (3.63)	21 (0.98)	1 (0.05)	1 (0.05)
便秘	71 (3.31)	42 (1.96)	25 (1.16)	4 (0.19)	0 (0.00)
悪心	61 (2.84)	38 (1.77)	19 (0.88)	2 (0.09)	2 (0.09)
傷害、中毒および処置合併症					
Any event	335 (15.60)	136 (6.33)	162 (7.54)	31 (1.44)	6 (0.28)

Event Category	Total Vigabatrin N=2148 n (%)	Severity[a] Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Missing n (%)
皮膚裂傷	48 (2.23)	26 (1.21)	21 (0.98)	1 (0.05)	0 (0.00)
眼障害					
Any event	316 (14.71)	214 (9.96)	86 (4.00)	6 (0.28)	10 (0.47)
霧視	80 (3.72)	49 (2.28)	27 (1.26)	1 (0.05)	3 (0.14)
複視	69 (3.21)	48 (2.23)	19 (0.88)	0 (0.00)	2 (0.09)
臨床検査					
Any event	306 (14.25)	166 (7.73)	122 (5.68)	8 (0.37)	10 (0.47)
体重増加	160 (7.45)	78 (3.63)	75 (3.49)	2 (0.09)	5 (0.23)
皮膚および皮下組織障害					
Any event	305 (14.20)	216 (10.06)	73 (3.40)	8 (0.37)	8 (0.37)
発疹	95 (4.42)	71 (3.31)	21 (0.98)	1 (0.05)	2 (0.09)
筋骨格系および結合組織障害					
Any event	219 (10.20)	135 (6.28)	78 (3.63)	6 (0.28)	0 (0.00)
背部痛	47 (2.19)	29 (1.35)	16 (0.74)	2 (0.09)	0 (0.00)

Percentages are with respect to N, the total number of subjects.

a Greatest severity reported per event for a particular subject (mild<moderate<severe).

Source: Appendix 3 Table 4.1.2; Appendix 3 Table 4.1.3

事象名は MedDRA version 8.0 を MedDRA/J version 8.0 に読み替えた。

Source: Module 5.3.5.3-5 Table 11

表 28 - 発現割合 5%以上の因果関係が否定できない TEAE－US-nonIS 併合安全性解析対象集団

Event Category TEAE	Total Vigabatrin N=2148 n (%)	Relationship to Vigabatrin Related n (%)	Not Related n (%)
Any Event	1651 (76.86)	1175 (54.70)	476 (22.16)
神経系障害			
Any event	1213 (56.47)	835 (38.87)	378 (17.60)
視野欠損	349 (16.25)	240 (11.17)	109 (5.07)
頭痛	210 (9.78)	90 (4.19)	120 (5.59)
痙攣	179 (8.33)	71 (3.31)	108 (5.03)
浮動性めまい	177 (8.24)	105 (4.89)	72 (3.35)
傾眠	169 (7.87)	115 (5.35)	54 (2.51)

Event Category TEAE	Total Vigabatrin N=2148 n (%)	Relationship to Vigabatrin Related n (%)	 Not Related n (%)
感染症および寄生虫症			
Any event	690 (32.12)	22 (1.02)	668 (31.10)
上気道感染	232 (10.80)	1 (0.05)	231 (10.75)
鼻咽頭炎	154 (7.17)	4 (0.19)	150 (6.98)
中耳炎	126 (5.87)	2 (0.09)	124 (5.77)
精神障害			
Any event	545 (25.37)	346 (16.11)	199 (9.26)
不眠症	110 (5.12)	56 (2.61)	54 (2.51)
全身障害および投与局所様態			
Any event	450 (20.95)	205 (9.54)	245 (11.41)
疲労	165 (7.68)	120 (5.59)	45 (2.09)
発熱	115 (5.35)	9 (0.42)	106 (4.93)
臨床検査			
Any event	306 (14.25)	199 (9.26)	107 (4.98)
体重増加	160 (7.45)	132 (6.15)	28 (1.30)

Note: Percentages are with respect to N, the total number of subjects.
Source: Appendix 3 Table 4.1.3

事象名は MedDRA version 8.0 を MedDRA/J version 8.0 に読み替えた。
Source: Module 5.3.5.3-5 Table 10

2.1.1.3 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。

2.1.2　死亡

2.1.2.1　点頭てんかん患者

2.1.2.1.1　日本人点頭てんかん患者

2.1.2.1.1.1　EFC12369 試験及び LTS12745 試験-W32

EFC12369 試験期間中、並びに LTS12745 試験の維持投与期 32 週間までに死亡は認められなかった。

2.1.2.1.1.2　EFC12369 試験及び LTS12745 試験-W56

EFC12369 試験期間中、並びに 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。

2.1.2.1.2　外国人点頭てんかん患者

US-IS 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 試験の患者であった。別の死亡例として、W019 試験の CSR にはビガバトリン投与終了 2 日後に認められた 1 名の死亡が報告されている。当該死亡は試験終了後に認められ、当時の報告要件に従い、試験中の事象として扱わなかったので US-IS 併合安全性データベースには含めなかった。

1A 試験の 1 名（患者番号 911）は、検診及び標準的な予防接種を受けていたが、その後、死亡（突然死）が確認された。治験責任医師は、有害事象の症例報告書ではビガバトリン投与との関連性を「unknown」と記載したが、SAE の症例報告書では当該事象とビガバトリン投与との関連性を「unlikely」と報告した。したがって、当該死亡は、ビガバトリン投与との因果関係が否定された。治験依頼者は、当該死亡はてんかんの突然死（SUDEP）に該当すると判断した。US-IS 併合安全性データベースに収載されている他の死亡も、ビガバトリン投与との因果関係が否定された。

4 名の死亡に関する詳細を表 29 に示す。

表 29 - 死亡の一覧－US-IS 併合安全性解析対象集団

試験コード	患者番号 年齢[a]/性別/人種	報告された死因	ビガバトリンとの因果関係	他の有害事象
1A	461 7/女/黒人	肺炎	なし	カンジダ症、尿路感染、痙攣、てんかん重積状態
1A	559 1/女/白人	肺血管腫症に続発した肺出血	なし	肺出血、嘔吐
1A	911 5/女/黒人	突然死	なし[b]	なし
W019	103[c] 7/女/白人	心停止	なし	黒内障、気管支炎、カンジダ症、意識レベルの低下、下痢、聴力低下、筋緊張低下、感染、神経系障害、神経学的検査異常、浮腫、肺炎、鼻炎

1A = Study 1-A, W019 = Study 71754/3/W/019,

a 試験登録時の月齢

b 患者番号 911 の死亡について、治験責任医師は、有害事象症例報告書ではビガバトリンとの因果関係を「Unknown」としたが重篤な有害事象症例報告書では「Unlikely」としていたため、当該死亡はビガバトリンとの因果関係がないとして取り扱った。

c W019 試験の患者番号 103 は試験終了後に死亡が認められたので、当該死亡は試験中の事象として取り扱わなかった。したがって、当該死亡は併合安全性データベースに含めなかったが、治験総括報告書では考察した。

Source: Appendix 4 Table 4.1.5.2; Appendix 3 Listing 4
Source: Module 5.3.5.3-3 Table 15

3E01 試験の CSR には 4 名の死亡が報告されたが、本試験がレトロスペクティブ試験であったため、これらの死亡は併合安全性データベースには含めなかった。死因は、spinal motor atrophy（患者番号 02-02-02）、肺炎、ショック及び心停止（患者番号 07-07-07）、肺炎、サイトメガロウイルス、肝炎及び腎感染（患者番号 08-02-01）、並びに気管支肺炎（患者番号 11-03-02）であった。いずれもビガバトリン投与との因果関係が否定された。なお、これらのうち、2 名（患者番号 07-07-07 及び患者番号 08-02-01）の死亡は、ビガバトリンの投与中止後（それぞれ、投与中止 7 か月後及び 2 か月後）に認められた。

2.1.2.2 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）中の死亡例の要約を表 30 に示す。

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）。

表 30 - 1997 年 3 月 16 日から 2007 年 6 月 30 日までの期間における死亡の一覧－US-nonIS 併合安全性解析対象集団

試験コード	患者番号 年齢[a]/性別/人種	報告された死因[b]	因果関係[c]	他の有害事象
0098	11920014 不明/女/黒人	発作	なし	第 2 度熱傷、複雑部分発作、構語障害、神経過敏
0098	12040015 30/女/白人	肺炎、呼吸停止	なし	体温上昇、多汗症、不正子宮出血、術後感染、発熱、皮膚病変、嘔吐
0098	12110008 38/男/白人	大発作痙攣、突然死	なし	動静脈奇形、鼻出血、疲労、視野欠損
0098	12300010 46/男/白人	肺炎、肺がん、多臓器不全	なし	発熱、体重増加
0098	12340002 52/男/白人	心筋梗塞	なし	うつ病
0098	12370012 54/男/白人	がん	なし	不安、無力症、手根管症候群、ジスキネジー、呼吸困難、異常感、真菌感染、鼻咽頭炎、変形性脊椎炎
0098	13030106 不明/男/白人	心筋梗塞	なし	なし
0098	13040002 53/男/白人	心筋梗塞	なし	なし
0098	13040004 不明/男/白人	発作	なし	多発外傷
0242	15400001 59/男/白人	腺がん	なし	不安、固定姿勢保持困難、背部痛、認知衰退、咳嗽、複視、浮動性めまい、消化不良、嚥下障害、呼吸困難増悪、不眠症、悪心、浮腫、食道炎、咽頭炎、発疹、感覚障害、喘鳴、喘鳴音
0201	16210007 16/女/白人	多系統臓器不全を伴う肝壊死[d]	あり[e]	激越、胃腸炎、肝不全、倦怠感、鼻咽頭炎、ウイルス性気道感染、てんかん重積状態、上気道感染
4020	00340014 56/女/不明	報告なし	なし[f]	視野欠損
R003	0405010 58/男/白人	痙攣	なし	視野欠損
1A	461 0.6/女/黒人	肺炎	なし	カンジダ症、痙攣、てんかん重積状態、尿路感染

試験コード	患者番号 年齢[a]/性別/人種	報告された死因[b]	因果関係[c]	他の有害事象
1A	559 0.1/女/白人	肺血管腫症に続発した肺出血[d]	なし[g]	肺出血、嘔吐
1A	911 0.4/女/黒人	突然死	なし[h]	なし

0098 = Study VGPR0098 (M071754/3008); 0242 = Study 071754PR0242; 0201 = Study 071754PR0201; 4020 = Study M071754/4020; R003 = Study M071754/R003; 1A = Study 1-A; CSR = clinical study report.

a 試験登録時の年齢。試験によっては、一部の死亡の叙述は死亡の発現時点の年齢が報告されている。

b 灰色ハイライトの死亡は最終治験総括報告書で報告されているが、安全性データベースには含まれていない。

c 「definitely related」、「probable/probably related」、「possible/possibly related」及び「reasonably related」はビガバトリンとの因果関係ありとした。また、「unlikely」、「no relationship」、「not related」及び「not reasonably related」はビガバトリンとの因果関係なしとした。

d 最終治験総括報告書からのデータ。

e CRF では「definitely related」と判断されたが、SAE 報告用紙では「possibly related」と記載された。

f 4020 試験中間解析（2005 年 4 月 29 日付）からのデータ。

g 検視報告では、死因は肺血管腫症に続発した肺出血と記載されている。

h 有害事象症例報告書ではビガバトリンとの因果関係は「unknown」と記載されていたが、重篤な有害事象症例報告書では「unlikely」と記載されていたため、当該死亡はビガバトリンとの因果関係がないとして取り扱った。

Source: Appendix 2 Listing 1 (Disposition of Subjects), Listing 2 (Demographics and Baseline Characteristics), and Listing 4 (Adverse Events), and individual CSRs.

Source: Module 5.3.5.3-5 Table 15

2.1.2.3 健康被験者

OV-1033 試験において死亡は認められなかった。

2.1.3 その他の重篤な有害事象

2.1.3.1 点頭てんかん患者

2.1.3.1.1 日本人点頭てんかん患者

2.1.3.1.1.1 EFC12369 試験及び LTS12745 試験-W32

日本人併合安全性解析対象集団（W32）における SAE 及び因果関係が否定できない SAE を表 31 に示す。また、ケース 0～ケース 3 の要約を表 106 、表 107 、表 108 に示す。

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。

表 31 - SAE 及び因果関係が否定できない SAE－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					
MedDRA/J 器官別大分類	SAE			因果関係が否定できない SAE		
MedDRA/J 基本語	患者数	(%)	件数	患者数	(%)	件数
すべての事象	5	(21.7)	9	2	(8.7)	3
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(4.3)	1			
発熱	1	(4.3)	1			
神経系障害	1	(4.3)	1	1	(4.3)	1
てんかん重積状態	1	(4.3)	1	1	(4.3)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(8.7)	2	1	(4.3)	1
喘息	2	(8.7)	2	1	(4.3)	1
生殖系および乳房障害	1	(4.3)	1			
精索静脈瘤	1	(4.3)	1			
感染症および寄生虫症	2	(8.7)	3			
細気管支炎	1	(4.3)	1			
気管支炎	1	(4.3)	1			
肺炎	1	(4.3)	1			
臨床検査	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

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
SAE：重篤な有害事象
Source: CTD-W32 表 942104-4

EFC12369 試験

EFC12369 試験期間中に認められた SAE は、中等度の喘息（1 名 1 件）であった（表 32 、[Module 2.7.6 表 11）。当該事象は、ウイルス感染又は細菌感染によると思われる急性気管支炎に起因して出現したものと考えられ、治験薬との因果関係は否定された。

表 32 - SAE を発現した患者の一覧－安全性解析対象集団（EFC12369 試験）

被験者識別コード	性別 年齢（ヵ月） 人種 身長（cm） 体重（kg）	投与期間（日）	有害事象名 MedDRA 基本語（PT）	発現時期	発現日（投与開始後日数）	発現時投与量	重篤度	程度	処置	転帰	転帰日（発現日後経過日数）	因果関係※
109-05	男性 19 アジア人 83.4 10.9	18	喘息	用量調整期	[redacted] (12)	150mg/kg/日	重篤である	中等度	あり	回復	[redacted] (15)	1

※治験薬との因果関係：1. 関連がない、2. 関連があるかもしれない、3. おそらく関連がある、4. 明らかに関連がある
MedDRA/J version: 17.0
Source: Module 5.3.5.2-1 表 12. 3-1

LTS12745 試験-W32

LTS12745試験-W32の安全性解析対象集団に認められたSAEを発現した患者の一覧を表 33 に示す。

安全性解析対象集団において、SAE は 4 名 8 件に認められた（[Module 2.7.6 表 15]）。

重症度が高度の SAE は喘息及びてんかん重積状態で、同一患者に認められた。当該患者は、ビガバトリン投与開始後 2 日目に高度の喘息が発現した。dl-イソプレナリン塩酸塩持続吸入、ベンチュリーマスクによる酸素吸入と人工呼吸器管理の継続にて酸素化は概ね改善されてきたが､依然として喘鳴、呼吸苦所見は著明なため、ビガバトリン投与開始後 3 日目に治験を中止した。しかし、ビガバトリン投与中止後 3 日目に高度のてんかん重積状態が認められた。

表 33 - SAE を発現した患者の一覧－安全性解析対象集団（LTS12745 試験-W32）

被験者識別コード	性別 年齢（ヵ月） 人種 身長（cm） 体重（kg）	投与期間（日）	有害事象名 MedDRA 基本語（PT）	発現時期	発現日（投与開始後日数）	発現時投与量	重篤度	程度	処置	転帰	転帰日（発現日後経過日数）	因果関係※
108-02	男性 7 アジア人 69.8 8.3	265	発熱	維持投与期(≦8)	[redacted]（47）	150mg/kg/日	重篤である	軽度	なし		[redacted]（5）	1
			核磁気共鳴画像異常	維持投与期(8＜≦16)	[redacted]（81）	150mg/kg/日	重篤である	軽度	あり		[redacted]	4
			細気管支炎	維持投与期(16＜≦24)	[redacted]（160）	125mg/kg/日	重篤である	中等度	あり	回復	[redacted]（43）	1
			肺炎	維持投与期(24＜≦32)	[redacted]（201）	125mg/kg/日	重篤である	中等度	あり	回復	[redacted]（65）	1
203-01	女性 56 アジア人 111.4 17.2	262	気管支炎	維持投与期(16＜≦24)	[redacted]（159）	125mg/kg/日	重篤である	中等度	あり	回復	[redacted]（28）	1
204-01	女性 52 アジア人 104.0 15.4	3	喘息	用量調整期	[redacted]（2）	50mg/kg/日	重篤である	高度	あり		[redacted]（14）	2
			てんかん重積状態	後観察期	[redacted]（5）	0mg/kg/日	重篤である	高度	あり		[redacted]（25）	2
206-02	男性 59 アジア人 111.8 19.7	236	精索静脈瘤	維持投与期(8＜≦16)	[redacted]（73）	85mg/kg/日	重篤である	中等度	あり	回復	[redacted]（164）	1

※治験薬との因果関係：1. 関連がない、2. 関連があるかもしれない、3. おそらく関連がある、4. 明らかに関連がある
MedDRA/J version: 17.0
Source: Module 5.3.5.2-2 表 12. 3-1

2.1.3.1.1.2 EFC12369 試験及び LTS12745 試験-W56

日本人併合安全性解析対象集団（W56）における SAE 及び因果関係が否定できない SAE を表 34 に示す。また、ケース 0～ケース 3 の要約を表 109 、表 110 、表 111 に示す。

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。

表 34 - SAE 及び因果関係が否定できない SAE－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					
MedDRA/J 器官別大分類	SAE			因果関係が否定できない SAE		
MedDRA/J 基本語	患者数	(%)	件数	患者数	(%)	件数
すべての事象	6	(26.1)	12	3	(13.0)	4
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(8.7)	2			
発熱	2	(8.7)	2			
神経系障害	2	(8.7)	2	2	(8.7)	2
脳症	1	(4.3)	1	1	(4.3)	1
てんかん重積状態	1	(4.3)	1	1	(4.3)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(8.7)	2	1	(4.3)	1
喘息	2	(8.7)	2	1	(4.3)	1
生殖系および乳房障害	1	(4.3)	1			
精索静脈瘤	1	(4.3)	1			
感染症および寄生虫症	2	(8.7)	4			
気管支炎	2	(8.7)	2			
細気管支炎	1	(4.3)	1			
肺炎	1	(4.3)	1			
臨床検査	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

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
SAE：重篤な有害事象
Source: CTD-W56 表 942104-4

LTS12745 試験-W56

LTS12745試験-W56の安全性解析対象集団に認められたSAEを発現した患者の一覧を表 35 に示す。

安全性解析対象集団において、SAE は 5 名 11 件に認められた（[Module 2.7.6 表 18]）。

重症度が高度の SAE は、喘息及びてんかん重積状態（同一患者）並びに脳症（1 名）であった。

喘息及びてんかん重積状態（同一患者）は維持投与期 32 週間までに認められた（前項に記載）。

脳症が認められた患者は、ビガバトリン投与開始後 369 日目に、血圧 97/55 mmHg、脈拍 113 回/分、呼吸 22 回/分、体温 38.8°C、SpO_2 94～95%、血糖デキスターにて 77 mg/dL、並びに意識障害（Japan Coma

Scale 100）が認められたため、採血、採尿、髄液検査、血液培養、後鼻腔培養、咽頭培養、頭部コンピュータ断層撮影法、ビデオ脳波、胸部レントゲンを施行した。意識障害に関しては髄液検査にて髄液細胞数が増多しており、急性脳症の疑いと判断された。また、脳波上の非痙攣性てんかん重積状態も認められた。ビガバトリン投与開始後 370 日目では、解熱傾向であるが、意識レベルに変化はなく、脳波は高振幅徐波が持続していた。ビガバトリン投与開始後 373 日目の MRI 検査により視床の異常信号が疑われ、ビガバトリン投与量を 75 mg/kg/日に減量し、翌日（ビガバトリン投与開始後 374 日目）には、脳血流シンチで視床と線条体の血流増加と大脳皮質の血流低下を認めたためビガバトリンの投与を中止した。ビガバトリン投与中止後から意識障害は改善したが、発作が頻発し、脳波からてんかん重積状態と診断された。ビガバトリン投与開始後 385 日目に実施した MRI 検査では、前回みられた視床下部の異常信号は消失していた。

表 35 - SAE を発現した患者の一覧－安全性解析対象集団（LTS12745 試験-W56）

被験者識別コード	性別 年齢（ヵ月） 人種 身長（cm） 体重（kg）	投与期間（日）	有害事象名 MedDRA 基本語（PT）	発現時期	発現日（投与開始後日数）	発現時投与量	重篤度	程度	処置	転帰	転帰日（発現日後経過日数）	因果関係※
108-02	男性 7 アジア人 69.8 8.3	427	発熱	維持投与期(≦8)	[redacted]（47）	150mg/kg/日	重篤である	軽度	なし		[redacted]（5）	1
			核磁気共鳴画像異常	維持投与期(8＜≦16)	[redacted]（81）	150mg/kg/日	重篤である	軽度	あり		[redacted]	4
			細気管支炎	維持投与期(16＜≦24)	[redacted]（160）	125mg/kg/日	重篤である	中等度	あり	回復	[redacted]（43）	1
			肺炎	維持投与期(24＜≦32)	[redacted]（201）	125mg/kg/日	重篤である	中等度	あり	回復	[redacted]（65）	1
			気管支炎	維持投与期(48＜≦56)	[redacted]（398）	125mg/kg/日	重篤である	中等度	あり	回復	[redacted]（14）	1
203-01	女性 56 アジア人 111.4 17.2	443	気管支炎	維持投与期(16＜≦24)	[redacted]（159）	125mg/kg/日	重篤である	中等度	あり	回復	[redacted]（28）	1
			発熱	維持投与期(56＜)	[redacted]（424）	100mg/kg/日	重篤である	中等度	あり	回復	[redacted]（5）	1
204-01	女性 52 アジア人 104.0 15.4	3	喘息	用量調整期	[redacted]（2）	50mg/kg/日	重篤である	高度	あり		[redacted]（14）	2
			てんかん重積状態	後観察期	[redacted]（5）	0mg/kg/日	重篤である	高度	あり		[redacted]（25）	2
206-02	男性 59 アジア人 111.8 19.7	285	精索静脈瘤	維持投与期(8＜≦16)	[redacted]（73）	85mg/kg/日	重篤である	中等度	あり	回復	[redacted]（164）	1
208-01	男性 29 アジア人 78.0 9.0	374	脳症	維持投与期(48＜≦56)	[redacted]（367）	145mg/kg/日	重篤である	高度	あり		[redacted]（45）	3

※治験薬との因果関係：1. 関連がない、2. 関連があるかもしれない、3. おそらく関連がある、4. 明らかに関連がある
MedDRA/J version: 17.0
Source: Module 5.3.5.2-3 表 12. 3-1

2.1.3.1.2 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 SAE の発現割合は 22.83%（79/346 名）であった（表 36）。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。

感染性の SAE（肺炎、ウイルス感染等）は当該年齢群では一般的であり、ビガバトリン投与と関連するとは考え難い。6 名の患者は、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、併合安全性データベースに含まれている以下の SAE（各 1 名に発現）を有していた：激越（W019 試験の患者番号 3）、胃食道逆流性疾患（1A 試験の患者番号 103）、胃腸炎（1A 試験の患者番号 109）、痙攣（1A 試験の患者番号 280）、嘔吐（1A 試験の患者番号 303）、並びに点頭てんかん（1A 試験の患者番号 406）。

1A 試験の患者番号 268 には、治験薬投与中に第二度房室ブロックが発現した。治験責任医師は、初期のフォローアップ検査で当該事象と治験薬との関連性を「Possibly」と評価していたが、心エコー図により両心室及び右心室の中隔表面に複数の腫瘍が認められ、最終的な評価では「治験薬投与とはおそらく関連がなく、おそらく横紋筋腫と関連している」と判断された。

表 36 - 重症度別の SAE－US-IS 併合安全性解析対象集団

器官別大分類			Subjects with Event	Severity[b]			
基本語	Treatment	N	n (%) [a]	Mild	Moderate	Severe	Missing
Any System Organ Class Any Event	Vigabatrin	346	79(22.83%)	0(0.00%)	2(0.58%)	1(0.29%)	76(21.97%)
感染症および寄生虫症							
Any Event	Vigabatrin	346	35(10.12%)	0(0.00%)	2(0.58%)	0(0.00%)	33(9.54%)
肺炎	Vigabatrin	346	11(3.18%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	11(3.18%)
ウイルス感染	Vigabatrin	346	4(1.16%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	4(1.16%)
気管支炎	Vigabatrin	346	3(0.87%)	0(0.00%)	1(0.29%)	0(0.00%)	2(0.58%)
感染	Vigabatrin	346	3(0.87%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	3(0.87%)
大葉性肺炎	Vigabatrin	346	3(0.87%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	3(0.87%)
尿路感染	Vigabatrin	346	3(0.87%)	0(0.00%)	1(0.29%)	0(0.00%)	2(0.58%)
胃腸炎	Vigabatrin	346	2(0.58%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	2(0.58%)
ウイルス性肺炎	Vigabatrin	346	2(0.58%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	2(0.58%)
ＲＳウイルス感染	Vigabatrin	346	2(0.58%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	2(0.58%)
菌血症	Vigabatrin	346	1(0.29%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.29%)
細気管支炎	Vigabatrin	346	1(0.29%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.29%)
耳感染	Vigabatrin	346	1(0.29%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.29%)
ウイルス性胃腸炎	Vigabatrin	346	1(0.29%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.29%)
下気道感染	Vigabatrin	346	1(0.29%)	0(0.00%)	1(0.29%)	0(0.00%)	0(0.00%)
髄膜炎	Vigabatrin	346	1(0.29%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.29%)

器官別大分類			Subjects with Event	Severity[b]			
基本語	Treatment	N	n (%) [a]	Mild	Moderate	Severe	Missing
中耳炎	Vigabatrin	346	1(0.29%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.29%)
慢性中耳炎	Vigabatrin	346	1(0.29%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.29%)
肺炎球菌性菌血症	Vigabatrin	346	1(0.29%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.29%)
ＲＳウイルス肺炎	Vigabatrin	346	1(0.29%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.29%)
術後感染	Vigabatrin	346	1(0.29%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.29%)
敗血症	Vigabatrin	346	1(0.29%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.29%)
気管炎	Vigabatrin	346	1(0.29%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.29%)
シュードモナス性尿路感染	Vigabatrin	346	1(0.29%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.29%)
ウイルス性上気道感染	Vigabatrin	346	1(0.29%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.29%)
神経系障害							
Any Event	Vigabatrin	346	22(6.36%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	22(6.36%)
てんかん重積状態	Vigabatrin	346	11(3.18%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	11(3.18%)
痙攣	Vigabatrin	346	5(1.45%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	5(1.45%)
点頭てんかん	Vigabatrin	346	3(0.87%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	3(0.87%)
熱性痙攣	Vigabatrin	346	2(0.58%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	2(0.58%)
水頭症	Vigabatrin	346	2(0.58%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	2(0.58%)
部分発作	Vigabatrin	346	2(0.58%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	2(0.58%)
昏睡	Vigabatrin	346	1(0.29%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.29%)
意識レベルの低下	Vigabatrin	346	1(0.29%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.29%)
大発作痙攣	Vigabatrin	346	1(0.29%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.29%)

器官別大分類			Subjects with Event	Severity[b]			
基本語	Treatment	N	n (%) [a]	Mild	Moderate	Severe	Missing
頭蓋内圧上昇	Vigabatrin	346	1(0.29%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.29%)
嗜眠	Vigabatrin	346	1(0.29%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.29%)
神経系障害	Vigabatrin	346	1(0.29%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.29%)
二次性全般化を伴う部分発作	Vigabatrin	346	1(0.29%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.29%)
単純部分発作	Vigabatrin	346	1(0.29%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.29%)
硬膜下ヒグローマ	Vigabatrin	346	1(0.29%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.29%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害							
Any Event	Vigabatrin	346	18(5.20%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	18(5.20%)
気管支痙攣	Vigabatrin	346	4(1.16%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	4(1.16%)
呼吸停止	Vigabatrin	346	3(0.87%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	3(0.87%)
嚥下性肺炎	Vigabatrin	346	2(0.58%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	2(0.58%)
呼吸窮迫	Vigabatrin	346	2(0.58%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	2(0.58%)
無呼吸	Vigabatrin	346	1(0.29%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.29%)
無呼吸発作	Vigabatrin	346	1(0.29%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.29%)
吸引	Vigabatrin	346	1(0.29%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.29%)
喉頭狭窄	Vigabatrin	346	1(0.29%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.29%)
肺出血	Vigabatrin	346	1(0.29%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.29%)
呼吸障害	Vigabatrin	346	1(0.29%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.29%)
呼吸不全	Vigabatrin	346	1(0.29%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.29%)
睡眠時無呼吸症候群	Vigabatrin	346	1(0.29%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.29%)

器官別大分類			Subjects with Event	Severity[b]			
基本語	Treatment	N	n (%) [a]	Mild	Moderate	Severe	Missing
喘鳴音	Vigabatrin	346	1(0.29%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.29%)
全身障害および投与局所様態							
Any Event	Vigabatrin	346	13(3.76%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	13(3.76%)
発熱	Vigabatrin	346	6(1.73%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	6(1.73%)
死亡	Vigabatrin	346	3(0.87%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	3(0.87%)
嚢胞	Vigabatrin	346	2(0.58%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	2(0.58%)
評価不能の事象	Vigabatrin	346	2(0.58%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	2(0.58%)
注入部位腫脹	Vigabatrin	346	1(0.29%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.29%)
胃腸障害							
Any Event	Vigabatrin	346	10(2.89%)	0(0.00%)	1(0.29%)	0(0.00%)	9(2.60%)
胃食道逆流性疾患	Vigabatrin	346	4(1.16%)	0(0.00%)	1(0.29%)	0(0.00%)	3(0.87%)
嘔吐	Vigabatrin	346	3(0.87%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	3(0.87%)
腹部不快感	Vigabatrin	346	1(0.29%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.29%)
便秘	Vigabatrin	346	1(0.29%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.29%)
糞腫	Vigabatrin	346	1(0.29%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.29%)
胃腸障害	Vigabatrin	346	1(0.29%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.29%)
麻痺性イレウス	Vigabatrin	346	1(0.29%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.29%)
傷害、中毒および処置合併症							
Any Event	Vigabatrin	346	7(2.02%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	7(2.02%)
栄養補給管合併症	Vigabatrin	346	1(0.29%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.29%)

器官別大分類			Subjects with Event	Severity[b]			
基本語	Treatment	N	n (%) [a]	Mild	Moderate	Severe	Missing
大腿骨頚部骨折	Vigabatrin	346	1(0.29%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.29%)
関節脱臼	Vigabatrin	346	1(0.29%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.29%)
溺水	Vigabatrin	346	1(0.29%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.29%)
シャント閉塞	Vigabatrin	346	1(0.29%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.29%)
熱傷	Vigabatrin	346	1(0.29%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.29%)
脳室腹腔シャント機能不全	Vigabatrin	346	1(0.29%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.29%)
代謝および栄養障害							
Any Event	Vigabatrin	346	6(1.73%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	6(1.73%)
脱水	Vigabatrin	346	3(0.87%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	3(0.87%)
拒食	Vigabatrin	346	1(0.29%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.29%)
栄養補給障害	Vigabatrin	346	1(0.29%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.29%)
代謝障害	Vigabatrin	346	1(0.29%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.29%)
外科および内科処置							
Any Event	Vigabatrin	346	5(1.45%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	5(1.45%)
入院	Vigabatrin	346	2(0.58%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	2(0.58%)
薬物送達装置埋込み	Vigabatrin	346	1(0.29%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.29%)
胃底部造瘻術	Vigabatrin	346	1(0.29%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.29%)
外科手術	Vigabatrin	346	1(0.29%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.29%)
心臓障害							
Any Event	Vigabatrin	346	3(0.87%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.29%)	2(0.58%)

器官別大分類			Subjects with Event	Severity[b]			
基本語	Treatment	N	n (%) [a]	Mild	Moderate	Severe	Missing
第二度房室ブロック	Vigabatrin	346	1(0.29%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.29%)
心停止	Vigabatrin	346	1(0.29%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.29%)	0(0.00%)
心肺停止	Vigabatrin	346	1(0.29%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.29%)
先天性、家族性および遺伝性障害							
Any Event	Vigabatrin	346	2(0.58%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	2(0.58%)
口蓋裂	Vigabatrin	346	1(0.29%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.29%)
結節性硬化症	Vigabatrin	346	1(0.29%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.29%)
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）							
Any Event	Vigabatrin	346	2(0.58%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	2(0.58%)
血管肉腫	Vigabatrin	346	1(0.29%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.29%)
神経芽腫	Vigabatrin	346	1(0.29%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.29%)
耳および迷路障害							
Any Event	Vigabatrin	346	1(0.29%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.29%)
耳の障害	Vigabatrin	346	1(0.29%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.29%)
内分泌障害							
Any Event	Vigabatrin	346	1(0.29%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.29%)
尿崩症	Vigabatrin	346	1(0.29%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.29%)
眼障害							
Any Event	Vigabatrin	346	1(0.29%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.29%)
眼の障害	Vigabatrin	346	1(0.29%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.29%)

器官別大分類			Subjects with Event	Severity[b]			
基本語	Treatment	N	n (%) [a]	Mild	Moderate	Severe	Missing
臨床検査							
Any Event	Vigabatrin	346	1(0.29%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.29%)
血中アルブミン減少	Vigabatrin	346	1(0.29%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.29%)
精神障害							
Any Event	Vigabatrin	346	1(0.29%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.29%)
激越	Vigabatrin	346	1(0.29%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.29%)
腎および尿路障害							
Any Event	Vigabatrin	346	1(0.29%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.29%)
巣状性糸球体腎炎	Vigabatrin	346	1(0.29%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.29%)
蛋白尿	Vigabatrin	346	1(0.29%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.29%)
皮膚および皮下組織障害							
Any Event	Vigabatrin	346	1(0.29%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.29%)
瘢痕	Vigabatrin	346	1(0.29%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.29%)
血管障害							
Any Event	Vigabatrin	346	1(0.29%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.29%)
梗塞	Vigabatrin	346	1(0.29%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.29%)

Includes studies W019, FR03, 1A, 3325, 300, 314, 332, 345A, WIT01.

a Percentages are with respect to N, the total number of subjects.

b The severity shown is the greatest severity reported per event for a particular subject - Mild < Moderate < Severe.

事象名は MedDRA version 8.0 を MedDRA/J version 8.0 に読み替えた。

Source: Module 5.3.5.3-3 Appendix 4 Table 4.1.5.1

2.1.3.2　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（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。

本項では、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）並びに 0098 試験及び 4021 試験（合計 151 名）について記載する。

2.1.3.2.1　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）

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）における SAE を表 112 に、3 名以上に発現した因果関係が否定できない SAE を表 113 示す。

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。

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、因果関係が否定できない SAE は 24.17%（314/1299 名）に認められた。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。

2.1.3.2.2　0098 試験及び 4021 試験の併合安全性解析対象集団（151 名）

0098 試験及び 4021 試験（合計 151 名）における発現割合 2%以上の SAE を表 114 に示す。

0098 試験及び 4021 試験（合計 151 名）において、最も発現頻度が高い 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。

2.1.3.3　健康被験者

OV-1033 試験において、SAE は認められなかった。

2.1.4　その他の重要な有害事象

2.1.4.1　特に注目すべき有害事象（AESI）

2.1.4.1.1　点頭てんかん患者

2.1.4.1.1.1　日本人点頭てんかん患者

####### 2.1.4.1.1.1.1 EFC12369 試験及び LTS12745 試験-W32

特に注目すべき有害事象（AESI）を、ALT 増加、症状を伴う過量投与、視野欠損、視力障害及び脳 MRI 異常に該当する事象と定義した（1.1.4.1項）。

日本人併合安全性解析対象集団（W32）における AESI 及び因果関係が否定できない AESI を表 37 示す。

日本人併合安全性解析対象集団（W32）において、AESI は 13.0%（3/23 名、3 件）に認められた。発現した肝機能異常、核磁気共鳴画像異常及び肝酵素上昇（いずれも PT）のうち、核磁気共鳴画像異常は因果関係が否定できないと判断された。

なお、日本人併合安全性解析対象集団（W32）のケース 0～ケース 3（ケース 2 を除く）におけるすべての AESI 及び因果関係が否定できない AESI を表 115 、表 116 に示す。ケース 2 では AESI は認められなかった。

表 37 - AESI 及び因果関係が否定できない AESIー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					
MedDRA/J 器官別大分類	AESI			因果関係が否定できない AESI		
MedDRA/J 基本語	患者数	(%)	件数	患者数	(%)	件数
すべての事象	3	(13.0)	3	1	(4.3)	1
肝胆道系障害	1	(4.3)	1			
肝機能異常	1	(4.3)	1			
臨床検査	2	(8.7)	2	1	(4.3)	1
核磁気共鳴画像異常	1	(4.3)	1	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
AESI：ALT 増加、症状を伴う過量投与、視野欠損、視力障害及び脳 MRI 異常に該当する事象
Source: CTD-W32 表 942107-4

EFC12369 試験

EFC12369 試験において、AESI は認められなかった。

LTS12745 試験-W32

LTS12745 試験-W32 までに、AESI は 3 名 3 件に認められた（108-02［ケース 1］：核磁気共鳴画像異常、204-01［ケース 3］：肝酵素上昇、207-01［ケース 3］：肝機能異常）。なお、患者番号 108-02 は核磁気共鳴画像異常が AESI に該当するが、本事象は SAE でもあるため、その詳細を2.1.3.1.1.1項に示す。

- 204-01
  本試験で初めてビガバトリンを投与された患者であった。治験薬投与開始 56 日目（治験薬投

与終了 54 日目）に肝酵素上昇が認められたが、治験責任医師は、治験中止から時間が経過していること、そして、服用中の他の薬剤を減量することにより症状が改善したと判断していることから、肝酵素上昇と治験薬との因果関係を否定した。

- 207-01
  本試験で初めてビガバトリンを投与された患者であった。治験薬投与開始 78 日目（治験薬投与終了 26 日目）に肝機能異常が認められたが、治験責任医師は、ACTH による副作用と判断し、肝機能異常と治験薬との因果関係を否定した。

2.1.4.1.1.2 EFC12369 試験及び LTS12745 試験-W56

日本人併合安全性解析対象集団（W56）における AESI 及び因果関係が否定できない AESI を表 38 に示す。

日本人併合安全性解析対象集団（W56）において、AESI は 17.4%（4/23 名、4 件）に認められた。発現した脳症、肝機能異常、核磁気共鳴画像異常及び肝酵素上昇（いずれも PT）のうち、脳症及び核磁気共鳴画像異常は因果関係が否定できないと判断された。

なお、日本人併合安全性解析対象集団（W56）のケース 0～ケース 3（ケース 2 を除く）におけるすべての AESI 及び因果関係が否定できない AESI を表 117 、表 118 に示す。ケース 2 では AESI は認められなかった。

表 38 - AESI 及び因果関係が否定できない AESI－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					
MedDRA/J 器官別大分類	AESI			因果関係が否定できない AESI		
MedDRA/J 基本語	患者数	(%)	件数	患者数	(%)	件数
すべての事象	4	(17.4)	4	2	(8.7)	2
神経系障害	1	(4.3)	1	1	(4.3)	1
脳症	1	(4.3)	1	1	(4.3)	1
肝胆道系障害	1	(4.3)	1			
肝機能異常	1	(4.3)	1			
臨床検査	2	(8.7)	2	1	(4.3)	1
核磁気共鳴画像異常	1	(4.3)	1	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
AESI：ALT 増加、症状を伴う過量投与、視野欠損、視力障害及び脳 MRI 異常に該当する事象
Source: CTD-W56 表 942107-4

LTS12745 試験-W56

LTS12745 試験-W56 までに、AESI は 4 名 4 件に認められた（108-02［ケース 1］：核磁気共鳴画像異常、204-01［ケース 3］：肝酵素上昇、207-01［ケース 3］：肝機能異常、208-01［ケース 3］：脳症）。維持投与期 32 週間より後に認められた AESI は脳症であったが、当該事象は SAE でもあるため、その詳細を2.1.3.1.1.2項に示す。

2.1.4.1.1.2 外国人点頭てんかん患者

複雑部分発作（CPS）治療においてビガバトリン投与との関連性が認められている AESI は、両側性の求心性辺縁視野狭窄である。米国の点頭てんかん患者に対する integrated summary of safety（ISS）に含めた試験（1A 試験を除く）は、ビガバトリン投与に関連する有害事象として視野狭窄が認識される前に実施されたため、視野欠損について特別な評価は行われていない。一部の比較対照試験の一部の患者に対して眼科的検査が行われたが、年齢等の問題で信頼性のある視野検査を実施することが困難であったため、視野検査が含まれておらず、電気生理学的評価もなされていない。

視野欠損の特異的指標ではないが、併合安全性解析対象集団における眼に関する TEAE（感染を除く）の発現割合を、ビガバトリン投与との因果関係の有無別に表 39 に要約した。SOC で眼障害に分類された TEAE（PT）の発現率は 11.56%（40/346 名）であった。発現割合が 2%以上の眼に関連する TEAE（PT）は、斜視（3.18%、11/346 名）、結膜炎（2.31%、8/346 名）、及び眼の障害（2.02%、7/346 名）であった。

ビガバトリン投与との因果関係が否定できない眼に関連する TEAE として、SOC で眼障害に分類された TEAE は 2.89%（10/346 名）並びに SOC の神経系障害に分類された眼振（PT）は 0.29%（1/346 名）であった。

表 39 - 眼科に関する TEAE－US-IS 併合安全性解析対象集団

	Vigabatrin N=346	Relationship [b]	
Event	**Subjects with Event, n (%)[a]**	**Not Related**	**Related**
神経系障害			
眼振	1 (0.29)	0 (0.00)	1 (0.29)
眼障害			
Any event	40 (11.56)	30 (8.67)	10 (2.89)
斜視	11 (3.18)	9 (2.60)	2 (0.58)
結膜炎	8 (2.31)	8 (2.31)	0 (0.00)
眼の障害	7 (2.02)	7 (2.02)	0 (0.00)
乱視	6 (1.73)	6 (1.73)	0 (0.00)
遠視	6 (1.73)	4 (1.16)	2 (0.58)

Event	Vigabatrin N=346 Subjects with Event, n (%)[a]	Relationship [b] Not Related	Related
弱視	2 (0.58)	2 (0.58)	0 (0.00)
眼瞼炎	2 (0.58)	2 (0.58)	0 (0.00)
皮質盲	2 (0.58)	2 (0.58)	0 (0.00)
眼刺激	2 (0.58)	2 (0.58)	0 (0.00)
近視	2 (0.58)	2 (0.58)	0 (0.00)
視神経障害	2 (0.58)	0 (0.00)	2 (0.58)
黒内障	1 (0.29)	0 (0.00)	1 (0.29)
白内障	1 (0.29)	1 (0.29)	0 (0.00)
結膜出血	1 (0.29)	1 (0.29)	0 (0.00)
眼の炎症	1 (0.29)	0 (0.00)	1 (0.29)
眼瞼下垂	1 (0.29)	0 (0.00)	1 (0.29)
散瞳	1 (0.29)	1 (0.29)	0 (0.00)
視神経萎縮	1 (0.29)	1 (0.29)	0 (0.00)
網膜障害	1 (0.29)	1 (0.29)	0 (0.00)
視力低下	1 (0.29)	0 (0.00)	1 (0.29)

a Percentages are with respect to N, the total number of subjects.

b The relationship shown is the strongest relationship reported per event for a particular subject. Not Related includes Unrelated and Unlikely. Related includes Possibly, Probably, Certain, and Definite.

Source: Appendix 4 Table 4.1.3

事象名は MedDRA version 8.0 を MedDRA/J version 8.0 に読み替えた。

Source: Module 5.3.5.3-3 Table 17

2.1.4.2 有害事象による治験中止

2.1.4.2.1 点頭てんかん患者

2.1.4.2.1.1 日本人点頭てんかん患者

2.1.4.2.1.1.1 EFC12369 試験及び LTS12745 試験-W32

日本人併合安全性解析対象集団（W32）における治験中止に至った TEAE 及び因果関係が否定できない TEAE を表 40 に示す。

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、日本人併合安全性解析対象集団（W32）のケース 3 における治験中止に至った TEAE 及び因果関係が否定できない TEAE を表 119に示す。ケース 0 及び 1、並びにケース 2 では治験中止に至った TEAE は認められなかった。

表 40 - 治験中止に至った TEAE 及び因果関係が否定できない TEAE－日本人併合安全性解析対象集団（W32）

安全性解析対象患者数	全体					
	23					
MedDRA/J 器官別大分類	治験中止に至った TEAE			治験中止に至った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	1	(4.3)	1	1	(4.3)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(4.3)	1	1	(4.3)	1
喘息	1	(4.3)	1	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 942105-4

EFC12369 試験

EFC12369 試験において、治験中止に至った TEAE は認められなかった。

LTS12745 試験-W32

LTS12745 試験の維持投与期 32 週までに、治験中止に至った TEAE（喘息［PT］）は 1 名に認められた。当該事象は SAE として報告された。なお、詳細は、2.1.3.1.1.1項に示す。

2.1.4.2.1.1.2 EFC12369 試験及び LTS12745 試験-W56

日本人併合安全性解析対象集団（W56）における治験中止に至った TEAE 及び因果関係が否定できない TEAE を表 41 に示す。

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（脳症及び喘息）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。

なお、日本人併合安全性解析対象集団（W56）のケース 3 における治験中止に至った TEAE 及び因果関係が否定できない TEAE を表 120 に示す。ケース 0 及び 1、並びにケース 2 では治験中止に至った TEAE は認められなかった。

表 41 -治験中止に至ったTEAE及び因果関係が否定できないTEAE－日本人併合安全性解析対象集団（W56）

安全性解析対象患者数	全体					
	23					
MedDRA/J 器官別大分類	治験中止に至った TEAE			治験中止に至った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	2	(8.7)	2	2	(8.7)	2
神経系障害	1	(4.3)	1	1	(4.3)	1
脳症	1	(4.3)	1	1	(4.3)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(4.3)	1	1	(4.3)	1
喘息	1	(4.3)	1	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 942105-4

LTS12745 試験-W56

LTS12745 試験の維持投与期 56 週までに、治験中止に至った TEAE は喘息（1 名、ケース 3）及び脳症（1 名、ケース 3）であり、いずれも SAE として報告された。喘息は用量調整期に認められ、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）に認められた。なお、詳細は、それぞれ2.1.3.1.1.1項及び2.1.3.1.1.2項に示す。

2.1.4.2.1.2 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治験中止に至った TEAE の重症度別の要約及び治験中止に至った TEAE の一覧を[Module 5.3.5.3-3] Appendix 4 Table 4.1.6.1 及び Table 4.1.6.2 に示す。

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。

2.1.4.2.2 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治験中止に至った TEAE を表 121 に示す。

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。

2.1.4.2.3 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。

2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

日本人併合安全性解析対象集団（W32）において、精神障害（SOC）及び神経系障害（SOC）に分類される TEAE が比較的多く認められ、激越（PT）及び傾眠（PT）が多く認められた。これらの事象はこれまでに海外でも報告された既知の事象であった。また、日本人併合安全性解析対象集団（W32）では軽度のアラニンアミノトランスフェラーゼ減少（PT）が多く認められたが、外国人点頭てんかん患者では認められなかった。

日本人併合安全性解析対象集団（W56）では、日本人併合安全性解析対象集団（W32）と同様であった。

2.2 個別有害事象の文章による説明

EFC12369 試験における SAE の個別症例の詳述を[Module 2.7.6 の 2.17 項]及び総括報告書[Module 5.3.5.2-1 の 12.3.2 項]に示す。

LTS12745 試験における SAE の個別症例の詳述を[Module 2.7.6 の 2.18 項]及び総括報告書[Module 5.3.5.2-3 の 12.3.2 項]に示す。

3　臨床検査値の評価

3.1　日本人点頭てんかん患者

3.1.1　EFC12369 試験

EFC12369 試験の安全性解析対象集団において、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。その他の項目に異常変動は認められなかった（[Module 5.3.5.2-1 の 12.4 項]）。

3.1.2　LTS12745 試験-W32

LTS12745 試験-W32 の安全性解析対象集団において、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）に認められた。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（[Module 5.3.5.2-2 の 12.4 項]）。

3.1.3　LTS12745 試験-W56

LTS12745 試験-W56 の安全性解析対象集団において、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（[Module 5.3.5.2-3 の 12.4 項]）。

3.2　外国人点頭てんかん患者

W019 試験及び 3325 試験において 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（[Module 5.3.5.3-3] Appendix 4 Table 4.1.1）。

4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

4.1　血圧、脈拍数及び身体所見

4.1.1　日本人点頭てんかん患者

4.1.1.1　EFC12369 試験

EFC12369 試験において、血圧（収縮期・拡張期）、脈拍数、身長及び体重に関する異常変動は認められなかった（[Module 5.3.5.2-1 の 12.5.1 項]）。

4.1.1.2　LTS12745 試験-W32

脈拍数の異常変動として、用量調整期の中止時における脈拍数の増加が 1 名（ケース 3）に認められた。

血圧（収縮期・拡張期）、身長及び体重については、異常変動は認められなかった（[Module 5.3.5.2-2 の 12.5.1 項]）。

4.1.1.3　LTS12745 試験-W56

LTS12745 試験-W56 の安全性解析対象集団において、用量調整期の中止時における脈拍数の増加が 1 名（ケース 3）に認められた以外に、血圧（収縮期・拡張期）、身長及び体重の異常変動は認められなかった（[Module 5.3.5.2-3 の 12.5.1 項]）。

4.1.2　外国人点頭てんかん患者

理学的検査又は神経学的検査の結果から、ビガバトリン投与による明らかに有害な作用は報告されなかった（[Module 5.3.5.3-3 の 5.4.9 項]）。

4.2　心電図

4.2.1　点頭てんかん患者

4.2.1.1　EFC12369 試験

EFC12369 試験において、心電図の所見に異常変動は認められなかった。（[Module 5.3.5.2-1 の 12.5.4 項]）。

4.2.1.2　LTS12745 試験-W32

LTS12745 試験-W32 において、心電図の所見に異常変動は認められなかった（[Module 5.3.5.2-2 の 12.5.4 項]）。

4.2.1.3　LTS12745 試験-W56

LTS12745 試験-W56 の安全性解析対象集団において、心電図の所見の異常変動は、2 名に認められた（[Module 5.3.5.2-3 の 12.5.4 項]）。

1 名（ケース 1）には、維持投与期 56 週間の検査において異常所見（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。ただし、当該所見は、本集計における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。

他の 1 名（ケース 3）は、用量漸減期最終日の検査において異常所見（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。

4.2.1.4　外国人点頭てんかん患者

併合安全性データベースに含まれる試験では、ECG や QTc 間隔への影響について特に評価しなかった（[Module 5.3.5.3-1 の 2.5.5.8 項]）。

4.2.2　健康被験者

QT/QTc 評価試験（OV-1033 試験）に組み入れられた 60 名のうち、心電図パラメータの解析対象集団は 59 名であった。

本試験においてビガバトリンは臨床用量の 2 倍量に相当する 6 g までの用量において QT/QTc 延長作用を示さないことが確認された（[Module 2.7.2 の 2.8.1.1 項]）。

4.3　眼科検査

4.3.1　日本人点頭てんかん患者

EFC12369 試験及び LTS12745 試験では、眼科検査担当の治験医師又は視能訓練士が網膜電図（ERG）検査、対面検査、保護者（観察者）に対する問診、並びに、必要に応じてその他の眼科検査（眼底検査等）を実施した。各評価時期に、眼科検査担当の治験医師又は視能訓練士が個々の検査結果をもとに、対面検査では正常異常の有無を、ERG 検査では遅延の有無及び減衰の有無を判定した。眼科検査総合評価では、眼科検査担当の治験医師がいずれかの眼科検査で明らかな異常を認めた場合には「異常」、異常が疑われた場合には「異常の疑い」、異常が認められなかった場合には「正常」と判定した。眼科検査総合評価の異常変動は、ベースラインから各評価時点の変動を判定した。

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 5.3.5.2-1 の 12.5.2 項]、[Module 5.3.5.2-3 の 12.5.2 項]）。

各評価時点における眼科検査総合評価で、「異常」又は「異常の疑い」と判定された患者について以下に記載する。

- 101-01
  生後 6 か月の女児、出生前の神経皮膚症候群（結節性硬化症）を病因とする点頭てんかん患者で、EFC12369 試験に参加した。合併症である両側網膜過誤腫のため、スクリーニング期及び後観察期の眼底検査で「過誤腫」が認められたことから、眼科検査総合評価は「異常」と判定された。対面検査及び ERG 検査は、いずれの評価時期でも「正常」であった。

- 102-01
  生後 3 か月の女児、出生前の染色体・遺伝子異常（Aicardi 症候群）を病因とする点頭てんかん患者で、EFC12369 試験に参加した。Aicardi 症候群により、スクリーニング期及び後観察期の眼底検査で、右眼は小眼球を伴う高度な網脈絡異形成、並びに、左眼は斑状網脈絡膜萎縮が認められ、対面検査で追視が「不能」と判定されていたため、眼科検査総合評価は「異常」と判定された。後観察期の ERG 検査では「異常」と判断されているが、スクリーニング期からの変化はなかった。

- 108-02（ケース 1）
  生後 7 か月の男児、病因不明の点頭てんかん患者で、EFC12369 試験及び LTS12745 試験に参加した。スクリーニング期の対面検査で、瞬目反射（右及び左）及び嫌悪反射（右及び左）がいずれも「異常」、追視（右及び左）が「不能」であったことから、眼科検査総合評価は「異常」と判定された。以降、EFC12369 試験の維持投与期最終日、LTS12745 試験の維持投与期 8 週間、16 週間、24 週間及び 32 週間においても、対面検査で、瞬目反射（右及び左）及び嫌悪反射（右及び左）が「異常」、追視（右及び左）が「不能」のため、眼科検査総合評価は「異常」と判定された。なお、維持投与期 8 週間、32 週間の ERG 検査においては「正常」と判定された。
  維持投与期 40 週間、48 週間及び 56 週間においても、追視不良のため眼科検査総合評価は「異常」と判定されたが、維持投与期 56 週間の ERG 検査では「正常」と判定された.

- 207-01（ケース 3）
  生後 30 か月の女児、周生期障害（生後数時間での頭蓋内出血による）を病因とする点頭てんかん患者で、LTS12745 試験に参加した。スクリーニング期及び後観察期において、対面検査で、対光反射（右及び左）、瞬目反射（右及び左）及び嫌悪反射（右及び左）が「異常」、追視（右及び左）が「不能」であったことから、右視力は「盲」、右対光反射は「－」並びに皮質盲が疑われたため、眼科検査総合評価は「異常」と判定された。当該患者は、維持投与期移行後に治療法変更のため治験薬投与中止が決定され、後観察期の ERG 検査では「正常」と判定された。

- 108-01（ケース 1）
  生後 19 か月の女児、出生前の神経皮膚症候群（結節性硬化症）を病因とする点頭てんかん患者で、EFC12369 試験及び LTS12745 試験に参加した。LTS12745 試験の維持投与期 32 週間の ERG 検査で「異常の疑い」と判定されたため、眼科検査総合評価は「異常の疑い」と判定された。維持投与期 32 週間の ERG 検査では、左右ともフリッカーERG の振幅及び錐体反応の a 波振幅と b 波振幅の減衰の進行が認められたが、中央判定委員会では、維持投与期 8 週と 32 週の ERG は振幅と潜時の自動計測では差が出ているものの、波形は大きく変化していないこと、また、維持投与期 8 週と 32 週は雑音が多くなっていることから「判定不能」と評価された。なお、対面検査では、スクリーニング期、維持投与期 8 週間、16 週間、24 週間及び 32 週間に異常は認められなかった。
  治験薬投与開始後 296 日目に実施された規定外の ERG 検査では「正常」と判定され、維持投与期 40 週間の眼科検査総合評価も「正常」と判定された。維持投与期 56 週間の ERG 検査においては「正常」と判定され、眼科検査総合評価も「正常」と判定された。また、 維持投与期 40 週間、48 週間及び 56 週間の対面検査では異常は認められなかった。

- 206-01（ケース 2）
  生後 72 か月の男児、出生前の神経皮膚症候群（結節性硬化症）を病因とする点頭てんかん患者で、LTS12745 試験に参加した。維持投与期 8 週間、16 週間及び 24 週間の対面検査において、維持投与期 8 週間では嫌悪反射（左）が「異常」、維持投与期 16 週間及び 24 週間では対光反射（右及び左）がいずれも「異常」であったため、眼科検査総合評価は「異常の疑い」と判定された。維持投与期 32 週間の対面検査では、嫌悪反射（右及び左）は「異常なし」、対光反射（右）は「異常なし」、対光反射（左）は「判定困難」と判定され、眼科検査総合評価は「正常」と判定された。また、維持投与期 8 週間、32 週間の ERG 検査は「正常」と判定された。なお、当該患者は左先天性白内障の合併症を有しており、スクリーニング期の嫌悪反射及び対光反射は判定困難であった。
  維持投与期 40 週間、48 週間及び 56 週間の眼科検査総合評価は「正常」と判定された。

- 206-02（ケース 2）
  生後 59 か月の男児、出生前の神経皮膚症候群（結節性硬化症）を病因とする点頭てんかん患者で、LTS12745 試験に参加した。スクリーニング期の ERG 検査は正常範囲内であるものの、フラッシュ ERG の律動様小波及び b 波が治験開始前に比べ低下しているため、眼科検査総合評価では「異常の疑い」と判定された。維持投与期 8 週間及び 32 週間の ERG 検査では「正常」と判定されており、対面検査においてもスクリーニング期、維持投与期 8 週間、16 週間、24 週間及び 32 週間では異常は認められなかった。
  当該患者は、維持投与期 40 週間の後（ビガバトリン投与開始後 285 日目）に治療法の変更のため本治験を中止した。維持投与期 40 週間の眼科検査総合評価では正常と判断され、後観察期の眼科検査総合評価、ERG 検査及び対面検査で異常は認められなかった。

また、眼科検査総合評価では「正常」と判定されたが、ERG 検査の総合評価で「判定不能」とされた患者について以下に示す。

- 104-01（ケース 1）
  生後 24 か月の女児、出生前の神経皮膚症候群（結節性硬化症）を病因とする点頭てんかん患者で、EFC12369 試験及び LTS12745 試験に参加した。維持投与期 56 週間の ERG 検査において、桿体反応及びフラッシュ ERG にて潜時遅延及び振幅低下がみられたが、検査時の体動の影響及び検査終了時に縮瞳していたため ERG 検査の総合評価は「判定不能」とされた。ERG 検査の変動は測定時の影響によるもので、また、対面検査では異常は認められなかったことから，維持投与期 56 週間の眼科検査総合評価は「正常」と判定された.

