

審議結果報告書

平成 20 年 7 月 30 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ラミクタール錠小児用 2mg、同錠小児用 5mg、
同錠 25mg 及び同錠 100mg

[一 般 名] ラモトリギン

[申 請 者] グラクソ・スミスクライン株式会社

[申請年月日] 平成 17 年 12 月 26 日

[審 議 結 果]

平成 20 年 7 月 25 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 8 年とし、原体は毒薬、製剤は劇薬に該当するとされた。

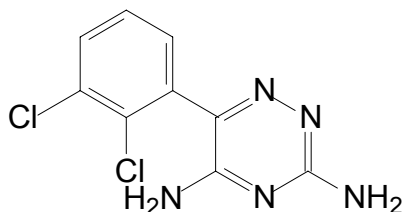
審査報告書

平成 20 年 7 月 3 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	ラミクタール錠小児用 2 mg、同錠小児用 5 mg、同錠 25 mg、同錠 100 mg
[一 般 名]	ラモトリギン
[申 請 者 名]	グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日]	平成 17 年 12 月 26 日
[剤型・含量]	1 錠中にラモトリギン 2 mg、5 mg、25 mg 又は 100 mg を含有する錠剤
[申請区分]	医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]	



分子式：C₉H₇Cl₂N₅

分子量：256.09

化学名：

(日 本 名) 3,5-ジアミノ-6-(2,3-ジクロロフェニル)-1,2,4-トリアジン

(英 名) 3,5-diamino-6-(2,3-dichlorophenyl)-1,2,4-triazine

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第三部

審査結果

平成 20 年 7 月 3 日

[販 売 名] ラミクタール錠小児用 2 mg、同錠小児用 5 mg、同錠 25 mg、同錠 100 mg
[一 般 名] ラモトリギン
[申 請 者 名] グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日] 平成 17 年 12 月 26 日
[審査結果]

提出された資料から、本剤の他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）、強直間代発作及び Lennox-Gastaut 症候群における全般発作に対する抗てんかん薬との併用療法に対する有効性及び安全性は示されていると判断する。しかしながら、本剤の用法・用量は、併用抗てんかん薬の種類により異なっており、定められた用法・用量を超えて投与した場合に、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群等）及び中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）等の重篤な皮膚障害の発現が多く報告されているため、用法・用量を遵守して投与することが重要であると考え。また、本剤の安全性については、製造販売後に重点的に調査して、併用抗てんかん薬等による影響等についても検討する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の下記発作に対する抗てんかん薬との併用療法
部分発作（二次性全般化発作を含む）
強直間代発作
Lennox-Gastaut 症候群における全般発作

[用法・用量] 成人（ラミクタール錠 25 mg、ラミクタール錠 100 mg）：
・バルプロ酸ナトリウムを併用する場合：
通常、ラモトリギンとして最初の 2 週間は 1 回 25 mg を隔日に経口投与し、次の 2 週間は 1 日 25 mg を 1 回経口投与する。その後は、1～2 週間毎に 25～50 mg ずつ漸増する。維持用量は 1 日 100～200 mg とし、2 回に分割して経口投与する。
・バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合：
(1) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤^{註1)}を併用する場合：
通常、ラモトリギンとして最初の 2 週間は 1 日 50 mg を 1 回経口投与し、次の 2 週間は 1 日 100 mg を 2 回に分割して経口投与する。その後は、1～2 週間毎に最大 100 mg ずつ漸増する。維持用量は 1 日 200～400 mg とし、2 回に分割して経口投与する。

- (2) (1) 以外の抗てんかん薬^{注2)}を併用する場合：
バルプロ酸ナトリウムを併用する場合に従う。

小児（ラミクタール錠小児用 2 mg、ラミクタール錠小児用 5 mg、ラミクタール錠 25 mg、ラミクタール錠 100 mg）：

- ・バルプロ酸ナトリウムを併用する場合：

通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日 0.15 mg/kg を1回経口投与し、次の2週間は1日 0.3 mg/kg を1回経口投与する。その後は、1～2週間毎に最大 0.3 mg/kg ずつ漸増する。維持用量は、バルプロ酸ナトリウムに加えて本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤^{注1)}を併用する場合は1日 1～5 mg/kg とし、本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤^{注1)}を併用していない場合は1日 1～3 mg/kg とし、2回に分割して経口投与する。なお、1日用量は最大 200 mg までとする。

- ・バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合：

- (1) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤^{注1)}を併用する場合：

通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日 0.6 mg/kg を2回に分割して経口投与し、次の2週間は1日 1.2 mg/kg を2回に分割して経口投与する。その後は、1～2週間毎に最大 1.2 mg/kg ずつ漸増する。維持用量は1日 5～15 mg/kg とし、2回に分割して経口投与する。なお、1日用量は最大 400 mg までとする。

- (2) (1) 以外の抗てんかん薬^{注2)}を併用する場合：
バルプロ酸ナトリウムを併用する場合に従う。

注1) フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、その他本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤

注2) ゴニサミド、ガバペンチン、トピラマート、その他本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない又は影響が明らかでない薬剤

審査報告 (1)

平成 20 年 5 月 7 日作成

I. 申請品目

[販 売 名]	ラミクタール錠 2 mg、同錠 5 mg、同錠 25 mg、同錠 100 mg (申請時)
[一 般 名]	ラモトリギン
[申 請 者 名]	グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日]	平成 17 年 12 月 26 日
[剤型・含量]	1 錠中にラモトリギン 2 mg、5 mg、25 mg 又は 100 mg を含有する錠剤
[申請時効能・効果]	下記てんかん発作における他の抗てんかん薬との併用療法 部分発作 全般発作 (Lennox-Gastaut 症候群における全般発作を含む)
[申請時用法・用量]	成人： 通常、バルプロ酸ナトリウムを併用する場合は、ラモトリギンとして最初の 2 週間は 1 回 25 mg を隔日に経口投与し、次の 2 週間は 1 日 25 mg を 1 回経口投与する。その後は、最適な治療効果が得られるまで 1~2 週間毎に 25~50 mg ずつ漸増する。維持用量は 1 日 100~200 mg とし、1 回又は 2 回に分割して経口投与する。 ただし、バルプロ酸ナトリウムを併用せず、本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤 ^{注)} を併用する場合は、ラモトリギンとして最初の 2 週間は 1 日 50 mg を 1 回経口投与し、次の 2 週間は 1 日 100 mg を 2 回に分割して経口投与する。その後は、最適な治療効果が得られるまで 1~2 週間毎に最大 100 mg ずつ漸増する。維持用量は 1 日 200~400 mg とし、2 回に分割して経口投与する。 なお、上記以外のラモトリギンとの薬物相互作用が明らかでない抗てんかん薬のみを併用する場合は、バルプロ酸ナトリウムを併用する場合に従う。 小児： 通常、バルプロ酸ナトリウムを併用する場合は、ラモトリギンとして最初の 2 週間は 1 日 0.15 mg/kg を 1 回経口投与し、次の 2 週間は 1 日 0.3 mg/kg を 1 回経口投与する。その後は、最適な治療効果が得られるまで 1~2 週間毎に最大 0.3 mg/kg ずつ漸増する。維持用量は、バルプロ酸ナトリウムに加えて本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤 ^{注)} を併用する場合は 1 日 1~5 mg/kg とし、本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤 ^{注)} を併用していない場合は 1 日 1~3 mg/kg とし、1 回又は 2 回に分割して経口投与する。1 日用量は 200 mg までとする。 ただし、バルプロ酸ナトリウムを併用せず、本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤 ^{注)} を併用する場合は、ラモトリギンとして最初の 2 週間は 1 日 0.6 mg/kg を 2 回に分割して経口投与し、次の 2 週間は 1 日 1.2 mg/kg を 2 回に分割して経口投与する。その後は、最適な治療効果が得られるまで 1~2 週間毎に最大 1.2 mg/kg ずつ漸増する。維持用量は 1 日 5~15 mg/kg とし、2 回に分割して経口投与する。1 日用量は 400 mg までとする。

における市販製剤には合成経路2により製造される原薬が使用される予定である。

原薬の化学構造は元素分析、質量スペクトル、紫外可視吸収 (UV) スペクトル、赤外吸収 (IR) スペクトル、核磁気共鳴スペクトル ($^1\text{H-NMR}$ 及び $^{13}\text{C-NMR}$)、異性体及び X 線結晶構造解析について確認されている。本薬は分子中に不斉炭素を有さず、光学異性体は存在しない。不純物として原薬の類縁物質、有機揮発性不純物、無機化合物が検討されている。