4.3.2 日本人成人てんかん患者

本邦における薬剤抵抗性てんかん患者に対するビガバトリンの開発は、1997 年に海外安全性情報として視野狭窄の発現が報告されたことから、その後、開発中止が決定された。

ビガバトリンの副作用として視野狭窄が懸念されることから、本邦では、1997 年に実施中であったビガバトリンの製造承認までの継続投与を目的とした 401 試験において、19[redacted]年[redacted]月[redacted]日に 401 試験に参加している医療機関の長及び関係医師に対して、視野狭窄に関する副作用情報の提供並びに継続投与の再同意及び眼科検査の実施が要請された。また、401 試験において眼科検査の対象とはならなかった患者を含め、過去にビガバトリンの治験に参加し、ビガバトリンの服用経験のある患者に対しては、19[redacted]年から 19[redacted]年にかけて眼科検査を行う目的で 402 試験が実施された。

本項では、401 試験の視野異常に関する成績並びに 402 試験の成績を述べる。

4.3.2.1 401 試験

401 試験を用いた視野異常に関する成績を[Module 5.3.5.4-1]に示す。

眼科検査の実施が要請された 19[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点にビガバトリンの投与を継続していた患者 115 名のうち、実際に視野検査の実施が確認された患者 76 名の成績を用いて、ビガバトリン投与時の視野異常の発現頻度、視野異常と投与期間、投与量の関係等について検討した。

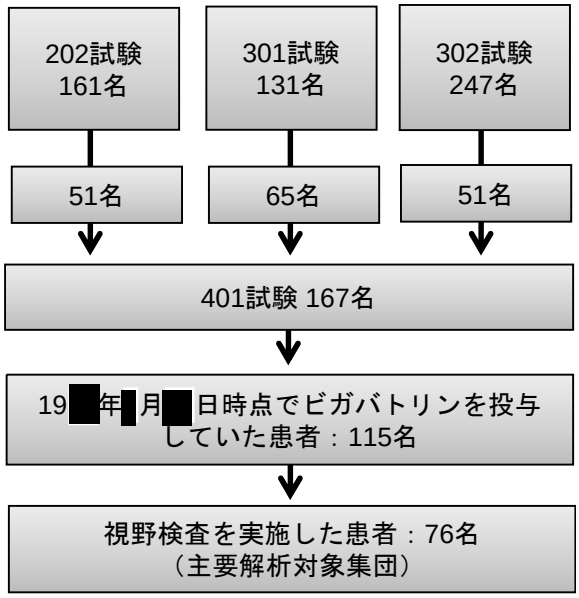
本検討では、TEAE として報告された眼科異常及び視野異常について、発現状況（発現患者数及び発現割合）を集計した。なお、報告された TEAE は社内医学専門家との相談のもと、眼障害（SOC）のみならず、臨床検査（SOC）からも眼科的異常や視野異常に関連するものを特定し、抽出した。TEAE として報告された眼科異常及び視野異常は MedDRA/J version 17.0 にてコーディングした。

4.3.2.1.1 症例構成

視野異常の検討のための主要解析対象集団は、401 試験に組み入れ後の 19[redacted]年[redacted]月[redacted]日に眼科検査の実施が要請された時点でビガバトリンの服用を継続しており、かつ視野検査の実施が確認された患者とした（図 1 ）。

なお、19[redacted]年[redacted]月以前で視野異常が報告された 1 名は、19[redacted]年[redacted]月[redacted]日に軽度の視野狭窄が確認され、19[redacted]年[redacted]月末に投与が終了されており、401 試験組み入れ開始時にはビガバトリンを服用してなかったため、本解析の主要解析対象集団には含めなかった。

図 1 -主要解析対象集団の構成（401 試験）



Source：Module 5.3.5.4-1 図 1

4.3.2.1.2 眼科異常

眼科異常に関連する TEAE の要約を表 42 に示す。

眼科異常に関連する TEAE は 44.7%（34/76 名）に認められた。2 名以上に認められた TEAE（PT）は、視野欠損（40.8%、31/76 名）及び視神経萎縮（2.6%、2/76 名）であった。

表 42 - 眼科異常に関連する TEAE の要約ー主要解析対象集団（401 試験）

System Organ Class **Preferred Term n(%)**	**Vigabatrin** **(N=76)**
Any class	34 (44.7%)
眼障害	34 (44.7%)
視野欠損	31 (40.8%)
視神経委縮	2 (2.6%)
白内障	1 (1.3%)
複視	1 (1.3%)

System Organ Class Preferred Term n(%)	Vigabatrin (N=76)
瞳孔反射障害	1 (1.3%)
屈折障害	1 (1.3%)
網膜変性	1 (1.3%)
霧視	1 (1.3%)
黄斑円孔	1 (1.3%)
加齢黄斑変性	1 (1.3%)
臨床検査	2 (2.6%)
色覚検査異常	1 (1.3%)
神経眼科学的検査異常	1 (1.3%)
瞳孔対光反射試験異常	1 (1.3%)

MedDRA/J version: 17.0
PGM=PRODOPS/M071754/401/CSR_01_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_oph_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_oph_i_t_i.rtf (14NOV2014 - 5:27)
Source：Module 5.3.5.4-1 表 5

4.3.2.1.3 視野異常

視野異常及び視野異常に関連する TEAE の要約を表 43 に示す。

視野異常及び視野異常に関連する TEAE は 40.8%（31/76 名）に認められた。当該 31 名の全員に視野欠損（PT）が報告された。

重症度が高度の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が、中等度の事象は 5 名に認められ、いずれも視野欠損（PT）であった。

表 43 -視野異常及び視野異常に関連する TEAE の要約ー主要解析対象集団（401 試験）

System Organ Class Preferred Term n(%)	Vigabatrin (N=76)
Any class	31 (40.8%)
眼障害	31 (40.8%)
視野欠損	31 (40.8%)
網膜変性	1 (1.3%)
加齢黄斑変性	1 (1.3%)

MedDRA/J version: 17.0
PGM=PRODOPS/M071754/401/CSR_01_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_vfd_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_vfd_i_t_i.rtf (14NOV2014 - 5:27)
Source：Module 5.3.5.4-1 表 6

4.3.2.1.4 視野異常の発現の部分集団解析

視野異常に関連する TEAE の部分集団解析の要約を表 44 に示す。

年齢、性別、てんかん診断、発作型、神経学的所見、合併症、精神遅滞、並びに精神遅滞以外の精神症状で層別し、視野異常の発現を検討した。年齢、性別、てんかん診断、発作型及び合併症については、患者数が少ないものの視野異常の発現に明らかな差はみられなかった。一方、視野検査においては、麻痺の存在や患者の検査内容の不理解及び検査中の集中力低下は視野異常を適切に検出するにあたり障害となる。この視野検査の障害となり得ると考えられる神経学的所見、精神遅滞、及び精神遅滞以外の精神症状が「有」の患者における視野異常の発現割合はそれぞれ 12.5%（1/8 名）、23.5%（4/17 名）、53.8%（7/13 名）であった。しかし、「無」の患者ではそれぞれ 44.1%（30/68 名）、45.8%（27/59 名）、38.1%（24/63 名）であり、視野異常の発現割合は同程度であった。

表 44 -視野異常の発現の部分集団解析の要約－主要解析対象集団（401 試験）

	n	視野異常
年齢 (年)[1]		
〜19 歳	16	7 (43.8%)
20〜29 歳	30	12 (40.0%)
30〜39 歳	14	4 (28.6%)
40〜49 歳	11	5 (45.5%)
50〜59 歳	5	3 (60.0%)
60 歳〜	0	0
性別		
男	36	17 (47.2%)
女	40	14 (35.0%)
てんかん診断 [2]		
局在関連性てんかん	71	28 (39.4%)
前頭葉	7	2 (28.6%)
側頭葉	53	25 (47.2%)
後頭葉	6	1 (16.7%)
頭頂葉	3	1 (33.3%)
その他	5	0
全般てんかん	5	3 (60.0%)
Lennox-Gastaut 症候群	2	1 (50.0%)
その他	3	2 (66.7%)
その他	0	0

	n	視野異常
発作型 [2]		
部分発作	71	28 (39.4%)
単純部分発作	28	9 (32.1%)
複雑部分発作	65	26 (40.0%)
二次性全般化を示す部分発作	31	13 (41.9%)
全般発作	5	3 (60.0%)
欠神発作	2	2 (100%)
ミオクロニー発作	0	0
間代発作	0	0
強直発作	3	2 (66.7%)
強直間代発作	2	1 (50.0%)
脱力発作	0	0
その他	1	0
分類不能	0	0
神経学的所見		
有	8	1 (12.5%)
無	68	30 (44.1%)
Missing	0	0
合併症		
有	6	2 (33.3%)
無	70	29 (41.4%)
精神遅滞 [3]		
有	17	4 (23.5%)
無	59	27 (45.8%)
精神遅滞以外の精神症状 [4]		
有	13	7 (53.8%)
無	63	24 (38.1%)

[1] 初回同意取得時

[2] てんかん診断および発作型は複数選択可

[3]202 試験においては「知能障害の有無」を読み替え

[4]202 試験においては「その他の精神障害の有無」を読み替え

PGM=PRODOPS/M071754/401/CSR_01_JPN/REPORT/PGM/ae_vfd_subg_i_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_vfd_subg_i_t_i.rtf (14NOV2014 - 5:28)

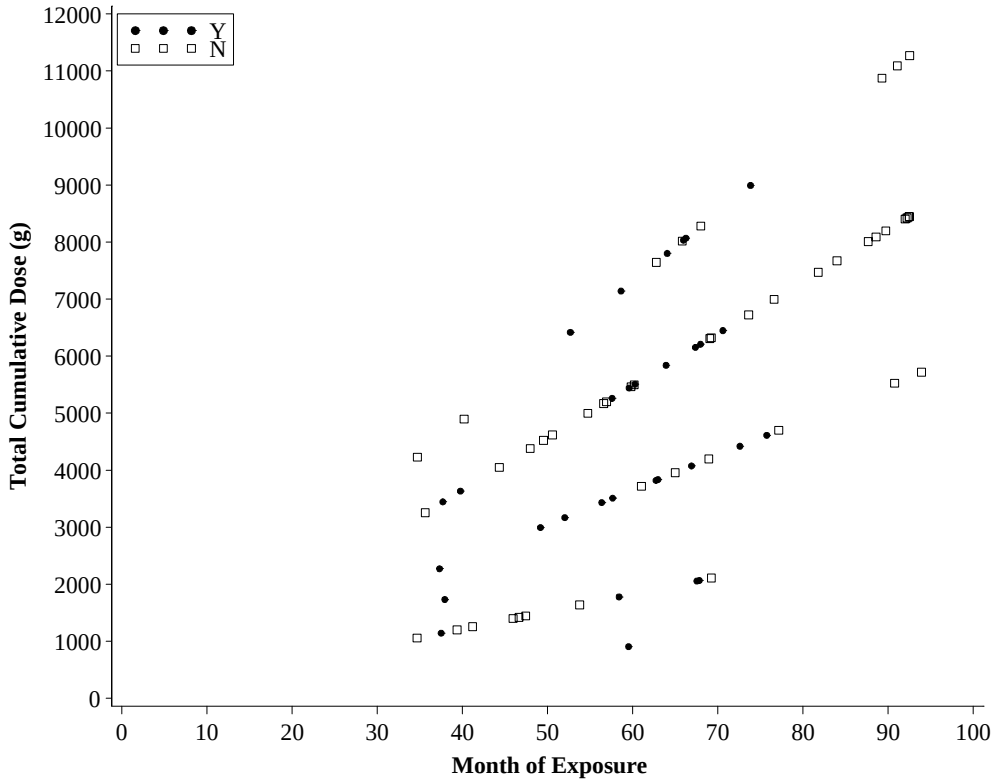
Source：Module 5.3.5.4-1 表 7

4.3.2.1.5 ビガバトリンの投与期間、累積投与量と視野異常の発現の関係の解析

ビガバトリン投与開始から投与終了までの期間（総投与期間）及び累積投与量（総累積投与量）と視野異常の発現の有無の関係を logistic 解析により検討したが、ビガバトリンの総投与期間及び総累積投与量と視野異常の発現に関係性を見出すことはできなかった。

総投与期間及び総累積投与量と視野異常の発現の関係の散布図を検討したが、総投与期間及び総累積投与量と視野異常の発現に関係性を見出すことはできなかった（図 2 ）。ビガバトリンによる視野異常は重度にならない限り自覚症状を伴わないことが多いため、実際の視野異常の発現時期の特定はできず、19[redacted]年[redacted]月[redacted]日以降に眼科検査を必須とした 401 試験では収集された情報から投与期間あるいは累積投与量が視野異常の発現に及ぼす影響を検討することは困難であると考えられた。

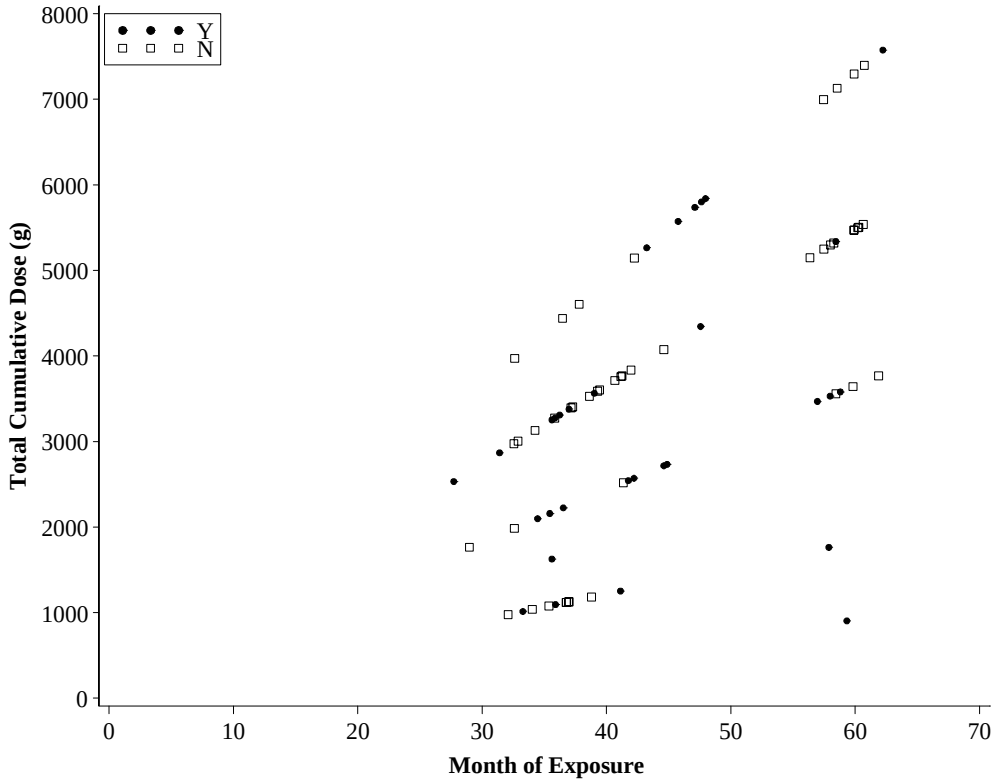
図 2 - ビガバトリン投与開始から投与終了までの期間（総投与期間）及び累積投与量（総累積投与量）と視野異常の発現の有無の関係－主要解析対象集団（401 試験）



投与期間(Month of Exposure)= 服薬終了日-投与開始日+1
累積投与量(Total Cumulative Dose)= 401 試験開始時の投与量×投与期間
Y:視野異常有, N:視野異常無
PGM=PRODOPS/M071754/401/CSR_01_JPN/REPORT/PGM/ae_vfd_ev_2_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_vfd_ev_2_i_g_i.rtf (05DEC2014 - 3:43)
Source：Module 5.3.5.4-1 図 2

さらに、19[redacted]年[redacted]月[redacted]日までのビガバトリン投与期間と累積投与量を用いた視野異常の発現の有無の関係性の検討を行ったが、同様に関係性を見出すことはできなかった（図 3 ）。

図 3 - 19[redacted]年[redacted]月[redacted]日までのビガバトリンの投与期間及び累積投与量と視野異常の発現の有無の関係－主要解析対象集団（401 試験）



投与期間(Month of Exposure)= 19[redacted]年[redacted]月[redacted]日-投与開始日+1
累積投与量(Total Cumulative Dose)= 401 試験開始時の投与量×投与期間
Y:視野異常有, N:視野異常無
PGM=PRODOPS/M071754/401/CSR_01_JPN/REPORT/PGM/ae_vfd_ev_i_g.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_vfd_ev_i_g_i.rtf (05DEC2014 - 3:43)
Source：Module 5.3.5.4-1 図 3

4.3.2.2　402 試験

402 試験の成績を[Module 5.3.5.4-2]に示す。

402 試験は、過去にビガバトリンの治験に参加した患者（401 試験において眼科検査の対象となった患者は除く）における視野狭窄の有無を調査した試験で、19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月に実施された。

ビガバトリンを投与された患者及びプラセボを投与された患者の視野狭窄発現頻度を算出した。また、性別、神経学的所見の有無、合併症の有無、脳外科手術の有無、精神遅滞の有無、精神遅滞以外

の精神症状の有無、年齢別、てんかん診断別、発作型別、現在使用の AED 別、過去の AED 別、ビガバトリン投与期間別、ビガバトリン投与量別等の視野狭窄発現頻度についても集計した。

4.3.2.2.1 症例構成

対象患者数を算出する際に、過去にビガバトリンの治験に参加した患者数を合計して 480 名としたが、その後、3 名については別の相の治験に再度参加していたために計算上重複していたことが判明したことから、最終的な対象患者数は 477 名となった。これらは既に眼科検査対象となった 131 名（19[redacted]年[redacted]月時点で投与継続中の 127 名及び既に投与を中止していた 4 名）を除いた数である。

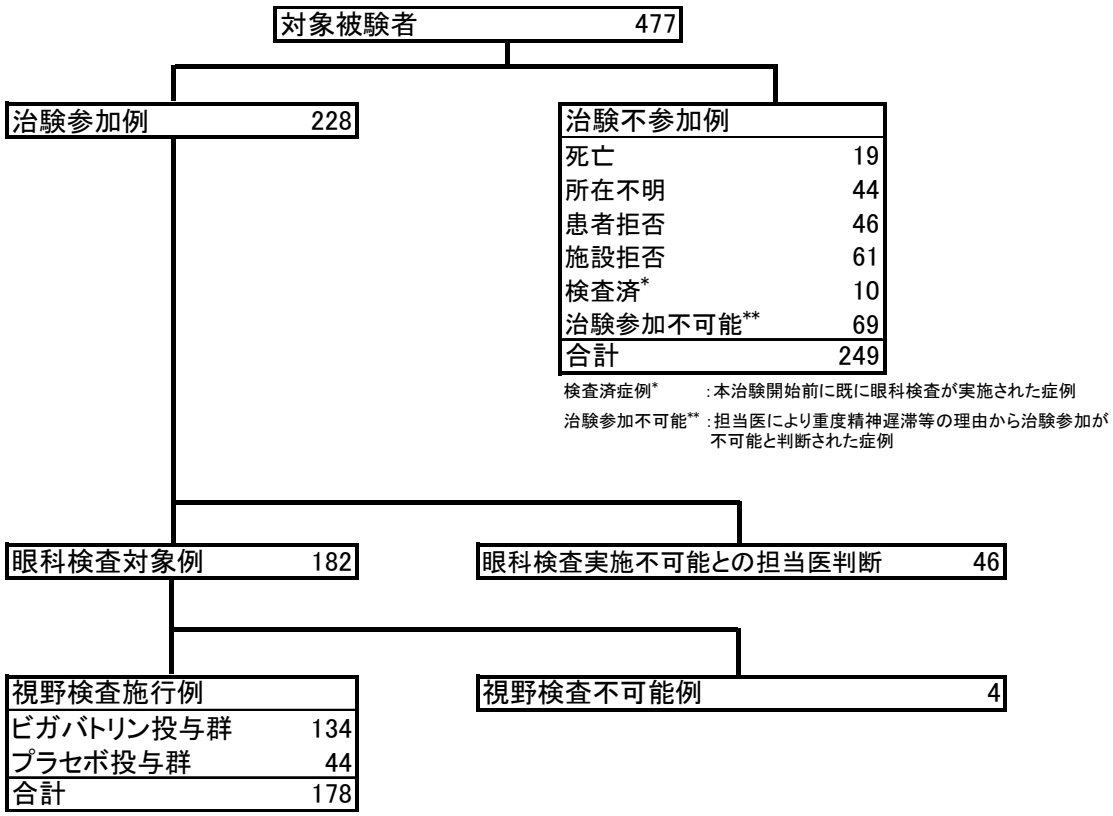
対象患者 477 名のうち、既に死亡が確認された 19 名をはじめ、所在不明で追跡ができなかった 44 名、患者が本治験参加を拒否した 46 名、本治験実施を拒否した医療機関にかかわる 61 名、既に眼科検査を実施しており本治験参加が必要なしと判断された 10 名、重度精神遅滞等の理由のため担当医師により本治験参加が不可能と判断された 69 名の合計 249 名が本治験に不参加となった。

同意を取得し本治験に参加した 228 名のうち、精神遅滞等の理由のため担当医師により眼科検査実施は不可能と判断された 46 名を除く 182 名が眼科を受診した。

眼科を受診した 182 名のうち、4 名は精神遅滞のため視野検査が実施できなかった。

したがって、最終的に視野検査の結果が得られた患者は 178 名であり、そのうち過去にビガバトリンを投与された患者は 134 名、プラセボを投与された患者は 44 名であった（図 4 ）。

図 4 - 症例構成－402 試験



Source：Module 5.3.5.4-2 図 4.1

402 試験の対象となった患者の内訳を表 45 に示す。

表 45 - 対象となった患者の内訳－402 試験

治験名	対象患者数	視野検査施行例数
第 1 相臨床試験	15	1
前期第 2 相臨床試験	50	26
後期第 2 相臨床試験	124	52
第 3 相オープン試験	83	22
第 3 相二重盲検比較試験	205	77
合計	477	178

Source：Module 5.3.5.4-2 表 4.1

4.3.2.2.2 投与群別の視野狭窄発現頻度

視野検査の結果が得られた 178 名のうち、過去にビガバトリンの実薬を投与された患者は 134 名、プラセボを投与された患者は 44 名であり、視野狭窄（異常及び異常疑い）はビガバトリン投与群 34%（45/134 名）、プラセボ投与群 14%（6/44 名）に認められた。これらの視野狭窄例について、眼科検査判定委員会にて患者背景及び他の眼科検査所見をもとに異常原因を検討した結果、ビガバトリン投与群の 8 名、プラセボ投与群の 3 名に脳外科手術等の明らかな原因が認められた（表 46 ）。

表 46 - 異常の原因が明らかな視野狭窄例一覧－402 試験

投与群	症例 No.	視野検査結果最終判定	視野異常の原因
ビガバトリン	202-02H-06	異常	てんかん焦点
	202-02H-08	異常	網膜色素変性
	202-08F-03	異常	脳外科手術
	202-15M-06	異常の疑い	脳外科手術
	301-15T-01	異常の疑い	脳外科手術
	301-28N-01	異常の疑い	脳外科手術
	302-30-3	異常	脳外科手術
	302-69-2	異常の疑い	脳外科手術
プラセボ	302-12-1	異常	脳外科手術
	302-30-2	異常	脳外科手術
	302-70-4	異常	脳外科手術

Source：Module 5.3.5.4-2 表 5.2.1-1

明らかな異常原因が認められなかったビガバトリン投与群の37名、プラセボ投与群の3名ついては、ビガバトリンあるいは他の AED が原因となっていることが否定できないものとみなした。その場合の視野狭窄発現頻度はビガバトリン投与群において 27.6%（37/134 名）プラセボ投与群において 6.8%（3/44 名）であった。この両群間の発現頻度には有意な差（P=0.003）が認められた（表 47 ）。

表 47 - ビガバトリン投与群、プラセボ投与群の視野狭窄発現頻度－402 試験

視野検査結果		ビガバトリン投与群	プラセボ投与群	合計
正常		89 名（66.4%）	38 名（86.4%）	127 名（71.3%）
異常（異常疑いを含む）	原因が明確な症例	8 名（6.0%）	3 名（6.8%）	11 名（ 6.2%）
	原因不明症例	37 名（27.6%）	3 名（6.8%）	40 名（22.5%）
合計		134 名（100%）	44 名（100%）	178 名（100%）

Source：Module 5.3.5.4-2 表 5.2.1-2

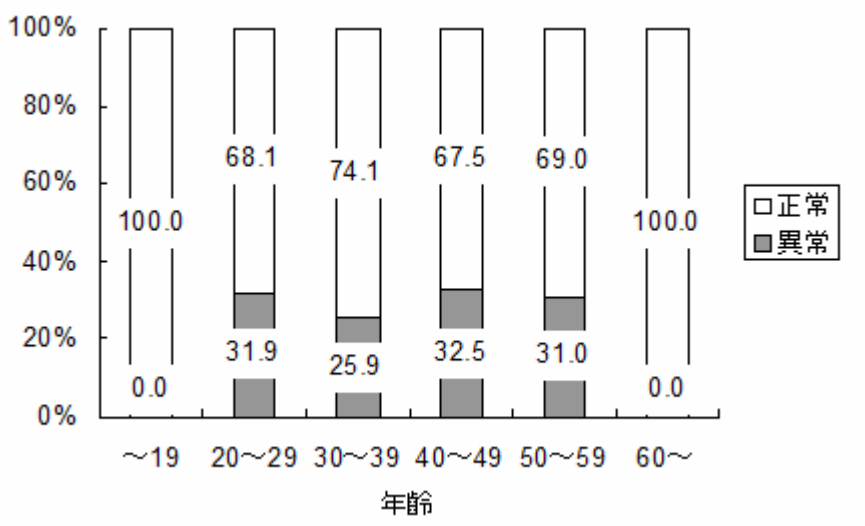
なお、原因が明確な異常例を含めて 51 名に視野狭窄が認められたが、402 試験参加以前に視野狭窄にかかわる自覚症状を訴えた症例はなかった。

4.3.2.2.3 部分集団別の視野狭窄発現頻度

4.3.2.2.3.1 年齢

19 歳以下の 3 名及び 60 歳以上の 5 名には視野狭窄が認められなかった。その他の年齢カテゴリーでは、20～29 歳で 31.9%（15/47 名）、30～39 歳で 25.9%（14/54 名）、40～49 歳で 32.5%（13/40 名）、50～59 歳で 31.0%（9/29 名）と、ほぼ同等の視野狭窄発現頻度であった（図 5 ）。

図 5 - 年齢別の視野狭窄発現頻度－402 試験

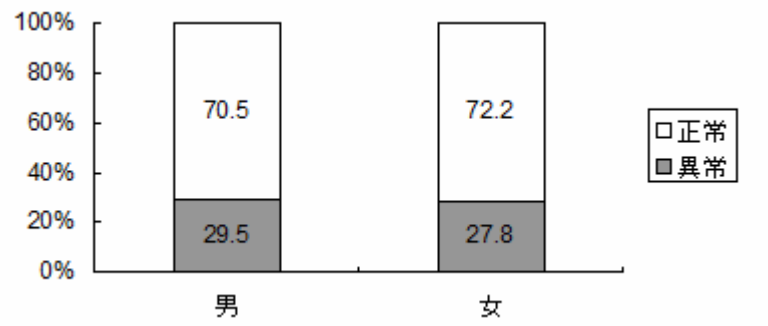


Source：Module 5.3.5.4-2 図 5.2.2.7

4.3.2.2.3.2 性別

視野狭窄は、男性で 29.5%（26/88 名）、女性で 27.8%（25/90 名）に発現し、性別による視野狭窄の発現頻度に大きな差は認められなかった（図 6 ）。

図 6 - 性別の視野狭窄発現頻度－402 試験

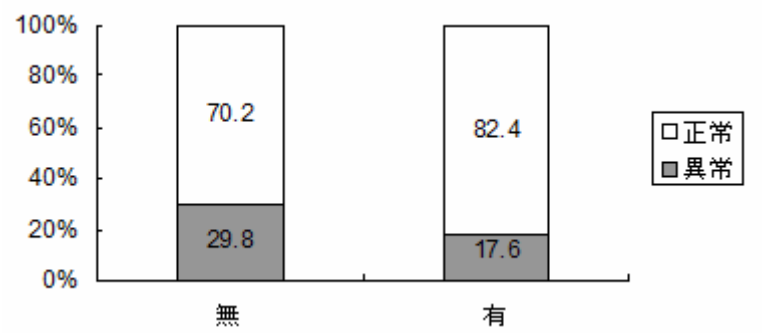


Source：Module 5.3.5.4-2 図 5.2.2.1

4.3.2.2.3.3 合併症

合併症を有していない患者の視野狭窄発現頻度は 29.8%（48/161 名）、合併症を有する患者の視野狭窄発現頻度は 17.6%（3/17 名）であった（図 7）。なお、合併症の主なものは、結節性硬化症、高血圧症、高脂血症であった。

図 7 - 合併症の有無別の視野狭窄発現頻度－402 試験

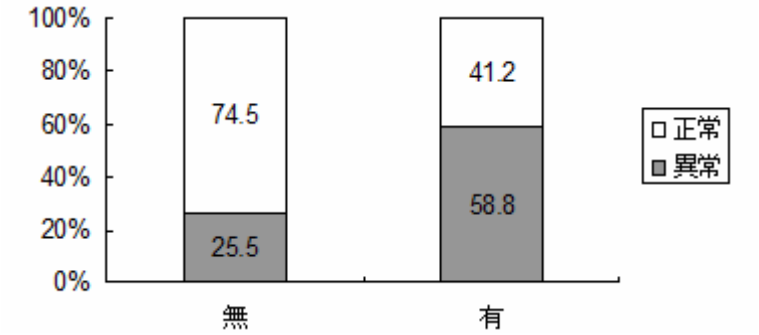


Source：Module 5.3.5.4-2 図 5.2.2.3

4.3.2.2.3.4 神経学的所見

神経学的所見が認められなかった患者の視野狭窄発現頻度は 25.5%（41/161 名）、神経学的所見が認められた患者の視野狭窄発現頻度は 58.8%（10/17 名）であった（図 8）。なお、認められた神経学的所見の主なものは、麻痺、振戦、構音障害であった。

図 8 - 神経学的所見の有無別の視野狭窄発現頻度－402 試験

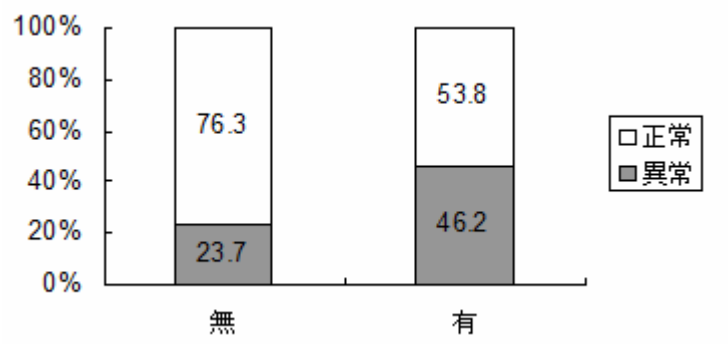


Source：Module 5.3.5.4-2 図 5.2.2.2

4.3.2.2.3.5 精神遅滞

精神遅滞を有していない患者の視野狭窄発現頻度は 23.7%（33/139 名）、精神遅滞を有する患者の視野狭窄発現頻度は 46.2%（18/39 名）であった（図 9）。なお、精神遅滞の程度では軽度が最も多く、次いで中等度、重度の順であった。

図 9 - 精神遅滞の有無別の視野狭窄発現頻度－402 試験

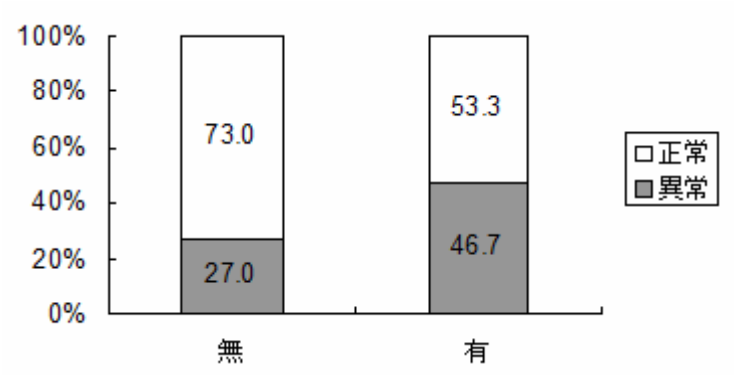


Source：Module 5.3.5.4-2 図 5.2.2.5

4.3.2.2.3.6 精神遅滞以外の精神症状

精神遅滞以外の精神症状を有していない患者の視野狭窄発現頻度は 27.0%（44/163 名）、精神症状を有する患者の視野狭窄発現頻度は 46.7%（7/15 名）であった（図 10）。なお、当該精神症状の主なものは、軽度痴呆、妄想、抑うつであった。

図 10 - 精神遅滞以外の精神症状の有無別の視野狭窄発現頻度－402 試験

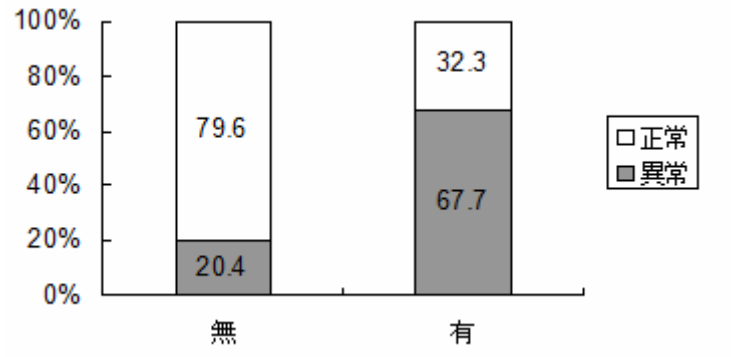


Source：Module 5.3.5.4-2 図 5.2.2.6

4.3.2.2.3.7 脳外科手術

脳外科手術の経験のない患者における視野狭窄発現頻度は 20.4%（30/147 名）、脳外科手術の経験のある患者の視野狭窄発現頻度は 67.7%（21/31 名）であった（図 11）。

図 11 - 脳外科手術の有無別の視野狭窄発現頻度－402 試験

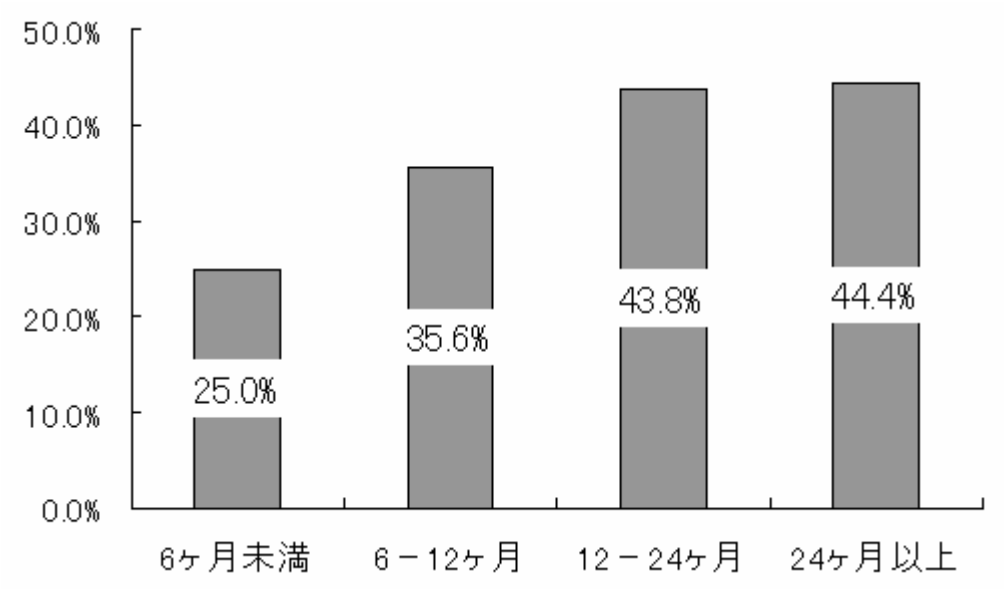


Source：Module 5.3.5.4-2 図 5.2.2.4

4.3.2.2.3.8 ビガバトリン投与期間

視野検査の結果が得られた 178 名のうち、過去にビガバトリンの実薬を投与された 134 名について、ビガバトリンの投与期間別の視野狭窄発現頻度を集計した。投与期間 6 か月未満では 25.0%（12/48 名）、6 か月～12 か月では 35.6%（16/45 名）、12 か月～24 か月では 43.8%（14/32 名）、24 か月以上では 44.4%（4/9 名）に視野狭窄が発現した。ビガバトリン投与 2 年間までは投与期間に伴い視野狭窄発現頻度が高くなるが、2 年を超えるとほぼ一定となった（図 12）。

図 12 - ビガバトリン投与期間別の視野狭窄発現頻度－402 試験

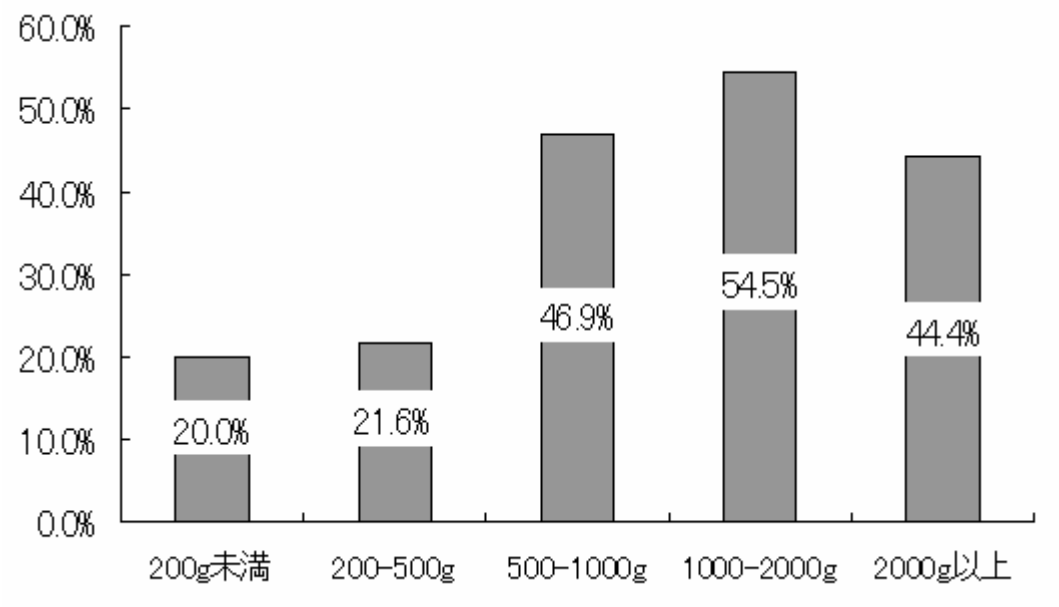


Source：Module 5.3.5.4-2 図 5.2.2.12

4.3.2.2.3.9 ビガバトリン投与量

視野検査の結果が得られた178名のうち､過去にビガバトリンの実薬を投与された134名について､視野狭窄発現頻度をビガバトリンの累積投与量別にみると､200 g 未満で 20.0%（4/20 名）､200～500 g で 21.6%（11/51 名）、500～1000 g で 46.9%（15/32 名）、1000～2000 g で 54.5%（12/22 名）、2000 g 以上で 44.4%（4/9 名）であり、累積投与量が 500 g を超えると発現頻度が急に高くなり、2000 g までは上昇傾向がみられるが、それ以上の投与量では発現頻度はやや減少した（図 13 ）。

図 13 - ビガバトリン投与量別の視野狭窄発現頻度－402 試験



Source：Module 5.3.5.4-2 図 5.2.2.13

4.3.3　外国人てんかん患者

本項では、ビガバトリン誘発性の視野欠損の病因、有病率、可逆性及び進行性に関して報告された知見を包括的にまとめた報告書から、海外の点頭てんかんを有する乳児及び幼児に対するデータ（トロントの研究及びボストンでの研究）、海外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（4020 試験）のデータを要約した。

なお、詳細は「Vigabatrin-Induced Retinal Dysfunction」（[Module 5.3.5.3-6]）に示す。

4.3.3.1　海外の点頭てんかんを有する乳児及び幼児

乳幼児では視野測定を行うことができないため、トロント及びボストンにおける研究では、ERG による網膜機能の測定を用いて視覚に及ぼすビガバトリンの影響を評価した。

4.3.3.1.1　トロントでの研究

カナダのトロントで行われた大規模な研究は、レトロスペクティブ及びプロスペクティブなデータの両者で構成され、ビガバトリンによる治療を受けた点頭てんかんを有する乳児の網膜毒性の有病率及び発現率の推定値を立証した。プロスペクティブ群にはベースライン及びビガバトリン投与開始後の 1 回以上の検査の両方を実施した患者を含め、レトロスペクティブ群にはベースラインデータが得られなかった患者を含めた。

19[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの間に[redacted]で治療を受けている乳幼児（ほぼ全員が点頭てんかんを有する）で、ビガバトリン単独投与又はビガバトリンと他の AED

を併用投与し、1 回以上の ERG 検査を実施した 246 名を対象に解析した。なお、「持続性異常」は最近 2 回の ERG 検査がいずれも異常である場合と定義し、「反復異常」は 2 回連続して ERG 検査においてみられる異常で、必ずしも、実施された最近 2 回の検査ということではないと定義した。

全コホート（プロスペクティブ群及びレトロスペクティブ群）において、30 Hz フリッカー振幅を解析したところ、何らかの異常の期間有病率は 63.4%（128/202 名）、並びに、持続性異常の期間有病率は 31.1%（55/177 名）及び発現率は 25.4%（16/63 名、100 人年あたり 15.3 例）であった（表 125 、表 126 、表 127 ）。

ビガバトリン投与経験のない患者のうち、ベースラインで異常が認められた患者の割合（background rate）は、30 Hz フリッカー振幅では 37.2%（58/156 名）、錐体 b 波振幅では 18.1%（29/160 名）であった（表 128 ）。

プロスペクティブ試験でベースラインが正常であった患者のうち、30 Hz フリッカー振幅において新たな ERG 異常の発現率は 53.6%（37/69 名）、持続性異常の発現率は 25.4%（16/63 名）であった（表 126 ）。

ビガバトリン単独及びビガバトリンと他の AED 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（表 129 ）。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（表 130 ）。

4.3.3.1.2 ボストンでの研究

米国の [redacted] でビガバトリンの治療を受けている点頭てんかんの小児患者を対象にレトロスペクティブ試験から ERG 検査データを要約する。本試験はレトロスペクティブな試験デザインであること、また、試験開始前に検査を実施している患者が少ないことから、網膜毒性の発現率及びベースラインで異常が認められた患者の割合を立証することは困難であった。そこで、ビガバトリン投与後 6 か月以内に実施された検査と 6 か月より後に実施された検査の 2 グループに分けて、記述統計量を示した。反復して検査を実施した患者はほとんどいなかったため、解析では個々の患者の変化ではなく、変化の平均値を期間で比較した。

生後 3 か月から 52 か月の乳幼児 49 名を対象に解析した。そのうち 47 名はビガバトリン初回投与後に 1 回以上の ERG 検査を実施した。ほとんどの患者では ERG 検査は反復して実施されなかったため、持続性の ERG 異常を確定することはできなかった。反復して検査を受けた患者はほとんどいなかったため、時系列データの解析は実施されなかった。

錐体 b 波振幅の平均値（±SD）は、ビガバトリン投与後 6 か月以内では 97.49 µV（±38.66 µV）であったが、6 か月より後の検査では 77.45 µV（±29.60 µV）に減少した（表 131 ）。30 Hz フリッカー振幅の平均値（±SD）は、ビガバトリン投与後 6 か月以内では 77.63 µV（±24.49 µV）であったが、6 か月より後の検査では 54.65 µV（±20.37 µV）に減少した（表 132 ）。

4.3.3.2　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（4020 試験）

AED、特にビガバトリンを投与されている患者の視野欠損の有病率を特定すること、並びに視野欠損の発現率、臨床経過及び日常生活への影響を特定することを目的として、フランス、韓国、イタリア、スペイン及びオーストラリアの 46 医療機関において、1999 年 3 月 15 日から 2006 年 6 月 16 日に登録された難治性てんかんを有する小児（8 歳以上 13 歳未満）及び成人（13 歳以上）を対象に臨床試験（4020 試験）が実施された。

患者は、年齢（小児及び成人）並びにビガバトリンの使用経験（グループ I、II、III）により、以下のごとく 6 層に交差分類された：

1. 年齢：
   - 小児：8 歳以上 13 歳未満。
   - 成人：13 歳以上。
2. ビガバトリンの使用経験：
   - グループ I：試験登録時点でビガバトリンによる治療を受けており、かつ、登録前に 6 か月以上ビガバトリンを服用していた患者。
   - グループ II：過去に 6 か月以上ビガバトリンによる治療を受けていたが、試験登録の 6 か月以上前にビガバトリンの投与を中止した患者。
   - グループ III：ビガバトリンによる治療を受けたことのない患者。試験登録時の視野検査結果が正常であれば、ビガバトリン投与が開始される患者。

グループ I+II（ビガバトリン使用経験あり）において、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）であり、発現率は、成人で 100 人年あたり 5.49 例、小児で 100 人年あたり 3.49 例であった。また、視野検査において 2 回以上の BCPC 所見のうちの 2 回目の BCPC 所見、すなわち、確定 BCPC の有病率は、成人で 24.6%（74/301 名）、小児で 15.3%（13/85 名）であり、発現率は、成人で 100 人年あたり 3.61 例、小児で 100 人年あたり 2.63 例であった（表 133 、表 134 ）。

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。BCPC が認められた患者のほとんど（86.6%）は成人のグループ I 及びグループ II の患者であり、グループ I の患者のほとんどはビガバトリン投与後 3 年～6.5 年に BCPC が認められた（表 135 ）。

確定 BCPC が認められた患者において、ビガバトリン投与開始から確定 BCPC が認められるまでの期間は 1.5 年～13.9 年であった。6 つのコホートでの平均期間は 6.32 年～8.45 年であった（表 136 ）。

4.4　頭部 MRI 検査

4.4.1　日本人点頭てんかん患者

4.4.1.1　EFC12369 試験

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（[Module 5.3.5.2-1 の 12.5.3 項]）。

4.4.1.2　LTS12745 試験-W56

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 5.3.5.2-3 の 12.5.3 項]）。

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 385 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。

4.4.2　外国人点頭てんかん患者

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(1)。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、20[redacted]年[redacted]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。

4.5　タウリン血中濃度

4.5.1　EFC12369 試験

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（[Module 5.3.5.2-1 の 13.2 項]）。

4.5.2　LTS12745 試験-W56

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（[Module 5.3.5.2-3 の 13.1 項]）。

5　特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1　内因性要因

日本人併合安全性解析対象集団における背景因子別 TEAE 及び因果関係が否定できない TEAE を表 48 に示す。また、ケース 0～ケース 3 の要約を表 122 、表 123 、表 124 に示す。

日本人併合安全性解析対象集団において、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、性別及び年齢別の TEAE 発現を検討することは困難であった。

表 48 - 背景因子別の 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

安全性解析対象集団		全体	
		23	
		TEAE	因果関係が否定できない TEAE
ベースラインにおける背景因子		患者数 / 対象患者数 (%)	患者数 / 対象患者数 (%)
性別	男性	10 / 10 (100.0)	9 / 10 (90.0)
	女性	13 / 13 (100.0)	10 / 13 (76.9)
年齢（ヵ月）	1 ヵ月～6 ヵ月未満	2 / 2 (100.0)	1 / 2 (50.0)
	6 ヵ月～12 ヵ月未満	3 / 3 (100.0)	3 / 3 (100.0)
	12 ヵ月～18 ヵ月未満	3 / 3 (100.0)	3 / 3 (100.0)
	18 ヵ月～24 ヵ月未満	4 / 4 (100.0)	4 / 4 (100.0)
	24 ヵ月～48 ヵ月未満	7 / 7 (100.0)	5 / 7 (71.4)
	48 ヵ月～	4 / 4 (100.0)	3 / 4 (75.0)
人種	白人	0 / 0	0 / 0
	黒人	0 / 0	0 / 0
	アジア人	23 / 23 (100.0)	19 / 23 (82.6)
	その他	0 / 0	0 / 0
点頭てんかんと診断した根拠	攣縮（スパズム）	23 / 23 (100.0)	19 / 23 (82.6)
	シリーズ形成　なし	0 / 0	0 / 0
	シリーズ形成　あり	23 / 23 (100.0)	19 / 23 (82.6)
	ヒプスアリスミア	20 / 20 (100.0)	16 / 20 (80.0)
	精神運動発達遅滞	22 / 22 (100.0)	18 / 22 (81.8)
点頭てんかんの病因	出生前	16 / 16 (100.0)	13 / 16 (81.3)
	脳形成異常	2 / 2 (100.0)	2 / 2 (100.0)
	神経皮膚症候群	10 / 10 (100.0)	8 / 10 (80.0)
	代謝異常症	0 / 0	0 / 0
	染色体・遺伝子異常	4 / 4 (100.0)	3 / 4 (75.0)
	周生期	1 / 1 (100.0)	0 / 1 (0.0)
	周生期障害	1 / 1 (100.0)	0 / 1 (0.0)
	出生後	0 / 0	0 / 0
	脳炎・髄膜炎後遺症	0 / 0	0 / 0
	脳障害後遺症	0 / 0	0 / 0

安全性解析対象集団		全体	
		23	
		TEAE	因果関係が否定できない TEAE
ベースラインにおける背景因子		患者数 / 対象患者数 (%)	患者数 / 対象患者数 (%)
	その他	0 / 0	0 / 0
	不明	6 / 6 (100.0)	6 / 6 (100.0)
スクリーニング期開始時の合併症（点頭てんかんを除く）	なし	0 / 0	0 / 0
	あり	23 / 23 (100.0)	19 / 23 (82.6)
	結節性硬化症	10 / 10 (100.0)	8 / 10 (80.0)
前治療歴（治療薬）・併用薬（使用目的が眼科検査である薬剤を除く）	なし	0 / 0	0 / 0
	あり	23 / 23 (100.0)	19 / 23 (82.6)
前治療歴（治療法）・併用療法	なし	14 / 14 (100.0)	13 / 14 (92.9)
	あり	9 / 9 (100.0)	6 / 9 (66.7)
スクリーニング期の攣縮頻度（投与前 2 日間の平均）	100 回未満	13 / 13 (100.0)	10 / 13 (76.9)
	100～200 回未満	7 / 7 (100.0)	7 / 7 (100.0)
	200 回～	3 / 3 (100.0)	2 / 3 (66.7)

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 942223-4

US-IS 併合安全性解析対象集団（346 名）の年齢、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（[Module 5.3.5.3-3] Appendix 4 Table 4.1.7、Table 4.1.8、Table 4.1.9）。

US-IS 併合安全性解析対象集団（346 名）のうち、2 歳未満は 311 名（89.9%）、2 歳以上 12 歳未満は 31 名（9.0%）、12 歳以上 16 歳未満は 1 名（0.3%）、年齢不明は 3 名（0.9%）であった。患者の多くは 2 歳未満であったため、2 歳未満の患者における TEAE の発現割合は US-IS 併合安全性解析対象集団の発現割合と同様であった。2 歳以上の年齢群で 2 名以上に発現した TEAE は、傾眠（9.7%、3/31 名、2 歳以上 12 歳未満）、易刺激性（6.5%、2/31 名、2 歳以上 12 歳未満）、並びに食欲亢進（6.5%、2/31 名、2 歳以上 12 歳未満）であった。

性別ごとの TEAE の発現割合は、男性が 76.70%（135/176 名）、女性が 78.57%（132/168 名）と同程度であった。男性と女性の TEAE 発現割合に比較的大きな差が認められたのは、便秘（男性 11.93%、女性 6.55%）とウイルス性胃腸炎（男性 0.57%、女性 6.55%）であったが、これらは臨床的意義のある差ではないと考えられた。

患者の大部分は白人であった。人種を特定した試験では、部分集団のサンプルサイズが異なっていたため、人種による TEAE の発現割合に傾向は認められなかった。

5.2 外因性要因

日本人併合安全性解析対象集団において、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、前治療歴及び併用薬・併用療法別の TEAE 発現を検討することは困難であった（表 48）。

5.3 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。

5.4 妊娠及び授乳時の使用

5.4.1 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。

AED 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。

AED 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 AED 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。

5.4.2 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。

5.5 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 90g 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。

5.6　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。

5.7　離脱症状及び反跳現象

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。

5.8　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。

6　市販後データ

ビガバトリンは、1989 年 9 月 22 日に英国で初めて承認され、2014 年 9 月 23 日現在、世界 60 か国以上で承認されている。

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 49 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。

海外において市販後に報告された、重篤及び非重篤の基本語（PT）別副作用を表 137 に示す。

表 49 - 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
妊娠、産褥および周産期の状態	17

器官別大分類（SOC）	症例数
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)

参 考 文 献

1. 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.