原薬の規格及び試験方法として、性状 (外観)、確認試験 (IR スペクトル)、純度試験 (重金属、類縁物質 1<HPLC 法>、類縁物質 2<HPLC 法>、類縁物質総量、残留溶媒 () <GC 法>、シアン化物<UV 法>)、乾燥減量、強熱残分、粒度、含量 (HPLC 法) が設定されている。本薬の類縁物質として原薬の合成過程における副生成物である gka*、出発物質の不純物である 等について検討が行われ、純度試験 (類縁物質 1) において gka* は %以下、その他の類縁物質 %以下、純度試験 (類縁物質 2) において については %以下と規定し、類縁物質総量は %以下と規定されていたが、gka* 規格値については審査の過程で %に変更された。

原薬の安定性については、合成経路1で製造した原薬 (「原薬 (合成経路1)」という) 及び合成経路2で製造した原薬 (「原薬 (合成経路2)」という) について長期保存試験 (25°C/60 %RH/暗所、原薬 (合成経路1) は 60 ヶ月、原薬 (合成経路2) は 48 ヶ月)、加速試験 (40°C/75 %RH/暗所、いずれも 6 ヶ月) が実施された。また原薬 (合成経路1) を用いて、苛酷試験 (温湿度<褐色ガラス瓶 (開栓)、40°C/75 %RH/暗所、6 ヶ月>、温度<褐色ガラス瓶 (開栓)、60°C/なりゆき湿度/暗所、3 ヶ月>、光<ガラスシャーレ+ポリ塩化ビニリデンフィルム及び対照、25°C/なりゆき湿度、白色蛍光灯 120 万 lux・hr 以上+近紫外線蛍光灯 200W・h/m² 以上>) が実施された。これらの試験では性状、類縁物質、確認試験 (苛酷試験のみ)、乾燥減量及び含量が試験項目であった。なお、原薬 (合成経路1) の長期保存試験及び加速試験における類縁物質については TLC 法により試験が実施され、苛酷試験における類縁物質については TLC 法及び HPLC 法により試験が実施された。原薬 (合成経路2) の長期保存試験は 60 ヶ月まで継続中である。

長期保存試験、加速試験及び苛酷試験において、いずれの試験項目についても経時的な変化は認められず、原薬の貯蔵方法は「容器 密閉容器」とされ、長期保存試験の結果に基づいてリテスト期間は 3 年と設定された。

(2) 製剤

製剤は、原薬、賦形剤、結合剤、 、 、香料及び により構成される白色の素錠であり、チュアブル/ディスパージブル錠として製剤設計されている。申請製剤は、原薬 2 mg、5 mg、25 mg 及び 100 mg を含有する。香料については別紙規格が設定され、これ以外の添加剤は日局収載品又は薬添規収載品であり、新規添加剤は使用されていない。包装形態は、一次包装が PTP (ポリ塩化ビニル/ポリ塩化ビニリデンフィルム、アルミニウム箔) 包装、二次包装がアルミニウム袋 (乾燥剤とともに充填) とされている。

本剤の開発に際して、海外臨床試験ではカプセル剤 (50、100 及び 150 mg 製剤)、開発初期錠 (米国市販製剤: 50、100 及び 150 mg 製剤) 及び開発初期黄色錠 (欧州市販製剤: 25、50 及び 100 mg 製剤) が使用された。国内臨床試験では前期第 II 相試験まで開発初期白色錠 (25、50 及び 100 mg 製剤、開発初期黄色錠から着色剤を除いたもの) が使用され、以後の臨床試験では申請製剤が使用された。小児の国内臨床試験では 10 %散剤が使用された。開発初期白色錠については、開発初期黄色錠との溶出性の比較、含量の異なる製剤間の溶出性の比較が行われた。申請製剤については、2 mg 錠及び 5 mg 錠の製剤間の生物学

* 新薬承認情報提供時に置き換え

的同等性の溶出試験による検討、25 mg 錠、100 mg 錠及び 100 mg カプセル剤の生物学的同等性、5 mg 錠、25 mg 錠と開発初期白色錠 25 mg 製剤の生物学的同等性、25 mg 錠と 10 %散剤の生物学的同等性については生物学的同等性試験が実施され、検討されている（「4. 臨床に関する資料（i）生物薬剤学及び関連する分析法の概要」の項参照）。

錠剤の製造工程は、 工程、 工程、 工程、打錠工程及び包装工程からなる。 工程、 工程及び 工程が重要工程とされ、管理項目及び管理値が設定されている。

製剤の規格及び試験方法としては、性状（外観）、確認試験（IR スペクトル）、含量均一性試験、溶出試験、含量（HPLC 法）が設定されている。製剤に認められる不純物はすべて原薬由来であり、製剤特有の類縁物質は認められないこと、安定性試験において新たな類縁物質が認められていないことから、類縁物質は規格及び試験方法として設定されていない。

製剤の安定性試験は当初、PTP 包装を包装形態に選択して 19 年半ばに開始されたが、加速試験において性状の変化として錠剤表面に淡褐色のはん点¹⁾が認められたことから、アルミニウムオーバーラップ包装（PTP 包装品をアルミニウム箔でオーバーラップ包装し、その内部に乾燥剤を入れたもの）で再度、長期保存試験及び加速試験が実施された。

上記の包装で 2、5、25 及び 100 mg 錠について長期保存試験（25°C/60 %RH/暗所、36 ヶ月）、加速試験（40°C/75 %RH/暗所、6 ヶ月）が実施され、また苛酷試験（温度<ボトル（開栓）、50°C/なりゆき湿度/暗所、6 ヶ月>）、苛酷試験（温湿度<PTP 包装及びボトル（開栓）、40°C/75 %RH/暗所、6 ヶ月>）、苛酷試験（光<ガラスシャーレ+ポリ塩化ビニリデンフィルム及び対照、25°C/なりゆき湿度、白色蛍光灯 120 万 lux・hr 以上+近紫外線蛍光灯 200W・h/m² 以上>）が実施された。これらの試験では性状、確認試験（2 mg 製剤のみ）、溶出試験、類縁物質、含量、乾燥減量及び硬度が試験項目であった。

長期保存試験及び加速試験においては、一部の試料で乾燥減量の低下傾向が認められたが、他の試験項目において経時的な変化は認められなかった。苛酷試験（温度）においては、乾燥減量の低下が認められたが、他の試験項目では経時的な変化は認められなかった。苛酷試験（温湿度）では、アルミニウムオーバーラップ包装しない PTP 包装品及び無包装品（ボトル）のいずれにおいても、性状の変化（錠剤表面の淡褐色のはん点）、乾燥減量の増加及び硬度の低下が認められた。苛酷試験（光）においては、試験開始時からの変化は認められなかった。これらの試験成績から、本剤はアルミニウムオーバーラップ包装で保存することとされ、貯法を「容器: 気密容器」として有効期間は 3 年間と設定された。

<審査の概略>

（1）原薬

機構は、ロット分析において、原薬（合成経路 2）が原薬（合成経路 1）よりも を多く含有する結果が得られている理由について申請者に説明を求めた。

申請者は、原因については検討していないが、原薬（合成経路 2）の の実測値は規格値に対して約 であり、また「医薬品の残留溶媒ガイドライン」（平成 10 年 3 月 30 日付医薬審第 307 号、厚生省医薬安全局審査管理課長通知）で定められている限度値に対して約 分の であることから、原薬の品質に影響しないと考えられること、原薬（合成経路 2）の 量は 20 年 ～ 月に製造された ロットで ～ ppm とほぼ一定であり、 のわずかな増加は原薬の安定性(含

¹⁾ 当該変化は 香料が吸湿により潮解して淡褐色に変色することが原因と考えられている。

量及び類縁物質の量)に影響を与えないことから、原薬(合成経路2)と原薬(合成経路1)の品質は同等と判断したことを説明した。

機構は、ロット分析において、原薬(合成経路2)の類縁物質 gka^* の実測値(HPLC法による測定)が原薬(合成経路1)の実測値(TLC法による測定)よりも増加していることについて、合成経路の変更起因するものではないか申請者に説明を求めた。

申請者は、TLC法と比較してHPLC法は試験法としての特異性、真度、精度が高く、TLC法では gka^* の量が過小評価されていたと推測していることを説明し、製造工程の変更により不純物プロファイルの大きな変化は生じていないと考えていることを説明した。