サノフィ株式会社

サブリル散分包 500 mg

CTD 第二部ー臨床概要

2.7.5 参考文献

Total number of pages: 2

(electronic 1.0)

参考文献は、Module 2.7.1、Module 2.7.2、Module 2.7.3、Module 2.7.4 及び Module 2.7.6 の参考文献の項にそれぞれ示した。

サノフィ株式会社

サブリル散分包 500 mg

CTD 第二部－臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

Total number of pages: 163

(electronic 2.0)

目　　次

2.7.6 個々の試験のまとめ 1

目　　次 2

表　目　次 4

図　目　次 4

略号と用語の定義 5

1　　臨床試験報告書一覧表 6

2　　個々の試験の概要 14

2.1　ビガバトリン（錠剤・液剤）のバイオアベイラビリティ及び食事の影響（71754-1-C-017 試験、参考資料） 14

2.2　ビガバトリン(錠剤)0.5 g～4.0 g単回投与時の薬物動態及びその用量反応性(71754-1-C-014 試験、参考資料） 21

2.3　^{14}C 標識ビガバトリン（液剤）単回投与時のマスバランス（71754-1-C-027 試験、参考資料） 26

2.4　ビガバトリン（錠剤）0.5 g 又は 2.0 g 反復投与時のラセミ体及びエナンチオマーの薬物動態（71754-1-C-015 試験、参考資料） 31

2.5　乳幼児及び小児難治性てんかん患者におけるビガバトリン（散剤）50 mg/kg 単回及び反復投与時のエナンチオマーの薬物動態（097.332.5 試験、参考資料） 38

2.6　健康高齢者におけるビガバトリン 1.0 g 単回経口投与時の薬物動態（71754-1-C-023 試験、参考資料） 43

2.7　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（JGVG-CL-101 試験、参考資料） 49

2.8　腎機能障害患者におけるビガバトリンの薬物動態（71754-2-C-016 試験、参考資料） 55

2.9　ビガバトリンとエタノールの薬物相互作用の検討（097-WUK12 試験、参考資料） 60

2.10　ビガバトリンとクロナゼパムの薬物相互作用の検討（367 試験、参考資料） 65

2.11 複雑部分発作を呈する難治性てんかん患者にビガバトリンを追加投与したときの母集団薬物動態解析（71754-3-C-024 試験、参考資料） 69

2.12 複雑部分発作を呈する難治性てんかん患者にビガバトリンを追加投与したときの母集団薬物動態解析（71754-3-C-025 試験、参考資料） 77

2.13 ビガバトリンの Thorough QT 試験（OV-1033 試験、参考資料） 84

2.14 海外点頭てんかん患者を対象としたビガバトリンの用量比較試験（1-A 試験、参考資料） 90

2.15 海外点頭てんかん患者を対象としたプラセボ対照試験（71754/3/W/019 試験、参考資料） 109

2.16 海外結節性硬化症による点頭てんかん患者を対象としたヒドロコルチゾン対照試験（097/W/FR/03 試験、参考資料） 115

2.17 国内点頭てんかん患者を対象とした臨床試験（EFC12369 試験、評価資料） 118

2.18 国内点頭てんかん患者を対象とした長期投与試験（LTS12745 試験、評価資料） 132

3 参考文献 163

表　目　次

表 1 - 生物薬剤学試験 6
表 2 - 臨床薬物動態（PK）試験報告書 7
表 3 - ポピュレーション PK 試験報告書 10
表 4 - 臨床薬力学（PD）試験 10
表 5 - 有効性及び安全性試験報告書 11
表 6 - 因果関係の有無別の有害事象（1A 試験） 96
表 7 - 因果関係が否定できない有害事象（W019 試験－二重盲検期） 113
表 8 - 因果関係が否定できない有害事象（W019 試験－オープン期） 114
表 9 - 有害事象の要約：例数（%）- 安全性解析対象集団（EFC12369 試験） 126
表 10 - 器官別大分類及び基本語別の有害事象及び副作用 - 安全性解析対象集団（EFC12369 試験） 127
表 11 - 重篤な有害事象及び副作用 - 安全性解析対象集団（EFC12369 試験） 129
表 12 - (R)-ビガバトリン、(S)-ビガバトリン及び(R, S)-ビガバトリンの薬物動態パラメータ（50 mg/kg/回の用量で基準化後） - 薬物動態解析対象集団（EFC12369 試験） 131
表 13 - 有害事象の要約 - 安全性解析対象集団（LTS12745 試験-W32） 143
表 14 - 有害事象及び副作用発現頻度- 安全性解析対象集団（LTS12745 試験-W32） 144
表 15 - 重篤な有害事象- 安全性解析対象集団（LTS12745 試験-W32） 148
表 16 - 有害事象の要約 - 安全性解析対象集団（LTS12745 試験-W56） 152
表 17 - 有害事象及び副作用発現頻度- 安全性解析対象集団（LTS12745 試験-W56） 153
表 18 - 重篤な有害事象- 安全性解析対象集団（LTS12745 試験-W56） 160

図　目　次

図 1 - (R)-ビガバトリン、(S)-ビガバトリン及び(R, S)-ビガバトリンの平均血漿中濃度推移（50 mg/kg/回の用量で基準化後、維持投与期 8 日目） - 薬物動態解析対象集団（EFC12369 試験） 130
図 2 - (R)-ビガバトリン、(S)-ビガバトリン及び(R, S)-ビガバトリンの平均血漿中濃度推移（50 mg/kg/回の用量で基準化後、維持投与期 14 日目（12～16 日目） - 薬物動態解析対象集団（EFC12369 試験） 131

略号と用語の定義

略語	定義
AUC	Area Under the Concentration-Time Curve／時間-血漿中濃度曲線下面積
C_{max}	Concentration Maximum／最高血漿中濃度
CI	Confidence Interval／信頼区間
CCr	Creatinine Clearance／クレアチニン・クリアランス
CCTV-EEG	Closed-Circuit Television Electroencephalogram／閉鎖回路ビデオ脳波モニタリング
DBP	Diastolic Blood Pressure／拡張期血圧
EU	Europe／欧州
EEG	Electroencephalogram／脳波
ERG	ElectrorEtinogram／網膜電図
GABA	γ-Aminobutyric Acid／γ-アミノ酪酸
GABA-T	γ-Amino Butyric Acid Transaminase／GABA トランスアミナーゼ
HPLC	High-Performance Liquid Chromatography：高速液体クロマトグラフィー
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities／医薬品規制用語集
pHPPH	Parahydroxyphenylhydantoin／パラヒドロキシフェニルヒダントイン
PK	Pharmacokinetics／薬物動態
SBP	Systolic Blood Pressure／収縮期血圧
SD	Standard Deviation／標準偏差
UC	Uncoated／ノンコーティング
US	United States of America／米国
T_{max}	Time to Reaech Concentration Maximum／最高血漿中濃度到達時間
VGB	Vigabatrin／ビガバトリン

1　臨床試験報告書一覧表

表 1 - 生物薬剤学試験

試験の種類	治験実施計画書の識別コード 添付資料番号 施設数（地域）	試験の目的 試験デザイン	被験薬： -剤型 -投与方法	対照薬： -剤型 -投与方法	被験者数： -性別 -人種 -年齢 -投与群	健康被験者又は患者の診断名	試験期間	報告書の種類
バイオアベイラビリティ（BA）試験								
PK、安全性	71754-1-C-017 5.3.1.1-1 1（UK）	ビガバトリンの薬物動態（製剤間のバイオアベイラビリティ、食事の影響）、安全性 オープン、ランダム化、4 期クロスオーバー	ビガバトリン - 錠剤（UC［US］錠） - 錠剤（UC［EU］錠） - 液剤（100 mg/mL） 単回経口投与 用量：1.0 g	N.A.	健康被験者 24 名 - 男 24 - 白人 23、アジア人 1 年齢：26.4±9.9 歳 投与群 A) UC［US］錠（空腹） B) UC［EU］錠（空腹） C) UC［US］錠（食後） D) 液剤（空腹）	健康被験者	1990 年 4 月～ 1900 年 5 月	総括報告書

N.A.: not applicable

表 2 - 臨床薬物動態（PK）試験報告書

試験の種類	治験実施計画書の識別コード 添付資料番号 施設数（地域）	試験の目的 試験デザイン	被験薬： -剤型 -投与方法	対照薬： -剤型 -投与方法	被験者数： -性別 -人種 -年齢 -投与群	健康被験者又は患者の診断名	試験期間	報告書の種類
健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書								
PK、安全性	71754-1-C-014 5.3.3.1-1 1（UK）	ビガバトリン単回投与時の薬物動態及び用量反応性 オープン、ランダム化、4 期クロスオーバー	ビガバトリン - 錠剤（UC［EU］錠） 単回経口投与 用量：0.5 g、1.0 g、2.0 g 及び 4.0 g	N.A.	健康被験者 24 名 - 男 24 - 白人 24 年齢：27.3±8.2 歳 投与群 A) 0.5 g B) 1.0 g C) 2.0 g D) 4.0 g	健康被験者	1989 年 10 月～1989 年 11 月	総括報告書
PK、安全性	71754-1-C-027 5.3.3.1-3 1（US）	^{14}C ビガバトリンの血漿中薬物動態 オープン	^{14}C ビガバトリン - 液剤（100 mg/mL ） 単回経口投与 用量：1.5 g	N.A.	健康被験者 6 名 - 男 6 - 白人 6 年齢：22～45 歳	健康被験者	1991 年 2 月～1991 年 3 月	総括報告書
PK、安全性	71754-1-C-015 5.3.3.1-4 1（UK）	反復投与時のビガバトリン及びビガバトリンエナンチオマーの薬物動態及び用量反応性 オープン、ランダム化、2 期クロスオーバー	ビガバトリン - 錠剤（UC［EU］錠） 1 日 2 回 5 日間反復経口投与 用量：0.5 g、2.0 g	N.A.	健康被験者 24 名 - 男 24／女 0 - 白人 24 年齢：25.8±8.2 歳	健康被験者	1989 年 11 月～1989 年 11 月	総括報告書

試験の種類	治験実施計画書の識別コード 添付資料番号 施設数（地域）	試験の目的 試験デザイン	被験薬： -剤型 -投与方法	対照薬： -剤型 -投与方法	被験者数： -性別 -人種 -年齢 -投与群	健康被験者又は患者の診断名	試験期間	報告書の種類
内因性要因を検討した PK 試験報告書								
PK、安全性	097-332.5 5.3.3.3-1 1（France）	乳幼児及び小児難治性てんかん患者におけるビガバトリン単回経口投与時のビガバトリンエナンチオマーの薬物動態	ビガバトリン - 散剤 単回経口投与及び 1 日 2 回 4 日間反復経口投与 用量：50 mg/kg	N.A.	難治性てんかん患者 12 - 乳幼児：男 5／女 1 - 小児：男 4／女 2 年齢： - 乳幼児：5.2～22 か月 -小児：4.6～14.2 歳	乳幼児（点頭てんかん：4、非進行性ミオクローヌス：1、全般てんかん：1） 小児（部分てんかん：3、潜在性てんかん:2、点頭てんかん：1）	1988 年 9 月～ 1989 年 5 月	総括報告書
PK、安全性	71754-1-C-023 5.3.3.3-2 1（US）	健康高齢者におけるビガバトリンの薬物動態 オープン	ビガバトリン - 錠剤（UC［US］錠） 単回経口投与 用量： 1.0 g	N.A.	健康高齢被験者 12 - 男 12 - 外国人 12 年齢：65～89 歳	健康高齢被験者	1991 年 3 月～ 1991 年 3 月	総括報告書
PK、安全性	JGVG-CL-101 5.3.3.3-4 1（日本）	日本人健康成人男性におけるビガバトリン経口投与時の安全性、精神運動機能に及ぼす影響及び薬物動態 単盲検、プラセボ対照	ビガバトリン - 散剤 単回経口投与及び 1 日 1 回反復経口投与 用量： - 単回 1.0 g、2.0 g、4.0 g - 反復 2.0 g	N.A.	健康被験者 16 （単回 8、反復 8） - 男 16 - 日本人 16 年齢：20～27 歳	健康被験者	<u>単回投与</u> 1990 年 7 月～ 1990 年 9 月 <u>反復投与</u> 1990 年 10 月～ 1990 年 12 月	総括報告書

試験の種類	治験実施計画書の識別コード 添付資料番号 施設数（地域）	試験の目的 試験デザイン	被験薬： -剤型 -投与方法	対照薬： -剤型 -投与方法	被験者数： -性別 -人種 -年齢 -投与群	健康被験者又は患者の診断名	試験期間	報告書の種類
PK、安全性	71754-2-C-016 5.3.3.3-5 2（UK、US）	程度の異なる腎機能障害患者におけるビガバトリンの薬物動態 オープン、並行群	ビガバトリン - 液剤（100 mg/mL） 単回経口投与 用量： 0.75 g（7.5 mL）	N.A.	腎機能障害患者 24 名 - 男 21／女 3 - 外国人 24 - 年齢： 31～64 歳 投与群 - 正常 8 - 軽度～中等度 8 - 中等度～重度 8	腎機能障害患者	UK： 1989 年 11 月～ 1990 年 3 月 US： 1991 年 7 月～ 1991 年 10 月	総括報告書
外因性要因を検討した PK 試験報告書								
PK、安全性	097-WUK12 5.3.3.4-1 1（UK）	ビガバトリンとエタノールの併用による精神運動機能への影響 ランダム化、二重盲検、4 期クロスオーバー	ビガバトリン - 錠剤 反復経口投与 用量： 1.5 g	併用薬： エタノール	健康被験者 12 名 - 男 12 - 外国人 12 年齢： 20～37 歳	健康被験者	1990 年 10 月～ 1991 年 3 月	総括報告書
PK、安全性	367 5.3.3.4-2 1（UK）	ビガバトリンとクロナゼパム併用による精神運動機能への影響 ランダム化、二重盲検、4 期クロスオーバー	ビガバトリン - 錠剤 反復経口投与 用量： 1.5 g	併用薬： クロナゼパム	健康被験者 12 名 - 男 12 - 外国人 12 年齢： 21～26 歳	健康被験者	1989 年 10 月～ 1990 年 3 月	総括報告書

N.A.: not applicable

表 3 - ポピュレーション PK 試験報告書

試験番号 添付資料番号	被験物質	解析法	報告書の種類
ポピュレーション PK 試験			
71754-3-C-024 5.3.3.5-1	ビガバトリン及び各種抗てんかん薬（フェニトイン、カルバマゼピン、プリミドン、フェノバルビタール、クロラゼプ酸、バルプロ酸）	ポピュレーション PK 解析	総括報告書
71754-3-C-025 5.3.3.5-2	ビガバトリン及び各種抗てんかん薬（フェニトイン、カルバマゼピン、プリミドン、フェノバルビタール、バルプロ酸）	ポピュレーション PK 解析	総括報告書

表 4 - 臨床薬力学（PD）試験

試験の種類	治験実施計画書の識別コード 添付資料番号 施設数（地域）	試験の目的 試験デザイン	被験薬： -剤型 -投与方法	対照薬： -剤型 -投与方法	被験者数： -性別 -人種 -年齢 -投与群	健康被験者又は患者の診断名	試験期間	報告書の種類
健康被験者における PD 試験								
PD、安全性、PK	OV-1033 5.3.4.1-1 1（US）	ビガバトリン単回経口投与時の QTcF に及ぼす影響 二重盲検、ダブルダミー、ランダム化、4 期クロスオーバー	ビガバトリン - 散剤 単回経口投与 用量：3.0 g、6.0 g	モキシフロキサシン カプセル剤 単回経口投与 用量：400 mg	健康被験者 60 名 - 男 30／女 30 - 外国人 60 - 年齢：19～45 歳	健康被験者	2008 年 4 月～2008 年 5 月	総括報告書

表 5 - 有効性及び安全性試験報告書

試験の種類	治験実施計画書の識別コード 添付資料番号 施設数（地域）	試験の目的 試験デザイン及び対照の種類	被験薬または対照薬 投与方法 投与経路	被験者数（登録例数/解析対象例数） 性別 (男/女) 年齢中央値	健康被験者または患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
申請する適応症に関する比較対照試験報告書							
第 3 相 有効性 安全性	1-A 5.3.5.1-1 9 施設（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する。 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追跡調査期	ビガバトリン：高用量 100~148 mg/kg/日、低用量 18~36 mg/kg/日 高用量または低用量ビガバトリンを14日～21日間投与し､その後、用量調整可能として3年間フォローする。 経口	高用量群： 108 名/107 名 男 45/女 61 0.6 歳（0.1~1.7 歳） 低用量群： 114 名/114 名 男 63/女 50 0.6 歳（範囲 0.1~1.7 歳）	2 歳未満で、体重 3.5 kg以上の 3 か月以内に新たに診断された点頭てんかん患者	単盲検期：14~21 日間 長期追跡調査期：最大 3 年	完了 完全な報告書

試験の種類	治験実施計画書の識別コード 添付資料番号 施設数（地域）	試験の目的 試験デザイン及び対照の種類	被験薬または対照薬 投与方法 投与経路	被験者数（登録例数/解析対象例数） 性別 (男/女) 年齢中央値	健康被験者または患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
第 3 相 有効性 安全性	71754/3/W/019 5.3.5.1-2 9 施設（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する。 多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験でオープンラベルの追跡調査期	ビガバトリン：初回用量 50 mg/kg/日 で、150 mg/kg/日まで漸増可能であり、5日間投与し、その後、オープンラベルでビガバトリンを 6 か月間投与 プラセボ：5 日間投与し、その後、オープンラベルでビガバトリンを 6 か月間投与 経口	ビガバトリン： 20 名/20 名（二重盲検期）、16 名/12 名（オープン期） 男 8/女 12 7 か月（範囲 5～20 か月） プラセボ： 20 名/20 名（二重盲検期）、20 名/16 名（オープン期、ビガバトリン投与） 男 11/女 9 8 か月（範囲 4～17 か月）	生後 1 か月以上 18 か月未満の新たに診断された未治療の点頭てんかん患者	ベースライン期： 2~3 日 二重盲検期：5 日 オープンラベル追跡調査期： 6 か月	完了 完全な報告書
第 3 相 有効性 安全性	097/W/FR/03 5.3.5.1-3 11 施設（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を対照として評価する。 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	ビガバトリン：150 mg/kg/日 4 週間（反応がない場合、ヒドロコルチゾン投与に変更し 4 週間） ヒドロコルチゾン： 15 mg/kg/日 4 週間（反応がない場合、ビガバトリン投与に変更し 4 週間） 両投与群で任意の長期追跡調査 経口	ビガバトリン： 11 名/11 名（ヒドロコルチゾンへの変更なし） 男 5/女 6 6.6±1.7 か月 ヒドロコルチゾン： 12 名/11 名（7 名がビガバトリン投与へ変更） 男 6/女 6 8.4±4.6 か月	生後 1 か月以上 2 歳未満の新たに診断された未治療の結節性硬化症による点頭てんかん患者	ランダム期：2 か月 （追跡調査期の投与量に関する情報は得られていないが、2 年以上フォローした患者あり）	完了 完全な報告書

試験の種類	治験実施計画書の識別コード 添付資料番号 施設数（地域）	試験の目的 試験デザイン及び対照の種類	被験薬または対照薬 投与方法 投与経路	被験者数（登録例数/解析対象例数） 性別 (男/女) 年齢中央値	健康被験者または患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
非対照試験報告書							
第 3 相 有効性 安全性	EFC12369 5.3.5.2-1 9 施設（日本）	点頭てんかんに対して、ビガバトリンを経口投与した時の有効性について、攣縮頻度の変化を指標として検討する。 多施設共同、単盲検、非対照	ビガバトリン：初回用量 50 mg/kg/日 で、150 mg/kg/日まで漸増する。 経口	15 名/13 名 男 6/女 7 15 か月（範囲 3～24 か月）	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患者	用量調整期：6 日～8 週間 維持投与期：2 週間±2 日 用量漸減期：3 週間 後観察期：12 週間	完了 完全な報告書
第 3 相 有効性 安全性	LTS12745 5.3.5.2-2 5.3.5.2-3 9 施設（日本）	点頭てんかんに対して、ビガバトリンを長期間投与したときの安全性を検討する。 多施設共同、非盲検、非対照	ビガバトリン：初回用量 50 mg/kg/日 で、150 mg/kg/日まで漸増する。 経口	17 名/14 名 男 8/女 6 24 か月（範囲 7～72 か月）	生後 4 週（28 日）以上 6 歳未満で、攣縮が認められる点頭てんかんと診断された患者	用量調整期：3 日から 8 週間（ケース 3 のみ） 維持投与期：32 週間+α[a] 用量漸減期：3 週間 後観察期：12 週間	継続中 完全な報告書

a 32 週後以降可能な限り承認取得までの期間

2 個々の試験の概要

本 Module に記載した有害事象名について、EFC12369 試験及び LTS12745 試験は MedDRA/J version 17.0 を用いて記載しているが、その他の試験については、MedDRA/J version 8.0 を用いて読み替えた。MedDRA/J version 8.0 に無い有害事象名については一般的な日本語訳を記載（一部英語名を併記）した。

2.1 ビガバトリン（錠剤・液剤）のバイオアベイラビリティ及び食事の影響（71754-1-C-017 試験、参考資料）

[Module 5.3.1.1-1]

治験実施計画書の識別コード：71754-1-C-017

治験の標題：A definitive study evaluating the relative bioavailability and the effect of food on the bioavailability of vigabatrin following 1.0 gm single doses（ビガバトリン 1.0 g を単回投与したときのバイオアベイラビリティ及び食事の影響を評価する試験）

治験責任医師：[redacted]

治験実施医療機関：[redacted] England

公表文献：該当なし

治験期間：

最初の被験者の組入れ日：1990 年 4 月 20 日

最後の被験者の完了日：1990 年 5 月 12 日

開発のフェーズ：第 1 相

目的：

- 素錠（米国錠）（以下、UC［US］錠）（500 mg×2 錠）と素錠（欧州錠）（以下、UC［EU］錠）（500 mg×2 錠）の生物学的同等性を検討する
- UC（US）錠（500 mg×2 錠）の液剤（100 mg/mL×10 mL）に対する相対的バイオアベイラビリティを検討する
- UC（US）錠（500 mg×2 錠）のバイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響を検討する

治験方法：

オープン、ランダム化、4 期クロスオーバー（休薬 7 日間以上）、単回投与

被験者数：

予定： 24 名

ランダム化： 24 名

投与：24 名

評価：

安全性：24 名

薬物動態：24 名

治験実施計画書の識別コード：71754-1-C-017

診断及び選択基準：

I 01. 健康男性被験者、18～55 歳

I 02. 理想体重範囲の上下 15%以内

I 03. 非喫煙者

I 04. 署名による同意が得られる者

E 01. ビガバトリン又は製剤添加剤に過敏症のある者

E 02. 神経学的、精神医学的既往、又は肝臓・腎臓・心臓・血液・副腎・胃腸・呼吸器の重大な病歴

E 03. 薬物、アルコール中毒の病歴

E 04. 治験への協力が得られない者

E 05. 診察、臨床検査、心電図に異常の認められない者

E 06. 代謝酵素に対する阻害作用や誘導作用の知られる薬剤を 1 か月以内に服用した者

E 07. 1 か月以内に他の治験に参加し、治験薬の単回投与を受けた者。3 か月以内に他の治験に参加し、単回投与以外の用法により治験薬の投与を受けた者

E08. 2 週間以内に医療用医薬品を使用した者

E09. 1 週間以内に市販薬を使用した者

E10. 2 週間以内の検査で HIV 陽性の者

E11. 2 週間以内の検査で B 型肝炎陽性の者

E12. 2 週間以内の検査で薬物検査陽性の者

治験薬：ビガバトリン

製剤：

- ビガバトリン UC（US）錠 500 mg
- ビガバトリン UC（EU）錠 500 mg
- ビガバトリン液剤 100 mg/mL

投与経路：単回経口投与

用量：

A) ビガバトリン UC（US）錠 1.0 g（500 mg×2 錠）、空腹時投与

B) ビガバトリン UC（EU）錠 1.0 g（500 mg×2 錠）、空腹時投与

C) ビガバトリン UC（US）錠 1.0 g（500 mg×2 錠）、食後投与

D) ビガバトリン液剤 1.0 g （100 mg/mL×10 mL）、空腹時投与

投与期間：各期 1 日

観察期間：各期 3 日（D-1～D2）

評価基準：

薬力学：該当なし

治験実施計画書の識別コード：71754-1-C-017

安全性：有害事象、診察、心電図、バイタルサイン、臨床検査（血液生化学的検査、血液学的検査、尿検査）

薬物動態：血漿中ビガバトリン（ラセミ体）濃度、尿中ビガバトリン（ラセミ体）濃度

薬物動態用検体の採取時間及び分析方法：

血漿中ビガバトリン（ラセミ体）濃度

- T0、T10、T20、T30、T45 分、T1、T1.25、T1.5、T2、T3、T4、T6、T8、T12、T18、T24、T30，T36 時間

尿中ビガバトリン（ラセミ体）濃度

- T-12～T0、T0～T12、T12～T24、T24～T36、T36～T48 時間

分析方法

- 測定機関：Bioanalytical Section、Hazleton UK（Harrogate、UK）
- 測定方法：HPLC-蛍光検出法

統計手法：

血漿中薬物動態パラメータ

- 投与後 36 時間の血漿中ビガバトリン（ラセミ体）濃度、AUC、C_{max}、T_{max}、終末相の消失半減期

尿中薬物動態パラメータ

- 投与後 48 時間の尿中ビガバトリン（ラセミ体）排泄量

生物学的同等性

- UC（EU）錠及び UC（US）錠の生物学的同等性について検討する。

生物学的利用率

- UC（US）錠の液剤に対するバイオアベイラビリティについて検討する。

食事の影響

- UC（US）錠の空腹時及び食後投与におけるバイオアベイラビリティを検討する。

要約：

被験者背景：

- 年齢：26.4±9.9 歳（18～49 歳）
- 人種：白人 23 名、アジア人 1 名
- 身長：177.0±6.6 cm
- 体重：75.0±9.6 kg

薬力学の結果：該当なし

治験実施計画書の識別コード：71754-1-C-017

安全性の結果：

有害事象

- 死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。
- 24 名中 14 名に有害事象が認められた。有害事象の発現率は製剤間で差が見られなかった。器官分類別では、頭痛などの中枢神経系の事象が最も多く見られた。重度の有害事象として 1 名に血管迷走神経性失神が見られた（表 2.1. 1）。すべての有害事象について回復が確認された。
- 有害事象による治験薬投与中止例はなかった。

表 2.1.1 - 有害事象

有害事象名	投与 A	投与 B	投与 C	投与 D
例数	米国錠	欧州錠	米国錠	液剤
	空腹時投与	空腹時投与	食後投与	空腹時投与
腹痛	0	0	0	1
浮動性めまい	1	1	0	0
消化不良	0	0	1	0
不全失語症	1	0	0	0
鼓腸	0	0	1	0
胃炎	1	0	0	0
頭痛	3	7	4	3
関節硬直	1	0	0	0
下肢痛	1	0	0	0
悪心	0	0	2	0
そう痒症	1	0	0	0
発疹	1	0	0	0
肩部痛	1	0	0	0
皮膚冷湿	0	0	1	0
咽喉痛	0	0	0	1
血管迷走神経性失神	0	0	1	0
口渇	0	0	1	0
疲労	1	1	1	1

診察・心電図

- 臨床上問題となるような異常及び変動は認められなかった。

臨床検査

- 血液学及び血液生化学的検査、尿検査において臨床的に重要な変動は認められなかった。

治験実施計画書の識別コード：71754-1-C-017

薬物動態の結果：

各投与における血漿中及び尿中ビガバトリン（ラセミ体）薬物動態パラメータを表 2.1. 2 に示す。

表 2.1.2 - 各投与における血漿中及び尿中ビガバトリン（ラセミ体）薬物動態パラメータ

Table 6-26. Summary of Vigabatrin Pharmacokinetic Parameters Mean (SD), N = 24

Parameter	US Fasted	European Fasted	US Fed	Solution Fasted
AUC(∞) (mcg/mL x hr)	127.1 (18.3)[a]	129.0 (19.96)[a]	116.6 (14.8)[a]	120.9 (15.9)[a]
Cmax (mcg/mL)	31.2 (6.2)[a]	33.2 (9.2)[a]	20.9 (6.7)[c]	33.9 (5.8)[a]
Tmax (hrs)	1.00 (0.29)[b]	0.98 (0.28)[b]	2.14 (1.02)[c]	0.61 (0.25)[b]
$t_{1/2}$ (hrs)	7.15 (1.15)[a]	7.05 (1.17)[a]	9.15 (4.63)[c]	7.07 (1.55)[a]
CLr (mL/min)	95.0 (0.199)[a]	92.2 (20.5)[a]	99.9 (26.3)[a]	96.2 (21.0)[a]
% Recovery in Urine	69.8 (20.4)[a]	69.1 (12.5)[a]	68.2 (17.1)[a]	65.9 (16.1)[a]

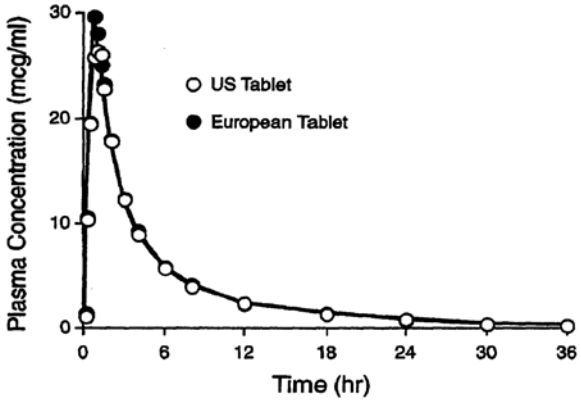
[a] 90% Confidence Interval Ratio completely within the 80%-120% of all pairs.
[b] 90% Confidence Interval Ratio partially within the 80%-120% of all pairs.
[c] 90% Confidence Interval Ratio completely outside the 80%-120% between the fasting and fed treatments.

Source of Data: Report C-91-0192-D [Protocol 71754-1-C-017], Table 3 on page 6-140, v1.35

- 生物学的同等性［UC（EU）錠及び UC（US）錠］

UC（US）錠及び UC（EU）錠をともに空腹時に投与したとき、T_{max} 及び $t_{1/2}$ はほぼ同様の値を示した。主要 PK パラメータについて、UC（EU）錠の UC（US）錠に対する比の点推定値及び 90%信頼区間を算出した。その結果、AUC については 101.6%（99.2～103.9%）、C_{max} について 106.6%（96.4-116.8%）であり、AUC 及び C_{max} ともに 90%信頼区間が 80～125%の範囲内であった（図 2.1.1、表 2.1.3）。

図 2.1.1-血漿中ビガバトリン（ラセミ体）濃度推移図［UC（EU）錠、UC（US）錠］



治験実施計画書の識別コード：71754-1-C-017

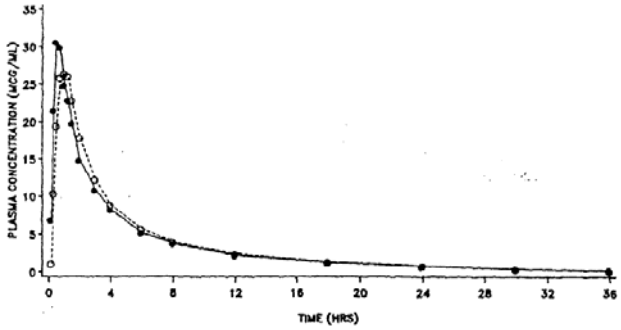
表 2.1.3 - UC（EU）錠と UC（US）錠の生物学的同等性

	投与 A	投与 B	B/A
	UC（US）錠	UC（EU）錠	比の点推定値（90% CI）
AUC_{inf} (μg.h/mL)	127.1±18.3	129.0±19.0	101.6%（99.2 - 103.9）
C_{max} (μg/mL)	31.2±6.2	33.2±9.2	106.6%（96.4 - 116.8）
T_{max} (h)	1.00±0.29	0.98±0.28	97.9%（70.3 - 125.5）

- バイオアベイラビリティ［UC（US）錠及び 液剤］

UC（US）錠及び液剤をともに空腹時に投与したとき、UC（US）錠では液剤に比べて T_{max} が若干延長した。主要 PK パラメータについて、UC（US）錠の液剤に対する比の点推定値及び 90%信頼区間を算出した。その結果、AUC について 105.1（102.7-107.6）、C_{max} について 92.0（82.7-101.4）であった（図 2.1.2、表 2.1.4）。

図 2.1.2 - 血漿中ビガバトリン（ラセミ体）濃度推移図［UC（US）錠及び 液剤］



○：TABLET　●：SOLUTION

表 2.1.4 - UC（US）錠と液剤の PK パラメータ比較

	投与 A	投与 D	A/D
	UC（US）錠	液剤	比の点推定値（90% CI）
AUC_{inf} (μg.h/mL)	127.1±18.3	120.9±15.9	105.1% (102.7 – 107.6)
C_{max} (μg/mL)	31.2±6.2	33.9±5.8	92.0% (82.7 – 101.4)
T_{max} (h)	1.00±0.29	0.61±0.25	163.6% (118.5 – 208.8)

- 食事の影響（空腹時及び食後投与における UC［US］錠のバイオアベイラビリティ）

UC（US）錠を食後（高脂肪食）に投与したとき、空腹時投与に比べて T_{max} は約 2 倍に延長（空腹時：1.00 時間、食後：2.14 時間）し、消失半減期は若干延長（空腹時：7.15 時間、食後：9.15 時間）した（図 2.1.3）。食後投与時の AUC 及び Cmax は、空腹時投与に対してそれぞれ 91.8%及び 67.0%であった（表

治験実施計画書の識別コード：71754-1-C-017

2.1.5）。

以上の結果から、ビガバトリン（錠剤）の薬物動態に対する食事の影響として、吸収及び消失の遅延、ならびに Cmax の低下（約 33%）が見られたものの AUC に差が見られなかったことから、ビガバトリン（錠剤）は食前、食後のいずれも投与可能であり、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。

図 2.1.3 - 血漿中ビガバトリン（ラセミ体）濃度推移図（UC［US］錠、空腹時及び食後投与）

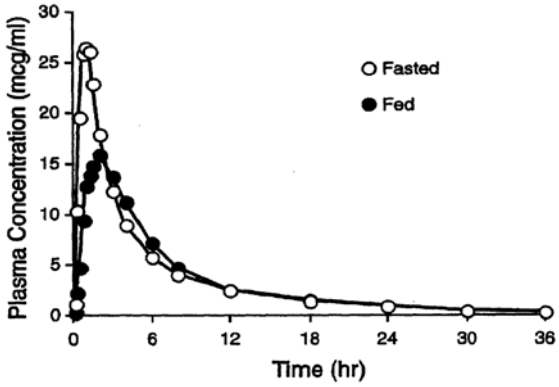


表 2.1.5 - 空腹時投与と食後投与の PK パラメータ比較（UC［US］錠）

	投与 A	投与 C	C/A 比の点推定値（90% CI）
	UC（US）錠	UC（US）錠	
	空腹時投与	食後投与	
AUC_{inf} (μg.h/mL)	127.1±18.3	116.6±14.8	91.8% (89.4 – 94.1)
C_{max} (μg/mL)	31.2±6.2	20.9±6.7	67.0% (56.9 – 77.2)
T_{max} (h)	1.00±0.29	2.14±1.02	213.5% (185.9 – 241.1)

結論：

- UC（US）錠と UC（EU）錠の生物学的同等性が確認された。
- UC（US）錠のバイオアベイラビリティは液剤と同様とみなされた。
- UC（US）錠の薬物動態に対する食事の影響として、吸収及び消失の遅延、ならびに C_{max} の低下（約 33%）が見られたものの AUC に明らかな差が見られなかったことから、ビガバトリン（錠剤）は食前、食後のいずれも投与可能であり、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。

報告書の日付：1991 年 6 月 26 日

2.2 ビガバトリン（錠剤）0.5 g～4.0 g 単回投与時の薬物動態及びその用量反応性（71754-1-C-014 試験、参考資料）

[Module 5.3.3.1-1]

治験実施計画書の識別コード：71754-1-C-014

治験の標題: A Definitive Study Evaluating the Dose Proportionality of Vigabatrin Following Single Oral Doses of 0.5, 1.0, 2.0 and 4.0 Grams. （ビガバトリン 0.5、1.0、2.0 及び 4.0 g を単回経口投与したときの用量反応性を評価する試験）

治験責任医師：Alan C. Houston, M.D.

治験実施医療機関：Hazleton Medical Research Unit, Leeds, England

公表文献：Hoke JF, Yuh L, Antony KK, Okerholm RA, Elberfeld JM, Sussman NM. Pharmacokinetics of vigabatrin following single and multiple oral doses in normal volunteers. J Clin Pharmacol. 1993 May;33(5):458-62.

治験期間：

最初の被験者の組入れ日：1989 年 10 月 21 日

最後の被験者の完了日：1989 年 11 月 13 日

開発のフェーズ：第 1 相

目的：

- ビガバトリン 0.5、1.0、 2.0 及び 4.0 g 単回経口投与時の薬物動態について用量反応性を検討する

治験方法：

オープン、ランダム化、4 期クロスオーバー（休薬 7 日間）

被験者数：

予定： 24 名

ランダム化： 24 名

投与：24 名

評価：

安全性：24 名

薬物動態：24 名

診断及び選択基準：

I 01. 健康男性被験者、18～55 歳

I 02. 理想体重範囲の上下 15%以内

I 03. 非喫煙者

I 04. 署名による同意が得られる者

E 01. ビガバトリン又は製剤添加剤に過敏症のある者

E 02. 神経学的、精神医学的既往、又は肝臓・腎臓・心臓・血液・副腎、胃腸、呼吸器の重大な病歴

治験実施計画書の識別コード：71754-1-C-014

E 03. 薬物、アルコール中毒

E 04. 治験への協力が得られる者

E 05. 診察、臨床検査、心電図に異常の認められない者

E 06. 代謝酵素に対する阻害作用や誘導作用の知られる薬剤を 1 か月以内に服用した者

E 07. 1 か月以内に他の治験に参加し、治験薬の単回投与を受けた者。3 か月以内に他の治験に参加し、単回投与以外の用法により治験薬の投与を受けた者

E08. 2 週間以内に医療用医薬品を使用した者

E09. 1 週間以内に市販薬を使用した者

E10. 2 週間以内の検査で HIV 陽性の者

E11. 2 週間以内の検査で B 型肝炎陽性の者

E12. 2 週間以内の検査で薬物検査陽性の者

治験薬：ビガバトリン

剤型：

- ビガバトリン 500 mg 錠（UC［EU］錠）

投与経路：単回経口投与

用量：

A) 0.5 g（ビガバトリン 500 mg 錠×1 錠）

B) 1.0 g（ビガバトリン 500 mg 錠×2 錠）

C) 2.0 g（ビガバトリン 500 mg 錠×4 錠）

D) 4.0 g（ビガバトリン 500 mg 錠×8 錠）

投与期間：各期 1 日

観察期間：各期 3 日（D-1～D2）

評価基準：

薬力学：該当なし

安全性：有害事象、診察、心電図、バイタルサイン、臨床検査（血液生化学的検査、血液学的検査、尿検査）

薬物動態：血漿中ビガバトリン（ラセミ体）濃度、尿中ビガバトリン（ラセミ体）濃度

薬物動態用検体の採取時間及び分析方法：

血漿中ビガバトリン（ラセミ体）濃度

- T0、T10、T20、T30、T45 分、T1、T1.25、T1.5、T2、T3、T4、T6、T8、T12、T18、T24、T30、T36 時間（計 18 時点／名）

尿中ビガバトリン（ラセミ体）濃度

- T-12～T0、T0～T12、T12～T24、T24～T36、T36～T48 時間（計 5 時点／名）

治験実施計画書の識別コード：71754-1-C-014

分析方法

- 測定機関：Bioanalytical Section、Hazleton UK、Harrogate、England
- 測定方法：HPLC-蛍光検出法

統計手法：

血漿中薬物動態パラメータ

- 投与後 36 時間の血漿中ビガバトリン（ラセミ体）濃度、AUC、C_{max}、T_{max}、$t_{1/2}$、CL_r、CL_{po}、Vd_{β}

尿中薬物動態パラメータ

- 投与後 48 時間の尿中ビガバトリン（ラセミ体）排泄量

要約：

被験者背景：

- 年齢：27.3±8.2 歳（19～49 歳）
- 人種：白人 24 名
- 身長：174.1±5.6 cm
- 体重：71.6±10.2 kg

薬力学の結果：該当なし

安全性の結果：

有害事象

- 死亡が 1 例に認められた。当該被験者は第 2 期投与終了 5 日後にオートバイで滑りやすい道路を走行中、ガードレールに衝突し、即死した。死因は、衝突事故に伴う外傷であり、治験責任医師は死亡と治験薬投与との間に因果関係はないと判断した。その他の重篤な有害事象は認められなかった。
- 24 名中 14 名に 1 件以上の有害事象が認められた。最も多く認められた有害事象は頭痛であった（表 2.2.1）。有害事象による治験薬投与中止例はなかった。

治験実施計画書の識別コード：71754-1-C-014

表 2.2.1 - 有害事象

有害事象名	投与 A	投与 B	投与 C	投与 D
件数	0.5 g	1.0 g	2.0 g	4.0 g
腹部仙痛	0	0	0	1
腹痛	1	0	0	0
腕痛 *arm pain*	0	0	1	0
背部不快感	0	0	0	1
耳痛	1	0	0	0
鼻出血	0	0	1	0
頭痛	3	4	7	2
くしゃみ	0	0	0	1
疲労	0	1	0	0

診察・心電図

- 臨床上問題となるような変動は見られなかった。

臨床検査

- 血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査において、臨床上問題となるような変動は見られなかった。

薬物動態の結果：

- 用量反応性

図 2.2.1 - 血漿中ビガバトリン（ラセミ体）濃度推移図

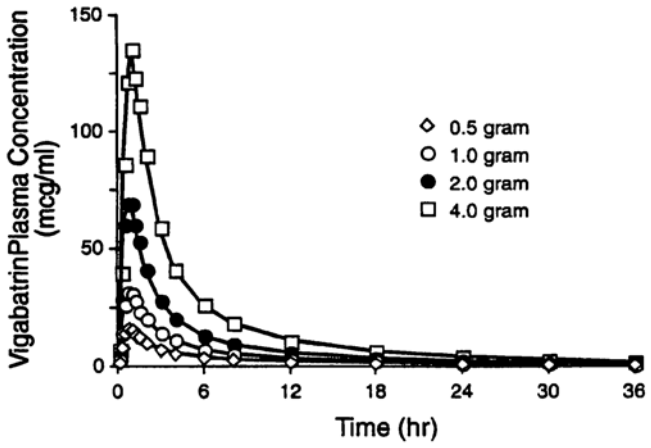


Figure 6-26. Mean Plasma Concentration Profiles of VGB Following Oral Administrations of 0.5, 1, 2, and 4 gm Doses. Source of Data: Report C-91-0097-D [Protocol 71754-1-C-014], Table 4 on page 6-4268, v1.45

治験実施計画書の識別コード：71754-1-C-014

表 2.2.2 - 血漿中及び尿中ビガバトリン（ラセミ体）薬物動態パラメータ

Table 6-36. Summary of Single Dose Pharmacokinetic Parameters of Vigabatrin, Mean (% CV), N = 24

Parameter	0.5 gm	1.0 gm	2.0 gm	4.0 gm
Dose Norm. AUC(∞) (mcg/mLxhr)	73.2 (17%)	73.0 (14%)[b]	73.0 (16%)[b]	73.5 (14%)[b]
Dose Norm. Cmax (mcg/mL)	18.0 (26%)	18.4 (25%)[b]	19.2 (26%)[b]	18.6 (26%)[b]
Tmax (hr)	0.8 (38%)	0.9 (33%)[b]	0.9 (33%)[b]	1.1 (45%)[a]
Half-life (hr)	7.5 (31%)	7.0 (10%)[b]	6.4 (11%)[a]	6.8 (13%)[b]
Renal Clearance (mL/min)	84.5 (20%)	85.8 (23%)[b]	88.8 (18%)[b]	93.6 (22%)[a]
Recovery in Urine (% Dose)[a]	67.2 (19%)	71.4 (16%)[b]	75.9 (12%)[a]	81.0 (17%)[a]

[a]: Parameter significantly different from the 0.5 gm value ($p < 0.05$) based on the Dunnett Test
[b]: Parameter NOT significantly different from the 0.5 gm value ($p > 0.05$) based on the Dunnett Test

Dose norm.: dose normalized to the 0.5 gm dose

Source of Data: Report C-91-0097-D [Protocol 71754-1-C-014], Table 3 on page 6-4267, v1.45

ビガバトリンの用量反応性について 2 種類の解析（線形対比及び Dunnett's test）を行った。

用量で基準化（0.5 g 相当値）したビガバトリンの AUC 及び C_{max} の平均値は、0.5～4.0 g の用量範囲においてほとんど差はなかった。T_{max} の平均値は 0.5～2.0 g の用量範囲においては 0.8～0.9 時間とほとんど差はなかったが、4.0 g では 1.1 時間と延長傾向が見られた。分布容積（V_d）は 0.5～4.0 g の用量範囲において 65.0～75.0 L とほとんど差はなかった。

結論：

外国人健康男性被験者 24 名にビガバトリン UC（EU）錠 0.5～4.0 g を単回経口投与し、ビガバトリンラセミ体の薬物動態について検討した。

T_{max} は 0.8～1.1 時間、消失半減期は 6.4～7.5 時間であり、ともに用量によらず同様の値を示した。血漿中ビガバトリン（ラセミ体）の用量で基準化した AUC（0.5 g 相当値）は 73.0～73.5 µg.h/mL、用量で基準化した C_{max}（0.5 g 相当値）は 18.0～19.2 µg/mL であり、用量比 8 倍の範囲内でいずれも同様の値を示したことから、ビガバトリン単回投与時の薬物動態について用量比例性が示された。腎クリアランスは 84.5 mL/min（低用量群）～93.6 mL/min（高用量群）、尿中排泄率は 67.2%（低用量群）～81.0%（高用量群）の範囲であり、用量増加に伴って腎クリアランス及び尿中排泄率がわずかに増加する傾向が見られたが、AUC が低下していないことから臨床的意義は低いと考えられ、高用量での用量調節は不要と考えられた。

腎クリアランス及び尿中排泄率の用量増加に伴う増加傾向は、尿細管からの再吸収の飽和が原因と考えられる。

ビガバトリン 0.5～4.0 g 単回経口投与時の忍容性が確認された。

報告書の日付：1991 年 2 月 18 日

2.3 ^{14}C 標識ビガバトリン（液剤）単回投与時のマスバランス（71754-1-C-027 試験、参考資料）

[Module 5.3.3.1-3]

治験実施計画書の識別コード：71754-1-C-027

治験の標題：Pharmacokinetics and Metabolism of Vigabatrin Following a Single Oral Dose of ^{14}C-Vigabatirn in Healthy Male Volunteers （外国人健康被験者における ^{14}C ビガバトリン単回投与時の薬物動態）

治験責任医師：Russell M. Dixon, M.D.

治験実施医療機関：Hazleton Clinical Research Unit, Madison, Wisconsin

公表文献：Sherrie L. Durham, John FH, Teng-Man C. Pharmacokinetics and metabolism of vigabatrin following a single oral dose of [^{14}C]vigabatrin in healthy male volunteers. Drug Metabolism and Disposition. 1993;21(3):480-4.

治験期間：

最初の被験者の組入れ日：1991 年 2 月 25 日

最後の被験者の完了日：1991 年 3 月 3 日

開発のフェーズ：第 1 相

目的：

- ^{14}C ビガバトリンの血漿中薬物動態について検討する
- ビガバトリン未変化体の血漿中薬物動態プロファイルを評価する
- ^{14}C ビガバトリン代謝物の生成について検討する
- 尿中に回収されるビガバトリン代謝物を同定する。

治験方法：

オープン

被験者数：

予定：6 名

投与：6 名

評価：

安全性：6 名

薬物動態：6 名

治験実施計画書の識別コード：71754-1-C-027

診断及び選択基準：

I 01. 健康男性被験者、18～55 歳

I 02. 理想体重範囲の上下 10%以内

I 03. 非喫煙者

I 04. 署名による同意が得られる者

E 01. ビガバトリン又は製剤添加剤に過敏症のある者

E 02. 神経学的、精神医学的既往、又は肝臓・腎臓・心臓・血液・副腎、胃腸、呼吸器の重大な病歴

E 03. 薬物、アルコール中毒

E 04. 治験への協力が得られる者

E 05. 診察、臨床検査、心電図に異常の認められない者

E 06. 代謝酵素に対する阻害作用や誘導作用の知られる薬剤を 1 か月以内に服用した者

E 07. 1 か月以内に他の治験に参加し、治験薬の単回投与を受けた者。3 か月以内に他の治験に参加し、単回投与以外の用法により治験薬の投与を受けた者、又は 1 年以内に放射性の薬剤の投与を受けた者

E08. 2 週間以内に医療用医薬品を使用した者

E09. 1 週間以内に市販薬を使用した者

E10. 先天性色素欠乏症の者

E11. 頭部への放射線治療歴を有する者

E12. 2 週間以内の検査で HIV 陽性の者

E13. 2 週間以内の検査で B 型肝炎陽性の者

E14. 2 週間以内の検査で薬物検査陽性の者

E15. クレアチニンクリアランスが 80 mL/min 未満の者

治験薬：ビガバトリン

剤型：^{14}C ビガバトリン 100 mg/mL 液

投与経路：単回経口投与

用量：1.5 g（50 μCi）

投与期間：1 日

観察期間： 4 日（D-1～D3）

評価基準：

薬力学：該当なし

安全性：有害事象、診察、心電図、バイタルサイン、臨床検査（血液生化学的検査、血液学的検査、尿検査）

薬物動態：血漿中ビガバトリン（ラセミ体）濃度、尿中ビガバトリン（ラセミ体）濃度

治験実施計画書の識別コード：71754-1-C-027

薬物動態用検体の採取時間及び分析方法：

血漿中ビガバトリン（ラセミ体）濃度

- T0、T0.5、T1、T1.5、T2、T4、T6、T8、T12、T18、T24、T30、T36、T48、T72 時間（計 15 時点／名）
  - Sampling Termination Criteria に合致しない場合、T72 時間以降 24 時間ごとに採取する。

尿中ビガバトリン（ラセミ体）濃度

- T-12～T0、T0～T12、T12～T24、T24～T36、T36～T48、T48～T72 時間（計 6 時点／名）

分析方法

- 測定機関：Bioanalytical division of Hazleton（Wisconsin、US）
- 測定方法：HPLC-蛍光検出法、（^{14}C）液体シンチレーション法

統計手法：

血漿中薬物動態パラメータ

- 投与後 72 時間の血漿中ビガバトリン（ラセミ体）濃度、AUC、C_{max}、T_{max}、$t_{1/2}$
- 投与後 72 時間の血漿中放射能濃度、AUC、C_{max}、T_{max}、$t_{1/2}$

尿中・糞中薬物動態パラメータ

- 投与後 72 時間の尿中ビガバトリン（ラセミ体）排泄率
- 投与後 72 時間の尿中放射能回収率
- 投与後 72 時間の糞中放射能回収率

要約：

被験者背景：

- 年齢：22～45 歳
- 人種：白人 6 名
- 身長：70.5～74.5 inch
- 体重：73.18～100.00 kg

薬力学の結果：該当なし

治験実施計画書の識別コード：71754-1-C-027

安全性の結果：

有害事象

- 重篤な有害事象は認められなかった。
- 有害事象として 1 例に疲労が認められた（表 2.3.1）。
- 有害事象による治験薬投与中止例はなかった。

診察・心電図

- 臨床上問題となるような変動は見られなかった。

臨床検査

- 血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査において、臨床上問題となるような変動は見られなかった。

薬物動態の結果：

表 2.3.1 – 血漿中 ^{14}C-ビガバトリン及び非標識ビガバトリン（ラセミ体）の薬物動態パラメータ

Table 6-31. Mean (CV,%) Mass Balance Results of Vigabatrin (N = 6)		
Parameter	**^{14}C**	**VGB**
AUC (mcg/mLxhr)	248.21 (18%)	175.99 (18%)
tmax (hr)	0.67 (39%)	0.58 (34%)
Cmax (mcg/mL)	48.79 (13%)	42.84 (14%)
$t_{1/2}$ (hr)	9.51 (24%)	7.72 (11%)
% Dose Recovery in Urine	95.41 (20%)	81.96 (28%)
% Dose Recovery in Feces	1.0 (42%)	No Data
Source of Data: "Report C-92-0175-D [Protocol 71754-1-C-027]" on page 6-3537, v1.43		

^{14}C ビガバトリン及び非標識ビガバトリンの平均尿中排泄率は、それぞれ 95.41%及び 81.96%であった（表 2.3.1）。投与量の 82%に相当する未変化体、総投与量の 1.23%に相当するビガバトリンラクタム（化学的分解物）及び総投与量の 3.19%に相当する未同定代謝物の尿中への排泄が確認されたが、これらの代謝物は血漿中では検出されなった。

血漿中 ^{14}C ビガバトリン及びビガバトリンの消失は二相性であり、血漿中ビガバトリン濃度推移は 2-コンパートメントモデルによって最もよく近似された。被験者ごとに ^{14}C ビガバトリン及び非標識ビガバトリンの薬物動態パラメータを比較した結果、T_{max} はほぼ同様であったが、AUC 及び C_{max} は非標識ビガバトリンに比べて ^{14}C ビガバトリンでそれぞれ 20～62%及び 7～22%高く、$t_{1/2}$ の平均値は 2 時間ほど長い傾向が見られた。これらの差からも代謝物の存在が示唆された。

血漿中 ^{14}C ビガバトリンの見かけの分布容積（V_d/F）は 1.01 L/kg であった。全血中及び血漿中 ^{14}C ビガバトリン濃度比は 0.6～0.9（全血中濃度／血漿中濃度）であり、赤血球中及び血漿中 ^{14}C ビガバトリン濃度比は 0.3～0.8（赤血球中濃度／血漿中濃度）であった。これらの比の上昇は投与後早期に見られたことから、血漿中及び赤血球中のビガバトリンは速やかに平衡に達することが示唆された。

治験実施計画書の識別コード：71754-1-C-027

結論：

外国人健康男性被験者 6 名に ^{14}C ビガバトリン（液剤）1.5 g を単回経口投与し、^{14}C ビガバトリン及び非標識ビガバトリン（ラセミ体）の薬物動態について検討した。

^{14}C ビガバトリン及び非標識ビガバトリンの平均尿中排泄率は、それぞれ 95.41%及び 81.96%であった。投与量の 82%に相当する未変化体、投与量の 1.23%に相当するビガバトリンラクタム（化学的分解物）及び投与量の 3.19%に相当する未同定代謝物の尿中への排泄が確認されたが、これらの分解物又は代謝物は血漿中では検出されなった。ビガバトリンを経口投与したとき、ほぼ全量が吸収され、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ことが示された。

血漿中 ^{14}C ビガバトリンの見かけの分布容積（V_d/F）は 1.01 L/kg であった。なお、赤血球中及び血漿中 ^{14}C ビガバトリン濃度比の上昇が投与後早期に見られたことから、血漿中及び赤血球中のビガバトリンは速やかに平衡に達することが示唆された。

報告書の日付：1992 年 5 月 4 日

2.4 ビガバトリン（錠剤）0.5 g 又は 2.0 g 反復投与時のラセミ体及びエナンチオマーの薬物動態（71754-1-C-015 試験、参考資料）

[Module 5.3.3.1-4]

治験実施計画書の識別コード：71754-1-C-015

治験の標題：A Definitive Study Evaluating The Pharmacokinetics And Dose Proportionality Of Vigabatrin Enantiomers Following 0.5 and 2.0 Gram Dose Administered Every 12 Hours For 5 days （ビガバトリン 0.5 及び 2.0 g を 1 日 2 回 5 日間反復投与したときのビガバトリンエナンチオマーの薬物動態及び用量反応性の検討）

治験責任医師：[redacted]

治験実施医療機関：[redacted] England

公表文献：該当なし

治験期間：

最初の被験者の組入れ日：1989 年 11 月 8 日

最後の被験者の完了日：1989 年 11 月 30 日

開発のフェーズ：第 1 相

目的：

- 反復投与時のビガバトリン及びビガバトリンエナンチオマーの薬物動態及び用量反応性について検討する

治験方法：

オープン、ランダム化、2 期クロスオーバー

被験者数：

予定：24 名（健康被験者：18～55 歳）

ランダム化：24 名

投与：24 名

評価：

安全性：24 名

薬物動態：24 名

選択・除外基準：

I 01. 健康被験者、18～55 歳

I 02. 理想体重範囲の上下 15%以内

I 03. 非喫煙者

I 04. 署名による同意が得られる者

E 01. ビガバトリン又は製剤添加剤に過敏症のある者

E 02. 神経学的、精神医学的既往、又は肝臓・腎臓・心臓・血液・副腎、胃腸、呼吸器の重大な病歴

治験実施計画書の識別コード：71754-1-C-015

E 03. 薬物、アルコール中毒

E 04. 治験への協力が得られない者

E 05. 診察、臨床検査、心電図に異常の認められる者

E 06. 代謝酵素に対する阻害作用や誘導作用の知られる薬剤を 1 か月以内に服用した者

E 07. 1 か月以内に他の治験に参加し、治験薬の単回投与を受けた者。3 か月以内に他の治験に参加し、単回投与以外の用法により治験薬の投与を受けた者

E08. 2 週間以内に医療用医薬品を使用した者

E09. 1 週間以内に市販薬を使用した者

E10. 2 週間以内の検査で HIV 陽性の者

E11. 2 週間以内の検査で B 型肝炎陽性の者

E12. 2 週間以内の検査で薬物検査陽性の者

治験薬：ビガバトリン

剤型：ビガバトリン 500 mg 錠（UC［EU］錠）

投与経路：反復経口投与

用量： 0.5 g 1 日 2 回、2.0 g 1 日 2 回×5 日間

投与期間：各期 1 日 2 回 5 日間

観察期間：各期 8 日（D-1～D7）

評価基準：

薬力学：該当なし

安全性：有害事象、診察、心電図、バイタルサイン、臨床検査（血液生化学的検査、血液学的検査、尿検査）

薬物動態：血漿中ビガバトリン（ラセミ体・エナンチオマー）濃度、尿中ビガバトリン（ラセミ体）濃度

薬物動態用検体の採取時間及び分析方法：

血漿中ビガバトリン（ラセミ体・エナンチオマー）濃度

- Day 1: T0、T10、T20、T30、T45 分、T1、T1.25、T1.5、T2、T3、T4、T6、T8、T12 時間
- Day 5: T0、T10、T20、T30、T45 分、T1、T1.25、T1.5、T2、T3、T4、T6、T8、T12、T18、T24、T36、T48 時間

尿中ビガバトリン（ラセミ体）濃度

- Day 1: T-12～T0、T0～T12、T12～T24
- Day 2: T24～T36、T36～T48
- Day 3: T48～T60、T60～T72
- Day 4: T72～T84、T84～T96
- Day 5: T0～T12、T12～T24、T24～T36、T36～T48

治験実施計画書の識別コード：71754-1-C-015

分析方法

- 測定機関：（ラセミ体）Hazleton UK、Harrogate、England
  （エナンチオマー）Hazleton、Madison、Wisconsin、US
- 測定方法：（ラセミ体）HPLC-蛍光検出法
  （エナンチオマー）キラルカラム GC-MS (EI)法

統計手法：

血漿中薬物動態パラメータ

第 1 日目投与後 12 時間、第 5 日目投与後 36 時間

- 血漿中ビガバトリン（ラセミ体）濃度：AUC、C_{max}、C_{min}、T_{max}、$t_{1/2}$、CL_r、CL_{po}
- 血漿中ビガバトリン（エナンチオマー）濃度：AUC、C_{max}、T_{max}、$t_{1/2}$、CL_{po}

尿中薬物動態パラメータ

第 1 日目から第 5 日目投与後 48 時間

- 尿中ビガバトリン（ラセミ体）排泄率（A_e）

要約：

被験者背景：

- 年齢：25.8±8.2 歳
- 人種：白人 24 名
- 身長：178.2±5.4 cm
- 体重：71.7±8.8 kg

薬力学の結果：該当なし

安全性の結果：

有害事象

- 重篤な有害事象は認められなかった。
- 24 名中 20 名に有害事象が認められた。多く見られた有害事象は、頭痛及び疲労などであった（表 2.4.1）。
- 有害事象による治験薬投与中止例はなかった。

治験実施計画書の識別コード：71754-1-C-015

表 2.4.1 – 有害事象

有害事象名	ビガバトリン錠	
件数	0.5 g（n=24）	2.0 g（n=24）
腹痛	0	1
背部不快感	1	1
背部痛	0	2
胸痛	0	2
感冒	1	0
両下肢痙攣	0	1
浮動性めまい	0	1
傾眠状態	0	1
鼓腸	1	0
頭痛	4	8
皮膚知覚過敏	0	0
筋緊張亢進	0	1
膝痛	0	2
下肢痛	2	2
頭部ふらふら感	1	5
悪心	0	1
腋窩痛	1	0
静脈洞圧痛 *Sinus tenderness*	1	0
咽喉痛	2	0
疲労	1	10

臨床検査

- 血液生化学的検査及び尿検査において、臨床上問題となるような変動は認められなかった。
- 血液学的検査において、白血球数の低下（4,000 個/μL 未満）及び赤血球数の低下（基準範囲下限値付近）が、24 名中それぞれ 3 名及び 13 名に認められたが、臨床的意義は低いものと考えられた。

薬物動態の結果：

定常状態におけるラセミ体の T_{max} は約 1.0 時間、消失半減期は 7.4～7.7 時間であった（図 2.4.1、表 2.4.2）。

また、定常状態におけるラセミ体の C_{max}（2.0 g　群は 0.5 g 相当値に換算）は 18.16 μg/mL（0.5 g 群）及び 18.69 μg/mL（2.0 g 群）、AUC（2.0 g 群は 0.5 g 相当値に換算）は 70.96 μg.h/mL（0.5 g 群）及び 71.17 μg.h/mL （2.0 g 群）であった（表 2.4.2）。

定常状態における腎クリアランスは 84.24 mL/min（0.5 g 群）及び 85.27 mL/min（2.0 g 群）、尿中排泄率は 66.75%（0.5 g 群）及び 69.94%（2.0 g 群）であり、ともに用量によらず同様の値を示した。ビガバトリンの定常状態における平均腎クリアランス（約 85 mL/min）が、正常な糸球体ろ過率（GFR：125-130 gL/min）に比べて約 30%低い値を示したことは、ビガバトリンは血漿蛋白に結合しないことを考慮すると、ビガバトリンが尿細管から再吸収されることを示唆している。

治験実施計画書の識別コード：71754-1-C-015

図 2.4.1 - 血漿中ビガバトリン（ラセミ体）濃度推移

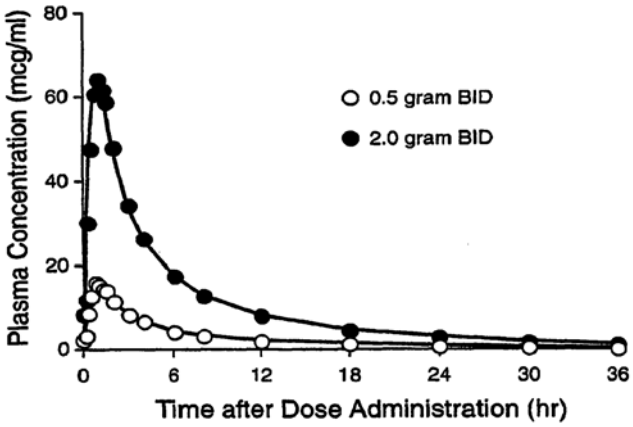


Figure 6-27. Mean Plasma Concentration-time Profiles of VGB following Multiple Dose Administrations at 0.5 and 2.0 gm BID. Source of Data: Report C-91-0273-DS [Protocol 71754-1-C-015], Table 3 on page 6-9097, v1.58

表 2.4.2 - 血漿中ビガバトリン（ラセミ体）薬物動態パラメータ

Table 6-39. Mean Vigabatrin Pharamcokinetic Parameters

Parameter N=24	**0.5 Gram Single Dose (STD)**	**0.5 Gram Steady-state (STD)**	**2.0 Gram* Single Dose (STD)**	**2.0 Gram* Steady-state (STD)**
AUC(0-12) (mcg/mLxhr)	56.82 (6.42)	70.96 (11.60)[a]	57.78 (6.22)	71.17 (9.49)[a]
Cmax (mcg/mL)	17.25 (2.73)	18.16 (2.86)[a]	17.83 (3.31)	18.69 (3.71)[a]
Cmin (mcg/mL)	N/A	2.14 (0.62)	N/A	2.04 (0.51)
Tmax (hrs)	0.93 (0.37)	1.00 (0.41)[b]	1.02 (0.31)	1.02 (0.40)[b]
$t_{1/2}$ (hrs)	N/A	7.70 (1.56)[a]	N/A	7.42 (0.85)[a]
CLr (mL/min)	54.21 (21.27)	84.24 (28.14)[a]	64.37 (22.66)	85.27 (19.88)[a]
Urine Recovery(%)	N/A	66.75 (7.37)[a]	N/A	69.94 (8.84)[a]

* AUC, Cmax, and Cmin dose normalized to the 0.5 gram dose
N/A Not applicable.
[a] 90% Confidence Interval Ratio completely within the 80%-120% of the paired comparison.
[b] 90% Confidence Interval Ratio partially within the 80%-120% of the paired comparison.

Source of Data: Report C-91-0273-DS [Protocol 71754-1-C-015], Table 4 on page 6-6590, v1.52

治験実施計画書の識別コード：71754-1-C-015

定常状態において、R 体（不活性体）の血漿中濃度は S 体（活性体）に比べて高い値で推移した（図 2.4.2）。

R 体及び S 体の曝露量（AUC 及び C_{max}）について用量比例性が認められた（表 2.4.3）。R 体の AUC_{ss} は S 体に比べて 1.20～1.25 倍高値を示した。

図 2.4.2 - 血漿中ビガバトリン（エナンチオマー）濃度推移（左 0.5 g、右 2.0 g）

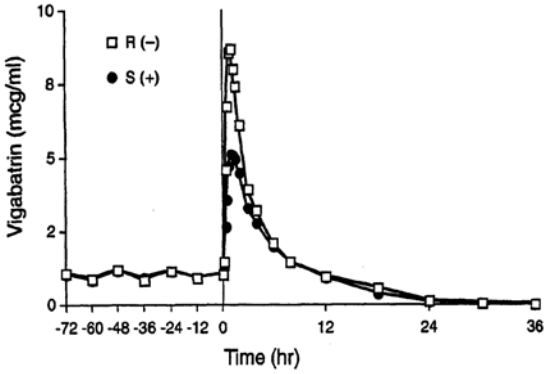


Figure 6-28. Pharmacokinetics of 0.5 Gram of VGB Enantiomers Mean Plasma Concentration - Dose Normalized - Comparison of Enantiomers.
Source of Data: "Associated Report K-92-0238-DS [Protocol 71754-1-C-015]" on page 6-9075, v1.58

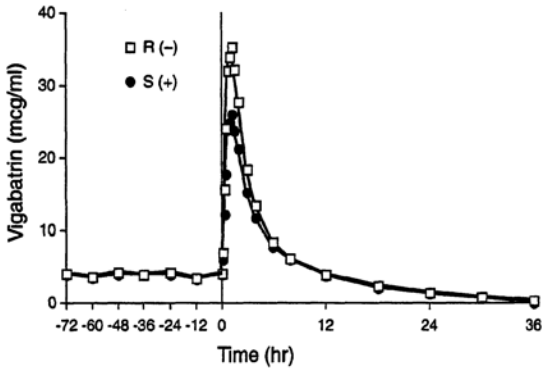


Figure 6-29. Pharmacokinetics of 2.0 Gram VGB Enantiomers Mean Plasma Concentration - Dose Normalized - Comparison of Enantiomers.
Source of Data: "Associated Report K-92-0238-DS [Protocol 71754-1-C-015]" on page 6-9076, v1.58

表 2.4.3 - 血漿中ビガバトリン（エナンチオマー）薬物動態パラメータ

Table 6-40. Mean Vigabatrin Isomers Pharmacokinetic Parameters

Parameter N=10	0.5 Gram R(-) (STD)	2.0 Gram* R(-) (STD)	0.5 Gram S(+) (STD)	2.0 Gram* S(+) (STD)
AUC(0-12) (mcg/mLxhr)	35.56 (7.36)[a]	37.46 (6.69)[a]	28.10 (5.83)[a]	31.14 (5.92)[a]
Cmax (mcg/mL)	9.63 (1.69)[b]	10.51 (1.81)[b]	5.74 (0.91)[c]	7.86 (1.40)[c]
Cmin (mcg/mL)	0.89 (0.36)[a]	0.94 (0.37)[a]	0.86 (0.35)[a]	0.88 (0.30)[a]
$t_{1/2}$ (hrs)	6.49 (2.18)[b]	8.05 (0.98)[b]	6.26 (2.08)[b]	7.15 (0.95)[b]
CLpo (mL/min)	120.8 (19.58)[a]	113.8 (17.64)[a]	153.0 (26.16)[a]	137.5 (22.00)[a]

* AUC, Cmax, and Cmin dose normalized to the 0.5 gram dose.
a 90% Confidence Interval Ratio completely within the 80%-120% of the paired comparison between 0.5 gm and 2.0 gm doses of the respective isomer.
b 90% Confidence Interval Ratio partially within the 80%-120% of the paired comparison between 0.5 gm and 2.0 gm doses of the respective isomer.
c 90% Confidence Interval Ratio completely outside the 80%-120% of the paired comparison between 0.5 gm and 2.0 gm doses of the respective isomer.

Source of Data: Associated Report K-92-0238-DS [Protocol 71754-1-C-015], Table 4 on page 6-9098, v1.58

治験実施計画書の識別コード：71754-1-C-015

結論：

外国人健康成人男性被験者 24 名にビガバトリン（錠剤）1 回量 0.5 g 及び 2.0 g を 1 日 2 回 5 日間反復経口投与し、定常状態におけるビガバトリンラセミ体及び各エナンチオマー（S 体及び R 体）の薬物動態について検討した。

血漿中ビガバトリン濃度は第 2 日目に定常状態に到達した。定常状態におけるラセミ体の T_{max} は 0.9～1.1 時間、消失半減期は 7.4～7.7 時間であり、ともに用量によらず同様の値を示した。用量で基準化した定常状態における AUC 及び C_{max} がそれぞれ同様の値を示したことから、ビガバトリン反復投与時の血漿中曝露量について用量比例性が確認された。血漿中トラフ濃度に基づく蓄積比は 1.47～1.53、AUC_{0-12} に基づく蓄積比は 1.23～1.25（いずれも第 1 日目と第 5 日目の比較）であり、明らかな蓄積は認められなかった。

定常状態において、R 体（不活性体）の血漿中濃度は S 体（活性体）に比べて高い値で推移した。R 体と S 体の間で見られたこのバイオアベイラビリティの差は、両エナンチオマーの消失半減期が同様であったことから、吸収量の差又は分布の違いに起因する可能性が示唆された。

外国人健康被験者にビガバトリン 0.5 g 及び 2.0 g を 1 日 2 回 5 日間反復投与したときの忍容性が確認された。

報告書の日付：1992 年 12 月 17 日

2.5 乳幼児及び小児難治性てんかん患者におけるビガバトリン（散剤）50 mg/kg 単回及び反復投与時のエナンチオマーの薬物動態（097.332.5 試験、参考資料）

[Module 5.3.3.3-1]

治験実施計画書の識別コード：097-332.5

治験の標題: Pharmacokinetics of the Enantiomers of Vigabatrin in Infants and Children of the Racemate（乳幼児及び小児にラセミ体を投与したときのビガバトリンエナンチオマーの薬物動態）

治験責任医師：G Olive, M.D.

治験実施医療機関：Department de Pharmacologie Perinatale et Pediatrique, Hospital Saint-Vincent-de-Paul, Paris, France

公表文献：Rey E, Pons G, Richard MO, Vauzelle F, D'Athis P, Chiron C, et al. Pharmacokinetics of the individual enantiomers of vigabatrin (gamma-vinyl GABA) in epileptic children. Br J Clin Pharmacol. 1990;30,253-7

治験期間：

最初の被験者の組入れ日：1988 年 9 月

最後の被験者の完了日：1989 年 5 月

開発のフェーズ：第 1 相

目的：

- 乳幼児及び小児難治性てんかん患者にビガバトリン 50 mg/kg を単回経口投与したときのビガバトリンエナンチオマー（R 体及び S 体）の薬物動態について検討する。
- 乳幼児及び小児難治性てんかん患者にビガバトリン 50 mg/kg を反復経口投与期間中のビガバトリンエナンチオマー（R 体及び S 体）血漿中濃度のトラフ及びピークの推移について検討する。

治験方法：

オープン

被験者数：

予定：12 名（0 歳 5 か月～2 歳の乳幼児難治性てんかん患者：6 名、4～14 歳の小児難治性てんかん患者：6 名）

投与：12 名

評価：

薬物動態：12 名

治験薬：ビガバトリン

剤型：散剤

投与経路：単回及び反復経口投与

用量： 50 mg/kg

投与期間：単回投与（1 日）、反復投与（1 日 2 回 4 日間）

観察期間：各期 8 日（D-1～D7）

治験実施計画書の識別コード：097-332.5

評価基準：

薬力学：該当なし

安全性：該当なし

薬物動態：血漿中ビガバトリン（エナンチオマー）濃度、尿中ビガバトリン（エナンチオマー）濃度

薬物動態用検体の採取時間及び分析方法：

血漿中ビガバトリン（エナンチオマー）濃度

- Day 1: T0、T0.5、T1、T2、T3、T6、T9、T12、T24 時間
- Day 2～5: T0、T1 時間

尿中ビガバトリン（エナンチオマー）濃度

- Day 1: T0～T23 時間（公表文献記載に基づく）
- 分析方法：キラルカラム GC/MS (CI)法

統計手法：

血漿中薬物動態パラメータ

- ビガバトリン（エナンチオマー）：T_{max}、C_{max}、AUC、$t_{1/2}$、CL/F、V_d/F

尿中薬物動態パラメータ

- 尿中排泄率

要約：

被験者背景：

- 年齢：乳幼児：5.2～22 か月齢（平均 12.5 か月）、小児：4.6～14.2 歳（平均 8.7 歳）
- 性別：乳幼児：男児 5 名、女児 1 名、小児：男児 4 名、女児 2 名
- 体重：乳幼児 ：7.0～12 kg、小児：14.5～55 kg
- てんかんの病型：乳幼児（点頭てんかん：4 名、非進行性ミオクローヌス：1 名、全般てんかん：1 名）、小児（部分てんかん：3 名、潜在性てんかん：2 名、点頭てんかん：1 名）
- 併用薬：カルバマゼピン（8 名）、クロバザム（4 名）、フェニトイン（3 名）、フェノバルビタール（2 名）、バルプロ酸（2 名）、（併用薬は平均 1.6 剤／名）

薬力学の結果：該当なし

安全性の結果：該当なし

治験実施計画書の識別コード：097-332.5

薬物動態の結果：

単回経口投与時の検討において、R 体（不活性体）の血漿中濃度は S 体（活性体）に比べて高値で推移した（図 2.5.1）。S 体について、最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）は、乳幼児で 2.85 時間、小児で 1.36 時間であり、消失半減期（$t_{1/2}$）は、乳幼児で 5.65 時間、小児で 5.47 時間であった。両集団ともに、S 体の AUC は R 体に比べて若干低く、また、乳幼児における S 体の AUC（90.9 μg.h/mL）は、小児（117.0 μg.h/mL）に比べて若干低値を示した（表 2.5.1）。

図 2.5.1 - 血漿中ビガバトリン（エナンチオマー）濃度推移

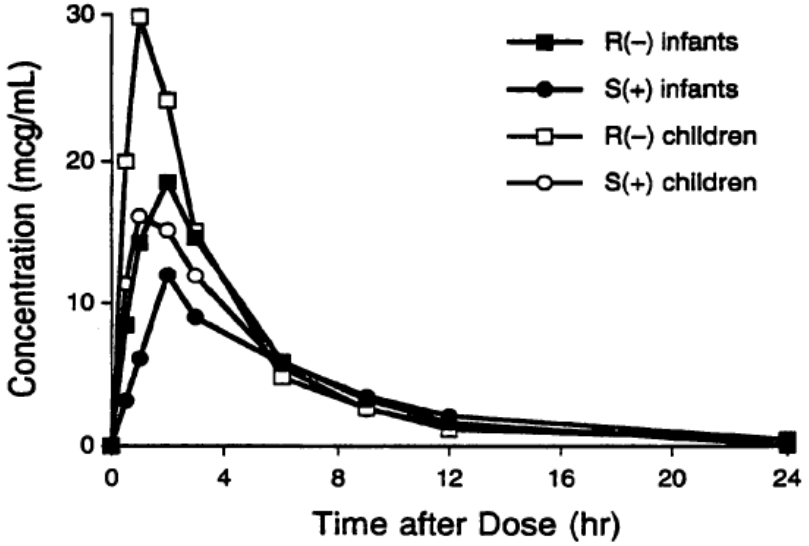


Figure 6-45. Concentration of Enantiomers of Vigabatrin in Infants and Children After Single 50 mg/kg Oral Doses. Source of Data: Report W-90-0001-C [Protocol 097-332.5], Appendix 3a on page 6-20653, v1.88

表 2.5.1 - 血漿中ビガバトリン（エナンチオマー）薬物動態パラメータ

Table 6-59. Pharmacokinetic Parameters (±SD) of the Enantiomers of Vigabatrin After a Single Dose (50 mg/kg) of Racemic Vigabatrin to Infants and Children

Pharmacokinetic Parameters	Infants		Children	
	S(+)	R(-)	S(+)	R(-)
Tmax (hr)	2.85 ± 1.61	2.35 ± 1.87	1.36 ± 0.96	1.28 ± 0.58
Cmax (mcg/mL)	13.90 ± 4.53	21.00 ± 6.60	23.80 ± 12.20	41.3 ± 13.9
$t_{1/2}$ (hr)	5.65 ± 1.52	2.87 ± 1.03	5.47 ± 1.93	5.68 ± 2.86
$AUC_{0-\infty}$ (mcg/mLxhr)	90.9 ± 27.9	106.00 ± 28.5	117.00 ± 26.00	147.00 ± 34.00
Cl/F (L/hr/kg)	0.591 ± 0.165	0.498 ± 0.110	0.446 ± 0.103	0.355 ± 0.082
Vd/F (L/kg)	4.630 ± 1.120	2.01 ± 0.68	3.480 ± 1.230	2.770 ± 1.190

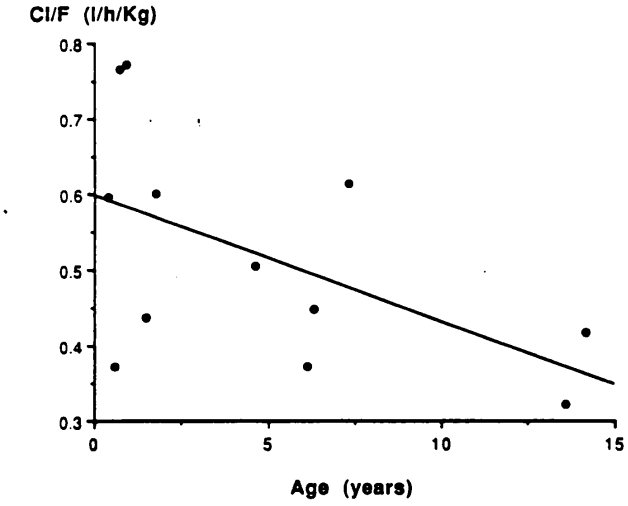
Source of data: Report W-90-0001-C [Protocol 097-332.5], Appendix 2 on page 6-20651, v1.88.

乳幼児では、小児に比べて見かけの全身クリアランスがやや大きい傾向が示されていることから（図 2.5.2）、乳幼児のバイオアベイラビリティが小児に比べて低かったことは、年齢差に伴う GFR の差によって説明することが可能と考えられた。

治験実施計画書の識別コード：097-332.5

図 2.5.2 – 年齢とビガバトリンの全身クリアランスの関係

Figure 2 : Correlation between age and apparent total plasma clearance (Cl/F) of the active S(+) enantiomer of vigabatrin, after an oral dose of 50 mg/Kg of the racemate. (r=0.54, p=0.07)



4 日間反復投与期時の検討において、S 体及び R 体ともトラフ血漿中濃度の変化はわずかであったことから、乳幼児及び小児において本薬は蓄積しないことが示された（表 2.5.2）。反復投与時の S 体及び R 体の存在比は単回投与時と変化はなかった。

表 2.5.2 - 反復投与期間中の血漿中ビガバトリン（エナンチオマー）血漿中トラフ濃度及び投与 1 時間値(1)

Table 2 Plasma concentrations (mg l^{-1}) of the enantiomers of vigabatrin during 4 days of continuous treatment (50 mg kg^{-1} twice a day) before the morning dose (minimum) and 1 h after dosing (1 h value)

	Group I (n = 5)		*Group II* (n = 6)	
	S (+)	*R (−)*	*S (+)*	*R (−)*
Minimum	*Mean (range)*	*Mean (range)*	*Mean (range)*	*Mean (range)*
Day 1	3.8 (1.9–7.2)	2.9 (1.2–5.3)	2.6 (1.9–3.9)	3.0 (1.6–6.5)
Day 2	2.7 (1.1–5.7)	2.6 (1.5–3.6)	2.4 (1.7–2.9)	2.3 (1.5–3.8)
Day 3	2.0 (0–3.8)	1.5 (0–2.8)	2.5 (1.5–3.5)	2.3 (1–3.2)
Day 4	2.1 (1.5–2.4)	1.5 (1.2–1.9)	2.9 (1.8–4.1)	2.5 (1.8–3.9)
Inter-day variation	NS	NS	NS	NS
1 h value				
Day 1	13.6 (1.2–29.2)	20.7 (0.6–37.5)	11.8 (5–24)	21.0 (3.5–55.1)
Day 2	13.2 (2–35.7)	20.3 (1.6–55.4)	16.8 (2.8–35)	28.0 (4.3–51.5)
Day 3	10.3 (2.1–22.6)	16.1 (1.5–35)	17.4 (3.7–40)	24.6 (7.3–48)
Day 4	11.5 (3.7–14.4)	20.9 (8.1–29.1)	16.0 (3.8–42.6)	24.0 (6.1–71.7)
Inter-day variation	NS	NS	NS	NS

※本表 Day 1 は本治験スケジュールの D2 に相当する

なお、外国人乳幼児及び小児の Day1～5 までに得られた最高値を C_{max} として表 2.5.3 に示した。

治験実施計画書の識別コード：097-332.5

表 2.5.3 -外国人乳幼児及び小児患者における反復投与時の薬物動態パラメータ

用量	**PK パラメータ（エナンチオマー）**	
50 mg/kg*	**平均値（標準偏差）**	
（換算値）	**C_{trough}** (µg/mL)**	**C_{max}*** (µg/mL)**
S 体として測定		
外国人乳幼児	2.7 / 2.1	22.0 (9.6)
外国人小児	2.4 / 2.9	28.5 (13.1)
R 体として測定		
外国人乳幼児	2.6 / 1.5	32.4 (14.2).
外国人小児	2.3 / 2.5	45.2 (13.1)

* 用量は 50 mg/kg 相当値に基準化

** C_{trough} は D3 及び D5 の値

*** C_{max} は D1～D5 の最高値

結論：

外国人乳幼児（5 か月～2 歳：男児 5 名、女児 1 名）及び小児（4 歳～14 歳：男児 4 名、女児 2 名）難治性てんかん患者に、ビガバトリン（散剤）50 mg/kg を単回投与し、ビガバトリン各エナンチオマー（S 体及び R 体）の薬物動態について検討した。また、その翌日より 1 回量 50 mg/kg を 1 日 2 回 4 日間反復投与したときの定常状態におけるビガバトリン各エナンチオマー（S 体及び R 体）の薬物動態についても検討した。

単回経口投与時の検討において、R 体（不活性体）の血漿中濃度は S 体（活性体）に比べて高値で推移した。S 体（活性体）の最高血漿中濃度到達時間は、乳幼児で 2.85 時間、小児で 1.36 時間であり、消失半減期は乳幼児で 5.65 時間及び小児で 5.47 時間であった。S 体の AUC は、乳幼児（90.9 µg.h/mL）に比べて小児（117.0 µg.h/mL）で若干高値を示した。

反復経口投与期間中、午前中のトラフ濃度の変化はわずかであったことから、本薬はほとんど蓄積しないことが示された。

報告書の日付：1990 年 3 月 20 日

2.6 健康高齢者におけるビガバトリン 1.0 g 単回経口投与時の薬物動態（71754-1-C-023 試験、参考資料）

[Module 5.3.3.3-2]

治験実施計画書の識別コード：71754-1-C-023

治験の標題：Pharmacokinetics of Vigabatrin in Healthy Elderly Subjects Following a Single 1.0 Gram Oral Dose （健康高齢者におけるビガバトリン 1.0 g 単回経口投与時の薬物動態）

治験責任医師：[redacted]

治験実施医療機関：[redacted]

公表文献：該当なし

治験期間：

最初の被験者の組入れ日：1991 年 3 月 4 日

最後の被験者の完了日：1991 年 3 月 7 日

開発のフェーズ：第 1 相

目的：

- 健康高齢者におけるビガバトリンの薬物動態について検討する。
- ビガバトリンの吸収及び体内動態を若年被験者と比較し、薬物動態に及ぼす年齢の影響を検討する。

治験方法：

オープン、単回投与

被験者数：

予定：12 名

投与：12 名

評価：

安全性：12 名

薬物動態：12 名

治験実施計画書の識別コード：71754-1-C-023

診断及び選択基準：

I 01. 健康被験者、65～90 歳

I 02. 理想体重範囲の上下 15%以内

I 03. 非喫煙者

I 04. 署名による同意が得られる者

E 01. ビガバトリン又は製剤添加剤に過敏症のある者

E 02. 神経学的、精神医学的、肝臓・腎臓・心臓・血液学的・副腎、消化器、呼吸器の重大な病歴

E 03. 薬物、アルコール中毒

E 04. 治験への協力が得られる者

E 05. 診察、臨床検査、心電図に異常の認められない者

E 06. 代謝酵素に対する阻害作用や誘導作用の知られる薬剤を 1 か月以内に服用した者

E 07. 1 か月以内に他の治験に参加し、治験薬の単回投与を受けた者。3 か月以内に他の治験に参加し、単回投与以外の用法により治験薬の投与を受けた者。

E08. 2 週間以内に市販薬を使用した者。

E09. 2 週間以内の検査で HIV 陽性の者。

E10. 2 週間以内の検査で B 型肝炎陽性の者。

E11. 2 週間以内の検査で薬物検査陽性の者。

E12. 色素欠乏症の者。

E13. 頭部への放射線治療歴を有する者。

治験薬：ビガバトリン

剤型：500 mg 錠（UC［US］錠）

投与経路：単回経口投与

用量： 1.0 g

投与期間：単回投与

観察期間：各期 4 日（D-1～D3）

評価基準：

薬力学：該当なし

安全性：有害事象、診察、バイタルサイン、心電図、臨床検査（血液生化学的検査、血液学的検査、尿検査）

薬物動態：血漿中ビガバトリン濃度、尿中ビガバトリン濃度

治験実施計画書の識別コード：71754-1-C-023

薬物動態用検体の採取時間及び分析方法：

血漿中ビガバトリン濃度

- Day 1〜3: T10、T20、T30、T45 分、T1、T1.25、T2、T3、T4、T6、T8、T12、T18、T24、T30、T36、T48、T60 時間

尿中ビガバトリン濃度

- Day 1: T-12〜T0、T0〜T12、T12〜T24、T24〜T36、T36〜T48、T48〜T60 時間
- 分析方法：HPLC-蛍光検出法

統計手法：

血漿中薬物動態パラメータ

- ビガバトリン（ラセミ体）：AUC、C_{max}、T_{max}、$t_{1/2}$、CL_r、CL_{po}、Vd_β

尿中薬物動態パラメータ

- ビガバトリン（ラセミ体）：尿中排泄率

要約：

被験者背景：

- 年齢：65〜89 歳
- 性別：男性 12 名
- 体重：61.4〜93.6 kg

薬力学の結果：該当なし

安全性の結果：

有害事象

- 12 名中 2 名に有害事象が認められた。うち 1 名に軟便、鎮静（投与 8〜11 時間）、ふらふら感（投与 2 時間）が認められた。残り 1 名に血圧上昇（SBP 240 mmHg、DBP 120 mmHg、投与 2 時間）が認められたが、この被験者はスクリーニング時に 1 度 AV ブロック及び ST 下降を認めたほか、11 種類の併用薬が投与されていた。

心電図・診察

- スクリーニング時に 1 度の AV ブロック及び ST 下降を認めた 1 名以外は正常であった。

臨床検査値

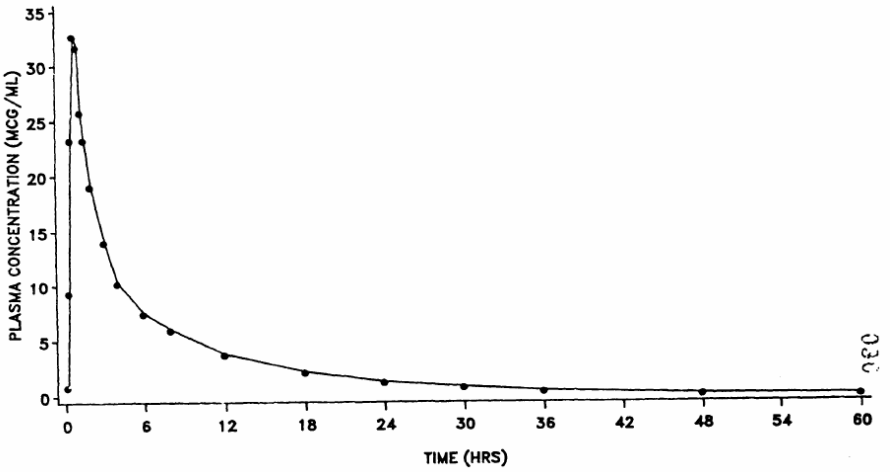
- 血液生化学的検査及び尿検査において、臨床上重要な変動は認められなかった。
- 血液学的検査において、ヘモグロビン、ヘマトクリット及び血小板の低下（基準範囲下限値付近）が各 1〜2 名に認められたが、臨床的意義は低いものと考えられた。

治験実施計画書の識別コード：71754-1-C-023

薬物動態の結果：

外国人高齢健康被験者 12 名にビガバトリン（錠剤）1.0 g を単回経口投与したときの血漿中ビガバトリン（ラセミ体）の濃度推移について検討した（図 2.6.1）。

図 2.6.1 - 血漿中ビガバトリン（ラセミ体）濃度推移



ビガバトリン（ラセミ体）の T_{max} は 0.81 時間、消失半減期は 7.49 時間であった（表 2.6.1）。高齢被験者における見かけの全身クリアランス（CL/F、1.33 mL/min/kg）及び腎クリアランス（CL_r、0.77 mL/min/kg）が若年被験者（CL/F ：1.64 mL/min/kg、CL_r ：1.21 mL/min/kg）に比べて低値を示した以外は、両集団の薬物動態パラメータに大きな違いは認められなかった。高齢被験者におけるビガバトリン（ラセミ体）の腎クリアランスは若年被験者に比べて 36%低かった。

治験実施計画書の識別コード：71754-1-C-023

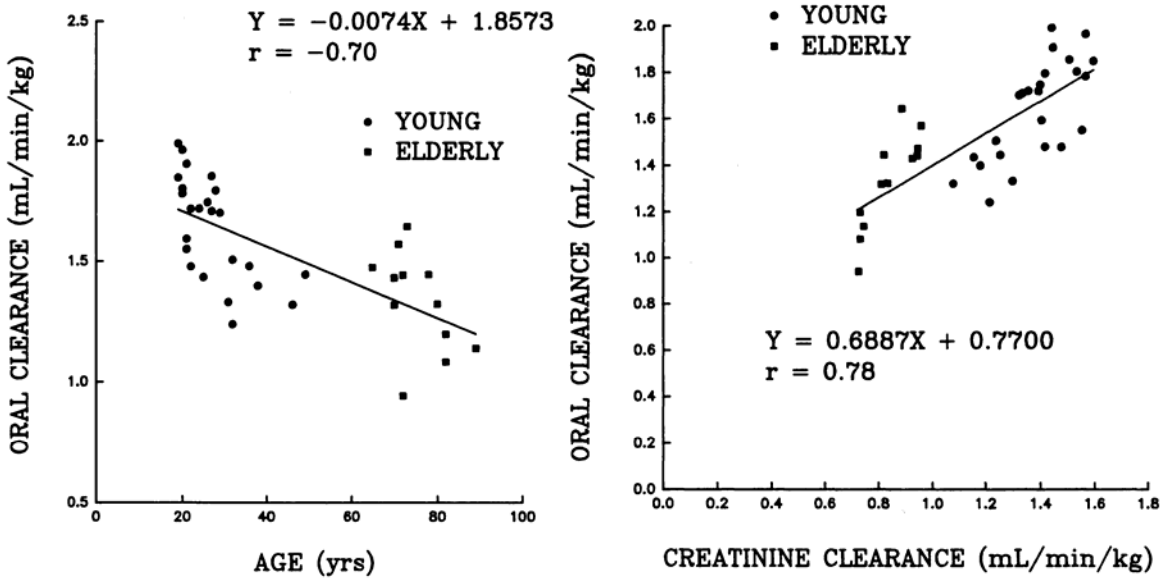
表 2.6.1 - 血漿中ビガバトリン（ラセミ体）薬物動態パラメータ

Table 6-42. Pharmacokinetic Parameters of Vigabatrin in Young and Elderly Subjects Mean (SD)		
Parameter	**Elderly (N=12)**	**Young (N=24)**
AUC(∞) (mcg/mLxhr)	167.08 (31.22)	145.94 (19.96)
Cmax (mcg/mL)	35.67 (5.65)	36.71 (9.28)
Tmax (hrs)	0.81 (0.15)	0.90 (0.35)
$t_{1/2}$ (hrs)	7.49 (0.73)	6.98 (0.75)
CLr (mL/min/kg)	0.772 (0.199)	1.205 (0.252)
CLpo (mL/min/kg)	1.334 (0.208)	1.639 (0.215)
Vdβ (L/kg)	0.857 (0.107)	0.989 (0.157)
% Recovery	55.5 (12.3)	71.4 (11.2)
Note: No statistical comparisons performed between the young and elderly data. Source of Data: Report C-91-0097-D [Protocol 71754-1-C-014], Table 3 on page 6-4267, v1.45 Report C-92-0174-D [Protocol 71754-1-C-023], Table 3 on page 6-9876, v1.60		

* 若年被験者の PK データは 71754-1-C-014 からの引用

本試験及び若年被験者対象試験（71754-1-C-014）において得られた被験者ごとのクレアチニンクリアランス、見かけの全身クリアランス及び腎クリアランスに関するデータを併合し、広範囲の年齢（19～89 歳）を対象に線形回帰分析を実施した（図 2.6.2）。

図 2.6.2 - ビガバトリンの見かけの全身クリアランスと年齢（左）及びクレアチニンクリアランス（右）の相関関係



治験実施計画書の識別コード：71754-1-C-023

その結果、見かけの全身クリアランスは年齢（図 2.6.2 左）及びクレアチニンクリアランス（図 2.6.2 右）に相関することが示され、ビガバトリンの見かけの全身クリアランスは年 0.7%の割合で加齢とともに低下することが示された。腎機能の指標であるクレアチニンクリアランスは加齢に伴い年約 1%の割合で低下したことから、加齢に伴うビガバトリンのクリアランス低下は、加齢に伴う腎機能低下の影響と説明することが可能と考えられた。

結論：

65 歳以上の外国人健康高齢男性被験者 12 名に、ビガバトリン（錠剤）1.0 g を単回経口投与したときのビガバトリン（ラセミ体）の薬物動態について検討し、若年健康被験者対象試験（71754-1-C-014 試験 [5.3.3.1-1]）における薬物動態パラメータと比較した。

高齢被験者においてビガバトリン（ラセミ体）の T_{max} は 0.81 時間、消失半減期は 7.49 時間であった。T_{max} は若年被験者（0.90 時間）と同様であったが、消失半減期は若年被験者（6.98 時間）に比べて長い傾向が見られた。また、C_{max} は両集団で同様（若年：36.71 μg/mL、高齢：35.67 μg/mL）であったものの、高齢被験者の AUC は若年被験者に比べて大きい（若年：145.94 μg.h/mL、高齢：167.08 μg.h/mL）傾向が見られた。AUC の違いについて、高齢者では腎クリアランス（CL_r）が若年被験者に比べて約 36%低かったことが原因と考えられた。

本試験及び若年被験者対象試験（71754-1-C-014）において得られた被験者ごとのクレアチニンクリアランス、見かけの全身クリアランス及び腎クリアランスに関するデータを併合し、広範囲の年齢（18～89 歳）を対象に線形回帰分析を実施したところ、見かけの全身クリアランスは年齢及びクレアチニンクリアランスに相関することが示された。ビガバトリンの見かけの全身クリアランスは年 0.7%の割合で加齢とともに低下したこと、腎機能の指標であるクレアチニンクリアランスは加齢に伴い年約 1%の割合で低下したことから、加齢に伴うビガバトリンのクリアランス低下は、加齢に伴う腎機能低下の影響と説明することが可能と考えられた。

外国人健康高齢男性被験者にビガバトリン 1.0 g を単回経口投与したときの忍容性は良好であった。

報告書の日付：1992 年 4 月 6 日

2.7　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（JGVG-CL-101 試験、参考資料）

[Module 5.3.3.3-4]

治験実施計画書の識別コード：JGVG-CL-101

治験の標題：

［単回投与パート］

Vigabatrin Dose Proportionality and Pharmacokinetics Following Single Doses of 1g, 2 g and 4 g in Japanese Healthy Subjects （日本人健康被験者にビガバトリン 1g、2 g 及び 4 g を単回投与したときの薬物動態及び用量比例性）

［反復投与パート］

Vigabatrin pharmacokinetics in Japanese healthy subjects following oral doses of 2 g once daily for five days （日本人健康被験者にビガバトリン 2 g を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときの薬物動態）

治験責任医師：[redacted]

治験実施医療機関：[redacted] Japan [redacted]

公表文献：該当なし

治験期間：

［単回投与パート］

最初の被験者の組入れ日：1990 年 7 月

最後の被験者の完了日：1990 年 9 月

［反復投与パート］

最初の被験者の組入れ日：1990 年 10 月

最後の被験者の完了日：1990 年 12 月

開発のフェーズ：第 1 相

目的：

- 健康成人男子を対象に、ビガバトリン経口投与時の安全性、精神運動機能に及ぼす影響および薬物動態について検討する。

治験方法：

単盲検、プラセボ対照、用量漸増単回投与（単回投与パート）、1 日 1 回 5 日間反復投与（反復投与パート）

被験者数：

予定：16 名（単回：8 名、反復：8 名）

投与：16 名（単回：8 名、反復：8 名）

治験実施計画書の識別コード：JGVG-CL-101

評価：

安全性：16 名

薬物動態：16 名

診断及び選択基準：

下記項目の条件を満たす男子健常成人志願者

I 01. Vigabatrin の海外での臨床・非臨床試験成績及び本試験の目的、内容、予想される副作用などについて十分説明を受け、理解の得られる者

I 02. 年齢 20～35 歳、肥満度-20%～+20%の者

I 03. 肝、腎、肺、循環器、消化器、血液疾患の既往のない者

I 04. 薬物アレルギー体質でない者

I 05. 薬物を服用していない者

I 06. 連続投与試験においては、MRI 検査施行に支障のない者

I 07. 事前健康診断で問題とすべき異常がなく、ヒト試験への導入に適切と認められた者

I 08. 所定の試験同意書により文書で契約を結んだ者

治験薬：ビガバトリン

剤型：散剤（1.0 g 包装）

投与経路：単回及び反復経口投与

用量： 単回：1.0 g、2.0 g、4.0 g（空腹時投与）、反復：1 回 2.0 g 1 日 1 回（食後投与）

投与期間：

単回投与：1 日

反復投与：5 日

観察期間：

単回投与：各期 4 日（D-1～D3）

反復投与： 9 日（D-1～D8）

評価基準：

薬力学 ：該当なし

安全性：診察、自覚症状、生理学的検査、一般臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）、内分泌検査、血小板凝集能検査、心理作業検査

薬物動態：血漿中ビガバトリン（ラセミ体）濃度、尿中ビガバトリン（ラセミ体）濃度

薬物動態用検体の採取時間及び分析方法：

血漿中ビガバトリン（ラセミ体）濃度

- T0、 T0.5、T0.75、T1、T1.5、T2、T3、T4、T8、T12、T24、T32、T48 時間

尿中ビガバトリン（ラセミ体）濃度

治験実施計画書の識別コード：JGVG-CL-101

- T0 (spot)、T0～T3、T3～T6、T6～T12、T12～T24、T24～T36、T36～T48 時間

分析方法

- HPLC-蛍光検出法

統計手法：

血漿中薬物動態パラメータ

投与後 48 時間

- ビガバトリン（ラセミ体）：AUC、C_{max}、T_{max}、$t_{1/2}$、CL_r、CL_{po}、Vd_β

尿中薬物動態パラメータ

投与後 48 時間

- ビガバトリン（ラセミ体）：尿中排泄率（A_e）

要約：

被験者背景（単回投与パート）：

- 人種：日本人
- 年齢：20～27 歳
- 性別：男性 8 名
- 体重：54.4～73.0 kg

薬力学の結果：該当なし

安全性の結果：

健康被験者を対象とした本試験において特に問題とすべき異常所見はなかった。

薬物動態の結果：

単回投与パート

単回経口投与時の検討において、血漿中ビガバトリンの平均 T_{max} は約 1 時間（0.75～1.2 時間）、平均 $t_{1/2\beta}$ は約 7 時間（5.3～7.6 時間）であった（図 2.7.1、表 2.7.1）。C_{max} 及び AUC は用量にほぼ比例して増加することが示された（表 2.7.1）。

治験実施計画書の識別コード：JGVG-CL-101

図 2.7.1 – 血漿中ビガバトリン（ラセミ体）濃度推移（単回投与）

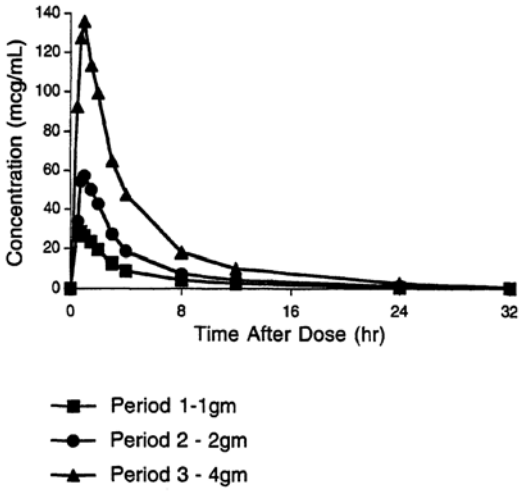


表 2.7.1 – 血漿中ビガバトリン（ラセミ体）薬物動態パラメータ（単回投与）

Table 6-53. Pharmacokinetic Parameters Following Single Doses of Vigabatrin to Male Japanese Volunteers

Pharmacokinetic Parameter	1 g Dose Mean±CV%	2 g Dose Mean±CV%	4 g Dose Mean±CV%
Cmax (mcg/mL)	35.6 ± 27.0	66.7 ± 21.4	147.3 ± 18.1
Tmax (hr)	0.75 ± 51.6	1.0 ± 46.6	1.2 ± 42.1
$AUC_{0-\infty}$(mcg/mLxhr)	150.0 ± 28.6	270.2 ± 20.9	627.3 ± 16.1
β(1/hr)	0.1269 ± 50.4	0.1030 ± 27.4	0.1331 ± 12.9
$t_{1/2\beta}$(hr)	7.6 ± 68.2	7.0 ± 19.4	5.3 ± 12.9
α(1/hr)	1.024 ± 45.4	0.5745 ± 20.1	0.6792 ± 21.4
$t_{1/2\alpha}$(hr)	0.86 ± 59.5	1.25 ± 20.5	1.07 ± 23.9
Cl_{ren} (mL/hr)	3802 ± 33.6	3469 ± 19.9	4722 ± 38.3
F_{el}	0.55 ± 32.6	0.46 ± 16.0	0.72 ± 29.9
Vd_β (L)	67.8 ± 43.0	77.6 ± 28.2	49.5 ± 16.9
$\Delta\beta$ (mL/g)	1.13 ± 45.5	1.27 ± 20.1	0.82 ± 13.6

F_{el} = fraction of dose renally eliminated.

Source of Data: Report W-90-0011-C [Protocol JGVG-CL-101A], Results on page 6-16923, v1.77

反復投与パート

C_{max} 及び AUC_{0-24} は、ともに初回投与時と投与 5 日目でほぼ同値であり、蓄積はほとんど見られなかった（図 2.7.2、表 2.7.2）。

治験実施計画書の識別コード：JGVG-CL-101

図 2.7.2 – 血漿中ビガバトリン（ラセミ体）濃度推移（反復投与：Day 1、Day 5）

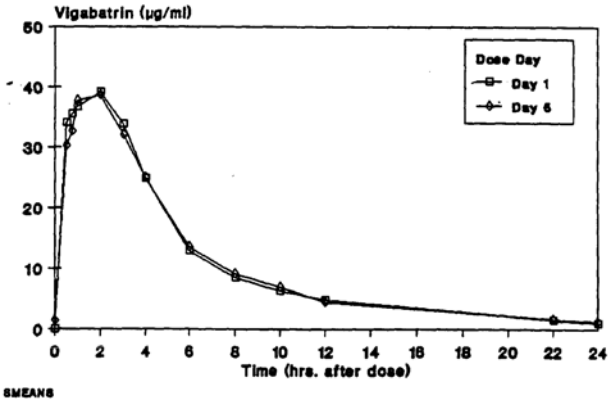


表 2.7.2 – 血漿中ビガバトリン（ラセミ体）薬物動態パラメータ（反復投与）

Pharmacokinetic Parameter		First Dose (Day 1) Mean	cov%	Last Dose (Day 5) Mean	cov%
Cmax	µg/ml	42.6	12.0	42.5	18.9
tCp	hr	1.7	54.3	1.7	70.1
AUC(0-24)	µg/ml.hr	255	13.8	291	16.0
β	hr^{-1}	.125	13.6	.149	26.9
$t_{\frac{1}{2}\beta}$	hr	5.6	13.4	6.0	37.3
α	hr^{-1}	.679	9.6	.558	18.1
$t_{\frac{1}{2}\alpha}$	hr	1.0	9.2	1.3	20.9
Ae(0-24)	mg	885	27.9	947	25.7
Cl_{tot}	ml/hr			6663	21.2
Cl_{ren}	ml/hr	3668	47.9	3310	26.2
F_u		.44	25.5	.47	23.4
Vd_β	l			54.0	17.4
Δ_β	ml/g			.86	17.2
AUC ∞	µg/ml.hr			314	21.2
Css min	µg/ml			1.5	54.5
Css avg	µg/ml			12.1	16.0
Accumulation Ratio (AUC τ)				1.15	12.0

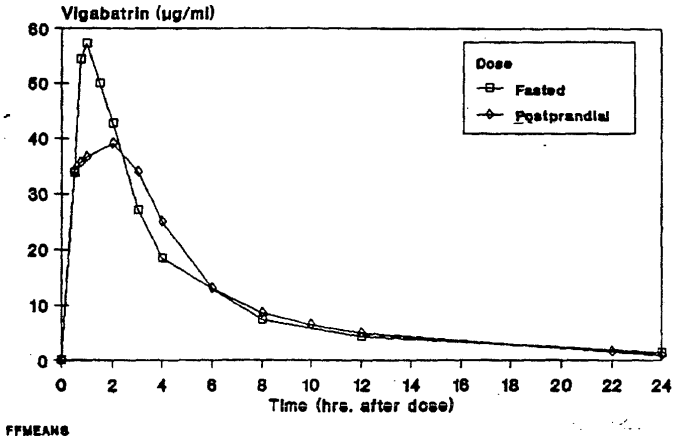
食事の影響：

2 g 単回投与（空腹時投与）と 2 g 反復投与（食後投与）初日の薬物動態を比較した。

C_{max} は空腹時投与及び食後投与でそれぞれ 66.7 µg/mL 及び 42.6 µg/mL であり、吸収速度に若干の差が見られた（図 2.7.3、表 2.7.1、2.7.2）。しかしながら、AUC は空腹時投与及び食後投与で 270 µg/mL·hr（AUC）及び 255µg/mL·hr （AUC_{0-24}）であり、バイオアベイラビリティにはほとんど差がなかった。

治験実施計画書の識別コード：JGVG-CL-101

図 2.7.3 - 血漿中ビガバトリン（ラセミ体）濃度推移（空腹時：単回投与、食後：反復投与 Day 1）



結論：

日本人健康成人男性被験者 8 名に、ビガバトリン（散剤）1 g、2 g 及び 4 g を単回経口投与し、ビガバトリンラセミ体の薬物動態について検討した。また、ビガバトリン（散剤）1 回量 2 g を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときの定常状態におけるビガバトリンラセミ体の薬物動態についても検討した。

単回経口投与時の検討において、血漿中ビガバトリンの平均 T_{max} は約 1 時間（0.75～1.2 時間）、平均 $t_{1/2\beta}$ は約 7 時間（5.3～7.6 時間）であった。C_{max} 及び AUC は用量にほぼ比例して増加することが示された。

反復経口投与時の検討において、C_{max} 及び AUC_{0-24} について第 1 日目及び第 5 日目の比較を行ったところ、反復投与による蓄積はほとんど認められなかった。腎クリアランス及び半減期も第 1 日目及び第 5 日目で同様の値を示した。

2 g 単回投与（空腹時投与）と 2 g 反復投与（食後投与）初日の薬物動態を比較したところ、C_{max} が食後投与で若干低下したものの、AUC にはほとんど差がなかったことから、ビガバトリン（錠剤）（71754-1-C-017 試験）と同様に、ビガバトリン（散剤）も薬物動態に及ぼす食事の影響をほとんど受けないことが示された。

日本人健康成人男性被験者において、ビガバトリン 0.5～4.0 g 単回投与及び 2.0 g 1 日 1 回 5 日間反復投与時の忍容性に問題はなかった。

報告書の日付：1991 年 1 月 25 日

2.8　腎機能障害患者におけるビガバトリンの薬物動態（71754-2-C-016 試験、参考資料）

[Module 5.3.3.3-5]

治験実施計画書の識別コード：71754-2-C-016

治験の標題：A Definitive Study Evaluating the Pharmacokinetics of Vigabatrin Following Single Oral Doses of 0.75 Grams in Patients with Varying Degrees of Renal Function（程度の異なる腎機能障害患者を対象にビガバトリン 0.75 g 単回経口投与したときの薬物動態）

治験責任医師 1：[redacted]

治験実施医療機関 1：[redacted] England

治験責任医師 2：[redacted]

治験実施医療機関 2：[redacted] US

公表文献：該当なし

治験期間：

Hazleton Medical Research Unit, Leeds, England

- 最初の被験者の組入れ日：1989 年 11 月
- 最後の被験者の完了日：1990 年 3 月

GHBA/Hazleton Clinic, Madison, WI

- 最初の被験者の組入れ日：1991 年 7 月
- 最後の被験者の完了日：1991 年 10 月

開発のフェーズ：第 1 相

目的：

- 程度の異なる腎機能障害患者におけるビガバトリン（ラセミ体）の薬物動態について検討し、健康被験者と比較する。
- 程度の異なる腎機能障害患者におけるビガバトリンエナンチオマーの薬物動態について検討する。

治験方法：

2 施設、オープン、単回投与、並行群

被験者数：

予定：24 名（正常腎機能［CCr > 80 mL/min］：8、軽度～中等度腎機能障害［CCr: 40-79 mL/min］：8、中等度～重度腎機能障害［10-39 mL/min］：8）

投与：24 名（正常腎機能：8、軽度～中等度腎機能障害：8、中等度～重度腎機能障害：8）

評価：

安全性：24 名

薬物動態：24 名

治験実施計画書の識別コード：71754-2-C-016

診断及び選択基準：

I 01. 年齢、18～55 歳

I 02. 健康被験者又は腎機能障害患者

I 03. 理想体重範囲の上下 15%以内（腎機能障害患者と体重マッチング）

I 04. 非喫煙者

I 05. 書面による同意が得られる者

E 01. ビガバトリン又は製剤添加剤に過敏症のある者

E 02. 神経学的、精神医学的、肝臓・心臓・血液・副腎・腎、消化器、呼吸器の重大な病歴

E 03. 血清クレアチニン値の推移から腎機能障害の程度が安定していない者

E 04. クレアチニンクリアランス（24 時間値）が 10 mL/min 未満の腎機能障害患者、又は透析患者

E 05. 腎毒性の知られる薬剤を使用している者

E 06. アルコール中毒の者

E 07. 治験参加に協力の得られない者

E 08. 診察、臨床検査、心電図において、腎機能障害と関連しない異常の認められる者

E 09. 血漿中カロテンが 30 mg/L 未満かつキシロースの服用 1 時間値が 20 mg/dL 未満の者

E 10. 代謝酵素に対する阻害作用や誘導作用の知られる薬剤を 1 か月以内に服用した者

E 11. 1 か月以内に他の治験に参加し、治験薬の単回投与を受けた者。3 か月以内に他の治験に参加し、単回投与以外の用法により治験薬の投与を受けた者

E 12. 2 週間以内に医療用医薬品を使用した者

E 13. 1 週間以内に市販薬を使用した者

E 14. 2 週間以内の検査で HIV 陽性の者

E 15. 2 週間以内の検査で B 型肝炎陽性の者

E 16. 2 週間以内の検査で薬物検査陽性の者

治験薬：ビガバトリン

剤型：100 mg/mL 液剤

投与経路：単回経口投与

用量： 0.75 g（7.5 mL）

投与期間：単回投与

観察期間：各期 4 日（D-1～D3）

評価基準：

薬力学：該当なし

安全性：有害事象、診察、心電図、バイタルサイン、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）

治験実施計画書の識別コード：71754-2-C-016

薬物動態：血漿中ビガバトリン（ラセミ体・エナンチオマー）濃度、尿中ビガバトリン（ラセミ体・エナンチオマー）濃度

薬物動態用検体の採取時間及び分析方法：

血漿中ビガバトリン（ラセミ体・エナンチオマー）濃度

- T0, T10、T20、T30、T45 分、T1、T1.25、T1.5、T2、T3、T4、T6、T8、T12、T18、T24、T30、T36、T48、T60 時間

尿中ビガバトリン（ラセミ体・エナンチオマー）濃度

- Day 1: T-12～T0、T0～T4、T4～T8、T8～T12、T12～T24、T24～T36、T36～T48、T48～T60 時間

分析方法

- ラセミ体：HPLC-蛍光検出法
- エナンチオマー：キラルカラム GC-MS (EI)法

統計手法：

血漿中薬物動態パラメータ

- AUC、C_{max}、$t_{1/2}$、CL_r、CL_{po}

要約：

被験者背景：

- 年齢：31～64 歳
- 性別：男性 21 名、女性 3 名

薬力学の結果：該当なし

安全性の結果：

有害事象

24 名中 5 名に 8 件の有害事象が認められた。内訳は、頭痛 4 名、疲労感（feeling of tiredness）2 名、末梢疼痛（peripheral aches）1 名、頭部圧迫感（feeling of fullness in the head）1 名であった。これらの有害事象はいずれも軽度であり、回復した。4 名に認められた頭痛のうち 1 名は他の原因が特定されており、責任医師により治験薬と因果関係なしと判定された。

診察、心電図、臨床検査

心電図、臨床検査値について臨床上問題となるような変動は認められなかった。

薬物動態の結果：

<u>ラセミ体</u>

腎機能低下に伴い、AUC、$t_{1/2}$ は増加、CL_r、CL_{po}、A_e は低下した。ビガバトリンの見かけの全身クリアランスは、健康被験者で 86.7 mL/min（5.2 L/hr）であったのに対して、軽度～中等度腎機能障害患者では 65.0 mL/min（3.9 L/hr）、中等度～重度腎機能障害患者では 28.3 mL/min（1.7 L/hr）であった（表 2.8.1）。しかしながら、腎機能低下に伴う T_{max} 及び C_{max} への影響はわずかであった。

ビガバトリンの全身クリアランスは、クレアチニンクリアランス及び血清クレアチニン値に相関することが示された（図 2.8.2）。

治験実施計画書の識別コード：71754-2-C-016

図 2.8.1 - 血漿中ビガバトリン（ラセミ体）濃度の推移

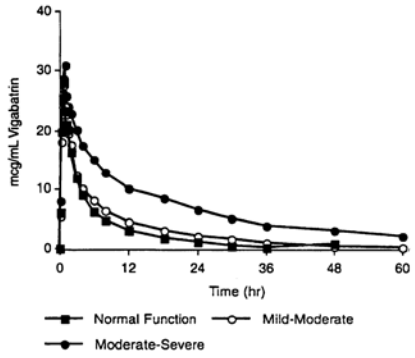


表 2.8.1 –ビガバトリン（ラセミ体）の薬物動態パラメータ

Table 6-48. Summary of Vigabatrin Pharmacokinetic Parameters

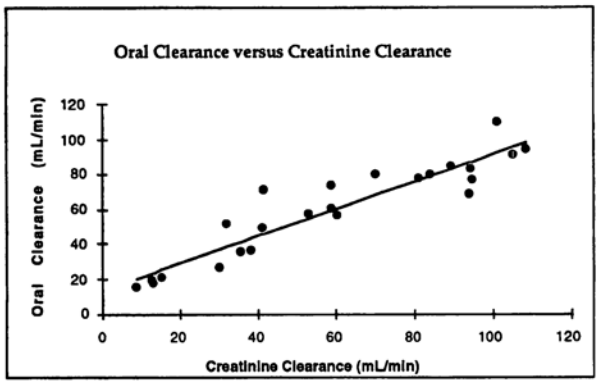
Parameter	Normal Subject Group, N=8	Mild-Moderate Subject Group, N=8	Moderate-Severe Subject Group, N=8
AUC(∞) (mcg/mLxhr)	148.2 (20.7)	196.2 (35.3)	523.5 (200.0)
Cmax (mcg/mL)	29.5 (2.24)	29.5 (4.93)	33.8 (7.88)
$t_{1/2}$ (hrs)	8.1 (1.24)	12.1 (2.01)	23.4 (8.68)
CLr (mL/min)	70.9 (11.1)	43.5 (16.9)	16.9 (9.3)
CLpo (mL/min)	86.7 (12.7)	65.0 (11.2)	28.3 (12.6)

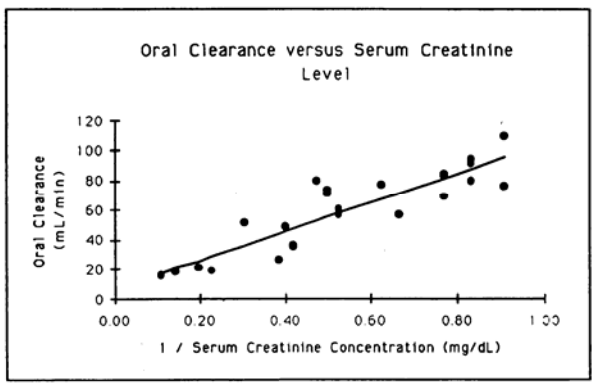
( ): std deviation

Note: Analysis of Variance was not performed to compare the pharmacokinetic parameters among the subject groups. Linear regression analysis was performed instead.