機構は、原薬(合成経路2)を使用した製剤の安定性試験の結果について申請者に説明を求めた。

申請者は、2 mg 製剤及び5 mg 製剤について相対比較試験を実施し、原薬(合成経路2)を使用した製剤と原薬(合成経路1)を使用した製剤の経時的変化の差は認められず、両者の安定性は同等であると判断したこと、25 mg 製剤及び100 mg 製剤については、今後コミットメントロットの安定性試験を実施する予定であることを説明した。

機構は、臨床試験に使用された原薬(合成経路1)と申請製剤に使用される原薬(合成経路2)の品質は概ね同等と考え、申請者の回答を了承した。

(2) 製剤

機構は、苛酷試験で認められたはん点について、長期保存試験及び加速試験では認められないため、製剤の性状の規格から当該事項を削除するとともに、はん点が生じた場合には使用しない旨を添付文書上で注意喚起するよう求め、申請者は了承した。

以上より、機構は原薬及び製剤の規格、試験方法の設定、設定された製剤の保存条件及び有効期間は妥当であると判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

試験は本薬の遊離塩基又はラモトリギンイセチオン酸塩を用いて実施し、投与量は遊離塩基(ラモトリギン)換算量として表示している。

(1) 効力を裏付ける試験

1) 抗痙攣作用

① マウスの最大電撃痙攣に対する作用 (4.2.1.1.1)

マウスを用いた最大電撃痙攣試験において、ラモトリギンイセチオン酸塩(10 mg/kg、静脈内投与(i.v.))は強直性伸展痙攣を全例(10/10)で抑制した。

② ペンチレンテトラゾール誘発痙攣に対する作用 (4.2.1.1.2)

マウスにおけるペンチレンテトラゾール誘発痙攣に対して、本薬(3、10及び30 mg/kg)、フェニトイン(PHT)(3~100 mg/kg)及びカルバマゼピン(CBZ)(30~150 mg/kg)をそれぞれ腹腔内投与(i.p.)した結果、本薬はPHT及びCBZと同様にtwitchの発現潜時に対して影響を及ぼさず、全身性間代性痙攣の発現潜時を延長させた(本薬、PHT及びCBZのED₅₀値は、それぞれ8、8及び63 mg/kg)。

* 新薬承認情報提供時に置き換え

③ 扁桃核キンドリングラットに対する作用 (4.2.1.1.3、4.2.1.1.4)

ラット扁桃核キンドリング試験において、本薬 (5、10 及び 20 mg/kg、経口投与 (p.o.)) はキンドリング発作及び後発射持続時間を抑制した。また、後発射持続時間抑制作用は 10 mg/kg より発現し、ED₅₀ 値は 14.1 mg/kg であった。

ラットのキンドリング形成に対する本薬の作用について検討するため、1 日 1 回 32 日間 125 %後発射閾値強度の電気刺激 (1 msec、60 Hz) を 1 秒間与え、最初の 16 日間は電気刺激の 2 時間前に本薬 (20 mg/kg, i.p.) を投与、17 日目以降は投与を中止し、キンドリング発作の強度及び後発射持続時間を記録した。対照 (溶媒) 群では刺激回数の増加に伴い、キンドリング発作ステージの上昇及び後発射持続時間の増加が認められ、刺激 16 日目にはキンドリングが形成されたが、本薬群では発作ステージの上昇及び後発射持続時間の増加はいずれも溶媒群と比較して有意に抑制された。しかしながら、本薬の投与を中止すると、対照群で認められた時間経過と同様にキンドリングが形成された。

④ 遺伝的てんかんモデル動物での評価 (4.2.1.1.5)

遺伝的てんかんモデル動物である EL マウスにおいて、本薬 (2、6 及び 20 mg/kg) は、PHT (10~100 mg/kg) 及び CBZ (10~100 mg/kg) (それぞれ i.p.) と同様に強直性間代痙攣を用量依存的に抑制した (本薬、PHT 及び CBZ の ED₅₀ 値は、それぞれ 6.3、32 及び 40.5 mg/kg)。

⑤ 反復投与による抗痙攣作用の変化 (参考 4.2.1.1.6)

マウスに本薬、PHT 及びフェノバルビタール (PB) (投与量不明) を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与し、1、7、14、21 及び 28 日目の被験物質投与 2 時間後に最大電撃 (25 mA、250 msec) を与え、強直性伸展痙攣の有無について検討した。各電撃試験日において、本薬群及び PHT 群の ED₅₀ 値にも変動は認められなかったが (ED₅₀ 値は、それぞれ 2.2~3.8 及び 6.6~8.4 mg/kg)、PB 群では反復投与により ED₅₀ 値のわずかな上昇が認められた (1 及び 28 日目の ED₅₀ 値は、それぞれ 11.4 及び 17.9 mg/kg)。

ラットに本薬、PHT 及び PB (投与量不明) を 1 日 1 回 26 日間反復経口投与し、1、5、12 及び 26 日目の被験物質投与 2 時間後に最大電撃 (150 mA、250 msec) を与え、強直性伸展痙攣の有無について検討した。各電撃試験日において、本薬群及び PHT 群の ED₅₀ 値に変動はみられなかったが (ED₅₀ 値はそれぞれ、2.6~3.5 及び 35.7~50.7 mg/kg)、PB 群では反復投与により ED₅₀ 値のわずかな上昇が認められた (1 及び 26 日目の ED₅₀ 値は、それぞれ 8.5 及び 12.7 mg/kg)。

2) 作用機序

① Na⁺電流抑制作用 (参考 4.2.1.1.7)

組換えラット脳 typeIIA Na⁺チャネルを発現させたチャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO-K1 細胞) における Na⁺電流をホールセルパッチクランプ法で測定した。

<Na⁺電流抑制作用>

本薬 (50 及び 200 µmol/L) は電流-電圧曲線の形状に影響を与えずに Na⁺電流を抑制し、本薬を除去することにより抑制作用は速やかに消失した。また、本薬 (1~1000 µmol/L) は Na⁺電流のピーク電流を濃度依存的に抑制し、その IC₅₀ 値は約 500 µmol/L であった。

<Na⁺チャネルの活性化に対する作用>

本薬 (50 µmol/L) は Na⁺コンダクタンス活性化曲線の形状及び勾配に影響を与えず、相対値を 0.5 にするテストパルス電圧 (V_{1/2} 値) は本薬の存在下でコントロール (-27.4 mV) と同程度 (-27.7 mV) であった。

<Na⁺チャネルの不活性化に対する作用>

本薬の速い不活性化に対する作用について、本薬 (50 μmol/L) は Na⁺チャネルの速い不活性化曲線をわずかに過分極側に移動させたが、V_{1/2} 値はコントロールで -37 ± 2.5 mV、本薬存在下で -41 ± 2 mV であり、本薬による影響は認められなかった。

本薬の遅い不活性化に対する作用について、本薬 (50 μmol/L) は遅い不活性化曲線を過分極側に移動させた。V_{1/2} 値はコントロールで -54 ± 1.8 mV、本薬存在下では -65 ± 1.6 mV であり、有意差が認められた。また、遅い不活性化チャネルへの親和性は 12 μmol/L と推定された。

<遅い不活性化からの回復に対する作用>

コントロールでは、95 %以上が速い時定数 τ_{fast} (4 msec) で不活性化から回復したのに対し、本薬 50 μmol/L 存在下では速い時定数 τ_{fast} では 85 %しか回復せず、遅い時定数 τ_{slow} (150 msec) で表される回復が出現した。

<Na⁺電流の電位依存的抑制及び頻度依存的抑制>

Na⁺電流の電位依存的抑制について検討したところ、本薬 (50 μmol/L) は条件パルスを与えなかった場合には、Na⁺電流を 6 %抑制し、-60 mV の条件パルスを与えた場合には 22 %抑制した。本薬の Na⁺電流抑制作用は、-60 mV の条件パルスを与えた場合の方が与えなかった場合よりも強く、その IC₅₀ 値は約 100 μmol/L であった。

Na⁺電流の頻度依存的抑制について検討したところ、3.5 msec の脱分極パルスを 11 Hz の頻度で 60 発与えたところ、本薬の Na⁺電流抑制作用はほとんど増強されなかったが、20 msec の脱分極パルスを 11 Hz の頻度で与えたとき、Na⁺電流は 3 発目から抑制され、20 発目のパルスでは約 20 %抑制された。また、3.5 msec の脱分極パルスを 50 Hz の頻度で与えたとき、本薬の Na⁺電流抑制作用は増強されなかった。