Source of Data: Report K-92-0245-D [Protocol 71754-2-C-016], Table 7 on page 6-13686, v1.70

図 2.8.2 –クレアチニンクリアランス又は血清クレアチニン値とビガバトリン（ラセミ体）の見かけの全身クリアランスの関係





治験実施計画書の識別コード：71754-2-C-016

エナンチオマー

表 2.8.2 – ビガバトリン（エナンチオマー）の薬物動態パラメータ

Table 6-49. Summary of Vigabatrin Isomers Pharmacokinetic Parameters			
R(-) ENANTIOMER			
Parameter	**Normal Subject Group, N=8**	**Mild-Moderate Subject Group, N=8**	**Moderate-Severe Subject Group, N=8**
AUC(∞) (mcg/mLxhr)	73.1 (12.7)	133.8 (28.9)	356.5 (159.0)
Cmax (mcg/mL)	18.9 (3.72)	21.4 (3.89)	23.8 (4.12)
$t_{1/2}$ (hrs)	8.0 (1.39)	12.4 (3.00)	23.0 (10.2)
CLr (mL/min)	109.6 (27.7)	45.9 (17.4)	20.9 (12.2)
CLpo (mL/min)	88.3 (15.8)	48.3 (10.2)	21.7 (9.4)
S(+) ENANTIOMER			
Parameter	**Normal Subject Group, N=8**	**Mild-Moderate Subject Group, N=8**	**Moderate-Severe Subject Group, N=8**
AUC(∞) (mcg/mLxhr)	57.3 (13.9)	83.0 (11.4)	143.2 (30.9)
Cmax (mcg/mL)	9.5 (2.49)	10.4 (2.39)	12.7 (2.90)
$t_{1/2}$ (hrs)	7.7 (1.71)	9.6 (1.05)	12.4 (2.75)
CLr (mL/min)	99.6 (27.1)	36.8 (18.5)	19.6 (8.70)
CLpo (mL/min)	115.0 (27.9)	76.7 (11.3)	45.0 (10.2)

( ): std deviation

Source of Data: Report K-92-0245-D [Protocol 71754-2-C-016], Tables 8 and 9 on pages 6-13688, v1.70 and 6-13689, v1.70

Note: Analysis of Variance was not performed to compare the pharmacokinetic parameters among the subject groups. Linear regression analysis was performed instead.

結論：

外国人腎機能障害（軽度～中等度：CL_{cr} 40～79 mL/min、中等度～重度：CL_{cr} 10-39 mL/min）患者 16 名及び腎機能正常（CL_{cr} 80 mL/min 以上）被験者 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ビガバトリンラセミ体及び各エナンチオオマー（S 体及び R 体）の血漿中薬物動態について検討した。その結果、腎機能障害によるクリアランスの低下に伴って、AUC の増加及び消失半減期の延長が認められたが、C_{max} 及び T_{max} への影響はわずかであった。ビガバトリンの全身クリアランスは、クレアチニンクリアランス及び血清クレアチニン値に相関することが示されたことから、腎機能障害患者に対してはビガバトリンの用量を減量することが望ましいと考えられた。

健康被験者及び軽度から重度腎機能障害患者において、ビガバトリン 0.75 g 投与時の忍容性は良好であった。

報告書の日付：1993 年 5 月 22 日

2.9　ビガバトリンとエタノールの薬物相互作用の検討（097-WUK12 試験、参考資料）

[Module 5.3.3.4-1]

治験実施計画書の識別コード：097-WUK12

治験の標題：A Double-Blind 4 Period Crossovery Study to Evaluating the Effects of Vigabatrin and Ethanol, Alone and in Combination on Psychometric Performance in Human Volunteers. （健康被験者を対象にビガバトリン及びエタノールを単独又は併用投与したときの精神運動機能への影響を評価する二重盲検、4 期クロスオーバー試験）

治験責任医師：[redacted]

治験実施医療機関：[redacted]

公表文献：該当なし

治験期間：

最初の被験者の組入れ日：1990 年 10 月

最後の被験者の完了日：1991 年 3 月

開発のフェーズ：第 1 相

目的：

- ビガバトリン 1.5 g 反復投与とエタノールの併用による精神運動機能への影響について検討する。

治験方法：

ランダム化、二重盲検、反復投与、4 期クロスオーバー

被験者数：

予定：12 名

投与：12 名

評価：

安全性：12 名

薬物動態：12 名

診断及び選択基準：

I 01. 年齢 18～45 歳の健康被験者で理想体重範囲の上下 15%以内

I 02. 書面による同意が得られる者

I 03. 血液生化学及び血液学的検査結果が基準範囲内の者

I 04. 視野が正常であり、眼科系の疾患を持たない者

I 05. 組入れ 12 時間前からカフェイン含有飲食品を、48 時間前からアルコール含有飲料の摂取を中止できる者

E 01. 腎臓、肝臓、消化器、神経学的、循環器、呼吸器、泌尿器、筋・骨格系、中枢神経系の疾患

治験実施計画書の識別コード：097-WUK12

E 02. 精神科疾患の病歴

E 03. 3 か月以内の重大な病歴

E 04. 14 日以内に医薬品を服用した者、医薬品服用中の者

E 05. 薬物に対する異常、特異体質又はアレルギー体質の者

E 06. 3 か月以内に他の治験に参加した者

E 07. 3 か月以内に献血した者

E 08. 薬物又はアルコール中毒の病歴を持つ者

E 09. 心理テストを適切に受けることのできない者

治験薬：ビガバトリン

剤型：500 mg 錠

投与経路：反復経口投与

用量： 1 回 1.5 g、1 日 2 回

投与期間：反復投与（前投与期間：Day 1 朝夕、Day 2 朝夕、試験日：Day 3 ）

観察期間：各期 4 日（D-1～D3）

評価基準：

薬力学： 該当なし

安全性：有害事象、診察、心電図、バイタルサイン、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）、精神運動機能（心理的課題、衝動性の眼球運動、薬物脳波）

薬物動態：血漿中ビガバトリン（ラセミ体）濃度、血漿中エタノール濃度

薬物動態用検体の採取時間及び分析方法：

血漿中ビガバトリン濃度、血漿中エタノール濃度

- T0、T0.5、T1、T1.5、T2、T3、T4、T6、T8、T12、T24、T48 時間

分析方法

- HPLC-蛍光検出法

統計手法：

ビガバトリン血漿中薬物動態パラメータ

- AUC_{0-12}、AUC、C_{max}、T_{max}、$t_{1/2}$

エタノール血漿中薬物動態パラメータ

- C_{max}、AUC

要約：

被験者背景：

- 年齢：24.3 歳（20～37 歳）

治験実施計画書の識別コード：097-WUK12

- 性別：男性 12 名
- 体重：81.4 kg（55.3～112.3 kg）

薬力学の結果：該当なし

安全性の結果：

有害事象

12 名中 11 名に合計 21 件の有害事象が認められ、うち 9 件はビガバトリン及びエタノール併用群で認められた。同一被験者に 2 件報告された有害事象は疲労（tired）及び頭部ふらふら感などであった。これらの有害事象は消失が確認されており、責任医師により治験薬との因果関係なしと判断された。

心理的課題

エタノール単独群で快感度に影響し、ビガバトリン併用群ではそれが打ち消される影響がそれぞれ、見られた。ビガバトリン単独群及びエタノール単独群でタッピング能力の活動性が低下する影響が見られ（有意差なし）、併用群ではそれに対する増強や減弱は見られなかった。

衝動性の眼球運動

ビガバトリン単独群で衝動性の眼球運動に及ぼす影響は見られなかったが、エタノール単独群及びビガバトリン併用群で、投与 1 時間後に最大速度、最大及び平均減速度、最大及び平均加速度を障害する影響が見られた。

薬物脳波

ビガバトリン単独群及びエタノール単独群でチャンネルや周波数帯ごとの一貫した影響は見られなかったが、併用群では広範囲な増強が見られた。

診察、心電図、臨床検査

臨床的に問題となるような変動は見られなかった。

薬物動態の結果：

ビガバトリン

ビガバトリンの薬物動態パラメータ（C_{max}、$t_{1/2}$、AUC_{0-12}）について、単独投与の場合及びエタノール併用投与の場合で差は認められなかった（図 2.9.1、表 2.9.1）。T_{max} は単独投与の場合 0.5～2 時間の範囲であったのに対して、エタノール併用投与の場合 0.5～4 時間の範囲であった。

治験実施計画書の識別コード：097-WUK12

図 2.9.1 - 血漿中ビガバトリン（ラセミ体）濃度の推移

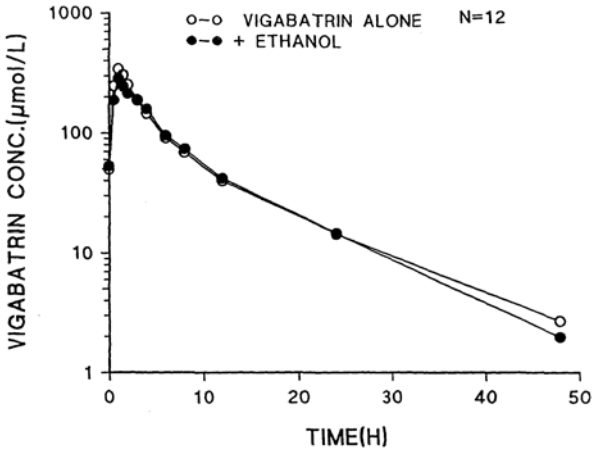


表 2.9.1 - ビガバトリン（ラセミ体）及びエタノールの薬物動態パラメータ

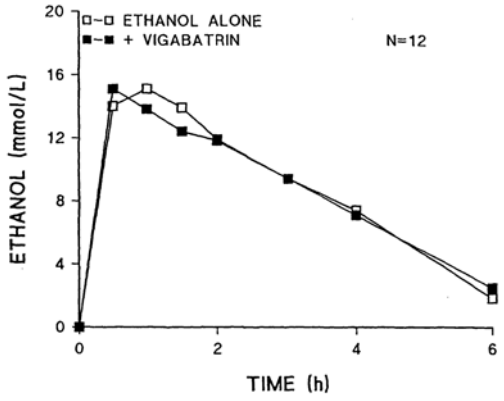
Table 6-56. Pharmacokinetics of Vigabatrin With and Without Ethanol

	VIGABATRIN		ETHANOL	
	Alone	**With Ethanol**	**Alone**	**With Vigabatrin**
Cmax (µmol/l)	375 (95.6)	333 (85.2)	15.8 (1.85)	16.6 (3.1)
Tmax (h)	1.0 (0.45)	1.7 (1.2)	0.88 (0.31)	0.83 (0.49)
$T_{1/2}$ elim. (h)	8.8 (1.0)	8.4 (1.1)	--	--
AUC_{0-12} (µmol/lxhr)	1523.5 (198.0)	1452.0 (280.2)	--	--
Auc $_{0-\infty}$ (µmol/lxhr)	2064.8 (247.8)	2097.7 (448.3)	53.2 (9.08)	53.1 (10.83)
Rate of Decline (mmol/l/h)			2.6 (0.23)	2.4 (0.33)

エタノール

エタノールの薬物動態パラメータ（C_{max}、T_{max}、AUC）について、単独投与の場合及びビガバトリン併用投与の場合で差は認められなかった。

図 2.9.2 - 血漿中アルコール濃度の推移



治験実施計画書の識別コード：097-WUK12

結論：

外国人健康成人男性被験者 12 名に、ビガバトリン 1 回量 1.5 g 又はプラセボ錠を 1 日 2 回 2 日間反復経口投与（前投与）し、第 3 日目の朝にビガバトリン及びエタノール（0.6 mg/kg）が互いの薬物動態及び精神活動に及ぼす影響について検討した。

その結果、エタノール併用及び非併用でビガバトリンの C_{max}、AUC_{0-12} 及び消失半減期に統計学的有意差は見られなかったが、T_{max} はエタノール併用により若干延長が見られた。一方、ビガバトリン併用及び非併用でエタノールの C_{max}、AUC 及び T_{max} に統計学的有意差は見られなかった。したがって、ビガバトリン（反復投与）とエタノール（単回投与）の間に臨床上意義のある薬物相互作用は生じないことが示された。

報告書の日付：1991 年 11 月 6 日

2.10　ビガバトリンとクロナゼパムの薬物相互作用の検討（367 試験、参考資料）

[Module 5.3.3.4-2]

治験実施計画書の識別コード：367

治験の標題：Study to Evaluate the Effects of Chronic Dosing with VGB (1500 mg BD), alone & in Combination with Acute Oral Dose of Clonazepam (0.5 mg), on Psycho Perf. In Healthy human Volunteers.（健康被験者におけるビガバトリン 1.5 g 反復投与下の定常状態におけるクロナゼパム 0.5 mg との相互作用の評価）

治験責任医師：[redacted]

治験実施医療機関：[redacted]

公表文献：該当なし

治験期間：

最初の被験者の組入れ日：1989 年 10 月

最後の被験者の完了日：1990 年 3 月

開発のフェーズ：第 1 相

目的：

- ビガバトリン 1.5 g を単独で 1 日 2 回 2 日間反復投与後、クロナゼパム併用・非併用下でビガバトリンを投与したときの精神運動機能への影響について検討する。
- 発現した有害事象について検討する。

治験方法：

ランダム化、二重盲検、反復投与、4 期クロスオーバー

被験者数：

予定：12 名

投与：12 名

評価：

安全性：12 名

薬物動態：12 名

診断及び選択基準：

I 01. 年齢 18～40 歳の健康被験者かつ体重 65～95 kg の者

I 02. 書面による同意が得られる者

I 03. すべての血液生化学及び血液学的検査結果が基準範囲内の者

I 04. 視野が正常であり、眼科系の疾患を持たない者

I 05. 組入れ 12 時間前からカフェイン含有飲食品を、24 時間前からアルコール含有飲料の摂取を中止できる者

治験実施計画書の識別コード：367

E 01. 腎臓、肝臓、消化器、神経学的、循環器、呼吸器、泌尿器、筋・骨格系、中枢神経系の疾患

E 02. 精神科疾患の病歴

E 03. 3 か月以内の重大な病歴

E 04. 3 か月以内に医薬品を服用した者、医薬品服用中の者

E 05. 薬物に対する異常、特異体質又はアレルギー体質の者

E 06. 3 か月以内に他の治験に参加した者

E 07. 6 週間以内に献血した者

E 08. 薬物又はアルコール中毒の病歴を持つ者

治験薬：ビガバトリン

剤型：500 mg 錠

投与経路：反復経口投与

用量： 1.5 g（500 mg 錠×3 錠）

投与期間：反復投与（前投与期間：Day 1 朝夕、Day 2 朝夕、試験日：Day 3 ）

観察期間：各期 4 日（D-1～D3）

評価基準：

薬力学： 該当なし

安全性：有害事象、診察、心電図、バイタルサイン、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）、精神運動機能（心理的課題、衝動性の眼球運動、薬物脳波）

薬物動態：血漿中ビガバトリン（ラセミ体）濃度、血漿中クロナゼパム濃度

薬物動態用検体の採取時間及び分析方法：

血漿中ビガバトリン濃度、血漿中クロナゼパム濃度

- T0、T0.5、T1、T2、T3、T4、T6、T8、T12、T24、T36、T48 時間

分析方法

- HPLC 法

統計手法：

ビガバトリン血漿中薬物動態パラメータ

- $AUC_{0\text{-}12}$、C_{max}、T_{max}、$t_{1/2}$

クロナゼパム血漿中薬物動態パラメータ

- C_{max}、T_{max}

治験実施計画書の識別コード：367

要約：

被験者背景

- 年齢：平均 22 歳（ 21～26 歳）
- 性別：男性 12 名
- 身長：171.0～189.0 cm
- 体重：平均 76.7 kg（66.2～99.6 kg）

薬力学の結果：該当なし

安全性の結果：

有害事象

12 名中 11 名に合計 25 件の有害事象が認められた。傾眠と疲労はすべての投与群で観察され、投与群間で発現頻度に差は見られなかった。このほか治験期間中の有害事象として、浮動性めまい、嘔気、嘔吐、下痢、発疹、集中力低下、頭痛、複視、眼振、肩甲骨周囲痛及び鼻出血が認められた。診察、心電図、臨床検査の結果、ビガバトリン投与前後で臨床的に問題となるような変動は見られなかった。 脈拍数、血圧についても同様に臨床的に問題となるような変動は見られなかった。

心理的課題

ビガバトリンを単独又はクロナゼパム併用下で投与したとき、気分、論理的推論及びタッピング能力の 3 つの課題に及ぼす有意な影響は観察されなかった。

衝動性の眼球運動

ビガバトリンを単独で投与したとき、投与 1 時間後に最大速度、最大減速度、最大及び平均加速度の障害が認められ、クロナゼパム併用投与によりそれらの障害は増大する傾向が見られた。クロナゼパムを単独で投与したとき、衝動性の眼球運動に及ぼす有意な影響は観察されなかった。

薬物脳波

ビガバトリン及びクロナゼパムをそれぞれ単独又は併用投与したとき、脳波に及ぼす有意な影響は観察されなかった。

薬物動態の結果：

血漿中ビガバトリン

定常状態におけるビガバトリン（ラセミ体）の C_{max} 及び $t_{1/2}$ は、クロナゼパムの併用によりそれぞれ若干低下及び短縮（7.7 時間から 6.8 時間）した（図 2.10.1、表 2.10.1）が、AUC_{0-12} は単独及びクロナゼパム併用下でそれぞれ 1447.0±196.3 µmol.hr/L 及び 1477.0±149.5 µmol.hr/L と同様であった（表 2.10.1）ことから、この影響に臨床的意義はほとんどないものと考えられた。

血漿中クロナゼパム

クロナゼパムの C_{max} 及び T_{max} は、ビガバトリン併用によりそれぞれ有意に上昇（+30%）及び短縮（-45%）した（表 2.10.1）。

治験実施計画書の識別コード：367

図 2.10.1 - 血漿中ビガバトリン（ラセミ体）濃度の推移

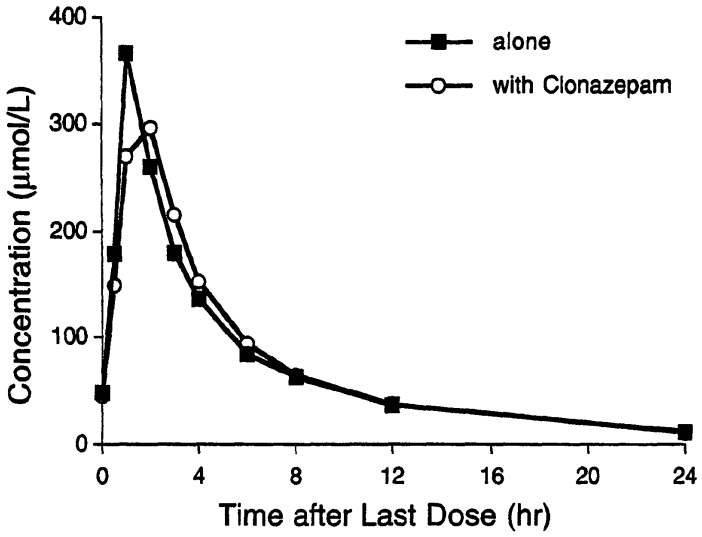


表 2.10.1 – ビガバトリン（ラセミ体）及びクロナゼパムの薬物動態パラメータ

Table 6-57. Mean Pharmacokinetic Parameters for Vigabatrin and Clonazepam Alone and in Combination. (N = 12 Healthy Male Volunteers)

Pharmacokinetic Parameter	Vigabatrin		Clonazepam	
	Alone	With Clonazepam	Alone	With Vigabatrin
AUC_{0-12} (µmol•hr/L)	1447.0 ± 196.3	1477.0 ± 149.5	--	--
Cmax	380.4 ± 77.0 (µmol/L)	345.3 ± 61.5 (µmol/L)	8.98 ± 1.70 (nmol/L)	11.5 ± 4.21 (nmol/L)
Tmax (hr)	1.1 ± 0.29	1.5 ± 0.67	3.33 ± 1.92	1.87 ± 0.86
$t_{1/2}$ (hr)	7.7 ± 0.78	6.8 ± 0.60	--	--
Source of Data: "Report W-91-0056-C [Protocol 367]" on page 6-18103, v1.80,				

結論：

外国人健康成人男性被験者 12 名に、ビガバトリン（錠剤）1 回量 1.5 g 又はプラセボ錠を 1 日 2 回 2 日間反復経口投与（前投与）し、3 日目の朝にビガバトリン及びクロナゼパム（0.5 mg）が互いの薬物動態に及ぼす影響を検討した（4 期クロスオーバー試験）。

その結果、定常状態におけるビガバトリン（ラセミ体）の C_{max} 及び $t_{1/2}$ について、クロナゼパムの併用によりそれぞれ若干低下及び短縮する傾向が見られたが、AUC_{0-12} 及び T_{max} に差は見られなかったため、この影響の臨床的意義は低いと考えられた。

一方、クロナゼパムの C_{max} 及び T_{max} は、ビガバトリン併用によりそれぞれ有意に上昇（+約 30%）及び短縮（-約 45%）した。

報告書の日付：1991 年 10 月 29 日

2.11 複雑部分発作を呈する難治性てんかん患者にビガバトリンを追加投与したときの母集団薬物動態解析（71754-3-C-024 試験、参考資料）

[Module 5.3.3.5-1]

治験実施計画書の識別コード：71754-3-C-024

治験の標題：Double-blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel Group Study of Vigabatrin in Patients with Uncontrolled Complex Partial Seizures. （複雑部分発作を呈する難治性てんかん患者を対象としたビガバトリンの二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、平行群間試験）

治験責任医師：多施設共同試験

治験実施医療機関：多施設共同試験

公表文献：French J. Pellock J, Ferrendelli J, et al. Results of a multicenter, placebo-controlled, parallel study of vigabatrin (VGB, Sabril®) in patients with focal epilepsy whose seizures are difficult to control. Neurology. 1993:43:307. (abstr). 他 4 報（PPK に関する公表論文は無し）

治験期間：

最初の被験者の組入れ日：1990 年 9 月 30 日

最後の被験者の完了日：1992 年 5 月 5 日

開発のフェーズ：第 3 相

目的：

- 複雑部分発作を呈する難治性てんかん患者における既存療法へのビガバトリン 1 日 3 g 追加投与の有効性及び安全性について検討する。
- 71754-3-C-024 試験に組み入れられた患者集団におけるビガバトリンの母集団薬物動態の特徴を解析する。

治験方法：

多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、平行群間

被験者数：

投与：

- セグメント I （前治療期）：203 名
- セグメント II 参加例（用量漸増期）：183 名
  - プラセボ：90
  - VGB：93（うち 1 名は VGB 初回投与前に中止）
- セグメント III 完了例（維持投与期）：170 名
  - プラセボ：88
  - VGB：82

治験実施計画書の識別コード：71754-3-C-024

評価：

有効性：182 名（プラセボ 90 名、ビガバトリン 92 名）

安全性：182 名（プラセボ 90 名、ビガバトリン 92 名）

薬物動態：血漿中ビガバトリン濃度（ポピュレーション・ファーマコキネティクス）92 名

診断及び選択除外基準：

I 01. 年齢 18～60 歳の者

I 02. 部分てんかん患者であり、かつ難治性と判断される者

I 03. 抗てんかん薬の既存治療が 2 剤以内の者

I 04. 一年以内の脳画像（MRI 又は CT）を保有している者

I 05. 脳電図に、限局性の異常（徐波、鋭波、スパイク）の認められる者

I 06. 医療機関に定期的に検査来院することが可能な者

I 07. 書面による同意が得られる者（閉経前女性の場合、妊娠権利放棄書にも署名）

E 01. 治療可能な疾患に伴う発作（代謝性、悪性新生物、何らかの感染など）

E 02. てんかん重積症の病歴

E 03. 進行性神経系疾患（多発性硬化症、脳腫瘍など）

E 04. 6 か月以内にてんかんの手術を受けた者

E 05. 12 か月以内に脳腫瘍の手術を受けた者

E 06. 薬物又はアルコール中毒の病歴を持つ者

E 07. 大うつ病又は重大な精神科疾患の病歴

E 08. 肝機能、腎機能、血液学、内分泌、消化器における重大な病歴

E09. IQ が 65 未満の者

E10. 発作の記録を 6 日以上連続で残すことができない、又は治験に協力できない者

E11. 医学的、神経学的又は精神医学的に治験参加が危険あるいは治験薬の評価が困難と考えられる者

E12. 色素異常症の者

E13. 脳の放射線治療歴のある者

治験薬：ビガバトリン

剤型：500 mg 錠

投与経路：反復経口投与（被験者内用量漸増法：1 g → 1.5 g → 2 g → 2.5 g → 3 g：維持投与期）

用量：

- セグメントⅠ（前治療期）：ビガバトリン未治療
- セグメントⅡ（用量漸増期）：1.0 g から開始し、4 週間かけて設定用量まで漸増
  - 1.0 g（朝 0.5 g、夕 0.5 g）1 W

治験実施計画書の識別コード：71754-3-C-024

- 1.5 g（朝 0.5 g、夕 1.0 g）1 W
- 2.0 g（朝 1.0 g、夕 1.0 g）1 W
- 2.5 g（朝 1.0 g、夕 1.5 g）1 W

- セグメントⅢ（維持投与期）：
  - 3.0 g（朝 1.5 g、夕 1.5 g）12 W

投与期間：16 週間（用量漸増期：4 週間、維持投与期：12 週間）

観察期間：同上

評価基準：

有効性：発作頻度、50%低減化達成率

安全性：有害事象

薬物動態：血漿中ビガバトリン（ラセミ体）濃度

薬物動態用検体の採取時間及び分析方法：

血漿中ビガバトリン（ラセミ体）濃度

- セグメントⅡ（用量漸増期）及びセグメントⅢ（維持投与期）の来院日、朝の投与前

分析方法

- HPLC-蛍光検出法

統計手法：

ビガバトリン血漿中薬物動態パラメータ

- ポピュレーション・ファーマコキネティクス（PPK）（NONMEM を使用）

治験実施計画書の識別コード：71754-3-C-024

要約：

被験者背景：

表 2.11.1 被験者背景

Table 1: Demographic Characteristics of All Patients at Baseline

Parameter	Placebo N=90	3 g VGB /day N=92	Total N=182
Gender (N, %)			
Male	43 (48%)	37 (40%)	80 (44%)
Female	47 (52%)	55 (60%)	102 (56%)
Age (years)			
mean ± SD	34 ± 8	34 ± 9	34 ± 9
(range)	(19 - 57)	(18 - 60)	(18 - 60)
Weight (kg)			
mean ± SD	74.0 ± 18.7	75.8 ± 20.2	74.9 ± 19.4
(range)	(41.3 - 125.6)	(42.2 - 137.9)	(41.3 - 137.9)
Race (N, %)			
Caucasian	82 (91%)	83 (90%)	165 (90.7%)
Negroid	6 (7%)	6 (7%)	12 (6.6%)
Other	2 (2%)	3 (3%)	5 (2.8%)
Age at Onset of Epilepsy			
mean ± SD	12 ± 10	13 ± 9	12 ± 10
(range)	(0.3 - 44	(0 - 42)	(0 -44)
Duration of Epilepsy (years)			
mean ± SD	22 ± 10	21 ± 9	22 ± 9
(range)	(4 - 44)	(2 - 42)	(2 -44)
Number of Concomitant AEDs			
One AED (N, %)	39 (43%)	30 (33%)	-69 (38%)
Two AEDs (N, %)	51 (56%)	62 (67%)	113 (62%)
Barbiturates (N, %)	20 (22%)	19 (21%)	39 (21%)
Benzodiazepines (N, %)	6 (7%)	5 (5%)	11 (6%)
Carbamazepine (N, %)	63 (70%)	61 (66%)	124 (68%)
Hydantoins (N, %)	31 (34%)	36 (39%)	67 (37%)
Valproic Acid (N, %)	17 (19%)	28 (30%)	45 (25%)
Other AED (N, %)	4 (4%)	3 (3%)	7 (4%)

Source of Data:
Clinical Study Report, Protocol 71754-3-C-024

有効性の結果：結果は本申請には利用しない。

安全性の結果：結果は本申請には利用しない。

治験実施計画書の識別コード：71754-3-C-024

薬物動態の結果：

本試験の前治療期（セグメントⅠ）には合計 203 名の患者（18～60 歳）が組み入れられ、うち 183 名が用量漸増期（セグメントⅡ）に移行し、93 名がビガバトリン投与群に、90 名がプラセボ投与群にそれぞれ割り付けられた。維持投与期（セグメントⅢ）を完了したのは、そのうち 170 名（ビガバトリン投与群 82 名、プラセボ投与群 88 名）であった。なお、セグメントⅡでビガバトリン投与群に割り付けられた 93 名のうち 1 名は初回投与前に中止した（投与例数は 92 名であった）。

ビガバトリン及び他の抗てんかん薬の濃度測定用の血液試料を、所定の日程（セグメントⅡ・Ⅲの来院日午前中の投与前＝トラフ）で採取した（全 516 検体取得）。

1. 血漿中ビガバトリンのトラフ濃度解析

全血液試料中、投与後 8～14 時間のデータが利用可能な 77 名（ビガバトリンが投与された 92 名中）の血漿中濃度データを用いて、血漿中トラフ濃度と発作頻度の低下率の相関関係、血漿中トラフ濃度と治療達成度の関係について調べたところ、ともに有意な相関関係は認められなかった。また、治療達成及び非達成でグループ分けして血漿中トラフ濃度の比較を行ったところ、有意差はなかった。

2. ポピュレーション PK 解析

1 コンパートメントモデルに比べてパフォーマンスの高かった 2 コンパートメントモデルをベースモデルに設定した。本モデルにおいては、平均体重（75.8 kg）の患者における見かけの全身クリアランスは 7.8 L/hr、消失半減期は 8.35 時間であった。

NONMEM を用いた解析において、変数によって目的関数値（CLoral 及び V/F）が 3.98 以上減少した場合、当該変数は有意な影響を与えたと解釈した。その結果、ビガバトリンの見かけの全身クリアランスは体重増加に伴い増加することが示された。また、その反対に、カルバマゼピン及びフェノバルビタールとの併用によりビガバトリンのクリアランスは低下することが示された。その他可能性の考えられる年齢、人種、性別、クレアチニンクリアランス、他の抗てんかん薬（フェニトイン、プリミドン、クロラゼプ酸、バルプロ酸）による影響は認められなかった。クレアチニンクリアランスの影響が認められなかった点は、腎機能が正常な非高齢の被験者が試験に組み入れられたためと考えられた。

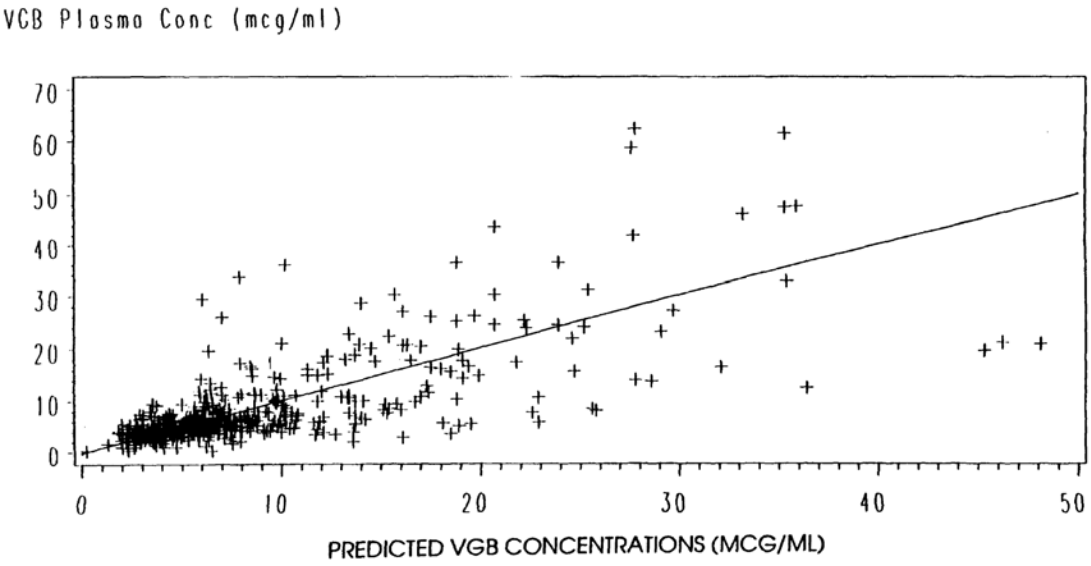
ベースモデルに体重、カルバマゼピン濃度及びフェノバルビタール濃度を要因として組み込み、薬物動態の完全なモデル式を構築したところ、下記のとおり表現され、ベースモデルからの明らかな目的関数値の減少すなわち精度向上が見られた（図 2.11.2）。

- CLoral (L/hr) = 5.4 + 0.0317*WT (kg) – 0.147*CBZ (mcg/mL) – 0.185*PB (mcg/mL)
- V/F = 33.1 L
- Q/F = 2.24 L/hr (見かけのコンパートメント間クリアランス)
- Vss/F = 51.8 L

CLoral、V/F、Q/F、Vss/F の被験者間変動は、それぞれ 1.13 L/hr、2.51 L、4.3 L/hr、1.73 L であった。ビガバトリン血漿中濃度の被験者内変動は 36.3 %であった。

治験実施計画書の識別コード：71754-3-C-024

図 2.11.2-トラフ血漿中ビガバトリンのモデル式を用いた予測値と実測値との関係性



このモデル式に共変量である体重及びカルバマゼピン、フェノバルビタールの影響を推定した結果を表 2.11.2 及び表 2.11.3 に示す。

表 2.11.2　ビガバトリンの見かけの全身クリアランスおよび消失半減期に及ぼす体重の影響のシミュレーション

Table 7: Influence of Weight on the Oral Clearance and Elimination Half-life of Vigabatrin (All Data)			
Weight (kg)	42	75.8	138
Cl_{oral} (L/hr)	6.73	7.80	9.77
Half-life (hr)	8.85	8.35	7.80

表 2.11.3　ビガバトリンの見かけの全身クリアランスおよび消失半減期に及ぼすカルバマゼピン及びフェノバルビタール併用のシミュレーション

Table 8: Influence of Carbamazepine and/or Phenobarbital on the Oral Clearance and Elimination Half-Life of Vigabatrin (All Data)				
Parameter	No CBZ or PB	CBZ=10 µg/ml[1]	PB=20 µg/ml[2]	CBZ=10 µg/ml PB=20 µg/ml
Cl_{oral} (L/hr)	7.8	6.3	4.1	2.63
Half-life (hr)	8.35	9.17	11.8	16.3
[1] A therapeutic concentration of carbamazepine [2] A therapeutic concentration of phenobarbital				

治験実施計画書の識別コード：71754-3-C-024

ビガバトリン血漿中濃度を施設ごとに平均値をとったところ、1 施設（No.057）で全 15 施設の平均血漿中濃度を 3.9 倍上回ったことから、当該施設由来の数値を除外して解析したところ、フェノバルビタールはベースモデルに影響せず、共変量とは見なされなかった。このときの最終モデル式ならびにパラメータは以下のとおりであった。

- CLoral (L/hr) = 4.58 + 0.0173*WT (kg) – 0.0852*CBZ (mcg/mL)
- V/F = 20.9 L
- Q/F = 1.43 L/hr (見かけのコンパートメント間クリアランス)
- Vss/F = 43 L

3. ビガバトリンの併用による他の抗てんかん薬のトラフ血漿中濃度に及ぼす影響

各種抗てんかん薬の血漿中トラフ濃度（投与 8～14 時間値）について、ビガバトリン併用前のベースライン（セグメントⅠ）とビガバトリン併用後の最終来院時（セグメントⅢ）の比較を行ったところ、フェノバルビタール、フェニトイン及びバルプロ酸濃度の有意な減少が見られたが、その他の抗てんかん薬（カルバマゼピン酸、プリミドン）の血漿中濃度に及ぼす影響は認められなかった。最も影響が大きかったのはフェニトンであったが、抗てんかん作用の減弱は見られなかったことから、観察された薬物動態学的相互作用の臨床的意義は低いと考えられた。

表 2.11.4 - ビガバトリンの併用による他の抗てんかん薬の血漿中トラフ濃度変化

Table 8-76. Summary of Trough Concomitant AED Plasma Levels. Baseline (Average Segment I) versus Endstudy (Average Segment III)†.

Concomitant Antiepilepsy Medication	Treatment	N	Average Daily Dose (mg) of AED Mean ± SE	Baseline Mean ± SE (μg/ml)	Endstudy Mean ± SE (μg/ml)	Percent Change from Baseline Mean ± SE	P value‡
Carbamazepine	Placebo	49	1451 ± 64	8.8 ± 0.3	8.9 ± 0.3	1.3 ± 1.6%	.5445
	3 g VGB	48	1294 ± 83	8.3 ± 0.4	8.2 ± 0.4	-0.2 ± 1.9%	
10 to 11 Epoxide (Carbamazepine Metabolite)	Placebo	9	1511 ± 189	1.9 ± 0.2	1.9 ± 0.2	-2.6 ± 6.7%	.5660
	3 g VGB	9	1400 ± 221	2.0 ± 0.3	1.8 ± 0.3	-5.3 ± 6.7%	
Phenobarbital (from Phenobarbital)*	Placebo	5	84 ± 20.5				
	3 g VGB	7	121 ± 10.8	18.0 ± 2.0	18.3 ± 2.0	2.1 ± 3.3%	
Phenobarbital (from Primidone)*	Placebo	7	732 ± 104	25.1 ± 2.4	22.7 ± 2.0	-8.5 ± 2.7%	.0296
	3 g VGB	6	1017 ± 126				
Primidone	Placebo	7	732 ± 104	7.1 ± 1.0	7.0 ± 1.1	-1.7 ± 5.8%	.7751
	3 g VGB	6	1017 ± 126	10.7 ± 2.1	10.5 ± 2.1	-3.2 ± 3.0%	
Phenytoin	Placebo	20	400 ± 31	17.2 ± 1.2	17.9 ± 1.6	3.1 ± 5.2%	.0003
	3 g VGB	25	380 ± 20	16.4 ± 1.2	13.4 ± 0.9	-15.7 ± 3.7%	
Valproic Acid	Placebo	8	2203 ± 361	60.1 ± 8.7	62.6 ± 6.8	8.2 ± 5.8%	.0193
	3 g VGB	20	2588 ± 205	73.8 ± 6.7	64.7 ± 5.2	-9.9 ± 3.6%	

Supporting Data: Page

Appendix E3, SAS Output 14: Analysis of Vigabatrin and Concomitant AED Plasma Levels 8-3714, v1.101

Appendix G3, Listing 4: Average Trough Plasma Concentrations 8-5334, v1.105

† Average values computed using samples drawn 8 to 14 hours postdose with last dose and daily dose of AED constant.
‡ P value from Kruskal-Wallis test comparing percent change from Baseline for 3 g VGB patients versus placebo patients.
* The Baseline, Endstudy, and percent change means values are from the combination of phenobarbital and phenobarbital from primidone (N = 12 for placebo and N = 13 for VGB).

治験実施計画書の識別コード：71754-3-C-024

結論：

外国人複雑部分発作を呈する難治性てんかん患者 174 名を対象に、他の抗てんかん薬との併用でビガバトリン（錠剤）1 回量 1.5 g 及びプラセボを 1 日 2 回 12 週間（維持投与期）反復経口投与した臨床第 3 相試験の一環として血漿中ビガバトリン濃度に関する母集団薬物動態解析（NONMEM）を実施した。

その結果、血漿中ビガバトリン濃度推移は 2-コンパートメントモデルによって最もよく近似され、平均体重（75.8 kg）の患者における血漿中ビガバトリンの見かけの全身クリアランス及び半減期は、それぞれ 7.8 L/hr 及び 8.4 時間であった。血漿中ビガバトリンの薬物動態の個体間変動は、定常状態における見かけの全身クリアランス及び見かけの分布容積に対してそれぞれ 0.44 L/hr 及び 0.80 L であり、また、個体内変動は血漿中濃度に対して 29%であった。

NONMEM を用いた解析において、血漿中ビガバトリンの見かけの全身クリアランスは体重増加に伴って増加すること、カルバマゼピン及びフェノバルビタールの併用により低下することが示された。それに対して、年齢、人種、性別、クレアチニンクリアランス、併用薬（フェニトイン、プリミドン、クロラゼプ酸、バルプロ酸）などの背景因子は、ビガバトリンの母集団薬物動態に影響しないことが示された（ただし、施設平均血漿中濃度が全体の平均値より高値を示した施設由来の値を除外して解析したところ、フェノバルビタールはモデル式に有意な影響を与える変数ではなかった）。

試験終了時の血漿中フェニトイン、バルプロ酸及びフェノバルビタール（プリミドン由来）濃度（トラフ値）は、ベースラインに比べてそれぞれ 15.7%、9.9%及び 8.5%低下したが、抗てんかん作用の減弱は見られなかったことから、臨床上の意義は低い血中濃度変化と考えられた。

報告書の日付：1993 年 12 月 6 日

2.12 複雑部分発作を呈する難治性てんかん患者にビガバトリンを追加投与したときの母集団薬物動態解析（71754-3-C-025 試験、参考資料）

[Module 5.3.3.5-2]

治験実施計画書の識別コード：71754-3-C-025

治験の標題：Double-blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel Group Dose Response Study of Vigabatrin in Patients with Uncontrolled Complex Partial Seizures.（複雑部分発作を呈する難治性てんかん患者を対象とした二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、平行群間、用量反応試験）

治験責任医師：多施設共同試験

治験実施医療機関：多施設共同試験

公表文献：PPK に関する公表論文なし

治験期間：

最初の被験者の組入れ日：1990 年 11 月 28 日

最後の被験者の完了日：1992 年 7 月 14 日

開発のフェーズ：第 3 相

目的：

- 複雑部分発作を呈する難治性てんかん患者における既存療法へのビガバトリン 1 日 1 g、3 g 及び 6 g 追加投与の有効性及び安全性について検討する。
- 71754-3-C-025試験に組み入れられた患者集団におけるビガバトリンの母集団薬物動態の特徴を解析する。

治験方法：

多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、平行群間

被験者数：

投与：

- セグメントⅠ（前治療期）：203 名
- セグメントⅡ参加例（用量漸増期）：174 名
  - プラセボ：45
  - VGB 1 g：45
  - VGB 3 g：43
  - VGB 6 g：41
- セグメントⅢ完了例（維持投与期）：149 名
  - プラセボ：42
  - VGB 1 g：40
  - VGB 3 g：36
  - VGB 6 g：31

治験実施計画書の識別コード：71754-3-C-025

評価：

有効性：174 名（プラセボ：45 名、ビガバトリン：129 名）

安全性：174 名（プラセボ：45 名、ビガバトリン：129 名）

薬物動態：血漿中ビガバトリン濃度（ポピュレーション・ファーマコキネティクス）126 名

選択除外基準：

I 01. 書面による同意が得られる者（閉経前女性の場合、妊娠権利放棄書にも署名）

I 02. 複雑部分発作を呈するてんかん患者、または第二世代部分てんかん患者

I 03. 難治性と判断される者

I 04. 併用する抗てんかん薬の既存治療が 2 剤以内の者

I 05. 一年以内の脳画像（MRI 又は CT）を保有している者

I 06. 脳電図に、限局性の異常（徐波、鋭波、スパイク）の認められる者

E 01. 他の治療を要する疾患に伴う発作（代謝性、悪性新生物、何らかの感染など）

E 02. てんかん重積症の病歴

E 03. 進行性神経系疾患（多発性硬化症、脳腫瘍など）

E 04. 6 か月以内にてんかんの手術を受けた者

E 05. 12 か月以内に脳の手術を受けた者

E 06. 薬物又はアルコール中毒の病歴を持つ者

E 07. 大うつ病又は重大な精神科疾患の病歴

E 08. 肝機能、腎機能、血液学、内分泌、消化器における重大な病歴

E09. 言語未発達または IQ が 65 未満の者

E10. 治験期間中、発作の記録を残すことができない、又は治験に協力できない者

E11. 抗てんかん作用を有する治験薬を 6 か月以内に使用した者、又は何らかの治験薬を 30 日以内に使用した者

E12. 医学的、神経学的又は精神医学的に治験参加が危険と考えられる者

E13. 色素異常症の者

E14. 脳の放射線治療歴のある者

治験薬：ビガバトリン

剤型：500 mg 錠

投与経路：反復経口投与（被験者内用量漸増法：1 g ［→ 1.5 g → 2 g → 2.5 g］ → 3 g ［ → 3.5 g → 4 g → 4.5 g → 5 g →5.5 g ］ → 6 g）

用量：

- セグメントⅠ（前治療期）：ビガバトリン未治療
- セグメントⅡ（用量漸増期）：1 g（朝 0.5 g、夕 0.5 g）から開始し、設定用量まで漸増

治験実施計画書の識別コード：71754-3-C-025

- セグメントⅢ（維持投与期）：1 g、3 g、6 g（1 回量 0.5 g、1.5 g、3.0 g、1 日 2 回投与）

投与期間：18 週間（用量漸増期：6 週間、維持投与期：12 週間）

観察期間：同上

評価基準：

有効性：発作頻度

安全性：有害事象

薬物動態：血漿中ビガバトリン（ラセミ体）濃度

薬物動態用検体の採取時間及び分析方法：

血漿中ビガバトリン濃度

- セグメントⅡ（用量漸増期）及びセグメントⅢ（維持投与期）の来院日、朝の投与前

分析方法

- HPLC-蛍光検出法

統計手法：

ビガバトリン血漿中薬物動態パラメータ

- ポピュレーション・ファーマコキネティクス（NONMEM を使用）

治験実施計画書の識別コード：71754-3-C-025

要約：

被験者背景：

表 2.12.1 被験者背景

Table 8-19 (Page 1 of 2). Baseline Characteristics.

Baseline Characteristic	Treatment: Placebo N=45	1 g VGB N=45	3 g VGB N=43	6 g VGB N=41	Total N=174	P value†
Sex						
Males %(N)	38% (17)	42% (19)	56% (24)	56% (23)	48% (83)	.203
Females %(N)	62% (28)	58% (26)	44% (19)	44% (18)	52% (91)	
Age (years)						
Median	33	33	35	33	33	
Mean±Std Dev	35 ± 11	34 ± 9	34 ± 9	35 ± 11	35 ± 10	.9908
Range	18 - 60	18 - 54	18 - 53	19 - 63	18 - 63	
Weight (kg)						
Median	68	71	70	72	70	
Mean±Std Dev	69 ± 15	76 ± 19	72 ± 17	75 ± 18	73 ± 17	.3477
Range	49 - 118	50 - 132	44 - 116	46 - 125	44 - 132	
Race						
Caucasian %(N)	93% (42)	98% (44)	95% (41)	93% (38)	95% (165)	
Negroid %(N)	2% (1)	2% (1)	2% (1)	5% (2)	3% (5)	.838
Other %(N)	4% (2)	0% (0)	2% (1)	2% (1)	2% (4)	
Number of Concomitant AEDs						
One %(N)	42% (19)	53% (24)	53% (23)	37% (15)	47% (81)	
Two %(N)	58% (26)	44% (20)	47% (20)	63% (26)	53% (92)	.339
Three %(N)	0% (0)	2% (1)	0% (0)	0% (0)	1% (1)	
Concomitant use of Barbiturates %(N)	22% (10)	18% (8)	7% (3)	10% (4)	14% (25)	.151
Concomitant use of Benzodiazepines %(N)	7% (3)	4% (2)	12% (5)	15% (6)	9% (16)	.345
Concomitant use of Carbamazepine %(N)	69% (31)	62% (28)	74% (32)	71% (29)	69% (120)	.656
Concomitant use of Hydantoins %(N)	33% (15)	42% (19)	28% (12)	44% (18)	37% (64)	.369
Concomitant use of Valproic Acid %(N)	16% (7)	16% (7)	21% (9)	20% (8)	18% (31)	.878

† P values for Baseline comparability of categorical variables from chi-squared tests, for continuous variables from Kruskal-Wallis tests.

Table 8-19 (Page 2 of 2). Baseline Characteristics.

Baseline Characteristic	Treatment: Placebo N=45	1 g VGB N=45	3 g VGB N=43	6 g VGB N=41	Total N=174	P value†
Concomitant use of Other AED %(N)	11% (5)	7% (3)	5% (2)	5% (2)	7% (12)	.605
Age at Onset of Epilepsy (years)						
Median	11	8	14	13	12	
Mean±Std Dev	13 ± 10	10 ± 8	14 ± 10	15 ± 10	13 ± 10	.1428
Range	0.6 - 40	0.6 - 40	0.4 - 41	0 - 40	0 - 41	
Duration of Epilepsy (years)						
Median	20	24	21	21	21	
Mean± Std Dev	22 ± 11	24 ± 9	20 ± 9	21 ± 11	22 ± 10	.2536
Range	4 - 43	1 - 46	3 - 45	3 - 51	1 - 51	
Frequency of Complex Partial Seizures plus Partial Seizures Secondarily Generalized (No./28 days)						
Median	9.0	8.5	8.0	9.0	8.8	
Mean±Std Dev	13 ± 13	44 ± 125	20 ± 42	12 ± 8	23 ± 68	.9625
Range	3 - 71	3 - 786	1 - 228	2 - 45	1 - 786	

Supporting Data:	Page, Vol
Appendix E3, SAS Output 2: Baseline Characteristics	8-9409, v1.117
Appendix F2, Summary 1: Patient Demographic Characteristics; Intent-to-treat Patients	8-11205, v1.122
Appendix F2, Summary 5: Seizure History	8-11225, v1.122
Appendix F3, Summary 2: Antiepilepsy Drug Therapy at Entry	8-11236, v1.122
Appendix F4, Summary 9: Seizure Frequency by Visit; Intent-to-treat Patients	8-11263, v1.122
Appendix G2, Listing 1: Demographics	8-12931, v1.127
Appendix G2, Listing 4: Seizure History - Initial Evaluation	8-13004, v1.127
Appendix G3, Listing 5: Concomitant Antiepilepsy Drug Classes	8-13265, v1.128
Appendix G4, Listing 2: Daily Seizure Record	8-13488, v1.129

† P values for Baseline comparability of categorical variables from chi-squared tests, for continuous variables from Kruskal-Wallis tests.

有効性の結果：結果は本申請には使用しない。

治験実施計画書の識別コード：71754-3-C-025

安全性の結果：結果は本申請には使用しない。

薬物動態の結果：

本試験の前治療期（セグメントⅠ）には合計 203 名の患者（18～63 歳）が組み入れられ、うち 174 名が用量漸増期（セグメントⅡ）に移行し、129 名がビガバトリン投与群に、45 名がプラセボ投与群にそれぞれ割り付けられた。維持投与期（セグメントⅢ）を完了したのは、そのうち 149 名（ビガバトリン投与群 107 名、プラセボ投与群 42 名）であった。

ビガバトリン及び他の抗てんかん薬の濃度測定用の血液試料を、所定の日程（セグメントⅡ・Ⅲの来院日午前中の投与前＝トラフ）で採取した（全 778 検体取得）。

1. 血漿中ビガバトリンのトラフ濃度解析

全血液試料中、投与後 8～14 時間のデータが利用可能な 99 名（ビガバトリンが投与された 129 名中）の血漿中濃度データを用いて、血漿中トラフ濃度と発作発現頻度の低下率の相関関係について調べたところ、有意な相関関係（r=0.221、p=0.0335）が認められた。

一方、本試験の有効性解析の結果、発作発現頻度の低下率及び治療達成度に関して用量反応性が認められたのに対し、ビガバトリンの血漿中トラフ濃度と治療達成度の間には有意な相関関係が見られず、また、治療達成及び未達成の分類でも血漿中トラフ濃度に差は見られなかった。

2. ポピュレーション PK 解析

1 コンパートメントモデルに比べてすべての基準に高い整合を示した 2-コンパートメントモデルをベースモデルに設定した。投与後 5 時間以内に採取された検体は全体の 4%に過ぎなかったため、中心コンパートメントの分布容積、コンパートメント間クリアランス、定常状態での分布容積などのパラメータに比べて、投与後短時間の血中濃度データの影響が小さいと考えられる見かけの全身クリアランスは、本解析において最も信頼できるパラメータであるものと考えられた。

NONMEM を用いた解析の結果、ビガバトリンの見かけの全身クリアランスは患者の体重増加に伴って増加し、年齢に伴って減少することが示された。その他の変数（人種、性別、実施医療機関、併用した抗てんかん薬の種類、クレアチニンクリアランス）に関して、母集団薬物動態パラメータへの影響は観察されなかった。

ベースモデルに年齢及び体重要因を組み込み、薬物動態の最終モデル式を構築したところ、下記のように表現され、目的関数値の有意な減少が見られた。

- CLoral (L/hr) = 4.91 + 0.015*WT (kg) – 0.0285*AGE (years)
- V/F = 16.9 L
- Q/F = 1.26 L/hr（見かけのコンパートメント間クリアランス）
- Vss/F = 85.3 L

このモデル式に共変量である年齢及び体重の影響を推定した結果を表 2.12.2 に示す。

治験実施計画書の識別コード：71754-3-C-025

表 2.12.2 ビガバトリンの見かけの全身クリアランスに及ぼす年齢及び体重の影響のシミュレーション

Table 8: Predicted Changes in Oral Clearance at Various Ages and Weights		
Age (years)	Weight (kg)	Oral Clearance (L/hr)
18	44	5.06
18	73	5.49
18	132	6.38
35	44	4.57
35	73	5.00
35	132	5.89
63	44	3.77
63	73	4.20
63	132	5.09

3. ビガバトリンの併用による他の抗てんかん薬の血漿中トラフ濃度変化

各種抗てんかん薬の血漿中トラフ濃度（投与 8～14 時間値）について、ビガバトリン併用前のベースライン（セグメントⅠ）及びビガバトリン併用後の最終来院時（セグメントⅢ）の比較を行ったところ、フェノバルビタール及びフェニトイン濃度の有意な低下が見られたが、その他の抗てんかん薬（カルバマゼピン、バルプロ酸）の血漿中濃度に及ぼす影響は認められなかった。最も影響が大きかったのはフェニトイン濃度であった（ベースラインからの変化率：-20.5%）が、抗てんかん作用の減弱は見られなかったことから、観察された薬物動態学的相互作用の臨床的意義は低いと考えられた。

表 2.12.3 ビガバトリンの併用による他の抗てんかん薬の血漿中トラフ濃度変化

Table 8-83 (Page 1 of 2). Summary of Trough Concomitant Antiepilepsy Medication Plasma Levels†. Baseline (Average Segment I) versus Endstudy (Average Segment III).

Carbamazepine

Treatment	*N*	*Average Daily Dose (mg) of AED Mean ± Std Error*	*Baseline Mean ± Std Error (µg/ml)*	*Endstudy Mean ± Std Error (µg/ml)*	*Percent Change from Baseline Mean ± Std Error*
Placebo	24	1417 ± 74	8.1 ± 0.6	8.6 ± 0.5	10.7 ± 4.7
1 g VGB	18	1494 ± 141	8.4 ± 0.7	8.9 ± 0.7	7.8 ± 4.5
3 g VGB	22	1352 ± 76	8.2 ± 0.5	8.6 ± 0.6	6.4 ± 3.1
6 g VGB	19	1542 ± 71	9.1 ± 0.5	9.7 ± 0.5	6.5 ± 3.1
All VGB	59	1457 ± 56	8.6 ± 0.3	9.0 ± 0.3	6.9 ± 2.0
VGB versus Placebo ‡					P = .6805
Correlation ††					P = .7525

Phenobarbital (from phenobarbital or primidone)

Treatment	*N*	*Average Daily Dose (mg) of AED Mean ± Std Error*		*Baseline Mean ± Std Error (µg/ml)*	*Endstudy Mean ± Std Error (µg/ml)*	*Percent Change from Baseline Mean ± Std Error*
		PB	*Primidone*			
Placebo	7	90 ± 17	688 ± 63	17.8 ± 3.5	20.4 ± 4.2	19.0 ± 12.5
1 g VGB	6	135 ± 15	913 ± 59	26.6 ± 3.0	22.9 ± 2.2	-12.9 ± 2.9
3 g VGB	2	120	1250	31.3 ± 12.6	26.1 ± 10.0	-15.7 ± 2.0
6 g VGB	4	90 ± 30	875 ± 125	29.9 ± 7.8	22.6 ± 5.6	-21.4 ± 4.3
All VGB	12	114 ± 15	950 ± 66	28.5 ± 3.2	23.3 ± 2.4	-16.2 ± 2.2
VGB versus Placebo ‡						P = .0023
Correlation ††						P = .0001

† Average values computed using samples drawn 8 to 14 hours postdose with last dose and daily dose of antiepilepsy medication constant.
‡ P value from Kruskal-Wallis test comparing percent change from baseline for vigabatrin patients versus placebo patients.
†† P value for correlation between vigabatrin dose and percent change from baseline.

治験実施計画書の識別コード：71754-3-C-025

Table 8-83 (Page 2 of 2). Summary of Trough Concomitant Antiepilepsy Medication Plasma Levels†. Baseline (Average Segment I) versus Endstudy (Average Segment III).

Phenytoin

Treatment	*N*	*Average Daily Dose (mg) of AED Mean ± Std Error*	*Baseline Mean ± Std Error (µg/ml)*	*Endstudy Mean ± Std Error (µg/ml)*	*Percent Change from Baseline Mean ± Std Error*
Placebo	12	365 ± 27	17.1 ± 1.6	16.5 ± 1.4	-1.9 ± 4.4
1 g VGB	14	357 ± 17	18.5 ± 1.3	15.1 ± 1.3	-18.9 ± 2.8
3 g VGB	10	411 ± 34	18.9 ± 1.3	16.0 ± 1.4	-14.3 ± 6.7
6 g VGB	10	353 ± 32	15.6 ± 2.1	11.1 ± 1.5	-28.8 ± 3.7
All VGB	34	372 ± 16	17.8 ± 0.9	14.2 ± 0.9	-20.5 ± 2.6
VGB versus Placebo ‡					P=.0010
Correlation ††					P=.0005

Valproic Acid

Treatment	*N*	*Average Daily Dose (mg) of AED Mean ± Std Error*	*Baseline Mean ± Std Error (µg/ml)*	*Endstudy Mean ± Std Error (µg/ml)*	*Percent Change from Baseline Mean ± Std Error*
Placebo	4	3188 ± 976	75.5 ± 8.1	78.4 ± 14.9	2.1 ± 13.8
1 g VGB	6	3083 ± 821	80.4 ± 8.6	80.2 ± 8.4	0.2 ± 5.8
3 g VGB	5	2050 ± 374	58.9 ± 8.0	51.3 ± 9.4	-15.1 ± 6.4
6 g VGB	6	2208 ± 485	55.9 ± 6.0	48.1 ± 4.7	-10.7 ± 9.2
All VGB	17	2471 ± 352	65.5 ± 5.0	60.3 ± 5.5	-8.2 ± 4.3
VGB versus Placebo ‡					P=.2443
Correlation ††					P=.1956

Supporting Data: Page, Vol

Appendix E3, SAS Output 14: Analysis of Vigabatrin and Concomitant AED Plasma Levels 8-11105, v1.122

Appendix G3, Listing 4: Average Trough Plasma Concentrations 8-13213, v1.128

† Average values computed using samples drawn 8 to 14 hours postdose with last dose and daily dose of antiepilepsy medication constant.
‡ P value from Kruskal-Wallis test comparing percent change from baseline for vigabatrin patients versus placebo patients.
†† P value for correlation between vigabatrin dose and percent change from baseline.

結論：

外国人複雑部分発作を呈する難治性てんかん患者 174 名を対象に、他の抗てんかん薬との併用でビガバトリン（錠剤）1 回量 0.5 g、1.5 g 又は 3 g あるいはプラセボを 1 日 2 回（1 日量として 1 g、3 g または 6 g）12 週間反復経口投与（維持投与期）した臨床第 3 相試験の一環として母集団薬物動態解析を実施した。

その結果､血漿中ビガバトリン濃度推移は2-コンパートメントモデルによって最もよく近似され､NONMEMを用いた解析の結果、血漿中ビガバトリンの見かけの全身クリアランスは、体重増加に伴って増加し、年齢増加に伴って低下することが示された。それに対して、人種、性別、医療機関、併用薬（カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、バルプロ酸）及びクレアチニンクリアランスなどの背景因子は、ビガバトリンの母集団薬物動態に影響しないことが示された。また、試験終了時の血漿中フェニトイン濃度（トラフ値）がベースラインに比べて 20.5%低下したが、抗てんかん作用の減弱は見られなかった。

なお、本試験の有効性解析の結果、発作発現頻度の低下率及び治療達成度に関して統計学的有意な用量反応性が認められ、3 g 群及び 6 g 群においてプラセボ群に対する有意差が認められた（有効性及び忍容性評価の結果、ビガバトリン 1 日 3 g が最適用量と考えられた）。しかしながら、ビガバトリンの血漿中トラフ濃度と治療達成度の間には有意な相関関係が見られず、また、治療達成及び未達成の分類でも血漿中トラフ濃度に差は見られなかった。

報告書の日付：1993 年 11 月 18 日

2.13　ビガバトリンの Thorough QT 試験（OV-1033 試験、参考資料）

[Module 5.3.4.1-1]

治験実施計画書の識別コード：OV-1033

治験の標題：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 and Supratherapeutic Dose in Healthy Volunteers.（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する二重盲検、ダブルダミー、ランダム化、陽性及びプラセボ対照、クロスオーバー試験）

治験責任医師：[redacted]

治験実施医療機関：[redacted]

公表文献：該当なし

治験期間：

最初の被験者の組入れ日：2008 年 4 月 9 日

最後の被験者の完了日：2008 年 5 月 1 日

開発のフェーズ：第 1 相

目的：

- ビガバトリンを健康被験者に単回経口投与したときの QTcF に及ぼす影響を評価する。

治験方法：

単回投与、二重盲検、ダブルダミー、ランダム化、陽性対照及びプラセボ対照、4 投与順、クロスオーバー、休薬期間 2 日

被験者数：

予定：60 名

投与：60 名（男性：30 名、女性：30 名）

評価：

薬力学：59 名

安全性：60 名

薬物動態：57 名

診断及び選択基準：

I 01. 年齢 18～45 歳の健康被験者男女

I 02. 体重 50 kg 以上、BMI 18～30 kg/m^2 の者

I 03. 既往歴、診察、バイタルサイン及び臨床検査で健康状態が良好と判断された者

I 04. 標準 12 誘導心電図が正常かつ以下の基準を満たす者

- 正常洞調律
- 臨床的に意味のある伝達障害が見られない

治験実施計画書の識別コード：OV-1033

- PR 間隔：120～230 ms
- 心拍数：50～100 bpm
- QRS 間隔：110 ms 以下
- QTc：男性 450 ms 未満、女性 470 ms 未満

治験薬：ビガバトリン

剤型：散剤

投与経路：単回経口投与（Coca-Cola Company が製造した経口投与用水溶液 250 mL にビガバトリン［散剤］を用時溶解した）

用量： 3.0 g（6×500 mg 包）、6.0 g（12×500 mg 包）

対照薬：モキシフロキサシン

剤型：カプセル

投与経路：単回経口投与

用量：400 mg

プラセボ：ビガバトリンのプラセボ及びモキシフロキサシンのプラセボ

剤型：経口投与用水溶液及びカプセル

投与経路：単回経口投与

用量：該当なし

投与期間：単回投与（4 剤 4 期クロスオーバー）

観察期間：入院期間（14 日間：D-2～D12）、投与日（D1、D4、D7、D10）

評価基準：

薬力学：

ホルター記録計から得られるデジタル心電図 ：各期 Day-1（-1.5、-1.0、-0.5、0 時間）、Day 1（0.25、0.5、0.75、1、2、3、4、6、8、12、16、22 時間）、各時点に 2 分間隔で 3 回繰り返し測定した。

安全性：有害事象、診察、12 誘導心電図、バイタルサイン、臨床検査（血液生化学的検査、血液学的検査、尿検査）

薬物動態：血漿中ビガバトリン濃度

薬物動態用検体の採取時間及び分析方法：

血漿中ビガバトリン濃度

- 各期 T0、 0.25、0.5、0.75、1、2、3、4、6、8、12、16、23、36、48 時間

分析方法

- LC-MS/MS 法

統計手法：

主要評価項目は、時間を一致させた実薬群とプラセボ群の QTcF の差（ベースライン調整）の投与期間

治験実施計画書の識別コード：OV-1033

を通じた最大値であった。帰無仮説に基づき線形混合効果モデルを用いて検定した。主要評価項目は、投与順序、治験薬、試験期間、時点、時点と投与の交互作用の影響を固定効果とし、投与順序内の被験者を変量効果としたクロスオーバー用の標準的な分散分析により解析した。各測定時点における ΔQTcF のベースラインからの変化量について、ビガバトリン群とプラセボ群の差の最大値の両側 90%信頼区間を求めた。

要約：

60 名が本試験に組み入れられ、4 期完了例は 58 名であった。2 名は有害事象の発現によりいずれも第 3 期投与後に脱落した。心電図パラメータの解析対象集団は 59 名、薬物動態解析対象集団は 57 名であった。

薬力学の結果：

- QTcF

モキシフロキサシン群においてベースライン調整及びプラセボ補正した QTcF（ΔΔQTcF）の片側 95%CI 下限が、投与後 2 時間及び 3 時間に基準の 5 msec（それぞれ 7.88 msec 及び 5.32 msec）を超えたことから、本試験の分析感度が確認された（表 2.13.1）。

ビガバトリン群におけるプラセボ群との ΔQTcF（ベースラインからの変化量）の差（ΔΔQTcF）の片側 95%CI 上限は、ビガバトリン 3 g 群で 3.0 msec（投与後 6 時間）、ビガバトリン 6 g 群で 3.3 msec（投与後 12 時間）であった。ビガバトリンの各用量とプラセボ間の QTcF の差の片側 95%信頼区間上限値がすべての時点で 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（表 2.13.2）。

表 2.13.1 - モキシフロキサシン群及びプラセボ群におけるベースラインからの QTcF の平均変化量（ΔQTcF, msec）、プラセボとの差（ΔΔQTcF）及びその片側 95%CI 下限

Hours Postdose	Moxifloxacin 400 mg (N=59)	Placebo (N=59)	Difference	95% Lower Bound
0.25	1.68	3.97	-2.29	-4.73
0.5	2.85	-0.73	3.58	1.14
0.75	0.82	-3.70	4.52	2.09
1	2.49	-4.62	7.11	4.68
2	8.11	-2.20	10.31	7.88
3	9.20	1.45	7.75	5.32
4	7.92	1.23	6.69	4.25
6	1.32	-4.00	5.32	2.88
8	-0.19	-6.19	6.00	3.56
12	3.58	-1.32	4.90	2.46
16	11.35	6.98	4.37	1.93
22	8.38	6.18	2.20	-0.25

治験実施計画書の識別コード：OV-1033

表 2.13.2 - ビガバトリン群及びプラセボ群におけるベースラインからの QTcF の変化量（ΔQTcF, msec）、プラセボとの差（ΔΔQTcF）及びその片側 95% CI 上限

Hours Postdose	LS Means			Vigabatrin 3.0 g - Placebo		Vigabatrin 6.0 g - Placebo	
	Placebo (N=59)	Vigabatrin 3.0 g (N=59)	Vigabatrin 6.0 g (N=60)	Difference	95% Upper Bound	Difference	95% Upper Bound
0.25	3.90	0.87	1.92	-3.04	-0.75	-1.98	0.30
0.5	-0.79	-3.07	-2.46	-2.28	-0.00	-1.67	0.61
0.75	-3.76	-5.91	-6.14	-2.15	0.13	-2.38	-0.10
1	-4.69	-5.65	-6.61	-0.96	1.33	-1.92	0.37
2	-2.27	-4.96	-4.71	-2.69	-0.41	-2.44	-0.17
3	1.38	-1.66	-2.11	-3.04	-0.76	-3.49	-1.22
4	1.16	0.24	0.02	-0.92	1.37	-1.13	1.16
6	-4.07	-3.38	-5.52	0.69	2.98	-1.46	0.83
8	-6.26	-7.17	-6.70	-0.92	1.37	-0.44	1.85
12	-1.39	-1.90	-0.40	-0.51	1.78	0.99	3.28
16	6.92	5.10	6.69	-1.82	0.46	-0.23	2.05
22	6.11	6.40	4.47	0.29	2.57	-1.65	0.65

- QTcB 及び QTcI

副次評価項目の ΔΔQTcB（ベースライン調整及びプラセボ補正）片側 95%CI 上限は、ビガバトリン 3 g 群では投与後 6 時間に最大（6.4 msec）となり、ビガバトリン 6 g 群では投与後 12 時間に最大（6.3 msec）であった。

また、ΔΔQTcI（ベースライン調整及びプラセボ補正）片側 95%CI 上限は、ビガバトリン 3 g 群では投与後 6 時間に最大（3.7 msec）となり、ビガバトリン 6 g 群では投与後 12 時間に最大（4.3 msec）であった。

- カテゴリー値の分析

QTcF、QTcB 及び QTcI について、450 msec、480 msec、500 msec を超える値を示した被験者の割合を一覧表にした。いずれのパラメータについてもプラセボ群とビガバトリン群との間で被験者の割合は同程度であった。

表 2.13.3 - QTcF、QTcB、QTcI 間隔に関する異常値の投与群ごとのカテゴリー値の分析

Category	Placebo (N=59)	Vigabatrin 3.0 g (N=59)	Vigabatrin 6.0 g (N=60)
QTcF (msec)			
>450	1 (1.7%)	2 (3.4%)	1 (1.7%)
>480	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
>500	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
QTcB (msec)			
>450	7 (11.9%)	6 (10.2%)	6 (10.0%)
>480	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
>500	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
QTcI (msec)			
>450	3 (5.1%)	3 (5.1%)	6 (10.0%)
>480	0 (0.0%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)
>500	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

治験実施計画書の識別コード：OV-1033

安全性の結果：

本試験で死亡及び重篤な有害事象の発現は認められなかった。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。

60 名中 44 名（73.3%）に合計 85 件の有害事象が報告され、（ECG 電極の配置による）接触性皮膚炎（32 名、53.3%）及び浮動性めまい（9 名、15.0%）などの有害事象が多く見られた。

薬物動態の結果：

ビガバトリンを 3.0 g または 6.0 g の用量で単回経口投与した後、平均総曝露量および最大曝露量（それぞれ AUC および C_{max} で評価）は、用量レベルの上昇にほぼ比例して増加したことが観察された。T_{max} の中央値は、両用量レベルで投与のおよそ 1 時間後に発生し、平均 $t_{1/2}$ 値はどちらの用量レベルでもおよそ 7 時間で同じであった。

表 2.13.4 – ビガバトリンの薬物動態パラメータ

	Treatment	
	3.0 g Vigabatrin	6.0 g Vigabatrin
Pharmacokinetic Parameter (unit)	N = 57	N = 57
AUC0-lqc (µg•h/mL)	419 (15)	854 (16)
AUC0-inf (µg•h/mL)	423 (15)	860 (16)
Cmax (µg/mL)	107 (19)	196 (22)
Tmax (h)[a]	0.85 (0.6–2.1)	1.10 (0.6–2.1)
t1/2 (h)	7.0 (15)	7.2 (13)
CL/F (L/h)	7.3 (15)	7.2 (16)
Vd/F (L)	73.8 (21)	74.6 (21)

%CV = percent coefficient of variation
Note: Pharmacokinetic parameters were calculated from actual sampling times.
[a] Median (Range)

モキシフロキサシンを 400 mg の用量で単回経口投与した後、報告された平均 AUC および C_{max} は文献の報告値と同じであった。

表 2.13.5 – モキシフロキサシンの薬物動態パラメータ

	Treatment
	400 mg Moxifloxacin
Pharmacokinetic Parameter (unit)	N = 57
AUC0-lqc (µg•h/mL)	30.4 (20)
AUC0-inf (µg•h/mL)	32.4 (20)
Cmax (µg/mL)	2.29 (26)
Tmax (h)[a]	2.10 (0.6–4.1)
t1/2 (h)	12.1 (14)
CL/F (L/h)	12.9 (21)
Vd/F (L)	223 (23)

%CV = percent coefficient of variation
Note: Pharmacokinetic parameters were calculated from actual sampling times.
[a] Median (Range)

治験実施計画書の識別コード：OV-1033

結論：

外国人健康成人被験者 60 名（男性 30 名、女性 30 名）を対象に、ビガバトリン 3 g 及び 6 g を単回経口投与したときの QT 間隔及び QTc に対する影響について検討した。試験デザインとして、モキシフロキサシン（400 mg）及びプラセボを対照薬として用いる 4 期クロスオーバー法が用いられた。

その結果、ΔΔQTcF（ベースライン調整プラセボ補正）の片側 95%CI 上限は、ビガバトリン 3 g 群で最大 3.0 msec（投与後 6 時間）、ビガバトリン 6 g 群で最大 3.3 msec（投与後 12 時間）であるとともに、全時点で 10 msec 未満であった。血漿中ビガバトリン濃度及び QTc の関係から、血漿中濃度と心室筋再分極に対する作用の間に関連性はないことが示された。したがって、ビガバトリンは臨床用量の 2 倍量に相当する 6 g までの用量において QT/QTc 延長作用を示さないことが確認された。

ビガバトリン 6.0 g を成人被験者に単回経口投与したときの忍容性は良好であった。ビガバトリン 6 g 群の C_{max} は、乳児及び小児に 50 mg/kg を 1 日 2 回反復投与したときの C_{max}（097-332.5 試験）のそれぞれ 5.6 倍及び 3.0 倍に相当したことから、乳児及び小児に最大の 150 mg/kg を投与した場合の曝露量は本試験の最大曝露量を超えないものと推定された。

報告書の日付：2008 年 8 月 5 日

2.14　海外点頭てんかん患者を対象としたビガバトリンの用量比較試験（1-A 試験、参考資料）

[Module 5.3.5.1-1]

治験実施計画書の識別コード：1-A

治験の標題：点頭てんかん患者に対するビガバトリンの臨床効果を検討する試験

治験責任医師または治験調整医師：

- Roy D. Elterman, MD, Dallas Pediatric Neurology Associates in Dallas, Texas
- W. Donald Shields, MD, Mattel Children's Hospital in Los Angeles, California

治験実施医療機関：9 施設（米国）

公表文献: The results of the second of two interim analyses conducted were published in 2001 in Neurology. Elterman RD, Shields WD, Mansfield KA, Nakagawa J. Randomized trial of vigabatrin in patients with infantile spasms. Neurology. 2001;57:1416-1421.

治験期間：

最初の患者の組入れ日：1996 年 1 月 22 日

最後の患者の完了日：2002 年 4 月 2 日

開発のフェーズ：第 3 相

目的：

新たに点頭てんかんと診断された 2 歳未満の患者におけるビガバトリンの安全性及び有効性を検討する。

治験方法：

本治験は、新たに点頭てんかんと診断された患者を対象とした、投与量調整可能な非盲検長期追跡調査期を伴う多施設共同、ランダム化、14～21 日間の単盲検試験。

ベースラインの来院終了後、患者は高用量群又は低用量群にランダム割付され、14 日間のビガバトリンの投与を開始した。

ビガバトリンは、オープンラベルボトル入りの刻印付き 500 mg 分割錠として支給された。この錠剤は 4 分割が可能で、約 125 mg 単位での増量が可能であった。ビガバトリンは 1 日 2 回経口投与したが、1 日量が 250 mg 未満の場合、1 日 1 回投与を認めた。保護者もまた、治療群について盲検化されていた。

低用量群に割り付けられた患者は体重別に 2 群に分けられ、3.5 kg~7.0 kg の患者は 125 mg/day を、7.1 kg~14.0 kg の患者は 250 mg/day を投与した。結果として用量範囲が 18～36 mg/kg/日となった。

高用量群に割り付けられた患者は体重別に 5 群に分けられ、3.5 kg~5.0 kg の患者は、初めの 3 日間は 125 mg/day を投与し、その後 250 mg まで増量した。5.1 kg~7.5 kg の患者は、初めの 3 日間は 125 mg/day を投与し、その後 4 日目に 375 mg に、7 日目に 750 mg まで増量した。7.6 kg~10.0 kg の患者は初めの 3 日間は 250 mg/day を投与し、その後 4 日目に 500 mg に、7 日目に 1000 mg まで増量した。10.1 kg~12.5 kg の患者は初めの 3 日間は 375 mg/day を投与し、その後 4 日目に 750 mg に、7 日目に 1500 mg まで増量した。12.6 kg~14.0 kg の患者は初めの 3 日間は 375 mg/day を投与し、その後 4 日目に 750 mg に、7 日目に 1750 mg まで増量した。結果として用量範囲が 100～148 mg/kg/日となった。

患者が投与開始から 14 日以内に攣縮消失となった場合、用量調整期に入る前にさらに 7 日間投与を継続した後、3 日以内に 8 時間の CCTV-EEG 測定を実施することとした。患者が 14 日目までに臨床的攣縮消失が認められなかった場合、CCTV-EEG 測定は行わずそのまま 2 週間から最長 3 年までのオープン期に入

治験実施計画書の識別コード：1-A

った。

用量調整期中、患者の臨床反応や併用薬等から治験責任医師の判断に応じて、ビガバトリンの用量の増減や投与中止が可能であった。減量する場合、忍容可能な用量になるまで、又はビガバトリンを完全に中止するまで、3～4 日ごとに 25～50 mg/kg/日を超えない範囲で漸減することとした。有害事象が生じた場合は、それより早いスピードで漸減することを可能とした。しかし、突然の中止は認めなかった。

点頭てんかん以外の発作で改善が認められた患者、又はビガバトリン投与中に発作が消失した患者は、該当する場合、ビガバトリンの投与開始から 21 日以降に併用する抗てんかん薬を漸減することが可能であった。発作が消失していた患者が、抗てんかん薬の漸減中に攣縮を生じ、ビガバトリンの最大許容量である 200 mg/kg/日未満で投与を受けていた場合、ビガバトリンの用量を約 25～50 mg/kg/週の割合で増量することが可能であった。

ビガバトリンの投与を中止する患者は、漸減のための来院に移行した。患者がビガバトリン療法を中止する場合、ビガバトリンを 3～4 日ごとに 25～50 mg/kg の割合で漸減した。この後、ビガバトリン療法の中止から 2 週間後に最終来院を実施し、最終来院から 3 か月後に追跡調査のための来院を実施した。患者がビガバトリンの用量を漸減してベースラインから 1 年以内に攣縮が再発した場合、ベースライン時に説明した漸増スケジュールでビガバトリン療法を再開することが可能であった。

患者／被験者数：

予定：150 名～250 名

ランダム化：227 名

投与：223 名

評価：

有効性：221 名（高用量群 107 名、低用量群 114 名）

安全性：222 名（高用量群 108 名、低用量群 114 名）

診断及び選択基準：

選択基準：

以下の選択基準をすべて満たしている患者を対象とした。

- 点頭てんかんと診断された患者
- 診断基準：
  - 発病時の年齢が生後 24 か月以内である。
  - 通常、屈曲及び時に伸展を引き起こす、1 回または反復的な短い筋収縮からなる発作がある。
  - 瞬時または数秒間継続する強直性収縮、ミオクロニー収縮とみられる発作がある。
  - 攣縮が単発または群発で生じることがある。
  - 脳波（EEG）所見として、ヒプスアリスミア、変則性ヒプスアリスミアまたは多焦点性棘徐波発射、あるいは EEG 上、点頭てんかんの診断が確定できる事象が記録された CCTV-EEG が認められる。
- 年齢： 2 歳未満（3 か月以内に点頭てんかんと診断）
- 体重：3.5 kg 以上
- ベースライン来院時から 12 か月以内に、脳の MRI または CT スキャンで、進行性病変がないことを確

治験実施計画書の識別コード：1-A

認した患者。結節性硬化症及び他の神経皮膚症候群（脳腫瘍を有する場合を含む）を有する患者は、本治験の目的の進行性病変を有するとみなさない（脳の画像検査の時期をベースラインの 6 か月前から 12 か月前に伸ばすために変更した）。

- ヒプスアリスミア、変則性ヒプスアリスミア、または多焦点性棘徐波発射の典型的な EEG パターンを有する、あるいは EEG 上、点頭てんかんの診断が確定できる事象が記録されたビデオ EEG が認められる患者
- ピリドキシン 50 mg 急速静脈内投与に反応しない患者（適切な場合）
- 点頭てんかん以外の抗てんかん薬を一定の用量で投与している患者（該当する場合）
- 眼科検査結果正常または静止の問題で検査結果が異常であった患者。進行性の網膜異常を有する患者は除く（ベースライン確認のための規定の検査は、ベースラインの 1 か月以内に実施しなければならない）。
- 文書による同意が取得できる患者

除外基準：

以下の除外基準のいずれかに抵触する患者を除外とした。

- 治療可能なまたは発作の悪化を引き起こす要因（例えば、代謝性または腫瘍性フェニルケトン尿症、非ケトン性高グリシン血症、または活動性感染症）を有する患者
- 腎臓、内分泌、肝臓、呼吸器、心臓血管の問題等のように、治験の安全性を妨げる可能性のある現在進行性の医学的に重要な障害を有する患者。進行性変性性代謝疾患を含むが、神経皮膚症候群は含めない。
- 治験登録（ベースライン期の初日）前 30 日以内に治験薬を投与された患者
- レノックス・ガスト一症候群と診断された患者
- フェルバメートを投与された、または、スクリーニング前 60 日以内にフェルバメートを投与されていたのことある患者
- コルチコステロイド、副腎皮質刺激ホルモンまたはバルプロ酸を投与されていたあるいは投与されていたことのある患者。炎症性疾患（例えば、喘息）または補充療法のための低用量コルチコステロイドの短期間曝露は除外の理由としない。炎症性疾患に対する治療をする場合は、1 週間の休薬期間が要求される（ベンゾジアゼピンの使用を除外基準から削除し、1 週間の休薬期間で低用量コルチコステロイドの使用を許容するよう変更した）。
- 点頭てんかん以外の発作の治療のために、標準的な抗けいれん薬を 3 種類以上使用している患者
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ（SGOT）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（SGPT）または総ビリルビンが基準値上限の 2 倍を超える患者。アルカリホスファターゼ及び γ-グルタミルトランスペプチターゼの上昇は、治験責任医師により臨床的に重要と考えられる場合に除外された。
- 患者の安全性を脅かす、またはビガバトリンの客観的な評価に影響を与えるその他の医学的、神経学的または精神医学的な状態。
- 保護者による薬物治療コンプライアンスが低い、または発作の記録若しくは有害事象の報告ができない。
- 全身の強直間代性のてんかん重積症の既往を有する患者

治験実施計画書の識別コード：1-A

治験治療

治験薬：ビガバトリン

剤型：錠剤

投与経路：経口

用量：500 mg 錠

非治験薬：該当なし

投与期間：1 か月～3 年

評価基準：

有効性：

主要有効性評価項目は、ビガバトリン投与開始後 14 日間以内に、連続 7 日間の攣縮消失が認められた患者の割合であった。攣縮が消失した患者とは、攣縮の頻度に関する保護者への質問に対する回答により攣縮消失が持続している患者で、1 回以上の睡眠－覚醒－睡眠サイクルを含む 8 時間の CCTV-EEG の記録において攣縮またはヒプスアリスミアが認められない患者とした。治療効果を確認するために、保護者により 7 日間の攣縮消失が確認された患者の 7 日目から 3 日以内に CCTV-EEG を測定した。

副次有効性評価項目は、CCTV-EEG を使用しない攣縮消失の評価であった。これは、攣縮の頻度に関する質問の回答または発作日誌の記録から判断した保護者の攣縮消失の評価みのに基づいた。評価項目を以下に示す。

- 連続 7 日間の攣縮消失が認められ、攣縮消失が試験期間中持続していた患者の割合
- 連続 7 日間の攣縮消失が認められ、攣縮消失が試験期間中持続していた患者の攣縮消失までの期間
- 試験期間中に連続 7 日間の攣縮消失が認められた患者の割合
- 試験期間中に連続 7 日間の攣縮消失が認められた患者の攣縮消失までの期間
- 病因別に、主要有効性評価項目の攣縮消失が認められた患者の割合
- 病因別に、連続 7 日間の攣縮消失が認められ、攣縮消失が試験期間中持続していた患者の割合
- 病因別に、連続 7 日間の攣縮消失が認められ、攣縮消失が試験期間中持続していた患者の攣縮消失までの期間
- 病因別に、試験期間中に連続 7 日間の攣縮消失が認められた患者の割合
- 病因別に、試験期間中に連続 7 日間の攣縮消失が認められた患者の攣縮消失までの期間
- ベースラインでの抗てんかん薬使用の有無別に、主要有効性評価項目の攣縮消失が認められた患者の割合
- 1 名当たりの試験期間中の攣縮群発回数
- 治験責任医師による有効性の総合的評価
- 保護者による総合的評価

安全性：

安全性評価項目を以下に示す。

- すべての有害事象について、器官別大分類、治験薬との因果関係、及び有害事象の重症度別の発現率

治験実施計画書の識別コード：1-A

- 最初の 2 週間に発現した有害事象について、器官別大分類及びビガバトリン投与量別の発現率
- 病因別の有害事象の分布
- 病因別の重篤な有害事象の分布
- 器官別大分類及び治験薬との因果関係別の重篤な有害事象発現率
- 患者ごとの最大値を用いた臨床検査値異常の発現率
- 患者ごとの最小値を用いた臨床検査値異常の発現率
- 治験責任医師及び施設基準による臨床検査異常
- 眼科検査結果における正常及び異常の頻度

統計手法：

主要有効性の統計手法：

主要評価項目の攣縮消失の定義に基づく攣縮が消失した患者の割合を、χ2 検定を用いビガバトリン高用量群及び低用量群で比較した。

副次有効性の統計手法：

それぞれの評価項目の定義に基づく攣縮が消失した患者の割合を、χ2 検定を用いビガバトリン高用量群及び低用量群で比較した。病因別の攣縮消失までの時間はKaplan-Meier法を用いて解析し、有意性はlog-rank検定を用いて決定した。ビガバトリン高用量群及び低用量群の治験責任医師及び保護者の経時的な総合的評価は反復測定分散分析を用いた。

治験期間中に発生した患者ごとの攣縮群発回数について、負の二項回帰を用いた。

安全性解析の統計手法：

安全性解析は記述統計を用いた。頻度、割合、平均値、標準偏差（SD）、中央値及び範囲を用い適宜示した。

アドホック解析の統計手法：

主要評価項目の定義に対する結果の感度の評価（連続 7 日間攣縮が消失したのち治験期間中攣縮の消失を維持した患者と治験期間中に再発した患者の割合の比較、及び連続 7 日間攣縮が消失し再発した際に治験薬を投与していた患者の割合の比較）に χ 2 検定を用いた。複数の基準から攣縮の消失に至ったとされた患者の再発の割合を、Fisher の正確確率検定を用いて投与群間で比較した。さらにランダム割付後に開始した新たな抗てんかん薬治療を χ2 検定を用いて投与群間で比較した。

反応までの期間の評価について、Kaplan-Meier 推定及び log-rank 検定が行われ、用量調整期におけるビガバトリンの平均 1 日投与量を Wilcoxon の順位和検定を用いて投与群間で比較した。

要約：

集団の特性：年齢、人種、体重及び病因は両群で同様であった。高用量群は低用量群より女性の割合が多く、女性 57.0%及び男性 42.1%あった。

有効性の結果：

主要有効性評価項目の解析では、ビガバトリンの投与開始から 14 日以内に連続 7 日間の攣縮消失が認められ、攣縮消失 7 日目から 3 日以内に CCTV-EEG で確認された患者の割合は、11.3%（25/221 名）であり、低用量群に比べ、高用量群で有意に高かった（高用量群 16%、低用量群 7%、p = 0.0375）。攣縮消失 7 日目から 3 日以内にすべての患者の CCTV-EEG を測定することは難しかったため、CCTV-EEG の測定

治験実施計画書の識別コード：1-A

期限を、攣縮消失が持続している状態 7 日目から 3 日以内の治験実施計画書の規定から延長した。その結果、高用量群及び低用量群の両方で反応率が高まったとともに、高用量群と低用量群の差が広がった。7 日間の攣縮消失期間から 9 日後の反応率は、高用量群が 26%、低用量群が 11%であった（p = 0.0025）。

高用量群と低用量群で、連続 7 日間攣縮がが消失し、その後試験期間中持続していた患者の割合を比較したところ、反応率は低用量群よりも高用量群の方が、有意に高かった（高用量群 68.2%、低用量群 51.8%、p = 0.0126）。反応までの期間の解析では、投与開始 1 週以内に投与群間で明らかな差が認められた（p = 0.0016）。攣縮消失までの期間の中央値は、高用量群で 6 週間、低用量群で 13 週間であった。攣縮群発の頻度は両群とも経時的に減少し、各来院時の攣縮群発回数の中央値は低用量群よりも高用量群の方が低かった。しかし、攣縮群発の平均回数では低用量群と高用量群に有意な差は認められなかった。

病因（潜因性点頭てんかん、症候性点頭てんかん-その他、症候性点頭てんかん-結節性硬化症）のサブグループ解析では、主要評価項目に関して病因グループ間で有意差は認められなかった。反応率はすべての病因において高用量群で高く、結節性硬化症が病因である患者で最も高かった。3 つの病因別の反応率は、連続 7 日間攣縮が消失し、その後攣縮の消失を維持した患者について有意差が認められた（P=0.0031）。また、結節性硬化症の患者では、他の病因の患者より早期に攣縮消失に至り、治験期間を通して差が認められた。すべてのグループで再発率は低く、また、評価基準にかかわらず高用量群で再発率は低く、14 日以内に連続 7 日間攣縮が消失し CCTV-EEG で確認された 48 名の患者のうち、高用量群の 2/33 名及び低用量群の 3/15 名が再発した。主要評価項目の解析では、再発までの期間の平均値は高用量群で低用量群より長かった（それぞれ 162 日及び 45 日）。CCTV-EEG での確認の有無にかかわらず、連続 7 日間の攣縮消失に至った 171 名の患者のうち 39 名（23%）が再発したが、そのうち 28 名（72%）は再び攣縮の消失に至った。28 名のうち 22 名（79%）は、追跡調査期間中も攣縮消失を維持した。主要評価項目の反応者の投与量の平均は、最初の盲検期に高用量群（平均値 83 mg/kg/日）及び低用量群（27 mg/kg/日）で差が見られ、この差は、いずれかの評価基準で攣縮消失と認められたすべての患者で認められた。

ベースライン時の抗てんかん薬使用は高用量群及び低用量群の治療結果に影響しなかった。高用量群及び低用量群の治療効果は、ベースライン時に他の抗てんかん薬を使用していた患者及び使用していなかった患者でほぼ同様であった。連続 7 日間攣縮が消失し、治験期間中攣縮の消失を維持した患者の割合を評価したところ、14 日目以降の抗てんかん薬の併用は、反応率に影響を与えなかった。

医師及び保護者の総合的評価は低用量群及び高用量群のいずれにおいても改善を示し、3 か月間で「軽度改善」から「中程度改善」となった。

結論として、点頭てんかんを有する患者に対してビガバトリンの効果は用量依存的であり、攣縮消失の複数の有効性評価項目において有効性を示した。

安全性の結果：

治験期間中、治験薬を投与した 222 名の患者（安全性解析対象集団）のうち 207 名（93%）に合計 2002 件の有害事象が発現した。各患者で発現した各有害事象を 1 回と集計した場合を実質件数とすると、実質件数は 1586 件であった。比較的よくみられた有害事象は、気道感染（114 名）、中耳炎（88 名）、発熱（61 名）、易刺激性（56 名）及びウイルス感染（42 名）であった。

有害事象の発現率は高用量群及び低用量群で同程度であった。ビガバトリン治療の最初の 14 日間に、治験薬を投与した 222 名の患者のうち 110 名（50%）で少なくとも 1 件の有害事象が発現し、高用量群で 52/108 名（48%）及び低用量群で 58/114 名（51%）であった。ビガバトリン治療の最初の 14 日以内に 198 件（高用量群で 94 件［47%］及び低用量群で 104 件［53%］）の有害事象が報告された。また、最初の 20 日以内では 257 件（高用量群で 119 件［46%］及び低用量群で 138 件［54%］）の有害事象が報告された。

治験期間中に報告された実質有害事象 1586 件のうち 218 件（14%）が治験責任医師により治験薬との因果関係を否定できないと判断された。因果関係を否定できない主な事象は、鎮静、傾眠、易刺激性、不眠症及び睡眠障害であった。

治験実施計画書の識別コード：1-A

実質有害事象 1586 件の重症度別では、重度 92 件（6%）、中等度 554 件（35%）、軽度 901 件（57%）及び不明 39 件（2%）であった。重度の有害事象 92 件中 5 件（5%、易刺激性、ミオクローヌス性てんかん、嗜眠、鎮静及びてんかん重積状態各 1 件）は、治験責任医師により治験薬との因果関係を否定できないと判断された。

治験期間中、少なくとも 1 件の重篤な有害事象が 75/222 名（34%）で報告され、高用量群 3/108 名（3%）及び低用量群 7/114 名（6%）であった。合計 174 件の重篤な有害事象が報告され、このうち実質重篤な有害事象は 156 件であった。これらの事象で最もよくみられた重篤性の基準は入院であった。

実質重篤な有害事象 156 件の大多数（94%［147/156 件］）は、治験責任医師によりビガバトリン治療との因果関係を否定された。ビガバトリン治療との因果関係を否定できないと判断された 5 件の重篤な有害事象は嘔吐 1 件、感染（肺炎及び 気道感染）2 件及び神経系障害（痙攣及び点頭てんかん）2 件であった。重篤な有害事象の 4/156 件（3%）はビガバトリン治療との因果関係が不明であった。

19 名が有害事象または重篤な有害事象によりビガバトリン治療を中止した。中止した患者のうちビガバトリン治療との因果関係を否定された患者が 9 名、因果関係を否定できない患者が 5 名、不明が 2 名であった。治験を中止した患者のうち 3 名が死亡した。1 名は健診と一般的な予防接種を行った後の死亡であり、治験責任医師によりビガバトリン治療との因果関係はおそらく関連なしと報告された。その他の死亡は、肺炎及び先天性肺血管腫症に続発する出血（hemorrhage secondary to congenital pulmonary angiomatosis）であり、ビガバトリン治療との因果関係はないと判断された。

結論：

点頭てんかんを有する患者においてビガバトリンは有効であり、忍容性は良好であった。有効性は臨床的及び EEG を用いて評価した。高用量群の反応率は低用量群と比較して統計的に有意に高かった。高用量群及び低用量群間の攣縮消失の差は治療の最初の週から認められ、数週間にわたり拡大した。再発率は低く、ほとんどの患者は攣縮消失を維持した。医師及び保護者による総合的評価でも点頭てんかん治療におけるビガバトリンの有効性を裏付けた。222 名の患者のうち 19 名が有害事象または重篤な有害事象によりビガバトリンの治療を中止した。5 件の重篤な有害事象はビガバトリンとの因果関係が否定できなかったが、ほとんどの有害事象及び重篤な有害事象はビガバトリンとの因果関係を否定された。安全性プロファイルは低用量群及び高用量群の患者で同様であった。

報告書の日付：2006 年 8 月 14 日

安全性の評価

因果関係の有無別の有害事象を表 6 に示す。

表 6 - 因果関係の有無別の有害事象（1A 試験）

器官別大分類 基本語	Related N = 218	Not Related N = 1337	Unknown N = 31	Total N = 1586
血液およびリンパ系障害				
貧血	0 (0.0)	6 (2.7)	0 (0.0)	6 (2.7)
鉄欠乏性貧血	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
白血球増加症	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.9)

器官別大分類 基本語	Related N = 218	Not Related N = 1337	Unknown N = 31	Total N = 1586
白血球減少症	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
単球増加症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
腎性貧血	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
好中球減少症	2 (0.9)	3 (1.4)	1 (0.5)	6 (2.7)
血小板血症	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
心臓障害				
徐脈	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
心肺停止	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
チアノーゼ	0 (0.0)	3 (1.4)	0 (0.0)	3 (1.4)
頻脈	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.9)
心室性期外収縮	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
心室性頻脈	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
先天性、家族性および遺伝性障害				
鰓性嚢胞	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
停留精巣	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
表皮母斑	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
股関節形成不全	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
耳および迷路障害				
ろう	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
中耳滲出液	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
内分泌障害				
クッシング様	0 (0.0)	3 (1.4)	0 (0.0)	3 (1.4)
尿崩症	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
眼障害				
弱視	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.9)
乱視	0 (0.0)	6 (2.7)	0 (0.0)	6 (2.7)
眼瞼炎	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.9)
皮質盲	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.9)
結膜出血	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
結膜炎	0 (0.0)	10 (4.5)	0 (0.0)	10 (4.5)

器官別大分類 基本語	Related N = 218	Not Related N = 1337	Unknown N = 31	Total N = 1586
眼のアレルギー	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
眼の障害	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.9)
眼の炎症	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
眼刺激	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.9)
眼運動障害	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.9)
眼瞼下垂	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
遠視	2 (0.9)	4 (1.8)	0 (0.0)	6 (2.7)
近視	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.9)
視神経萎縮	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
視神経障害	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
瞳孔障害	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
斜視	1 (0.5)	9 (4.1)	0 (0.0)	10 (4.5)
視力低下	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
胃腸障害				
腹痛	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.9)
上腹部痛	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
便秘	8 (3.6)	21 (9.5)	2 (0.9)	31 (14)
下痢	3 (1.4)	25 (11.3)	1 (0.5)	29 (13.1)
嚥下障害	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.9)
糞腫	0 (0.0)	3 (1.4)	0 (0.0)	3 (1.4)
鼓腸	0 (0.0)	7 (3.2)	0 (0.0)	7 (3.2)
胃炎	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
胃腸不快感	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
胃腸障害	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
胃食道逆流性疾患	1 (0.5)	6 (2.7)	0 (0.0)	7 (3.2)
歯肉浮腫	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
麻痺性イレウス	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
軟便	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.9)
悪心	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.9)
食物の逆流	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
レッチング	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
流涎過多	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)

器官別大分類 基本語	Related N = 218	Not Related N = 1337	Unknown N = 31	Total N = 1586
胃不快感	0 (0.0)	3 (1.4)	0 (0.0)	3 (1.4)
口内炎	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
生歯	0 (0.0)	7 (3.2)	1 (0.5)	8 (3.6)
変色歯	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.9)
嘔吐	2 (0.9)	38 (17.1)	1 (0.5)	41 (18.5)
全身障害および投与局所様態				
癒着	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
無力症	0 (0.0)	4 (1.8)	0 (0.0)	4 (1.8)
死亡	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.9)
発育遅延	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
不快感	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
脂肪織増加	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
異常感	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
びくびく感	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
高熱	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.9)
注入部位反応	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
倦怠感	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.9)
末梢性浮腫	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.9)
疼痛	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.9)
発熱	1 (0.5)	59 (26.6)	1 (0.5)	61 (27.5)
分泌物分泌	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
潰瘍	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
肝胆道系障害				
肝嚢胞	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
肝腫大	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.9)
免疫系障害				
薬物過敏症	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.9)
食物アレルギー	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
過敏症	0 (0.0)	4 (1.8)	0 (0.0)	4 (1.8)
乳アレルギー	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)

器官別大分類 基本語	Related N = 218	Not Related N = 1337	Unknown N = 31	Total N = 1586
複合アレルギー	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
感染症および寄生虫症				
四肢膿瘍	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
アデノウイルス感染	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
菌血症	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
細気管支炎	0 (0.0)	7 (3.2)	0 (0.0)	7 (3.2)
気管支炎	0 (0.0)	16 (7.2)	0 (0.0)	16 (7.2)
カンジダ性おむつ皮疹	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.9)
カンジダ症	0 (0.0)	11 (5)	1 (0.5)	12 (5.4)
クロストリジウム性大腸炎	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
感染性結膜炎	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.9)
感染性クループ	0 (0.0)	7 (3.2)	0 (0.0)	7 (3.2)
膀胱炎	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
齲歯	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
耳感染	0 (0.0)	25 (11.3)	0 (0.0)	25 (11.3)
蟯虫症	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
伝染性紅斑	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
眼感染	0 (0.0)	5 (2.3)	0 (0.0)	5 (2.3)
熱性感染症	0 (0.0)	5 (2.3)	0 (0.0)	5 (2.3)
真菌感染	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
胃腸炎	0 (0.0)	9 (4.1)	1 (0.5)	10 (4.5)
ロタウイルス胃腸炎	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
ウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	10 (4.5)	0 (0.0)	10 (4.5)
手足口病	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.9)
麦粒腫	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.9)
膿痂疹	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.9)
昆虫咬傷感染	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.9)
感染性皮脂嚢腫	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
感染	0 (0.0)	3 (1.4)	0 (0.0)	3 (1.4)
伝染性単核症	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
インフルエンザ	0 (0.0)	9 (4.1)	0 (0.0)	9 (4.1)
下気道感染	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)

器官別大分類 基本語	Related N = 218	Not Related N = 1337	Unknown N = 31	Total N = 1586
髄膜炎	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
鼻咽頭炎	0 (0.0)	11 (5)	0 (0.0)	11 (5)
口腔カンジダ症	0 (0.0)	3 (1.4)	0 (0.0)	3 (1.4)
中耳炎	0 (0.0)	86 (38.7)	2 (0.9)	88 (39.6)
急性中耳炎	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
慢性中耳炎	0 (0.0)	5 (2.3)	0 (0.0)	5 (2.3)
咽頭炎	0 (0.0)	10 (4.5)	0 (0.0)	10 (4.5)
レンサ球菌性咽頭炎	0 (0.0)	5 (2.3)	0 (0.0)	5 (2.3)
肺炎球菌性菌血症	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
肺炎	1 (0.5)	33 (14.9)	0 (0.0)	34 (15.3)
ＲＳウイルス感染	0 (0.0)	11 (5)	0 (0.0)	11 (5)
気道感染	0 (0.0)	5 (2.3)	0 (0.0)	5 (2.3)
鼻炎	0 (0.0)	5 (2.3)	0 (0.0)	5 (2.3)
ばら疹	0 (0.0)	7 (3.2)	0 (0.0)	7 (3.2)
副鼻腔炎	0 (0.0)	19 (8.6)	0 (0.0)	19 (8.6)
白癬感染	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
扁桃炎	0 (0.0)	4 (1.8)	0 (0.0)	4 (1.8)
気管炎	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
上気道感染	0 (0.0)	113 (50.9)	1 (0.5)	114 (51.4)
尿路感染	0 (0.0)	12 (5.4)	0 (0.0)	12 (5.4)
膣真菌症	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.9)
水痘	0 (0.0)	7 (3.2)	0 (0.0)	7 (3.2)
ウイルス感染	0 (0.0)	42 (18.9)	0 (0.0)	42 (18.9)
ウイルス性発疹	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.9)
ウイルス性上気道感染	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症				
節足動物咬傷	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
第３度熱傷	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
頭血腫	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.9)
挫傷	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
角膜擦過傷	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
薬物毒性	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)

器官別大分類 基本語	Related N = 218	Not Related N = 1337	Unknown N = 31	Total N = 1586
擦過傷	0 (0.0)	3 (1.4)	0 (0.0)	3 (1.4)
転倒	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
栄養補給管合併症	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.9)
大腿骨骨折	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
頭部損傷	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.9)
股関節部骨折	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
関節脱臼	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.9)
裂傷	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.9)
口腔内損傷	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
開放創	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
処置後痛	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
皮膚裂傷	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.9)
熱傷	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
上肢骨折	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
脳室腹腔シャント機能不全	0 (0.0)	3 (1.4)	0 (0.0)	3 (1.4)
臨床検査				
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
腎生検	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
血中アルブミン異常	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (1.4)	4 (1.8)	1 (0.5)	8 (3.6)
血中コルチコトロピン異常	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
血中カリウム減少	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
血液検査異常	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
体温上昇	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
気管支鏡検査	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
膀胱鏡検査	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
全血球数異常	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
喉頭鏡検査	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
肝機能検査値異常	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.9)
赤血球数減少	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
赤血球数増加	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)

器官別大分類 基本語	Related N = 218	Not Related N = 1337	Unknown N = 31	Total N = 1586
尿検査異常	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
尿ブドウ糖偽陽性	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
ウイルス血清学的検査	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
視標追跡検査異常	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
体重減少	1 (0.5)	4 (1.8)	0 (0.0)	5 (2.3)
体重増加	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
白血球数増加	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.9)
尿中白血球陽性	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
代謝および栄養障害				
食欲不振	0 (0.0)	3 (1.4)	0 (0.0)	3 (1.4)
食欲減退	7 (3.2)	10 (4.5)	1 (0.5)	18 (8.1)
脱水	0 (0.0)	7 (3.2)	0 (0.0)	7 (3.2)
成長障害	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
栄養補給障害	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
体液貯留	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
高ナトリウム血症	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
低アルブミン血症	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
低カリウム血症	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
低ナトリウム血症	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
食欲亢進	4 (1.8)	1 (0.5)	0 (0.0)	5 (2.3)
肥満	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害				
背部痛	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
外骨腫	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
後側弯症	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
筋痙縮	3 (1.4)	1 (0.5)	0 (0.0)	4 (1.8)
筋攣縮	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
筋骨格不快感	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
頚部痛	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
骨減少症	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
側弯症	0 (0.0)	3 (1.4)	0 (0.0)	3 (1.4)
腱障害	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)

器官別大分類 基本語	Related N = 218	Not Related N = 1337	Unknown N = 31	Total N = 1586
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）				
血管肉腫	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
横紋筋腫	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
神経系障害				
失調	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.9)
平衡障害	1 (0.5)	2 (0.9)	0 (0.0)	3 (1.4)
間代	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
痙攣	2 (0.9)	11 (5)	1 (0.5)	14 (6.3)
協調運動異常	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
多発性脳神経麻痺	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
意識レベルの低下	1 (0.5)	3 (1.4)	1 (0.5)	5 (2.3)
注意力障害	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.9)
よだれ	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.9)
構語障害	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
ジスキネジー	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
伸展性足底反応	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
熱性痙攣	0 (0.0)	5 (2.3)	0 (0.0)	5 (2.3)
大発作痙攣	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.9)
頭痛	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
不全片麻痺	0 (0.0)	4 (1.8)	0 (0.0)	4 (1.8)
ホルネル症候群	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
水頭症	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.9)
運動過多	3 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.4)
筋緊張亢進	0 (0.0)	4 (1.8)	0 (0.0)	4 (1.8)
運動低下	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.9)
筋緊張低下	5 (2.3)	6 (2.7)	0 (0.0)	11 (5)
点頭てんかん	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
頭蓋内圧上昇	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
嗜眠	8 (3.6)	8 (3.6)	1 (0.5)	17 (7.7)
意識消失	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
筋痙直	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
ミオクローヌス性てんかん	3 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.4)

器官別大分類 基本語	Related N = 218	Not Related N = 1337	Unknown N = 31	Total N = 1586
ミオクローヌス	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
神経痛性筋萎縮症	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
眼振	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
不全麻痺	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
部分発作	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
小発作てんかん	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
精神運動亢進	3 (1.4)	4 (1.8)	0 (0.0)	7 (3.2)
四肢不全麻痺	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
鎮静	37 (16.7)	3 (1.4)	1 (0.5)	41 (18.5)
単純部分発作	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
睡眠時無呼吸症候群	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.9)
傾眠	30 (13.5)	10 (4.5)	1 (0.5)	41 (18.5)
発達性会話障害	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.9)
てんかん重積状態	1 (0.5)	10 (4.5)	1 (0.5)	12 (5.4)
硬膜下ヒグローマ	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
失神	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
振戦	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
精神障害				
異常行動	3 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.5)	4 (1.8)
感情不安定	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
攻撃性	1 (0.5)	2 (0.9)	0 (0.0)	3 (1.4)
激越	0 (0.0)	7 (3.2)	0 (0.0)	7 (3.2)
錯乱状態	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.9)
抑うつ気分	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.9)
食物嫌悪	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
不眠症	14 (6.3)	12 (5.4)	0 (0.0)	26 (11.7)
易刺激性	21 (9.5)	35 (15.8)	0 (0.0)	56 (25.2)
気力低下	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
食事量の著減	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.9)
精神状態変化	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
気分変動	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.9)
気分動揺	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)

器官別大分類 基本語	Related N = 218	Not Related N = 1337	Unknown N = 31	Total N = 1586
不自然な姿勢	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
精神病性障害	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
落ち着きのなさ	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.9)
睡眠障害	10 (4.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	11 (5)
腎および尿路障害				
巣状性糸球体腎炎	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
血尿	0 (0.0)	3 (1.4)	0 (0.0)	3 (1.4)
ケトン尿	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
腎結石症	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
ネフローゼ症候群	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
蛋白尿	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
無呼吸	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.9)
吸引	0 (0.0)	6 (2.7)	0 (0.0)	6 (2.7)
喘息	0 (0.0)	5 (2.3)	0 (0.0)	5 (2.3)
気管支痙攣	0 (0.0)	4 (1.8)	0 (0.0)	4 (1.8)
息詰まり	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
咳嗽	1 (0.5)	17 (7.7)	0 (0.0)	18 (8.1)
呼吸困難	1 (0.5)	2 (0.9)	0 (0.0)	3 (1.4)
鼻出血	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
低酸素症	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
上気道分泌増加	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.9)
喉頭狭窄	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
鼻閉	1 (0.5)	20 (9)	0 (0.0)	21 (9.5)
鼻部不快感	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
閉塞性気道障害	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
咽喉頭疼痛	0 (0.0)	3 (1.4)	0 (0.0)	3 (1.4)
胸水	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
嚥下性肺臓炎	0 (0.0)	5 (2.3)	0 (0.0)	5 (2.3)
後鼻漏	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
肺うっ血	0 (0.0)	10 (4.5)	0 (0.0)	10 (4.5)
呼吸停止	0 (0.0)	3 (1.4)	0 (0.0)	3 (1.4)

器官別大分類 基本語	Related N = 218	Not Related N = 1337	Unknown N = 31	Total N = 1586
呼吸窮迫	0 (0.0)	5 (2.3)	0 (0.0)	5 (2.3)
気道うっ血	0 (0.0)	11 (5)	0 (0.0)	11 (5)
鼻漏	0 (0.0)	11 (5)	0 (0.0)	11 (5)
副鼻腔うっ血	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
上気道うっ血	0 (0.0)	4 (1.8)	0 (0.0)	4 (1.8)
喘鳴音	0 (0.0)	4 (1.8)	0 (0.0)	4 (1.8)
皮膚および皮下組織障害				
ざ瘡	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
脱毛症	0 (0.0)	2 (0.9)	1 (0.5)	3 (1.4)
無汗症	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.9)
アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
おむつ皮膚炎	0 (0.0)	7 (3.2)	0 (0.0)	7 (3.2)
薬剤性皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
皮膚乾燥	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
斑状出血	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
湿疹	0 (0.0)	6 (2.7)	0 (0.0)	6 (2.7)
紅斑	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
発汗減少症	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
嵌入爪	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
発疹	0 (0.0)	29 (13.1)	0 (0.0)	29 (13.1)
紅斑性皮疹	0 (0.0)	6 (2.7)	0 (0.0)	6 (2.7)
毛孔性皮疹	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
全身性皮疹	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
斑状皮疹	1 (0.5)	3 (1.4)	0 (0.0)	4 (1.8)
皮膚色素減少	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	3 (1.4)
皮膚刺激	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.9)
蕁麻疹	1 (0.5)	6 (2.7)	0 (0.0)	7 (3.2)
外科および内科処置				
脳手術	0 (0.0)	3 (1.4)	0 (0.0)	3 (1.4)
脳腫瘍手術	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
化学療法	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
口蓋裂修復	0 (0.0)	3 (1.4)	0 (0.0)	3 (1.4)

器官別大分類 基本語	Related N = 218	Not Related N = 1337	Unknown N = 31	Total N = 1586
耳チューブ挿入	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
眼レーザー手術	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
眼筋手術	0 (0.0)	3 (1.4)	0 (0.0)	3 (1.4)
眼部手術	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
胃底部皺襞形成術	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.9)
胃瘻管挿入	0 (0.0)	14 (6.3)	0 (0.0)	14 (6.3)
関節脱臼整復	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
下肢切断	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
鼓膜切開	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
整形外科的処置	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
弯足矯正	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.9)
扁桃摘出	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
気管切開	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
血管障害				
大動脈狭窄	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
高血圧	0 (0.0)	4 (1.8)	0 (0.0)	4 (1.8)
ショック	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)

事象名は MedDRA version 7.0 を MedDRA/J version 7.0 に読み替えた。
Source: Module 5.3.5.1-1 Table 14.3

2.15　海外点頭てんかん患者を対象としたプラセボ対照試験（71754/3/W/019 試験、参考資料）

[Module 5.3.5.1-2]

治験実施計画書の識別コード：71754/3/W/019

治験の標題：新規点頭てんかん治療の第一選択薬として、ビガバトリンの安全性及び有効性についてプラセボを対照として評価する、多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験

治験責任医師または治験調整医師：

Professor ACB Peters, Wilhelmina Children's Hospital, PO Box 18009, 3501 CA Utrecht, The Netherlands

Dr. RE Appleton, Alder Hey Children's Hospital, Eaton Road, Liverpool, L12 2AP, UK

治験実施医療機関：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）

公表文献：

Peters ACB, Appleton RE, Roi L, Thornton JL. Vigabatrin as first-line monotherapy in newly-diagnosed infantile spasms: a placebo-controlled double-blind study.