② グルタミン酸遊離に対する作用 (参考 4.2.1.1.8)

ラット大脳スライス標本を用いて、脱分極刺激によるグルタミン酸 (Glu) 遊離に及ぼす本薬 (10~300 μmol/L) の影響を検討した。本薬は Glu の基礎遊離及び K⁺ (55 mmol/L) による Glu 遊離に対しては影響を示さなかったが、電位依存性 Na⁺チャネルを持続的に開口する塩酸ベラトリン (10 μg/mL) により遊離した Glu を濃度依存的に抑制した (ED₅₀ 値: 21 μmol/L)。

③ てんかん様バーストに対する作用 (参考 4.2.1.1.7、参考 4.2.1.1.9)

ラットの海馬スライス標本を用いて、本薬 (50 μmol/L) は CA1 錐体細胞に誘発されたシナプス後電位 (EPSP 及び IPSP)、活動電位及びバーストの前半部分に対しては影響しなかったが、バーストの後半部分 (後発射) を抑制した。

ラットの海馬スライス標本において、本薬 (10 μmol/L) はベラトリジン誘発てんかん様バーストを抑制した。

3) 代謝物の薬効薬理試験 (4.2.1.1.1)

マウスを用いた最大電撃痙攣試験において、本薬の主代謝物である M1 (17~170 mg/kg, i.v.) は強直性伸展痙攣を抑制しなかった。

(2) 副次的薬理試験

1) 各種受容体に対する作用 (4.2.1.2.1)

本薬はセロトニン (5-HT₃) 受容体に対して親和性 (IC₅₀ 値: 18 μmol/L) を示したが、その他各種受容

体 (GABA_A、GABA_B、グルタミン酸、ドパミン等) のへの親和性に影響を及ぼさなかった。

(3) 安全性薬理試験 (4.2.1.2.2)

安全性薬理試験に相当する試験は安全性薬理試験ガイドライン (平成 13 年 6 月 21 日医薬審発第 902 号審査管理課長通知) が発出される以前に、一部 GLP 非適用下で実施された試験であり、一般薬理試験として提出された。機構は、提出された一部の試験 (hERG 試験: 4.2.1.3.1) を除いて GLP に準拠した試験ではないものの、試験が実施された時期等も考慮した上で、再試験を実施する必要はないと判断し、GLP 非適用下で実施された成績を参考として評価することとした。

1) 一般薬理試験 (4.2.1.2.2、4.2.1.3.1、参考 4.2.1.2.3)

経口投与試験では本薬 30 又は 55 mg/kg を最高用量とし、静脈内投与試験では 6.7 mg/kg を最高用量とした。また、*in vitro* 試験では 67 µg/mL を最高濃度に設定した。

マウスの一般症状及び行動に関して、本薬 (30 mg/kg、p.o.) で軽度の自発運動減少が認められたが、自発運動量 (自発運動量測定装置)、睡眠増強作用、鎮痛作用及び体温に対して影響を示さなかった。

モルモット摘出回腸の自動運動に対して、本薬は 6.7 µg/mL 以上で軽度な静止張力の低下、67 µg/mL で自動運動の減少を示した。アセチルコリン (ACh)、ヒスタミン及び塩化バリウム誘発収縮に対しては 67 µg/mL で軽度な抑制を示した。ラット摘出輸精管のノルエピネフリン (NE) 誘発収縮に対しては、67 µg/mL でも影響を示さなかったが、ラット摘出血管の NE 及び K⁺ 誘発収縮をそれぞれ 6.7 µg/mL 以上で抑制した。モルモット摘出気管に対して、6.7 µg/mL 以上で静止張力を低下させたが、ACh 誘発収縮には影響を示さなかった。また、ラット摘出胃のセロトニン誘発収縮に対しては、67 µg/mL でも影響を示さなかった。

麻酔カニクイザルの呼吸、血圧、心拍数、血流量及び心電図に対して、本薬 (6.7 mg/kg、i.v.) は影響を示さなかった。

マウスの消化管輸送に対し、本薬 (11 mg/kg 以上、p.o.) で抑制したが、ラットの消化管輸送に、本薬 (40 mg/kg、p.o.) は影響を示さなかった。また、ラット生体位胃運動及びモルモット生体位小腸運動に対して本薬 (30 mg/kg、p.o.) は影響を示さなかった。