Appleton RE, Thornton L. Double blind comparison of vigabatrin vs placebo in newly diagnosed and previously untreated infantile spasms.

治験期間：

最初の患者の組入れ日：1994 年 4 月 19 日

最後の患者の完了日：1996 年 1 月 4 日

開発のフェーズ：第 3 相

目的：

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を対照として評価する。

再発率及び再発までの期間から反応持続期間を評価する。

治験方法：

本治験は、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験であり、その後、オープンラベルで追跡調査が行われた。試験は、2～3 日間のベースライン期とその後の 5 日間の二重盲検投与期で構成され、この期間にランダム割付コードに従ってビガバトリンまたはプラセボを患者に投与した。その後 6 か月の追跡調査が行われ、治験を継続するすべての患者にオープンラベルでビガバトリンを投与した。

治験薬の投与

患者は、ビガバトリン群又はプラセボ群にランダム割付され、初回用量 50 mg/kg/日で 5 日間の二重盲検期の投与を開始した。二重盲検期に投与された治験薬は、散剤として供給された。1 包にビガバトリンの原薬 500 mg 又は見た目が同一のプラセボ粉末が含まれており、1 包を 10 mL の水、ソフトドリンク又は牛乳に溶かし、二重盲検期には、治験薬を 5 日間 1 日 2 回投与した。

初回用量の 50 mg/kg/日を 24 時間維持し、攣縮の 100%消失が認められなかった場合、用量を 100 mg/kg/日まで増量し、さらに 48 時間維持することとした。この後、用量をさらに増やす必要があると思われた場合は、150 mg/kg/日まで増量することが可能であった。二重盲検期にある用量で 48 時間以上効果が認められた場合、安全性に関する問題がない限り、この用量を変更しなかった。

二重盲検期の終了時に、ランダム割付コードを開示し、患者にオープンラベルでビガバトリンを投与す

治験実施計画書の識別コード：71754/3/W/019

る 6 か月間の評価期間に入った。二重盲検期にプラセボに割り付けられていた患者は、ビガバトリンの初回用量を 50 mg/kg/日としてオープン期を開始した。必要に応じてこの用量を漸増することが可能であった。オープン期に、治験責任医師は患者の反応（有効性及び安全性の両面）に応じて、ビガバトリンの用量を最高 150 mg/kg/日まで増量することが可能であった。ビガバトリンの最大許容量で攣縮の消失が認められなかった患者は、抗てんかん薬の併用が可能であった。ビガバトリンの投与に反応しなかった患者は、オープン期を中止し、治験責任医師の判断に従って治療を受けた。

患者／被験者数：

予定：50 名

ランダム化：

二重盲検期間 40 名（ビガバトリン群 20 名、プラセボ群 20 名）

オープン期 36 名

投与：

二重盲検期 40 名（ビガバトリン群 20 名、プラセボ群 20 名）

オープン期 36 名

評価：

有効性：

二重盲検期 34 名（ビガバトリン群 16 名、プラセボ群 18 名）

オープン期 28 名。

安全性：

二重盲検期 40 名（プラセボ群 20 名、ビガバトリン群 20 名）

オープン期 36 名

選択及び除外基準：

選択基準：

以下の選択基準をすべて満たしている患者を対象とする。

- 生後 1 か月から 18 か月
- 性別は問わない。
- 新たに点頭てんかん（攣縮は部分発作と関連があってもよい）と診断された未治療の患者
- 本治験への参加について、親／代諾者から同意文書が得られた患者
- 親／代諾者によって発作に関する日誌への正確な記入が完了できると、治験責任医師または治験分担医師が判断する患者
- 親／代諾者が要求された間隔で来院できると、治験責任医師または治験分担医師が判断する患者

除外基準：

以下の除外基準のいずれかに抵触する患者を除外とする。

- 点頭てんかんに対して過去に副腎皮質刺激ホルモン、コルチコステロイド、ベンゾジアゼピン、バルプロ酸ナトリウム、フェノバルビタールまたはビガバトリンが投与された患者

治験実施計画書の識別コード：71754/3/W/019

- 治験登録前 2 か月以内に“抗痙攣薬”と考えられるいずれかの薬剤が投与された患者
- 肝臓、腎臓、心臓、消化器または他の疾患の合併症があり、不要なリスクにさらされる、あるいは治験薬の客観的評価に影響を与えると、治験責任医師または治験担当医が判断する患者
- いかなる状況でも過去 2 か月以内に治験薬が投与された患者

治験治療

治験薬：ビガバトリン

剤型：散剤

投与経路：経口

用量：1 包中、ビガバトリン 500 mg を含有

治験薬：プラセボ

剤型：散在

投与経路：経口

用量：1 包中、プラセボ 500 mg を含有

投与期間：二重盲検期 5 日間、オープン期 6 か月間

評価基準：

有効性：

有効性は、攣縮の頻度（二重盲検期は 1 日ごと、オープン期は 1 週間ごと）で評価した。有効性主要評価項目は、二重盲検期の最終 2 日間（各日、既定の 2 時間内）における攣縮の平均変化率であった。二重盲検期における有効性副次評価項目は、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数、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を検討した。

安全性：

安全性評価項目は、有害事象の種類及び発現率、スクリーニング臨床検査の評価、神経学的検査（発育状況を含む）、身体検査及びバイタルサインであった。

統計手法：

有効性の主要評価項目のデータをベースラインからの改善率（0%以下、1～39%、40～69%、70%以上）別に要約した。対数解析も行い、投与後に発現した攣縮のベースラインに対する割合の推定値として、最小二乗平均及び 95%信頼区間（CI）を求めた。また、これらのデータを Wilcoxon の順位和検定及び Mantel-Haenszel 検定で解析した。その他の有効性データは、Wilcoxon の順位和検定でのみ解析した。オープン期の有効性データを表にして適宜要約した。ビガバトリン単独療法を受けている間に連続 4 週間以上の攣縮消失が認められたた患者を反応例とした。ビガバトリン単独療法で試験を終了し、試験の最終 12 週間に攣縮が消失していた患者を治療成功例とした。

すべての安全性データは適宜一覧表に示し、要約した。またフィッシャーの正確確率検定を用いて、少なくとも 1 件の有害事象が発現した患者数を投与群間で比較した。

治験実施計画書の識別コード：71754/3/W/019

要約：

集団の特性：

ITT 集団 40 名のうち、男性は 19 名（48%）及び女性は 21 名（53%）で、大多数は白人（35 名、88%）であった。年齢の中央値は 8 か月（範囲 4-20 か月）、体重の中央値は 8 kg（範囲 4-13 kg）、身長の中央値は 69 cm（範囲 56-91 cm）であった。点頭てんかんの発症年齢の中央値は 6 か月（範囲 0-17 か月）で、多くの患者（68%）は通常入院で、施設に入っていた患者はいなかった。両投与群間で人口統計学データに顕著な違いは認められなかった。

有効性の結果：

二重盲検期：

	治験薬		
有効性評価項目	ビガバトリン	プラセボ	P value
二重盲検期の最終 2 日間（各日、既定の 2 時間）における攣縮の平均変化率	54.4%	40.5%	0.562
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	68.9%	17.0%	0.030
攣縮が消失した患者の割合 （攣縮 0〜1 回）	45.0%	15.0%	0.036
攣縮が消失した患者の割合 （攣縮 0 回）	35.0%	10.0%	0.063
ヒプスアリスミアが消失した患者の割合	20.0%	5.0%	0.342
治験責任医師による有効性の総合的評価			
marked or moderate improvement	80.0%	15.0%	<0.0001
minimal improvement or unchanged	20.0%	65.0%	
minimally or much worse	0.0%	20.0%	

オープン期：

	患者数
試験完了例数	28
ビガバトリン単独療法での試験完了例数	15
反応例（4 週間以上の攣縮消失が認められた患者）数	15 (42%)
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が認められた患者）数	11 (31%)
オープン期の患者数	36

治験実施計画書の識別コード：71754/3/W/019

安全性の結果：

二重盲検期では、ビガバトリン群 12 名（60%）及びプラセボ群 6 名（30%）に 1 件以上の有害事象が認められた（P=0.111）。ビガバトリン群において比較的よく認められた有害事象は傾眠状態（8 名）であった。オープン期では、24 名（67%）に有害事象が認められた。全体として、比較的よく見られた有害事象は、気管支炎（8 名）、傾眠状態及び鼻炎（各 7 名）、発熱 （5 名）、咽喉刺激感及び中耳炎（各 4 名）、便秘、下痢、歯肉炎、耳の障害、激越、貧血、肺炎及び発疹（各 2 名）であった。これ以外の有害事象はすべて各 1 名で報告された。重篤な有害事象はオープン期にのみ発現し、治験完了後に認められた死亡 1 名を含む 4 名に発現した。

その他の安全性評価項目については、懸念される問題は認められなかった。

結論：

本治験は、単剤療法として抗けいれん薬を投与する最初の二重盲検プラセボ対照試験であり、新たに点頭てんかんと診断された未治療の患者におけるビガバトリンの有効性を確認した。患者において、最長 24 週間にわたるビガバトリンの忍容性は良好であった。また本治験は、多くの場合で治療開始から数週間以内に反応が確立され、長期にわたる曝露の回避が可能であり、ビガバトリンを本疾患における第一選択薬と考察した大規模なレトロスペクティブ試験の結果(2)を裏付けた。

報告書の日付：1997 年 3 月 3 日

安全性の評価

因果関係が否定できない有害事象を表 7 及び表 8 に示す。

表 7 - 因果関係が否定できない有害事象（W019 試験－二重盲検期）

	Treatment					
器官別大分類	**Placebo**		**VGB**		**Total**	
基本語	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**
中枢及び末梢の神経系障害						
運動過多	1	5	0	0	1	3
筋緊張低下	1	5	0	0	1	3
計	1	5	0	0	1	3
胃腸障害						
嘔吐	1	5	0	0	1	3
計	1	5	0	0	1	3
精神障害						
激越	0	0	1	5	1	3
傾眠状態	1	5	8	40	9	23
計	1	5	8	40	9	23
皮膚及び付属器官の障害						

	Treatment					
器官別大分類	**Placebo**		**VGB**		**Total**	
基本語	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**
発疹	1	5	0	0	1	3
計	1	5	0	0	1	3
Total number of adverse events	5		9		14	
Total number of patients with events	2	10	8	40	10	25
Total number of patients without events	18	90	12	60	30	75
Total number of patients	20	100	20	100	40	100

VGB = Vigabatrin
事象名は MedDRA/J version 8.0 を参考に読み替えた。
Source: Module 5.3.5.1-2 Table 40

表 8 - 因果関係が否定できない有害事象（W019 試験－オープン期）

	Double-blind treatment					
器官別大分類	**Placebo**		**VGB**		**Total**	
基本語	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**
中枢及び末梢の神経系障害						
筋緊張低下	1	5	0	0	1	3
計	1	5	0	0	1	3
胃腸障害						
便秘	1	5	0	0	1	3
計	1	5	0	0	1	3
精神障害						
激越	1	5	0	0	1	3
傾眠状態	4	20	0	0	4	11
情動不安定	1	5	0	0	1	3
計	5	25	0	0	5	14
Total number of patients with events	6	30	0	0	6	17
Total number of patients without events	14	70	16	100	30	83
Total number of patients	20	100	16	100	36	100

VGB = Vigabatrin
事象名は MedDRA/J version 8.0 を参考に読み替えた。
Source: Module 5.3.5.1-2 Table 43

2.16　海外結節性硬化症による点頭てんかん患者を対象としたヒドロコルチゾン対照試験（097/W/FR/03 試験、参考資料）

[Module 5.3.5.1-3]

治験実施計画書の識別コード：097/W/FR/03

治験の標題：結節性硬化症による点頭てんかんにおいてビガバトリンとヒドロコルチゾンを比較するオープン、ランダム化、比較試験

治験責任医師または治験調整医師：

治験調整医師：Pr DULAC（St Vincent de Paul Hospital, Paris）

治験責任医師：Dr. C. CHIRON 他

治験実施医療機関：11 施設（フランス、治験調整医師の施設を含む）

公表文献：

Chiron C, Dumas C, Dulac O, et al. Vigabatrin versus hydrocortisone as first line monotherapy in infantile spasms（ IS）due to tuberous sclerosis（TS）.

治験期間：

最初の患者の組入れ日：1990 年 4 月 21 日

最後の患者の完了日：1994 年 10 月 26 日

開発のフェーズ：第 3 相

目的：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を対照として評価する。

治験方法： 本治験は、2 か月間にわたる多施設共同、オープン、ランダム化、反応調整クロスオーバー比較試験であった。最初の治療に対する反応が不十分、または不認容の徴候を示した場合、1 か月後に患者はもう一方の治療に切り替えた。

治験薬の投与：

ビガバトリン及びヒドロコルチゾンを単剤療法の第一選択薬として投与する。

ビガバトリン投与量：150 mg/kg/日（漸増期なし）

ヒドロコルチゾン投与量：15 mg/kg/日（漸増期なし）

患者／被験者数：

予定：30 名（各投与群 15 名）

ランダム化：23 名

投与：23 名

評価：

有効性：22 名（ビガバトリン投与 11 名、ヒドロコルチゾン投与 11 名）

安全性：23 名（ビガバトリン投与 11 名、ヒドロコルチゾン投与 12 名）

治験実施計画書の識別コード：097/W/FR/03

診断及び選択基準：

選択基準：

以下の基準を満たしたいずれの性別の患者も治験に組み入れた。

- 1 か月から 2 歳までの患者
- Gomez の診断基準に基づく結節性硬化症（Bourneville‘s disease）の患者（診断は CT スキャン及び／または MRI で確定）。
- 新たに診断された点頭てんかん（てんかん性攣縮及び広範性または局所性の発作性異常の関連と定義）
- 過去に点頭てんかんに対する治療を受けていない患者
- 親／代諾者から同意文書が得られた患者

除外基準：

以下の除外基準のいずれかに抵触する患者を除外する。

- 年齢が 2 歳を超える。
- 点頭てんかんに対して過去にビガバトリン、副腎皮質刺激ホルモンまたはヒドロコルチゾンによる治療を受けた患者
- 他の種類の発作に対して別の抗てんかん薬が投与されている患者
- 重症の肝臓、腎臓、心臓、消化器または他の医学的疾患あるいは進行性の神経疾患を有し、患者を不要なリスクにさらす、若しくは治験薬の客観的な評価に影響を与える。
- 親／代諾者が発作に関する正確な日誌を提出できない。

治験治療

治験薬：ビガバトリン

剤型：錠剤

投与経路：経口

用量：1 錠中、ビガバトリン 500 mg を含有

治験薬：ヒドロコルチゾン

剤型：錠剤

投与経路：経口

用量：1 錠中、ヒドロコルチゾン 10 mg を含有

投与期間：2 か月（8 週間）

追跡調査期間：最低 2 年間

評価基準：

有効性：

主要評価項目：点頭てんかんの発作回数及び点頭てんかんの完全消失が認められた患者の割合

副次評価項目：他の種類の発作回数、EEG パターンの変化、有効性の総合的評価、精神運動の発達

治験実施計画書の識別コード：097/W/FR/03

安全性：副作用、重篤な有害事象、臨床検査（全血球計算、血小板、血清クレアチニン、アルカリホスファターゼ、肝トランスアミナーゼ（GPT、GOT）

統計手法：

量的データに関しては、平均値と SD を求めた。平均値に関しては Student の t 検定、分散に関しては F 検定を用いて量的データを比較した。質的データは、少数例に対する Yates の補正による χ2 検定で解析した。p≤0.05 のとき、統計学的に有意とした。

要約：

集団の特性：

本治験へ 23 名が登録され、性別では男性 11 名（47.8%）及び女性 12 名（52.2%）であった。点頭てんかんの発症年齢の平均値は 5.9 ± 2.5 か月（範囲 0.5-14 か月）で、ビガバトリン群 5.8 ± 1.8 か月及びヒドロコルチゾン群 6.0 ± 3.1 か月であった。

有効性の結果：

ビガバトリン群 11/11 名及びヒドロコルチゾン群 4/11 名が、一次治療で攣縮の完全消失が認められた（p=0.001）。ヒドロコルチゾン群 7 名が、有害事象の発現（1 名）または効果不十分（6 名）によりビガバトリン群へ切り替え、二次治療としてビガバトリンを投与した。一次治療として投与したときの反応までの平均期間は、ビガバトリン群 4.0 ± 5.1 日及びヒドロコルチゾン群 12.8 ± 11.9 日であった（p=0.058）。ビガバトリンを一次治療または二次治療として投与したすべての患者（18 名）で算出した場合、反応までの平均期間は 3.48 ± 4.08 日、ヒドロコルチゾン群で 12.8 ± 11.9 日であった（p=0.01）。

投与 8 週後の EEG パターンは、ビガバトリン群のほとんどの患者及びヒドロコルチゾン群の 4 名で定性的に改善と評価された。

安全性の結果：

ビガバトリン 群 5 名（一次治療 3 名、二次治療 2 名）及びヒドロコルチゾン群 9 名で少なくとも 1 件の有害事象を発現した（p=0.006）。比較的よくみられた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、ビガバトリン群で傾眠状態及び運動過多（障害）であり、ヒドロコルチゾン群では、興奮性亢進、睡眠障害及び体重増加であった。いずれの有害事象も回復が認められた。

結論：

結節性硬化症による点頭てんかんと新たに診断された患者において、ビガバトリンの有効性はヒドロコルチゾンを上回り、効果発現までの時間が短く、より好ましい安全性プロファイルを示した。ビガバトリンを単剤療法の第一選択薬として使用が可能と考える。

治験後の追跡調査：

最低 2 年間の追跡調査を行った患者は、ビガバトリン群 14 名及びヒドロコルチゾン群で反応を示した 4 名であった。

ビガバトリン群 3/14 名の点頭てんかんの再発までの期間の平均は 3.7 か月であった。ビガバトリン群 11/14 名（第一選択薬 8 名、第二選択薬 3 名）及びヒドロコルチゾン群 3/4 名が部分発作を起こした。ビガバトリン群 3/14 名（21%）及びヒドロコルチゾン群 1/4 名（25%）が単剤療法の長期投与を継続した。

結論として、点頭てんかんの再発または部分発作が起きた場合、難治性のてんかんを防ぐため抗けいれん薬の二次併用を必要とする可能性が考えられる。

報告書の日付：1995 年 6 月 9 日

2.17　国内点頭てんかん患者を対象とした臨床試験（EFC12369 試験、評価資料）

[Module 5.3.5.2-1]

治験実施計画書の識別コード：EFC12369

治験の標題：ビガバトリンの第 3 相臨床試験－点頭てんかんを対象とした単盲検試験－

治験責任医師：

[redacted] 他 計 13 名

治験実施医療機関：**9** 施設（日本）

公表文献：該当なし

治験期間：

最初の症例の同意取得日：2013 年 1 月 31 日

最後の症例の後観察期終了日：2014 年 3 月 27 日

開発のフェーズ：第 3 相

目的：

主要目的：

- 点頭てんかんに対して、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。

副次目的：

- 点頭てんかんに対して、ビガバトリンを経口投与したときの安全性を検討する。
- 点頭てんかん患者でのビガバトリンの薬物動態学的特性を検討する。

治験方法：

単盲検、多施設共同試験

本治験は、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。

治験薬投与期間は、用量調整期として 6 日～8 週間、維持投与期として 2 週間±2 日及び用量漸減期として 3 週間である。ただし、長期投与試験へ移行する患者は、維持投与期までとなる。投与期間は有効性／安全性の観点より治験責任医師または治験分担医師による変更が可能であり、患者により変動する。

1. 用量調整期

用量調整期開始後 3 日間、治験薬を含まないプラセボ投与液を 1 日 2 回投与する。4 日目以降は以下に記載した方法で治験薬を投与する。患者の状態を確認し、有効性／安全性の観点より治験責任医師または治験分担医師が、6 日～8 週間の間で適切な用量を決定する。なお、プラセボ投与液の投与時期は、患者及び保護者に対する単盲検で実施される。

治験薬は 50 mg/kg/日（25 mg/kg を 1 日 2 回）投与で開始する（初期用量）。

1）50 mg/kg/日（25 mg/kg を 1 日 2 回）投与後 3 日目に攣縮の消失＊1）が認められず、かつ安全性に問題がない場合、治験薬投与開始後 4 日目に「25～50 mg/kg/日」の範囲で増量する。以降、安全性、忍容性に問題がない場合、攣縮の消失または最高用量「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、同様に用量の増量を行うものとする。なお、攣縮が消失しても、EEG 異常が認められてい

治験実施計画書の識別コード：EFC12369

る場合、用量の増量を行うことを可とする。

2）治験責任医師または治験分担医師が有害事象の発現等、患者の安全性に問題があるために用量増量時期を遅らせる必要があると判断した場合、最大で治験薬投与開始後 7 日目または増量後 7 日目まで観察して増量を行うことができるものとする。

4）初期用量投与後または用量増量後、安全性または忍容性に問題があり、治験責任医師または治験分担医師が用量の減量が必要と判断した場合、減量を行うことが可能である。ただし、減量を行った場合には、その理由を明確に症例報告書に記載する。減量幅は、治験責任医師又治験分担医師の裁量に任せるものとする。

4）3）で減量した場合、1.と同様の手順で、用量の増量を検討する。ただし減量後に更に減量を行えるものとするが、減量後増量という一連の手順は用量調整期のみ 1 回とする。

5）攣縮の消失が認められる用量が特定された場合、または「3 g/日を上限に 150 mg/kg/日（75 mg/kg を 1 日 2 回）」に達した場合、または前記 2 つに該当しないものの、安全性や忍容性より治験責任医師または治験分担医師が当該用量を適切であると判断した場合、維持投与期に移行する。なお、治験責任医師または治験分担医師が安全性と有効性の観点より治験薬投与中止と判断した場合は用量漸減期に移行する（ただし、治験薬投与の即時中止が必要であると判断した場合を除く）。

*1)：用量増量を判断する際の「攣縮の消失」とは、治療実態に則して「用量調整期攣縮判定日に攣縮が認められない状態」と定義する。

2. 維持投与期

1）用量調整期に治験責任医師または治験分担医師が適切な用量であると判断した患者は、維持投与期に移行し、同用量で 2 週間（14 日間±2 日）観察する。ただし、患者の状態等により 90 分以上の EEG 測定ができなかった場合に限り、維持投与期を最長 1 週間（7 日間）継続できるものとする。

2）維持投与期に移行した患者で、攣縮の再発・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/日とする。ただし、増量の判断は、維持投与期 7 日目の治験薬投与前までに行う。これ以降は増量不可とする。

4）維持投与期に移行した患者で、安全性または忍容性に問題があり、治験責任医師または治験分担医師が減量を必要と判断した場合、1 回のみ減量を行うことができる。ただし、減量後の増量は認めない。減量を行った場合には、その理由を明確に症例報告書に記載する。減量幅は、治験責任医師または治験分担医師の裁量に任せるものとする。

5）維持投与期に移行した患者で、最高投与量である 150 mg/kg/日（3 g/日を上限）投与にもかかわらず、攣縮の改善がみられない場合、またはその悪化がみられた場合、2 週間（14 日間±2 日）の観察期間を待たずに治験薬投与の中止、または用量漸減期に移行することが可能である。

3. 用量漸減期

ただちに治験薬を中止する必要がある場合を除き、3～4 日おきに 25～50 mg/kg/日の範囲で 3 週間以内に用量を減量する。ただし、患者の状態等により漸減の手順は治験責任医師または治験分担医師の裁量に委ねることとする。

患者／被験者数：

予定：12 名以上

投与：13 名

治験実施計画書の識別コード：EFC12369

評価：

有効性解析対象集団：**13 名**

安全性解析対象集団：**13 名**

薬物動態解析対象集団：**9 名**

診断及び選択基準：

選択基準：

以下の選択基準をすべて満たしている患者を対象とする。

1）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患者。てんかんの診断は「てんかん、てんかん症候群及び発作性関連疾患の分類」（国際抗てんかん連盟［ILAE］1989）に準拠する。

2）本治験の参加について、患者の代諾者による文書同意が得られた患者

3）同意取得日時点で、生後 4 週（28 日）以上、2 歳未満の患者

4）投与開始前（スクリーニング期）から用量漸減期終了日まで入院することが可能な患者

5）スクリーニング期から維持投与期終了まで、攣縮の発現回数/日を正確に計測し、その結果を患者日誌に記載することが可能である保護者がいると、治験責任医師または治験分担医師が判断する患者

除外基準：

以下の除外基準のいずれかに抵触する患者を除外とする。

1）重篤な胃腸、肝、腎または心疾患を合併している患者

2）登録前 4 週間（28 日）以内に、副腎皮質刺激ホルモン製剤または全身作用を目的とするステロイド剤が投与された患者

3）過去にビガバトリンの治療経験のある患者または治療中の患者

4）次の眼科的異常が認められる患者

（1）本剤により症状が悪化する可能性が否定できない眼科合併症や既往症を持つ患者（黄斑症、網膜症、あるいは視神経萎縮の既往または合併症）

（2）網膜機能評価に支障を来すと考えられる状態または合併症や既往をもつ患者

ただし、（1）、（2）の規定において、いかなる治療を以てしても恒久的な全盲が確定した患者は除く。

5）レノックス・ガストー症候群を合併している患者

6）他の治験に参加している患者、または同意取得前 6 か月以内に他の治験に参加した患者

7）その他、治験責任医師または治験分担医師が本治験の対象として不適当であると判断する患者

治験治療

治験薬：ビガバトリン

剤型：散剤

投与経路：経口

含量：1 包中、ビガバトリンを 500 mg 含有

治験実施計画書の識別コード：EFC12369

非治験薬：該当なし

投与期間：用量調整期として 6 日～8 週間、維持投与期として 2 週間±2 日及び用量漸減期として 3 週間である。ただし、長期投与試験へ移行する患者は、維持投与期までとなる。

評価基準：

有効性：

1）主要評価項目

- 治験薬投与前後での攣縮頻度の変化
- 主要評価攣縮判定日（維持投与期開始日の前 2 日間）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。

2）副次評価項目

（1） 攣縮頻度の変化
維持投与期攣縮判定日（維持投与期最終日及びその前日の 2 日間）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。

（2） 攣縮の消失
維持投与期攣縮判定日の攣縮の消失と定義する。

（3）点頭てんかんの完全消失
維持投与期攣縮判定日の攣縮が消失し、かつ維持投与期の EEG においてヒプスアリスミアが消失した状態と定義する。
点頭てんかんの完全消失については脳波中央判定委員に確認を行う。

- EEG 測定は、覚醒-睡眠（non-REM 睡眠含む）-覚醒期を最低 1 回含むこととし、ヒプスアリスミア消失の判断のためには 90 分以上の測定を行うこととする。ただし、患者の状態等により 90 分以上の測定ができなかった場合には、維持投与を継続の上 1 週間以内に再施行できることとする。

（4） EEG 所見
維持投与期最終日の EEG 所見（正常、異常）及びスクリーニング期との比較によるヒプスアリスミアの「消失」、「改善」、「不変」、「悪化」を評価する。

- EEG の測定は覚醒－睡眠（non-REM 睡眠含む）－覚醒期を最低 1 回含むこととする。

（5） 保護者の印象も含めた有効性に関する治験責任医師または治験分担医師の総合的評価
維持投与期最終日に評価を行う。
評価スケールは「有効」、「無効」の二値の判定を行う。

安全性：

1）眼科検査（ERG 検査、対面検査）

2）バイタルサイン（血圧／脈拍数）

3）身長／体重

4）臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）

5）12 誘導心電図

6）MRI（頭部）

7）有害事象〔各種検査の異常変動の有無、有害事象、重篤な有害事象、特に注目すべき有害事象〕

治験実施計画書の識別コード：EFC12369

薬物動態：

- ビガバトリン（R 体及び S 体）の血漿中薬物濃度
- タウリン血中濃度

統計手法：

有効性：

1） 主要評価項目

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その信頼区間を示した。

2） 副次評価項目

（1） 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その信頼区間を示した。

（2） 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その信頼区間を示した。

（3） 維持投与期攣縮判定日の攣縮が消失し、かつ維持投与期の EEG においてヒプスアリスミアが消失した患者の割合を示した。なお、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。

（4） 維持投与期最終日の EEG 所見（正常、異常）及びヒプスアリスミアの評価（消失、改善、不変、悪化）について分割表を作成した。

（5）保護者の印象も含めた有効性に関する治験責任医師または治験分担医師の総合的評価について「有効」と判定された患者の割合を示した。

安全性：

1） 有害事象、副作用

症状別（医薬品規制用語集（MedDRA）／基本語（PT））に重篤度、程度、処置、治験薬との因果関係、発現時投与量、発現時期（期別）について集計した。また、有害事象並びに副作用について発現率を求めた。

2） バイタルサイン（血圧、脈拍数）、身長／体重

検査時期別に要約統計量を求めた。

3） 臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査（定性））

定性検査を除き、検査時期別に要約統計量を求めた。

4） 眼科検査、MRI 検査

検査時期別に分割表を作成した。

薬物動態：

(R)-ビガバトリン及び(S)-ビガバトリンについては血漿中濃度の個別値を用いて、(R，S)-ビガバトリンについては各時点における(R)-ビガバトリンと(S)-ビガバトリンの血漿中濃度の個別値の和を用いて、トラフ血漿中濃度（C_{trough}）、最高血漿中濃度（C_{max}）及び 0 時間から次回投与直前までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{τ}）を求めた。パラメータ算出の際、投与直前の濃度を C_{trough}、投与後 2 時間の値を

治験実施計画書の識別コード：EFC12369

C_{max}として取り扱った。また、AUC_{τ}は線形台形法を用いて投与後 12 時間までの AUC を算出することにより求めた。なお、投与後 12 時間の値は投与直前の濃度（C_{trough}）を用いた。これらの薬物動態パラメータは、50 mg/kg/回の用量で基準化した値も算出した。さらに、50 mg/kg/回の用量で基準化後の薬物動態パラメータの個別値を用いて、C_{trough}及びAUC_{τ}の維持投与期8日目と14日目（12～16日目）値の比（C_{trough} (day 14 ± 2)/ C_{trough} (day 8)及び AUC_{τ}(day 14 ± 2)/ AUC_{τ}(day 8)）を算出した。

解析時点：

維持投与期 8 日目及び 14 日目（12～16 日目）における投与直前

投与後 2 時間、投与後 6～8 時間、投与後 12 時間（計 4 時点）

タウリン血中濃度：

治験責任医師または治験分担医師が被験者の状態や採血量等の情報より採血実施可能と判断した場合、測定（採血）時期別の要約統計量を求めた。

要約

有効性の結果：

主要評価項目；

有効性解析対象集団におけ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は 61.5%（8/13 名）、95%信頼区間（95%CI）は 31.6～86.1%であり、95%CI の下限値（31.6%）は、本治験で設定した閾値有効率 15%を上回っていた。

副次評価項目；

1） 攣縮頻度の変化

有効性解析対象集団のうち、維持投与期に移行した 9 名における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は 88.9%（8/9 名）、95%CI は 51.8～99.7%であった。

2） 攣縮の消失

有効性解析対象集団のうち、維持投与期に移行した 9 名における維持投与期攣縮判定日の攣縮が消失した患者の割合は 66.7%（6/9 名）、95%CI は 29.9～92.5%であった。

3） 点頭てんかんの完全消失

有効性解析対象集団のうち、維持投与期に移行した 9 名における維持投与期攣縮判定日の攣縮が消失し、かつ維持投与期のヒプスアリスミアが消失した完全消失例の割合は 44.4%（4/9 名）であった。

4） EEG 所見

有効性解析対象集団のうち、維持投与期に移行した 9 名における維持投与期最終日のヒプスアリスミア所見が、スクリーニング期と比較して、「消失」と判定された患者の割合は 44.4%（4/9 名）、「改善」が 33.3%（3/9 名）であり、「改善以上」を示した患者の割合は 77.8%（7/9 名）であった。「不変」と判定された患者の割合は 22.2%（2/9 名）であり、「悪化」と判定された患者はなかった。

5） 保護者の印象も含めた有効性に関する治験責任医師または治験分担医師の総合的評価

有効性解析対象集団のうち、維持投与期に移行した 9 名における保護者の印象も含めた有効性に関する

治験実施計画書の識別コード：EFC12369

治験責任医師または治験分担医師の総合的評価の結果、「有効」と評価された患者の割合は 88.9%（8/9 名）、「無効」と評価された患者の割合は 11.1%（1/9 名）であった。

安全性の結果：

安全性解析対象集団の有害事象の発現率は 92.3%（12/13 名）であった。PT 別で最も多く報告された有害事象は、傾眠の 6 名（46.2%）であり、次いで激越及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）減少の各 4 名（30.8%）であった。有害事象のほとんどが軽度であり、中等度の事象は不眠症、てんかん、喘息、気管支炎、RS ウイルス感染及び ALT 減少が各 1 名（7.7%）であった。高度の事象は認められなかった。

副作用の発現率は 84.6%（11/13 名）であった。主な副作用は、傾眠が 6 名（46.2%）、激越及び ALT 減少が各 4 名（30.8%）、不眠症が 2 名（15.4%）であった。その他の事象はいずれも各 1 名（7.7%）であった。副作用の程度はほとんどが軽度であり、中等度の事象は不眠症及び ALT 減少が各 1 名（7.7%）であった。高度の事象は認められなかった。

処置を行った有害事象は 11 名（84.6%）29 件認められ、そのうち 5 名（38.5%）6 件は副作用と判断された。

重篤な有害事象として、喘息が 1 名（7.7%）報告された。本事象は治験責任医師によってウイルス感染または細菌感染による偶発的な急性気管支炎に起因して出現した事象であると判断されたことから、治験薬との因果関係は否定された。

特に注目すべき有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

治験薬との因果関係の有無を問わず、死亡例は認められなかった。

臨床検査値の異常変動が 6 名（46.2%）に認められた。その内訳は ALT の減少が 4 名（30.8%）、ALT の増加、好中球数の減少、並びに C 反応性蛋白（CRP）の増加が各 1 名（7.7%）であった。

血圧（収縮期・拡張期）、脈拍数、身長及び体重に関して、治験期間中に特記すべき変動は認められなかった。

対面検査、ERG 検査及びその他の眼科検査において、治験期間中に特記すべき変動は認められなかった。眼科検査の総合評価に関して、ベースライン時「正常」から、維持投与期、後観察期に「異常」または「異常の疑い」へ移行した被験者はみられず、眼科異常に関連する有害事象も報告されなかった。

頭部 MRI 検査の所見に関して、ベースライン時「正常」から、後観察期に「異常」へ移行した被験者はみられず、頭部 MRI 検査異常に関連する有害事象も認められなかった。

12 誘導心電図所見に関して、ベースライン時「正常」から、維持投与期最終日、用量漸減期最終日に「異常」へ移行した被験者はみられず、12 誘導心電図異常に関連する有害事象も認められなかった。

治験実施計画書の識別コード：EFC12369

薬物動態の結果：

薬物動態解析対象集団 9 名にビガバトリン（維持投与期最終投与量：37.5～75 mg/kg/回）を 1 日 2 回 2 週間（維持投与期として 12～16 日間）反復経口投与したとき、50 mg/kg/回の用量で基準化した(R)-ビガバトリンの維持投与期 8 日目における C_{trough}、C_{max} 及び AUC_{τ} は、それぞれ 2.02 µg/mL、36.24 µg/mL 及び 170.19 µg･ hr/mL であった。また、維持投与期 14 日目（12～16 日目）における C_{trough}、C_{max} 及び AUC_{τ} は、それぞれ 2.07 µg/mL、35.11 µg/mL 及び 170.80 µg･ hr/mL であった。C_{trough} (day 14 ± 2)/ C_{trough} (day 8)及び AUC_{τ}(day 14 ± 2)/ AUC_{τ}(day 8)は、それぞれ 1.02 及び 1.03 であった。

50 mg/kg/回の用量で基準化した(S)-ビガバトリンの維持投与期 8 日目における C_{trough}、C_{max} 及び AUC_{τ} は、それぞれ 3.11 µg/mL、27.17 µg/mL 及び 149.59 µg･ hr/mL であった。また、維持投与期 14 日目（12～16 日目）における C_{trough}、C_{max} 及び AUC_{τ} は、それぞれ 3.21 µg/mL、25.73 µg/mL 及び 145.03 µg･ hr/mL であった。C_{trough} (day 14 ± 2)/ C_{trough} (day 8)及び AUC_{τ}(day 14 ± 2)/ AUC_{τ}(day 8)は、それぞれ 1.03 及び 1.01 であった。

50 mg/kg/回の用量で基準化した(R, S)-ビガバトリンの維持投与期 8 日目における C_{trough}、C_{max} 及び AUC_{τ} は、それぞれ 5.13 µg/mL、63.41 µg/mL 及び 319.78 µg･ hr/mL であった。また、維持投与期 14 日目（12～16 日目）における C_{trough}、C_{max} 及び AUC_{τ} は、それぞれ 5.28 µg/mL、60.84 µg/mL 及び 315.83 µg･ hr/mL であった。C_{trough} (day 14 ± 2)/ C_{trough} (day 8)及び AUC_{τ}(day 14 ± 2)/ AUC_{τ}(day 8)は、それぞれ 1.03 及び 1.02 であった。

(R)-ビガバトリン及び(S)-ビガバトリンの薬物動態を比較したとき、50 mg/kg/回の用量で基準化した(R)-ビガバトリンの C_{trough}、C_{max} 及び AUC_{τ} 値は、それぞれ 50 mg/kg/回の用量で基準化した(S)-ビガバトリンの約 0.65 倍、約 1.33 倍及び約 1.14 倍であった。

また、50 mg/kg/回の用量で基準化した C_{trough} 及び AUC_{τ} の維持投与期 8 日目と 14 日目（12～16 日目）の比は、(R)-ビガバトリン及び(S)-ビガバトリンともに 1 に近似し、少なくとも維持投与期 8 日目までに定常状態に達したと考えられた。

タウリン血中濃度：

タウリン血中濃度については、平均血中濃度において、維持投与期最終日、後観察期ともベースラインに比べ低値を示した。しかしながら、個々の患者においては基準範囲（35.2 ～70.0 nmol/mL）を下回るものは認められなかった。

結論：

ビガバトリンは、本治験の曝露期間及び曝露量における忍容性は良好であり、点頭てんかん患者に対して臨床上有効かつ安全な薬剤であることが示された。

報告書の日付：2014 年 12 月 15 日

安全性の評価

有害事象の要約、有害事象及び副作用、及び重篤な有害事象を、表 9 、表 10及び表 11にそれぞれ示す。本治験で、死亡及び治験薬の中止に至った有害事象は報告されなかった。

表 9 - 有害事象の要約：例数（%）- 安全性解析対象集団（EFC12369 試験）

安全性解析対象集団		13					
		有害事象			副作用		
		例数	発現率(%)	件数	例数	発現率(%)	件数
有害事象/副作用		12	(92.3)	55	11	(84.6)	22
程度	軽度	8	(61.5)	49	9	(69.2)	20
	中等度	4	(30.8)	6	2	(15.4)	2
	高度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
重篤な事象		1	(7.7)	1	0	(0.0)	0
中止に至った事象		0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
処置を行った事象		11	(84.6)	29	5	(38.5)	6
特に注目すべき事象		0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
死亡		0	(0.0)	0	0	(0.0)	0

Source: Module 5.3.5.2-1 表 12. 2-1

表 10 - 器官別大分類及び基本語別の有害事象及び副作用 - 安全性解析対象集団（EFC12369 試験）

安全性解析対象例数	13					
発現症状	有害事象			副作用		
	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数
有害事象／副作用	12	(92.3)	55	11	(84.6)	22
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(15.4)	2	1	(7.7)	1
発熱	2	(15.4)	2	1	(7.7)	1
精神障害	8	(61.5)	9	7	(53.8)	8
激越	4	(30.8)	4	4	(30.8)	4
不眠症	2	(15.4)	2	2	(15.4)	2
気分変化	2	(15.4)	2	1	(7.7)	1
睡眠障害	1	(7.7)	1	1	(7.7)	1
神経系障害	8	(61.5)	8	6	(46.2)	6
傾眠	6	(46.2)	6	6	(46.2)	6
大脳萎縮	1	(7.7)	1	0	(0.0)	0
てんかん	1	(7.7)	1	0	(0.0)	0
胃腸障害	5	(38.5)	5	0	(0.0)	0
腸炎	2	(15.4)	2	0	(0.0)	0
裂肛	1	(7.7)	1	0	(0.0)	0
便秘	1	(7.7)	1	0	(0.0)	0
嘔吐	1	(7.7)	1	0	(0.0)	0
心臓障害	2	(15.4)	2	1	(7.7)	1
徐脈	1	(7.7)	1	0	(0.0)	0
僧帽弁閉鎖不全症	1	(7.7)	1	1	(7.7)	1
血管障害	1	(7.7)	1	0	(0.0)	0
高血圧	1	(7.7)	1	0	(0.0)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2	(15.4)	5	0	(0.0)	0
喘息	1	(7.7)	1	0	(0.0)	0
誤嚥性肺炎	1	(7.7)	3	0	(0.0)	0
上気道の炎症	1	(7.7)	1	0	(0.0)	0
皮膚および皮下組織障害	3	(23.1)	6	0	(0.0)	0
おむつ皮膚炎	2	(15.4)	2	0	(0.0)	0
紅斑	2	(15.4)	2	0	(0.0)	0
汗疹	1	(7.7)	2	0	(0.0)	0
代謝および栄養障害	1	(7.7)	1	1	(7.7)	1
食欲減退	1	(7.7)	1	1	(7.7)	1

安全性解析対象例数	13					
発現症状	有害事象			副作用		
	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数
感染症および寄生虫症	6	(46.2)	7	0	(0.0)	0
気管支炎	1	(7.7)	1	0	(0.0)	0
結膜炎	1	(7.7)	1	0	(0.0)	0
鼻咽頭炎	1	(7.7)	1	0	(0.0)	0
咽頭炎	1	(7.7)	1	0	(0.0)	0
肺炎	1	(7.7)	1	0	(0.0)	0
RS ウイルス感染	1	(7.7)	1	0	(0.0)	0
気道感染	1	(7.7)	1	0	(0.0)	0
傷害，中毒および処置合併症	3	(23.1)	3	0	(0.0)	0
挫傷	2	(15.4)	2	0	(0.0)	0
転倒	1	(7.7)	1	0	(0.0)	0
血液およびリンパ系障害	1	(7.7)	1	1	(7.7)	1
好中球減少症	1	(7.7)	1	1	(7.7)	1
臨床検査	5	(38.5)	5	4	(30.8)	4
アラニンアミノトランスフェラーゼ減少	4	(30.8)	4	4	(30.8)	4
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(7.7)	1	0	(0.0)	0

MedDRA/J version 17.0
Source: Module 5.3.5.2-1 表 12. 2-2

表 11 - 重篤な有害事象及び副作用 - 安全性解析対象集団（EFC12369 試験）

安全性解析対象例数	13					
発現症状	有害事象			副作用		
	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数
有害事象/副作用	1	(7.7)	1	0	(0.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(7.7)	1	0	(0.0)	0
喘息	1	(7.7)	1	0	(0.0)	0

Source:CTD 表 9.4.2.1.4

重篤な有害事象は 1 名 1 件に認められた。詳細を以下に記載する。

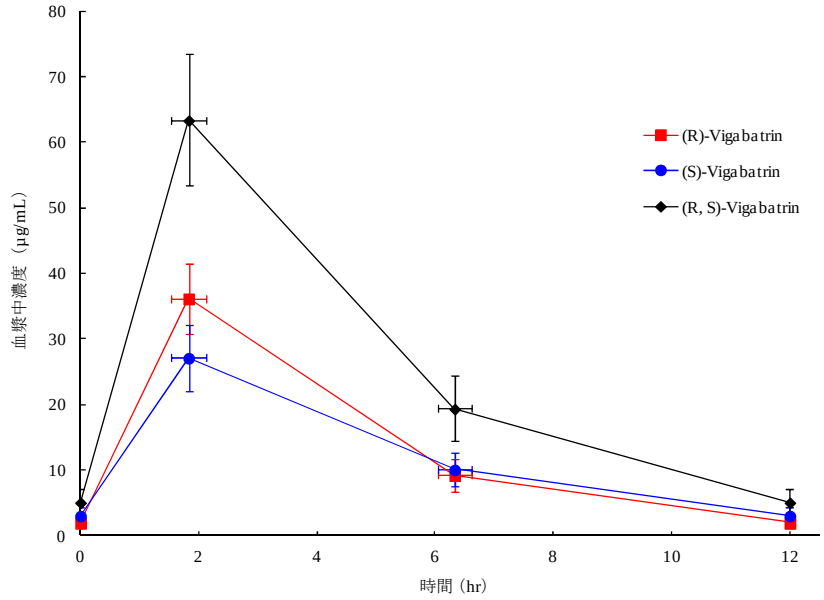
月齢／性別	19 ヵ月／男性
重篤な有害事象（PT）	喘息
発現時治験薬投与量	150 mg/kg/日
前治療薬・併用薬	アイオナール・ナトリウム，ウログラフイン，キシロカイン，エレンタール P，トピナ，イーケプラ，フェノバール，ガスター，ムコダイン，エルカルチン，リンデロンーVG，ヒルドイド，サトウザルベ，白色ワセリン，グリセリン製剤，ビソルボン，ベネトリン，オノン，パルミコート，アルピニー，トリクロリール，ユナシン S，プレドニン〔水溶性〕，ソルデム 3A，硝酸銀，ロコイド，ラックビー，ミドリン P
合併症	COL4A1 遺伝子異常，高 CK 血症，喉頭気管軟化症（気管切開術後），胃食道逆流（胃瘻・噴門形成術後），便秘症，湿疹，アルコールアレルギー，うつ熱，中枢性無呼吸，無症候性血尿，脳萎縮，卵アレルギー

当該患者は、治験薬投与開始 12 日目に効果不十分により、治験の中止を決定し、13 日目から 19 日目までに治験薬の減量を行った。12 日目に、急性気管支炎を発現し、夜間より喘息も認められた。19 日目の用量漸減期終了日以降、改善傾向はみられたものの喘息の治療のため入院期間の延長が必要と判断され、重篤な有害事象として報告された。26 日目に回復し退院した。治験責任医師は、気管支喘息発作は、急性気管支炎に起因して出現したものと考え、起因となった急性気管支炎はウイルス感染若しくは細菌感染によるものであり、治験薬との因果関係はないと判断した。

薬物動態の評価

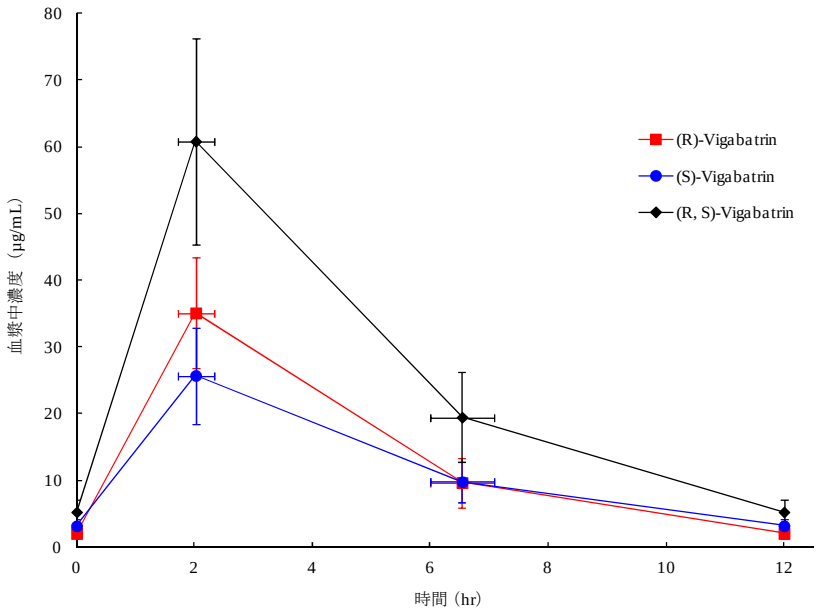
ビガバトリン濃度推移図及びビガバトリンの薬物動態パラメータを図 1、図 2 及び表 12にそれぞれ示す。

図 1 - (R)-ビガバトリン、(S)-ビガバトリン及び(R, S)-ビガバトリンの平均血漿中濃度推移（50 mg/kg/回の用量で基準化後、維持投与期 8 日目） - 薬物動態解析対象集団（EFC12369 試験）



0 時間及び投与後 12 時間 : 投与直前の値を使用、血漿中濃度及び時間 : 算術平均±標準偏差 (n=6)
Source: Module 5.3.5.2-1 図 13.1.4-1

図 2 - (R)-ビガバトリン、(S)-ビガバトリン及び(R, S)-ビガバトリンの平均血漿中濃度推移（50 mg/kg/回の用量で基準化後、維持投与期 14 日目（12～16 日目） - 薬物動態解析対象集団（EFC12369 試験）



0 時間及び投与後 12 時間：投与直前の値を使用、血漿中濃度及び時間：算術平均±標準偏差（n=9）

Source: Module 5.3.5.2-1 図 13.1.4-2

表 12 - (R)-ビガバトリン、(S)-ビガバトリン及び(R, S)-ビガバトリンの薬物動態パラメータ（50 mg/kg/回の用量で基準化後） - 薬物動態解析対象集団（EFC12369 試験）

対象物質	維持投与期日数	C_{trough}[a]（μg/mL）	C_{max}[a]（μg/mL）	AUC_{τ}[a]（μg•hr/mL）	C_{trough} (day14±2)/ C_{trough} (day8)[b]	AUC_{τ} (day14±2)/ AUC_{τ} (day8)[b]
(R)-Vigabatrin	8	2.02 ± 0.77	36.24 ± 5.36	170.19 ± 28.56	1.02 ± 0.21	1.03 ± 0.19
	12～16	2.07 ± 0.77	35.11 ± 8.31	170.80 ± 32.98		
(S)-Vigabatrin	8	3.11 ± 1.22	27.17 ± 5.10	149.59 ± 32.00	1.03 ± 0.22	1.01 ± 0.13
	12～16	3.21 ± 0.99	25.73 ± 7.24	145.03 ± 30.59		
(R,S)-Vigabatrin	8	5.13 ± 1.98	63.41 ± 9.99	319.78 ± 59.27	1.03 ± 0.22	1.02 ± 0.16
	12～16	5.28 ± 1.74	60.84 ± 15.44	315.83 ± 62.85		

算術平均±標準偏差

a：維持投与期 8 日目（n=6）、維持投与期 12～16 日目（n=9）

b：n=6

Source: Module 5.3.5.2-1 表 13 1.4-2 から 1.4-7

2.18　国内点頭てんかん患者を対象とした長期投与試験（LTS12745 試験、評価資料）

[Module 5.3.5.2-2]、 [Module 5.3.5.2-3]

治験実施計画書の識別コード：LTS12745

治験の標題：ビガバトリンの長期投与試験－点頭てんかんを対象としたオープンラベル試験－

治験責任医師または治験調整医師：

[redacted] 他 計 13 名

治験実施医療機関：9 施設（日本）

公表文献：なし

治験期間：

最初の患者の組入れ日：2013 年 1 月 31 日（最初の患者の同意取得日）

継続中

開発のフェーズ：第 3 相

目的：

主要目的：点頭てんかんに対して、ビガバトリンを長期間投与したときの安全性を検討する。

副次目的：点頭てんかんに対して、ビガバトリンを長期間投与したときの有効性を検討する。

治験方法：非盲検、非対照、多施設共同試験

本治験は、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、第 3 相臨床試験（EFC12369）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構成が異なる。

患者別の構成は以下の通りである。なお、投与期間は有効性／安全性の観点より治験責任医師または治験分担医師により規定期間内で調整が可能であり、患者により変動する。

期	期間	第Ⅲ相臨床試験から移行した被験者【ケース 1】	第Ⅲ相臨床試験に参加していない被験者		
			ビガバトリン治療中【ケース 2】	過去にビガバトリン治療【ケース 3】	ビガバトリン未治療【ケース 3】
スクリーニング期	4～14 日間	×	●		●
用量調整期	3 日～8 週間	×	×		●
維持投与期	32 週間＋α	●	●		●
用量漸減期	3 週間	●	●		●
後観察期	12 週間	●	●		●

●：実施、×：未実施（必要なし）、α：32週後以降可能な限り承認取得までの期間

1. 用量調整期（ケース 3 のみ該当）

治験実施計画書の識別コード：LTS12745

患者の状態を確認し、有効性／安全性の観点より治験責任医師または治験分担医師が、3 日～8 週間の間で適切な用量を決定する。

治験薬は 50 mg/kg/日（25 mg/kg を 1 日 2 回）投与で開始する（初期用量）。

1）50 mg/kg/日（25 mg/kg を 1 日 2 回）投与後 3～5 日目に攣縮の消失＊1)が認められず、かつ安全性に問題がない場合、治験薬投与開始後 4～6 日目に「25～50 mg/kg/日」の範囲で増量する。以降、安全性、忍容性に問題がない場合、攣縮の消失または最高用量「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、同様に用量の増量を行うものとする。なお、攣縮が消失しても、EEG 異常が認められている場合、用量の増量を行うことを可とする。

2）治験責任医師または治験分担医師が有害事象の発現等、患者の安全性に問題があるために用量増量時期を遅らせる必要があると判断した場合、最大で治験薬投与開始後 7 日目または増量後 7 日目まで観察して増量を行うことができるものとする。

3）初期用量投与後または用量増量後、安全性または忍容性に問題があり、治験責任医師または治験分担医師が用量の減量が必要と判断した場合、減量を行うことが可能である。ただし、減量を行った場合には、その理由を明確に症例報告書に記載する。減量幅は、治験責任医師または治験分担医師の裁量に任せるものとする。

4）3）で減量した場合、1）と同様の手順で、用量の増量を検討する。ただし減量後に更に減量を行えるものとするが、減量後増量という一連の手順は用量調整期では 1 回のみとする。

5）攣縮の消失が認められる用量が特定された場合、または「3 g/日を上限に 150 mg/kg/日（75 mg/kg を 1 日 2 回）」に達した場合、または前記 2 つに該当しないものの、安全性や忍容性より治験責任医師または治験分担医師が当該用量を適切であると判断した場合、維持投与期に移行する。なお、治験責任医師または治験分担医師が安全性と有効性の観点より治験薬投与中止と判断した場合は用量漸減期に移行する（ただし、治験薬投与の即時中止が必要であると判断した場合を除く）。

＊1)：用量増量を判断する際の「攣縮の消失」とは、治療実態に則して「用量調整期攣縮判定日に攣縮が認められない状態」と定義する。

2. 維持投与期

1）ケース 1
先行の第 3 相臨床試験における維持投与期の最終日に投与された用量を変更せずに継続投与する。

2）ケース 2
スクリーニング期の終了後、維持投与期に移行し、現在の治療用量を変更せずに継続投与する。

3）ケース 3
本試験の用量調整期で決定した維持用量を変更せずに継続投与する。
ただし、本治験の維持投与期において攣縮の再発・悪化が確認された場合は，全てのケースにおいて、用量調整期に準じた手順で増量することができるが、最高投与量は「3 g/日を上限に 150 mg/kg/日」、増量幅は「50 mg/kg/日以下」とする。なお、攣縮が消失しても、EEG 異常が認められている場合、増量を行うことを可とする。また、安全性等の観点より、治験責任医師または治験分担医師の裁量で減量できることとする。減量を行った場合には、その理由を明確に症例報告書に記載する。減量幅は、治験責任医師または治験分担医師の裁量に任せるものとする。
最高投与量である 150 mg/kg/日（3 g/日を上限）投与にもかかわらず、攣縮の改善が見られない場合、またはその悪化が見られた場合、治験薬投与の中止、または用量漸減期に移行することが可能である。

治験実施計画書の識別コード：LTS12745

3. 用量漸減期

直ちに治験薬を中止する必要がある場合を除き、3～4 日おきに 25～50 mg/kg/日の範囲で 3 週間以内に用量を減量する。ただし、患者の状態等により漸減の手順は治験責任医師または治験分担医師の裁量に委ねることとする。

患者／被験者数：

予定：設定しない

投与：17 名

評価：

有効性：14 名（ケース 1：7 名、ケース 2：2 名、ケース 3：5 名）

安全性：17 名（ケース 1：7 名、ケース 2：2 名、ケース 3：8 名）

診断及び選択基準：

選択基準：

以下 1）～3）の選択基準をすべて満たしている患者を対象とする。

1）攣縮が認められる点頭てんかんと診断されている患者
てんかんの診断は「てんかん、てんかん症候群及び発作性関連疾患の分類」（ILAE 1989）に準拠する。

2）本治験の参加について、患者の代諾者による文書同意が得られた患者

3）以下の（1）～（4）のいずれかに該当する患者

（1）先行の第 3 相臨床試験の維持投与期を終了し、有効性が認められ、安全性に問題がなかった患者

（2）本治験の同意取得時点でビガバトリン治療中であり、以下の事項のすべてに該当する患者

①同意取得日時点で、生後 4 週（28 日）以上、6 歳未満の患者

②ビガバトリンの累積投与量（g）が確認できる患者

③ビガバトリン治療前に攣縮が認められ、攣縮回数が確認できる患者

（3）本治験の同意取得時以前にビガバトリン治療歴があり、以下の事項のすべてに該当する患者

①同意取得日時点で、攣縮が認められる患者

②同意取得日時点で、生後 4 週（28 日）以上、6 歳未満の患者

③ビガバトリンの累積投与量（g）が確認できる患者

④ビガバトリン中断理由が安全性に起因するものではないことが確認できる患者

（4）ビガバトリン未治療（累積投与量 0mg）であり、同意取得日時点で、攣縮が認められ、かつ 2 歳以上、6 歳未満の患者

除外基準：

以下の除外基準のいずれかに抵触する患者を除外とする。

1）ビガバトリン治療中の患者で、治療用量が以下のいずれかに該当する患者

（1）150 mg/kg/日を超える患者

（2）3 g/日を超える患者

治験実施計画書の識別コード：LTS12745

2）重篤な胃腸、肝、腎または心疾患を合併している患者

3）登録前 4 週間（28 日）以内に、副腎皮質刺激ホルモン製剤または全身作用を目的とするステロイド剤が投与された患者

4）次の眼科的異常が認められる患者

（1）本剤により症状が悪化する可能性が否定できない眼科合併症や既往症を持つ患者（黄斑症、網膜症、あるいは視神経萎縮の既往または合併症）

（2）網膜機能評価に支障を来すと考えられる状態または合併症や既往をもつ患者
ただし、（1）、（2）の規定において、いかなる治療を以てしても恒久的な全盲が確定した患者は除く

5）レノックス・ガストー症候群を合併している患者

6）他の治験に参加している患者、または同意取得前 6 か月以内に他の治験に参加した患者（先行の第 3 相臨床試験を除く）

7）その他、治験責任医師または治験分担医師が本治験の対象として不適当であると判断する患者

治験治療

治験薬：ビガバトリン

剤型：散剤

投与経路：経口

用量：1 包中、ビガバトリン 500 mg を含有

非治験薬：該当なし

評価基準：

安全性：

1）眼科検査（ERG 検査、対面検査）

2）バイタルサイン（血圧／脈拍数）

3）身長／体重

4）臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）

5）12 誘導心電図

6）頭部 MRI（T2 強調画像）

7）有害事象（各種検査の異常変動の有無、有害事象、重篤な有害事象、特に注目すべき有害事象）、

有効性：

1）攣縮頻度の変化
ケース 1 及びケース 3 の患者における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。

2）攣縮の消失
維持投与期攣縮判定日の攣縮の消失と定義する。

治験実施計画書の識別コード：LTS12745

3）点頭てんかんの完全消失
維持投与期攣縮判定日の攣縮が消失し、かつ維持投与期の各観察日の EEG においてヒプスアリスミアが消失した状態と定義する。

- EEG 測定は 60 分以上の測定を行うこととする。

4）EEG 所見
各観察日で実施の EEG 所見
ベースラインとの比較によるヒプスアリスミアの「消失／なし」、「改善」、「不変」、「悪化」を評価する。

5）保護者の印象も含めた有効性に関する治験責任医師または治験分担医師の総合的評価
維持投与期の各観察日に評価を行う。
評価スケールは「有効」、「無効」の二値の判定を行う。

薬物動態：

タウリン血中濃度
治験責任医師または治験分担医師が患者の状態や採血量等の情報より採血実施可能と判断した場合、スケジュールに従って採血を行い、株式会社 LSI メディエンス（中央臨床検査実施機関）にて測定を行う。測定不可能な場合は、その理由を症例報告書に記載する。

統計手法：

人口統計学及びその他の基準値の特性のうち、数値データについては要約統計量を求め、カテゴリデータについては頻度集計を行う。

安全性：

1）有害事象、副作用

症状別（医薬品規制用語集（MedDRA）/基本語（PT））に重篤度、程度、処置、治験薬との因果関係、発現時投与量、発現時期（期別）について集計した．また、有害事象並びに副作用について発現率を求めた。

2）バイタルサイン（血圧、脈拍数）、身長／体重

検査時期別に要約統計量を求めた。

3）臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査（定性））

定性検査を除き、検査時期別に要約統計量を求めた。

4）眼科検査、頭部 MRI 検査

検査時期別に分割表を作成した。

有効性：

1）攣縮頻度の変化

ケース 1 及びケース 3 の患者における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その信頼区間を示した。

2）攣縮の消失

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その信頼区間を示した。

治験実施計画書の識別コード：LTS12745

3）点頭てんかんの完全消失

維持投与期攣縮判定日の攣縮が消失し、かつ維持投与期の各観察日の EEG においてヒプスアリスミアが消失した患者の割合を示した。

4）EEG 所見

検査時期別に EEG 所見（正常、異常）及びヒプスアリスミアの評価（消失／なし、改善、不変、悪化）について分割表を作成した。

5）保護者の印象も含めた有効性に関する治験責任医師または治験分担医師の総合的評価

「有効」と判定された患者の割合を示した。

タウリン血中濃度：

治験責任医師または治験分担医師が被験者の状態や採血量等の情報より採血実施可能と判断した場合、測定（採血）検査時期別の要約統計量を求めた。

要約：

安全性の結果：

<u>治験薬投与開始から維持投与期開始後 32 週間まで</u>

ケース 1、ケース 2 及びケース 3 を合わせた安全性解析対象集団 17 名全体の有害事象の発現率は 94.1%（16/17 名）であった。PT 別で最も多く発現した有害事象は、咽頭炎の 5 名（29.4%）であり、次いで発熱、激越及び上気道の炎症が各 4 名（23.5%）であった。有害事象のほとんどは軽度であり，中等度の有害事象は蕁麻疹の 1 名（5.9%）、喉頭軟化症、細気管支炎及び肺炎の 1 名（5.9%）、精索静脈瘤の 1 名（5.9%）、気管支炎の 1 名（5.9%）、及び肝酵素上昇の 1 名（5.9%）であった。高度の有害事象は喘息及びてんかん重積状態の 1 名（5.9%）であった。

副作用の発現率は 58.8%（10/17 名）であった。主な副作用は、激越の 4 名（23.5%）であり、次いで傾眠の 2 名（11.8%）、不眠症、浮動性めまい、てんかん重積状態、喘息、食欲減退、細気管支炎、副鼻腔炎、アデノウイルス感染、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）減少、EEG 異常、臨床検査異常及び核磁気共鳴画像異常の各 1 名（5.9%）であった。副作用のほとんどは軽度であり、中等度の副作用は認められなかった。高度の副作用は喘息及びてんかん重積状態の 1 名（5.9%）であった。

処置を行った有害事象は 15 名（88.2%）56 件に認められ、うち 7 名（41.2%）14 件は副作用と判断された。

重篤な有害事象として 4 名（23.5%）に 8 件報告された。各患者で発現した事象は、発熱、細気管支炎、肺炎及び核磁気共鳴画像異常が 1 名、気管支炎が 1 名、てんかん重積状態及び喘息が 1 名、精索静脈瘤が 1 名であった。

これらの重篤な有害事象のうち、発熱、細気管支炎、肺炎、気管支炎及び精索静脈瘤は、治験薬との因果関係は否定された。核磁気共鳴画像異常、喘息及びてんかん重積状態は副作用と判断され、このうち喘息は中止に至った有害事象であった。

特に注目すべき有害事象として 3 名（17.6%）に 3 件報告された。各患者で発現した事象は、核磁気共鳴画像異常が 1 名、肝酵素上昇が 1 名、肝機能異常が 1 名であった。このうち、副作用と判断されたのは核磁気共鳴画像異常のみであった。

治験薬との因果関係の有無を問わず、死亡例は認められなかった。

臨床検査値の異常変動が 6 名に認められた。その内訳は、アルカリフォスファターゼ（ALP）増加が 1

治験実施計画書の識別コード：LTS12745

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、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加、ALT 増加、乳酸脱水素酵素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、ALT 減少が 1 名であった。

バイタルサイン（血圧［収縮期・拡張期］、脈拍数）、身長及び体重の異常変動として、脈拍数の増加が 1 名にみられたが、血圧［収縮期・拡張期］、身長及び体重には本治験期間中に特記すべき異常変動は認められなかった。

対面検査、ERG 検査及びその他の眼科検査において、維持投与期開始後 32 週間までの各評価時期の眼科検査総合評価で、「異常」または「異常の疑い」と判定された患者は 5 名認められたが、異常変動を示した患者は認められなかった。

頭部 MRI 検査の所見に関して、1 名が維持投与期開始後 8 週間及び 32 週間に異常変動ありと判定され、有害事象（PT：核磁気共鳴画像異常）として集計された。

12 誘導心電図所見に関して、異常変動は認められなかった。

<u>治験薬投与開始から維持投与期開始後 56 週間まで</u>

治験薬投与開始から維持投与期開始後 56 週間までの間で、ケース 1、ケース 2 及びケース 3 を合わせた安全性解析対象集団 17 名全体の有害事象の発現率は 100.0%（17/17 名）であった。PT 別で最も多く発現した有害事象は、発熱、鼻咽頭炎及び咽頭炎の各 6 名（35.3%）であり、次いで激越の 5 名（29.4%）、上気道の炎症の 4 名（23.5%）であった。有害事象のほとんどは軽度であり、中等度の有害事象は、蕁麻疹の 1 名（5.9%）、喉頭軟化症、細気管支炎、肺炎、気管支炎、誤嚥性肺炎及び低カルニチン血症の 1 名（5.9%）、精索静脈瘤の 1 名（5.9%）、気管支炎、食欲減退及び発熱の 1 名（5.9%）、並びに肝酵素上昇の 1 名（5.9%）であった。高度の有害事象は、喘息及びてんかん重積状態の 1 名（5.9%）、並びに脳症の 1 名（5.9%）であった。

副作用の発現率は 58.8%（10/17 名）であった。主な副作用は、激越の 4 名（23.5%）であり、次いで傾眠の 2 名（11.8%）、不眠症、浮動性めまい、脳症、てんかん重積状態、便秘、喘息、食欲減退、低カルニチン血症、細気管支炎、副鼻腔炎、アデノウイルス感染、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）減少、臨床検査異常及び核磁気共鳴画像異常の各 1 名（5.9%）であった。副作用のほとんどは軽度であり、中等度の副作用は、低カルニチン血症の 1 名（5.9%）及び食欲減退の 1 名（5.9%）であった。高度の副作用は、喘息及びてんかん重積状態の 1 名（5.9%）、並びに脳症の 1 名（5.9%）であった。

処置を行った有害事象は 16 名（94.1%）97 件に認められ、うち 7 名（41.2%）17 件は副作用と判断された。

重篤な有害事象として 5 名（108-02、203-01、204-01、206-02、208-01）11 件が報告された。各患者で発現した事象は、108-02（ケース 1）が発熱、核磁気共鳴画像異常、細気管支炎、肺炎、気管支炎、203-01（ケース 3）が気管支炎、発熱、204-01（ケース 3）が喘息、てんかん重積状態、206-02（ケース 2）が精索静脈瘤、208-01（ケース 3）が脳症であった。これらの重篤な有害事象のうち、発熱、細気管支炎、肺炎、気管支炎及び精索静脈瘤は、治験薬との因果関係は否定された。核磁気共鳴画像異常、喘息、てんかん重積状態及び脳症は副作用と判断され、そのうち喘息及び脳症は中止に至った有害事象であり、てんかん重積状態は投与中止後に確認された。

特に注目すべき有害事象（AESI）として 4 名（108-02、204-01、207-01、208-01）4 件が報告された。各患者で発現した事象は、108-02（ケース 1）が核磁気共鳴画像異常、204-01（ケース 3）が肝酵素上昇、207-01（ケース 3）が肝機能異常、208-01（ケース 3）が脳症であった。そのうち、副作用と判断されたのは核磁気共鳴画像異常及び脳症であった。

治験薬との因果関係の有無を問わず、維持投与期開始後 56 週間までに死亡例は認められなかった。

治験実施計画書の識別コード：LTS12745

臨床検査値の異常変動が 7 名に認められた。その内訳は、アルカリフォスファターゼ（ALP）増加、中性脂肪高値及び総コレステロール高値が 1 名、C 反応性蛋白（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、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加、ALT 増加、乳酸脱水素酵素（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、ALT 減少が 1 名であった。

バイタルサイン（血圧（収縮期・拡張期）、脈拍数）、身長及び体重の異常変動として、脈拍数の増加が 1 名にみられたが、血圧（収縮期・拡張期）、身長及び体重には維持投与期開始後 56 週間までに特記すべき異常変動は認められなかった。

対面検査、ERG 検査及びその他の眼科検査において、維持投与期開始後 32 週間までの各評価時期の眼科検査総合評価で、「異常」又は「異常の疑い」と判定された患者は 5 名認められたが、異常変動を示した患者は認められなかった。また、維持投与期開始後 40 週間から 56 週間までにおいても、異常変動を示した患者は認められなかった。

頭部 MRI 検査の所見に関して、2 名に異常が認められた。1 名は維持投与期開始後 8 週間、32 週間及び 56 週間の検査において異常変動ありと判定され、有害事象（核磁気共鳴画像異常（PT））として集計された。もう 1 名は治験薬投与開始 373 日目に実施された規定外の検査において異常変動ありと判定されたが、重篤な有害事象として報告された脳症に伴う所見とされたため、当該異常変動は有害事象として判断されなかった。

12 誘導心電図所見に関して、2 名に異常が認められた。1 名は維持投与期開始後 56 週間の検査において異常所見（不完全右脚ブロック）が認められたが、本報告書における有害事象の解析対象期間外であったため、有害事象の集計には含まれていない。もう 1 名は、用量漸減期最終日の検査で異常所見（V5、6 平坦 T 波）が認められたが、当該異常所見は重篤な有害事象として報告された脳症に伴うものと判断された。

有効性の結果：

1）攣縮頻度の変化

ケース 1（有効性解析対象集団：7 名）について、32 週間では 6 名の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 名は中止例であるが、最終評価時期（16 週間）では 50%以上減少していた。

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 週間では 3 名がベースラインと比較して 50%以上減少していた。残りの 2 名のうち、1 名は中止例であるが、最終評価時期（8 週間）では 50%以上減少していた。もう 1 名は 32 週間の時点で 50%以上の減少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、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。

2）攣縮の消失

ケース 1（有効性解析対象集団：7 名）について、32 週間では 4 名に攣縮の消失が認められた。このうち

治験実施計画書の識別コード：LTS12745

3 名は全期間を通して攣縮の消失が認められたが、1 名は 16 週間及び 24 週間に攣縮が発現していた。残りの 3 名のうち 2 名（最終評価時期が 16 週間の中止例 1 名を含む）は 32 週間までの全期間を通して攣縮が残存し、1 名は 24 週間まで攣縮の消失が認められたが 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（有効性解析対象集団：2 名）について、いずれも 32 週間での攣縮の消失は認められず、32 週間での評価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（有効性解析対象集団：5 名）について、32 週間では 2 名に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残存し、他の 1 名は中止例であるが、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。

3）点頭てんかんの完全消失

ケース 1（有効性解析対象集団：7 名）について、32 週間では 3 名に完全消失が認められた。残りの 4 名のうち 3 名（最終評価時期が 16 週間の中止例 1 名を含む）は全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ため完全消失の判定には至らなかった。

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、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（有効性解析対象集団：2 名）について、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（有効性解析対象集団：5 名）について、32 週間では 1 名に完全消失が認められた。残りの 4 名（最終評価時期が 8 週間の中止例 1 名を含む）は全期間で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。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

治験実施計画書の識別コード：LTS12745

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）EEG 所見

（1）EEG 所見

ケース 1（有効性解析対象集団：7 名）について、32 週間では 2 名の EEG 所見が「正常」と判定された。この 2 名を含め、いずれかの評価時期に「正常」と判定されたのは、EFC 試験維持投与期攣縮判定日のみの 1 名、24 週間と 32 週間の 1 名、16 週間、24 週間及び 32 週間の 1 名の計 3 名であった。

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、EEG 所見が「正常」と判定された患者はいなかった。40 週間から 56 週間までのいずれかの評価時期に「正常」と判定されたのは、40 週間及び 48 週間に「正常」と判定された 1 名のみであった。他 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「異常」であった。

ケース 2（有効性解析対象集団：2 名）について、いずれの患者も 32 週間で「正常」と判定されなかった。スクリーニング期に 1 名が「正常」と判定された以外、全て「異常」と判定された。

56 週間までのいずれの評価時期においても、EEG 所見が「正常」と判定された患者はなかった。

ケース 3（有効性解析対象集団：5 名）について、32 週間までのいずれの評価時期においても「正常」と判定された患者はなかった。

56 週間までのいずれの評価時期においても、EEG 所見が「正常」と判定された患者はなかった。

（2）ヒプスアリスミアの評価

ケース 1（有効性解析対象集団：7 名）について、32 週間でのヒプスアリスミアは、4 名が「消失」、1 名が「不変」、1 名が「悪化」と評価された。「悪化」と評価された 1 名は EFC 試験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ていったが、他の 5 名はいずれの評価時期でも同じ評価であった。残りの 1 名は中止例であり、最終評価時期（16 週間）を含む各評価期間を通して「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（有効性解析対象集団：2 名）について、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（有効性解析対象集団：5 名）について、32 週間では 1 名が「消失」、1 名が「改善」、2 名が「不変」と評価され、各評価時期を通して評価に差はなかった。残りの 1 名は中止例であり、最終評価時期（8 週間）で「改善」と評価された。

治験実施計画書の識別コード：LTS12745

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。

5）保護者の印象も含めた有効性に関する治験責任医師または治験分担医師の総合的評価

ケース 1（有効性解析対象集団：7 名）について、32 週間では 5 名で総合的評価が「有効」、1 名が「無効」と判定された。「有効」と判定された 5 名は全期間を通して「有効」と判定された。「無効」と判定された 1 名は 24 週間までは「有効」と判定されていた。残りの 1 名は中止例であり、最終評価時期（16 週間）を含む全期間で「有効」と判定された。

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、5 名いずれも 56 週間までの全期間を通して総合的評価が「有効」と判定された。その他 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（有効性解析対象集団：2 名）について、2 名とも 32 週間までに各評価期間を通して「有効」と判定された。

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 週間までの全期間を通して「有効」と判定された。他 1 名は中止例であるが、最終評価時期（40 週間）までの全期間を通して「有効」と判定された。

ケース 3（有効性解析対象集団：5 名）について、4 名は 32 週間までの全期間を通して「有効」と判定された。残りの 1 名は中止例であるが、最終評価時期（8 週間）では「有効」と判定された。

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、3 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 名は中止例であるが、最終評価時期（48 週間）までの全期間を通して「有効」と判定された。

タウリン血中濃度の結果：

タウリンの平均血中濃度は、ベースライン時と比較して維持投与期開始後 32 週で若干低下した。しかしながら、個々の患者においては基準値（35.2～70.0 nmol/mL）を下回るものは認められなかった。

結論：

ビガバトリンは、維持投与期開始後 32 週の曝露期間及び当該期間中の曝露量において忍容性は良好であり、点頭てんかん患者に対して臨床上安全かつ有効な薬剤であることが示唆された。

報告書の日付：

2015 年 1 月 7 日（32 週間までのデータ）

2015 年 5 月 22 日（56 週間までのデータ）

安全性の評価

有害事象の要約、有害事象及び副作用、及び重篤な有害事象を表 13、表 14 及び表 15 にそれぞれ示す。

表 13 - 有害事象の要約 - 安全性解析対象集団（LTS12745 試験-W32）

安全性解析対象集団		ケース 1						ケース 2						ケース 3						計					
		7						2						8						17					
		有害事象			副作用			有害事象			副作用			有害事象			副作用			有害事象			副作用		
		例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数
有害事象/副作用		6	(85.7)	23	2	(28.6)	2	2	(100.0)	11	1	(50.0)	4	8	(100.0)	44	7	(87.5)	13	16	(94.1)	78	10	(58.8)	19
程度	軽度	4	(57.1)	19	2	(28.6)	2	1	(50.0)	10	1	(50.0)	4	6	(75.0)	40	6	(75.0)	11	11	(64.7)	69	9	(52.9)	17
	中等度	2	(28.6)	4	0	(0.0)	0	1	(50.0)	1	0	(0.0)	0	1	(12.5)	2	0	(0.0)	0	4	(23.5)	7	0	(0.0)	0
	高度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(12.5)	2	1	(12.5)	2	1	(5.9)	2	1	(5.9)	2
重篤な事象		1	(14.3)	4	1	(14.3)	1	1	(50.0)	1	0	(0.0)	0	2	(25.0)	3	1	(12.5)	2	4	(23.5)	8	2	(11.8)	3
中止に至った事象		0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(12.5)	1	1	(12.5)	1	1	(5.9)	1	1	(5.9)	1
処置を行った事象		6	(85.7)	16	1	(14.3)	1	2	(100.0)	7	1	(50.0)	4	7	(87.5)	33	5	(62.5)	9	15	(88.2)	56	7	(41.2)	14
特に注目すべき事象（AESI）		1	(14.3)	1	1	(14.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(25.0)	2	0	(0.0)	0	3	(17.6)	3	1	(5.9)	1
死亡		0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0

MedDRA/J version: 17.0

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またはビガバトリンの治療歴がない患者

計：ケース 1、ケース 2、及びケース 3 を合わせた患者集団
AESI：ALT 増加、症状を伴う治験薬の過量投与、視野欠損、視力障害及び脳 MRI 異常に該当する事象
Source: Module 5.3.5.2-2 表 12. 2-1, 表 12. 2-2

表 14 - 有害事象及び副作用発現頻度- 安全性解析対象集団（LTS12745 試験-W32）

安全性解析対象例数	ケース 1						ケース 2						ケース 3						計					
	7						2						8						17					
発現症状	有害事象			副作用			有害事象			副作用			有害事象			副作用			有害事象			副作用		
	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数
有害事象/副作用	6	(85.7)	23	2	(28.6)	2	2	(100.0)	11	1	(50.0)	4	8	(100.0)	44	7	(87.5)	13	16	(94.1)	78	10	(58.8)	19
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(28.6)	2				2	(100.0)	3				1	(12.5)	2				5	(29.4)	7			
発熱	1	(14.3)	1				2	(100.0)	3				1	(12.5)	2				4	(23.5)	6			
泣き	1	(14.3)	1																1	(5.9)	1			
精神障害													5	(62.5)	7	4	(50.0)	6	5	(29.4)	7	4	(23.5)	6
激越													4	(50.0)	5	4	(50.0)	5	4	(23.5)	5	4	(23.5)	5
不眠症													1	(12.5)	1	1	(12.5)	1	1	(5.9)	1	1	(5.9)	1
気分変化													1	(12.5)	1				1	(5.9)	1			
神経系障害							1	(50.0)	2	1	(50.0)	2	2	(25.0)	2	2	(25.0)	2	3	(17.6)	4	3	(17.6)	4
傾眠							1	(50.0)	1	1	(50.0)	1	1	(12.5)	1	1	(12.5)	1	2	(11.8)	2	2	(11.8)	2
浮動性めまい							1	(50.0)	1	1	(50.0)	1							1	(5.9)	1	1	(5.9)	1
てんかん重積状態													1	(12.5)	1	1	(12.5)	1	1	(5.9)	1	1	(5.9)	1
胃腸障害													1	(12.5)	2				1	(5.9)	2			
裂肛													1	(12.5)	1				1	(5.9)	1			
嘔吐													1	(12.5)	1				1	(5.9)	1			

安全性解析対象例数	ケース 1				ケース 2				ケース 3				計			
	7				2				8				17			
発現症状	有害事象		副作用		有害事象		副作用		有害事象		副作用		有害事象		副作用	
	例数	(%) 件数	例数	(%) 件数	例数	(%) 件数	例数	(%) 件数	例数	(%) 件数	例数	(%) 件数	例数	(%) 件数	例数	(%) 件数
肝胆道系障害									1	(12.5) 1			1	(5.9) 1		
肝機能異常									1	(12.5) 1			1	(5.9) 1		
血管障害									1	(12.5) 1			1	(5.9) 1		
出血									1	(12.5) 1			1	(5.9) 1		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5	(71.4) 6			1	(50.0) 1			1	(12.5) 1	1	(12.5) 1	7	(41.2) 8	1	(5.9) 1
上気道の炎症	4	(57.1) 5											4	(23.5) 5		
喘息									1	(12.5) 1	1	(12.5) 1	1	(5.9) 1	1	(5.9) 1
咳嗽	1	(14.3) 1											1	(5.9) 1		
鼻出血					1	(50.0) 1							1	(5.9) 1		
腎および尿路障害					1	(50.0) 1							1	(5.9) 1		
蛋白尿					1	(50.0) 1							1	(5.9) 1		
皮膚および皮下組織障害	1	(14.3) 1							3	(37.5) 6			4	(23.5) 7		
湿疹									2	(25.0) 2			2	(11.8) 2		
紅斑									1	(12.5) 2			1	(5.9) 2		
肥厚性瘢痕									1	(12.5) 1			1	(5.9) 1		
発疹									1	(12.5) 1			1	(5.9) 1		
蕁麻疹	1	(14.3) 1											1	(5.9) 1		
生殖系および乳房障害	1	(14.3) 1			1	(50.0) 1							2	(11.8) 2		
亀頭包皮炎	1	(14.3) 1											1	(5.9) 1		
精索静脈瘤					1	(50.0) 1							1	(5.9) 1		
代謝および栄養障害									2	(25.0) 2	1	(12.5) 1	2	(11.8) 2	1	(5.9) 1

安全性解析対象例数	ケース 1						ケース 2						ケース 3						計					
	7						2						8						17					
発現症状	有害事象			副作用			有害事象			副作用			有害事象			副作用			有害事象			副作用		
	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数
低カリウム血症													1	(12.5)	1				1	(5.9)	1			
食欲減退													1	(12.5)	1	1	(12.5)	1	1	(5.9)	1	1	(5.9)	1
感染症および寄生虫症	4	(57.1)	9				2	(100.0)	2	1	(50.0)	1	7	(87.5)	16	2	(25.0)	2	13	(76.5)	27	3	(17.6)	3
咽頭炎	1	(14.3)	2										4	(50.0)	6				5	(29.4)	8			
細気管支炎	1	(14.3)	1										1	(12.5)	1	1	(12.5)	1	2	(11.8)	2	1	(5.9)	1
膿痂疹	1	(14.3)	1										1	(12.5)	1				2	(11.8)	2			
鼻咽頭炎	1	(14.3)	1				1	(50.0)	1										2	(11.8)	2			
副鼻腔炎							1	(50.0)	1	1	(50.0)	1	1	(12.5)	1				2	(11.8)	2	1	(5.9)	1
気管支炎													1	(12.5)	1				1	(5.9)	1			
結膜炎	1	(14.3)	1																1	(5.9)	1			
感染性クループ													1	(12.5)	1				1	(5.9)	1			
胃腸炎	1	(14.3)	1																1	(5.9)	1			
麦粒腫													1	(12.5)	1				1	(5.9)	1			
中耳炎													1	(12.5)	1				1	(5.9)	1			
肺炎	1	(14.3)	1																1	(5.9)	1			
尿路感染													1	(12.5)	1				1	(5.9)	1			
アデノウイルス感染													1	(12.5)	1	1	(12.5)	1	1	(5.9)	1	1	(5.9)	1
ＲＳウイルス感染	1	(14.3)	1																1	(5.9)	1			
カンジダ感染													1	(12.5)	1				1	(5.9)	1			
先天性、家族性および遺伝性障害	1	(14.3)	1																1	(5.9)	1			
喉頭軟化症	1	(14.3)	1																1	(5.9)	1			

安全性解析対象例数	ケース 1						ケース 2						ケース 3						計					
	7						2						8						17					
発現症状	有害事象			副作用			有害事象			副作用			有害事象			副作用			有害事象			副作用		
	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数
傷害、中毒および処置合併症													1	(12.5)	1				1	(5.9)	1			
節足動物刺傷													1	(12.5)	1				1	(5.9)	1			
臨床検査	3	(42.9)	3	2	(28.6)	2	1	(50.0)	1	1	(50.0)	1	2	(25.0)	3	1	(12.5)	1	6	(35.3)	7	4	(23.5)	4
アラニンアミノトランスフェラーゼ減少													1	(12.5)	1	1	(12.5)	1	1	(5.9)	1	1	(5.9)	1
脳波異常							1	(50.0)	1	1	(50.0)	1							1	(5.9)	1	1	(5.9)	1
尿中ブドウ糖陽性													1	(12.5)	1				1	(5.9)	1			
臨床検査異常	1	(14.3)	1	1	(14.3)	1													1	(5.9)	1	1	(5.9)	1
核磁気共鳴画像異常	1	(14.3)	1	1	(14.3)	1													1	(5.9)	1	1	(5.9)	1
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(14.3)	1																1	(5.9)	1			
肝酵素上昇													1	(12.5)	1				1	(5.9)	1			

MedDRA/J version: 17.0

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またはビガバトリンの治療歴がない患者

計：ケース 1、ケース 2、及びケース 3 を合わせた患者集団

Source: Module 5.3.5.2-2 表 12. 2-3

表 15 - 重篤な有害事象- 安全性解析対象集団（LTS12745 試験-W32）

安全性解析対象例数	ケース 1				ケース 2				ケース 3				計			
	7				2				8				17			
発現症状	有害事象			副作用			有害事象			副作用			有害事象			副作用		
	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数
有害事象/副作用	1	(14.3)	4	1	(14.3)	1	1	(50.0)	1	0	(0.0)	0	2	(25.0)	3	1	(12.5)	2	4	(23.5)	8	2	(11.8)	3
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(14.3)	1																1	(5.9)	1			
発熱	1	(14.3)	1																1	(5.9)	1			
神経系障害													1	(12.5)	1	1	(12.5)	1	1	(5.9)	1	1	(5.9)	1
てんかん重積状態													1	(12.5)	1	1	(12.5)	1	1	(5.9)	1	1	(5.9)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害													1	(12.5)	1	1	(12.5)	1	1	(5.9)	1	1	(5.9)	1
喘息													1	(12.5)	1	1	(12.5)	1	1	(5.9)	1	1	(5.9)	1
生殖系および乳房障害							1	(50.0)	1										1	(5.9)	1			
精索静脈瘤							1	(50.0)	1										1	(5.9)	1			
感染症および寄生虫症	1	(14.3)	2										1	(12.5)	1				2	(11.8)	3			
細気管支炎	1	(14.3)	1																1	(5.9)	1			
気管支炎													1	(12.5)	1				1	(5.9)	1			
肺炎	1	(14.3)	1																1	(5.9)	1			
臨床検査	1	(14.3)	1	1	(14.3)	1													1	(5.9)	1	1	(5.9)	1
核磁気共鳴画像異常	1	(14.3)	1	1	(14.3)	1													1	(5.9)	1	1	(5.9)	1

MedDRA/J version: 17.0

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またはビガバトリンの治療歴がない患者
計：ケース 1、ケース 2、及びケース 3 を合わせた患者集団
Source: CTD 表 942104

重篤な有害事象は 4 名 8 件に認められた（108-02［ケース 1］：発熱、核磁気共鳴画像異常，細気管支炎、肺炎、206-02［ケース 2］：精索静脈瘤、203-01［ケース 3］：気管支炎、204-01［ケース 3］：喘息、てんかん重積状態）。詳細を以下に記載する。

- 患者 108-02（ケース 1）

先行の第 III 相臨床試験から本治験に移行した患者であった。治験薬投与開始 47 日目に認められた軽度の発熱、治験薬投与開始 160 日目に認められた中等度の細気管支炎、並びに、治験薬投与開始 201 日目に認められた中等度の肺炎は、いずれも治験薬との因果関係が否定された。しかし、治験薬投与開始 81 日目に認められた軽度の核磁気共鳴画像異常（両側淡蒼球、視床、中脳～橋後部に左右対称性に異常信号があり、右前頭部を中心に少量の subdural fluid collection あり［前回より減少］）は、治験薬投与開始 265 日時点で未回復であり、治験責任医師は、核磁気共鳴画像異常と治験薬との因果関係は否定できないと判断した。なお、治験薬投与開始 87 日目に、ビガバトリン投与量を 150 mg/kg/日から 125 mg/kg/日に減量した。

- 患者 206-02（ケース 2）

本治験開始前からビガバトリン（合計 650 g）を服薬していた患者であった。治験薬投与開始 73 日目に右鼠径部の膨隆が認められ、治験薬投与開始 187 日目に右外鼠径ヘルニア修復術の予定で手術を行ったが、中等度の精索静脈瘤による腫脹であることが確認され結紮術施行した。治験責任医師は、術中の所見で、右鼠径部の膨隆は右精索静脈瘤によるものと判断し、本疾患は一般男性に比較的よくみられる疾患であり、治験薬の直接的影響に起因する事象ではないと判断したため、精索静脈瘤と治験薬との因果関係を否定した。

- 患者 203-01（ケース 3）

本治験で初めてビガバトリンを投与された患者であった。治験薬投与開始 159 日目に中等度の気管支炎が認められたが、治験責任医師は偶発的に生じた事象であると判断し、気管支炎と治験薬との因果関係を否定した。

- 患者 204-01（ケース 3）

本治験で初めてビガバトリンを投与された患者であった。治験薬投与開始 2 日目に高度の喘息が認められ、治験薬投与開始 3 日目に治験を中止した。治験薬投与開始 14 日目には喘息の経過は良好となり、治験薬投与開始 15 日目（発現後 14 日目）に喘息は回復した。治験責任医師は、喘息は合併症「気管支喘息」の急激な増悪で、治験薬開始直前にはみられなかった症状であったため、喘息と治験薬との因果関係が否定できないと判断した。また、当該患者には、治験薬投与中止後 3 日目に高度のてんかん重積状態が認められた。その後、発作の再発は度々認められたが、治験中止後 27 日目（発現 25

日目）に、発作が治験開始前からのてんかんスパズムの状態に戻ったため、当該事象は回復と判断され、点頭てんかんに関しては他の治療法へ切り替えた。治験責任医師は、全身状態不良に伴う大脳皮質の興奮性の増大により出現したてんかん重積状態であり、治験薬中止後 3 日目に出現した事象であるため、てんかん重積状態と治験薬との因果関係は不明である（症例報告書では「関連があるかもしれない」と報告されており、集計にも用いた）と判断した。

当該患者には、治験薬投与開始 56 日目（治験中止後 54 日目）に肝酵素上昇が認められたが、治験責任医師は、治験中止から時間が経過していること、そして、服用中の他の薬剤を減量することにより症状が改善したと判断していることから、肝酵素上昇と治験薬との因果関係を否定した。

安全性の評価

有害事象の要約、有害事象及び副作用、及び重篤な有害事象を表 16 、表 17 及び表 18 にそれぞれ示す。

表 16 - 有害事象の要約 - 安全性解析対象集団（LTS12745 試験-W56）

安全性解析対象集団		ケース 1						ケース 2						ケース 3						計					
		7						2						8						17					
		有害事象			副作用			有害事象			副作用			有害事象			副作用			有害事象			副作用		
		例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数
有害事象/副作用		7	(100.0)	43	2	(28.6)	3	2	(100.0)	16	1	(50.0)	3	8	(100.0)	70	7	(87.5)	17	17	(100.0)	129	10	(58.8)	23
程度	軽度	5	(71.4)	36	1	(14.3)	2	1	(50.0)	15	1	(50.0)	3	5	(62.5)	63	4	(50.0)	13	11	(64.7)	114	6	(35.3)	18
	中等度	2	(28.6)	7	1	(14.3)	1	1	(50.0)	1	0	(0.0)	0	1	(12.5)	4	1	(12.5)	1	4	(23.5)	12	2	(11.8)	2
	高度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(25.0)	3	2	(25.0)	3	2	(11.8)	3	2	(11.8)	3
重篤な事象		1	(14.3)	5	1	(14.3)	1	1	(50.0)	1	0	(0.0)	0	3	(37.5)	5	2	(25.0)	3	5	(29.4)	11	3	(17.6)	4
中止に至った事象		0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(25.0)	2	2	(25.0)	2	2	(11.8)	2	2	(11.8)	2
処置を行った事象		6	(85.7)	30	1	(14.3)	2	2	(100.0)	11	1	(50.0)	3	8	(100.0)	56	5	(62.5)	12	16	(94.1)	97	7	(41.2)	17
特に注目すべき事象（AESI）		1	(14.3)	1	1	(14.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	3	(37.5)	3	1	(12.5)	1	4	(23.5)	4	2	(11.8)	2
死亡		0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0

MedDRA/J version: 17.0

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またはビガバトリンの治療歴がない患者

計：ケース 1、ケース 2、及びケース 3 を合わせた患者集団
AESI：ALT 増加、症状を伴う治験薬の過量投与、視野欠損、視力障害及び脳 MRI 異常に該当する事象
Source: Module 5.3.5.2-3 表 12. 2-3, 表 12. 2-4

表 17 - 有害事象及び副作用発現頻度- 安全性解析対象集団（LTS12745 試験-W56）

安全性解析対象例数	ケース 1				ケース 2				ケース 3				計			
	7				2				8				17			
発現症状	有害事象			副作用			有害事象			副作用			有害事象			副作用		
	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数
有害事象/副作用	7	(100.0)	43	2	(28.6)	3	2	(100.0)	16	1	(50.0)	3	8	(100.0)	70	7	(87.5)	17	17	(100.0)	129	10	(58.8)	23
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(28.6)	2				2	(100.0)	3				3	(37.5)	5				7	(41.2)	10			
発熱	1	(14.3)	1				2	(100.0)	3				3	(37.5)	5				6	(35.3)	9			
泣き	1	(14.3)	1																1	(5.9)	1			
精神障害							1	(50.0)	1				5	(62.5)	8	4	(50.0)	7	6	(35.3)	9	4	(23.5)	7
激越							1	(50.0)	1				4	(50.0)	6	4	(50.0)	6	5	(29.4)	7	4	(23.5)	6
不眠症													1	(12.5)	1	1	(12.5)	1	1	(5.9)	1	1	(5.9)	1
気分変化													1	(12.5)	1				1	(5.9)	1			

安全性解析対象例数	ケース 1				ケース 2				ケース 3				計			
	7				2				8				17			
発現症状	有害事象		副作用		有害事象		副作用		有害事象		副作用		有害事象		副作用	
	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
神経系障害					1	(50.0)	1	(50.0)	3	(37.5)	3	(37.5)	4	(23.5)	4	(23.5)
傾眠					1	(50.0)	1	(50.0)	1	(12.5)	1	(12.5)	2	(11.8)	2	(11.8)
浮動性めまい					1	(50.0)	1	(50.0)					1	(5.9)	1	(5.9)
脳症									1	(12.5)	1	(12.5)	1	(5.9)	1	(5.9)
てんかん重積状態									1	(12.5)	1	(12.5)	1	(5.9)	1	(5.9)
胃腸障害	2	(28.6)	2						2	(25.0)	3	(12.5)	4	(23.5)	1	(5.9)
嘔吐	1	(14.3)	1						1	(12.5)	1		2	(11.8)		
裂肛									1	(12.5)	1		1	(5.9)		
便秘									1	(12.5)	1	(12.5)	1	(5.9)	1	(5.9)
下痢	1	(14.3)	1										1	(5.9)		
肝胆道系障害									1	(12.5)	1		1	(5.9)		
肝機能異常									1	(12.5)	1		1	(5.9)		
血管障害									1	(12.5)	1		1	(5.9)		
出血									1	(12.5)	1		1	(5.9)		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6	(85.7)	7		1	(50.0)	1		1	(12.5)	1	(12.5)	8	(47.1)	1	(5.9)

安全性解析対象例数	ケース 1				ケース 2				ケース 3				計			
	7				2				8				17			
発現症状	有害事象		副作用		有害事象		副作用		有害事象		副作用		有害事象		副作用	
	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数
上気道の炎症	4 (57.1)	5											4 (23.5)	5		
喘息									1 (12.5)	1	1 (12.5)	1	1 (5.9)	1	1 (5.9)	1
咳嗽	1 (14.3)	1											1 (5.9)	1		
鼻出血					1 (50.0)	1							1 (5.9)	1		
誤嚥性肺炎	1 (14.3)	1											1 (5.9)	1		
腎および尿路障害					1 (50.0)	1							1 (5.9)	1		
蛋白尿					1 (50.0)	1							1 (5.9)	1		
皮膚および皮下組織障害	2 (28.6)	2							5 (62.5)	12			7 (41.2)	14		
湿疹									2 (25.0)	3			2 (11.8)	3		
アトピー性皮膚炎									1 (12.5)	1			1 (5.9)	1		
おむつ皮膚炎									1 (12.5)	2			1 (5.9)	2		
皮膚乾燥									1 (12.5)	1			1 (5.9)	1		
紅斑									1 (12.5)	2			1 (5.9)	2		
肥厚性瘢痕									1 (12.5)	1			1 (5.9)	1		
汗疹									1 (12.5)	1			1 (5.9)	1		

安全性解析対象例数	ケース 1				ケース 2				ケース 3				計			
	7				2				8				17			
発現症状	有害事象		副作用		有害事象		副作用		有害事象		副作用		有害事象		副作用	
	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数
発疹									1 (12.5)	1			1 (5.9)	1		
皮膚びらん	1 (14.3)	1											1 (5.9)	1		
蕁麻疹	1 (14.3)	1											1 (5.9)	1		
生殖系および乳房障害	1 (14.3)	1			1 (50.0)	1							2 (11.8)	2		
亀頭包皮炎	1 (14.3)	1											1 (5.9)	1		
精索静脈瘤					1 (50.0)	1							1 (5.9)	1		
代謝および栄養障害	3 (42.9)	3	1 (14.3)	1					2 (25.0)	3	1 (12.5)	2	5 (29.4)	6	2 (11.8)	3
食欲減退	1 (14.3)	1							1 (12.5)	2	1 (12.5)	2	2 (11.8)	3	1 (5.9)	2
低カリウム血症									1 (12.5)	1			1 (5.9)	1		
脂質異常症	1 (14.3)	1											1 (5.9)	1		
低カルニチン血症	1 (14.3)	1	1 (14.3)	1									1 (5.9)	1	1 (5.9)	1
感染症および寄生虫症	5 (71.4)	19			2 (100.0)	5	1 (50.0)	1	7 (87.5)	27	2 (25.0)	2	14 (82.4)	51	3 (17.6)	3
鼻咽頭炎	3 (42.9)	8			2 (100.0)	3			1 (12.5)	1			6 (35.3)	12		
咽頭炎	2 (28.6)	3							4 (50.0)	10			6 (35.3)	13		

安全性解析対象例数	ケース 1				ケース 2				ケース 3				計			
	7				2				8				17			
発現症状	有害事象			副作用			有害事象			副作用			有害事象			副作用		
	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数
結膜炎	2	(28.6)	2										1	(12.5)	2			
													3	(17.6)	4			
細気管支炎	1	(14.3)	1										1	(12.5)	1	1	(12.5)	1
													2	(11.8)	2	1	(5.9)	1
気管支炎	1	(14.3)	1										1	(12.5)	1			
													2	(11.8)	2			
胃腸炎	1	(14.3)	1										1	(12.5)	1			
													2	(11.8)	2			
膿痂疹	1	(14.3)	1										1	(12.5)	1			
													2	(11.8)	2			
中耳炎													2	(25.0)	2			
													2	(11.8)	2			
副鼻腔炎							1	(50.0)	1	1	(50.0)	1	1	(12.5)	1			
													2	(11.8)	2	1	(5.9)	1
蜂巣炎													1	(12.5)	1			
													1	(5.9)	1			
感染性クループ													1	(12.5)	1			
													1	(5.9)	1			
毛包炎													1	(12.5)	1			
													1	(5.9)	1			
麦粒腫													1	(12.5)	1			
													1	(5.9)	1			
肺炎	1	(14.3)	1															
													1	(5.9)	1			
上気道感染							1	(50.0)	1									
													1	(5.9)	1			
尿路感染													1	(12.5)	1			
													1	(5.9)	1			
アデノウイルス感染													1	(12.5)	1	1	(12.5)	1
													1	(5.9)	1	1	(5.9)	1

安全性解析対象例数	ケース 1				ケース 2				ケース 3				計			
	7				2				8				17			
発現症状	有害事象		副作用		有害事象		副作用		有害事象		副作用		有害事象		副作用	
	例数 (%) 件数		例数 (%) 件数		例数 (%) 件数		例数 (%) 件数		例数 (%) 件数		例数 (%) 件数		例数 (%) 件数		例数 (%) 件数	
ＲＳウイルス感染	1	(14.3) 1											1	(5.9) 1		
カンジダ感染									1	(12.5) 1			1	(5.9) 1		
先天性、家族性および遺伝性障害	1	(14.3) 1											1	(5.9) 1		
喉頭軟化症	1	(14.3) 1											1	(5.9) 1		
傷害、中毒および処置合併症	1	(14.3) 2							3	(37.5) 3			4	(23.5) 5		
節足動物刺傷									3	(37.5) 3			3	(17.6) 3		
擦過傷	1	(14.3) 1											1	(5.9) 1		
挫傷	1	(14.3) 1											1	(5.9) 1		
臨床検査	4	(57.1) 4	2	(28.6) 2	1	(50.0) 1			2	(25.0) 3	1	(12.5) 1	7	(41.2) 8	3	(17.6) 3
アラニンアミノトランスフェラーゼ減少									1	(12.5) 1	1	(12.5) 1	1	(5.9) 1	1	(5.9) 1
血中ブドウ糖減少	1	(14.3) 1											1	(5.9) 1		
脳波異常					1	(50.0) 1							1	(5.9) 1		
尿中ブドウ									1	(12.5) 1			1	(5.9) 1		

安全性解析対象例数	ケース 1				ケース 2				ケース 3				計			
	7				2				8				17			
発現症状	有害事象			副作用			有害事象			副作用			有害事象			副作用		
	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数
糖陽性																		
臨床検査異常	1	(14.3)	1	1	(14.3)	1							1	(5.9)	1	1	(5.9)	1
核磁気共鳴画像異常	1	(14.3)	1	1	(14.3)	1							1	(5.9)	1	1	(5.9)	1
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(14.3)	1										1	(5.9)	1			
肝酵素上昇													1	(5.9)	1			

MedDRA/J version: 17.0

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またはビガバトリンの治療歴がない患者

計：ケース 1、ケース 2、及びケース 3 を合わせた患者集団

Source: Module 5.3.5.2-3 表 12. 2-6

表 18 - 重篤な有害事象- 安全性解析対象集団（LTS12745 試験-W56）

安全性解析対象例数	ケース 1				ケース 2				ケース 3				計			
	7				2				8				17			
発現症状	有害事象			副作用			有害事象			副作用			有害事象			副作用		
	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数
有害事象/副作用	1	(14.3)	5	1	(14.3)	1	1	(50.0)	1	0	(0.0)	0	3	(37.5)	5	2	(25.0)	3	5	(29.4)	11	3	(17.6)	4
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(14.3)	1										1	(12.5)	1				2	(11.8)	2			
発熱	1	(14.3)	1										1	(12.5)	1				2	(11.8)	2			
神経系障害													2	(25.0)	2	2	(25.0)	2	2	(11.8)	2	2	(11.8)	2
脳症													1	(12.5)	1	1	(12.5)	1	1	(5.9)	1	1	(5.9)	1
てんかん重積状態													1	(12.5)	1	1	(12.5)	1	1	(5.9)	1	1	(5.9)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害													1	(12.5)	1	1	(12.5)	1	1	(5.9)	1	1	(5.9)	1
喘息													1	(12.5)	1	1	(12.5)	1	1	(5.9)	1	1	(5.9)	1
生殖系および乳房障害							1	(50.0)	1										1	(5.9)	1			
精索静脈瘤							1	(50.0)	1										1	(5.9)	1			
感染症および寄生虫症	1	(14.3)	3										1	(12.5)	1				2	(11.8)	4			
気管支炎	1	(14.3)	1										1	(12.5)	1				2	(11.8)	2			
細気管支炎	1	(14.3)	1																1	(5.9)	1			
肺炎	1	(14.3)	1																1	(5.9)	1			
臨床検査	1	(14.3)	1	1	(14.3)	1													1	(5.9)	1	1	(5.9)	1
核磁気共鳴画像異常	1	(14.3)	1	1	(14.3)	1													1	(5.9)	1	1	(5.9)	1

MedDRA/J version: 17.0

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またはビガバトリンの治療歴がない患者
計：ケース 1、ケース 2、及びケース 3 を合わせた患者集団
Source: CTD-56W 表 942104

32 週間の評価終了後から 56 週間までに、新たに重篤な有害事象として気管支炎 1 名（108-02〔ケース 1〕）、発熱 1 名（203-01〔ケース 3〕）及び脳症 1 名（208-01［ケース 3］）が認められた[Module 5.3.5.2-3 の 12.3.2.1 項]。

詳細を以下に記載する。

- 108-02（ケース 1）

先行の第 III 相臨床試験から本治験に移行した患者であった。治験薬投与開始 398 日目に中等度の気管支炎が認められたが、何らかの感染症に伴う急性気管支炎であると判断され、治験薬との因果関係は否定された。

- 203-01（ケース 3）

本治験で初めてビガバトリンを投与された患者であった。治験薬投与開始 424 日目に中等度の発熱が認められたが、季節の変わり目による偶発的事象と考えられ、治験薬との因果関係が否定された。

- 208-01（ケース 3）

本治験で初めてビガバトリンを投与された患者であった。治験薬投与開始 367 日目（ビガバトリン投与量 145 mg/kg/日）に脳症が認められ、重篤な有害事象として取り扱われた。369 日目に、血圧 97/55 mmHg、脈拍 113 回/分、呼吸 22 回/分、体温 38.8℃、SpO_2 94～95%）、血糖デキスターにて 77 mg/dL、並びに意識障害（Japan Coma Scale 100）が認められたため採血、採尿、髄液検査、血液培養、後鼻腔培養、咽頭培養、頭部コンピュータ断層撮影法、ビデオ脳波、胸部レントゲンを施行した。意識障害に関しては髄液検査にて髄液細胞数増多、急性脳症の疑いと判断された。また、脳波上の非痙攣性てんかん重積状態も認められた。治験薬投与開始 370 日目では、解熱傾向であるが、意識レベルに変化はなく、脳波は高振幅徐波が持続していた。373 日目の MRI 検査により視床の異常信号が疑われ、ビガバトリン投与量を 75 mg/kg/日に減量し、翌日（374 日目）には、脳血流シンチで視床と線条体の血流増加と大脳皮質の血流低下を認めたためビガバトリンの投与を中止した。ビガバトリン投与中止後から意識障害は改善したが、発作が頻発し、脳波からてんかん重積状態と診断された。385 日目に実施した MRI 検査では、前回みられた視床下部の異常信号は消失していた。治験責任医師は、32 週以降に治験薬を 125 mg/kg/日から 145 mg/kg まで増量し、治験薬投与開始 369 日目に非痙攣性てんかん重積の脳波が認められたことから、治験薬との因果関係が否定できないと判断した。

3 参考文献

1. Rey E, Pons G, Richard MO, Vauzelle F, D'Athis P, Chiron C, Dulac O, Beaumont D, Olive G. Pharmacokinetics of the individual enantiomers of vigabatrin (gamma-vinyl GABA) in epileptic children. Br J Clin Pharmacol. 1990; 30: 253-7.
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.