ラットの尿量及び尿中電解質量に対して、本薬 (30 mg/kg、p.o.) は影響を示さなかった。

hERG 電流に及ぼす影響について、本薬の遊離塩基 (7.1677~716.77 µmol/L) の濃度で検討した。本薬は、テール電流を濃度依存的に抑制し、その IC₅₀ 値は 323 µmol/L (82.7 µg/mL) であった。

(4) 薬力学的薬物相互作用試験 (参考 4.2.1.4.1)

マウスに単独投与では痙攣に影響を与えない用量の本薬 (0.5 及び 1.25 mg/kg) 及び各種抗てんかん薬 (PHT、CBZ、バルプロ酸 (VPA)、PB 及びジアゼパム (DZP)) を同時に投与 (i.p.) し、音刺激誘発性の間代性痙攣について検討した。その結果、すべての薬物の抗痙攣作用は本薬との併用により増強され、併用により協調性運動障害作用も増強したが、保護係数は抗てんかん薬単独投与群と比較して同等又は大きかった。

<審査の概略>

(1) 本薬の有効性について

機構は、本薬の作用機序及び非臨床試験成績から、本薬の有効性に関する特徴について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬の作用機序は、主に電位依存性 Na^+ チャネル抑制作用によると考えられており（参考 4.2.1.1.7）、一部、電位依存性 N、R 及び T 型 Ca^{2+} チャネルの抑制作用（Stefani A et al, *Eur J Pharmacol*, 307: 113-116, 1996、Wang SJ et al, *Neuroreport*, 7: 3037-3040, 1996、Hainsworth AH et al, *Eur J Pharmacol*, 467: 77-80, 2003）、一過性外向き K^+ 電流及び過分極活性化陽イオン電流の増強作用（Zona C et al, *Epilepsia*, 43: 685-690, 2002、Grunze H et al, *Brain Res*, 791: 330-334, 1998、Poolos NP et al, *Nat Neurosci*, 5: 767-774, 2002）、 Na^+ 及び Ca^{2+} チャネル抑制作用に起因したグルタミン酸遊離抑制作用（参考 4.2.1.1.8）、GABA 受容体機能増強作用（Cunningham MO and Jones RSG, *Neuropharmacology*, 39: 2139-2146, 2000、Hassel B et al, *Epilepsy Res*, 43: 153-163, 2001、Wang JF et al, *Neuropsychopharmacology*, 26: 415-421, 2002）の関与も示唆されていることを説明し、てんかんモデル動物に対する作用について、本薬は欠神発作を含む、部分発作、強直間代性発作、全般発作、二次性全般化発作に対応する動物モデルにおいて広く抗痙攣作用を示しており（参考 4.2.1.1.6、Otsuki K et al, *Epilepsy Res*, 31: 101-112, 1998、De Sarro G et al, *Neuropharmacology*, 35: 153-158, 1996、Hosford DA et al, *Epilepsia*, 38: 408-414, 1997）、臨床においても様々なタイプのでんかん発作の治療に有効である可能性が考えられることを説明した。

機構は、本薬の作用機序及びてんかんモデル動物における有効性が示唆されていることは理解するが、本薬の臨床上的有効性については臨床試験成績を踏まえて判断する必要があると考える。

（2）本薬の安全性について

機構は、本薬による皮膚障害の発現機序について、最新の知見を踏まえて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬の投与により発現する皮膚障害の発現機序については明確となっていないが、本薬に過敏症を示した 4 症例より得られた末梢血単核球（Peripheral Blood Mononuclear Cell: PBMC）を用いてリンパ球幼若化試験を実施した結果、本薬によって増殖する 44 の本薬特異的クローン（主に CD4^+ ）が得られ、本薬特異的 CD4^+ T 細胞はパーフォリンを介した細胞障害性を有するとともに、Th1 タイプのサイトカイン産生パターンを有することが示されていること、抗原提示細胞の抗原提示に主要組織適合抗原拘束性があるものの、本薬は代謝・プロセッシングを受けることなく直接 T 細胞に提示されること、本薬特異的 CD4^+ T 細胞は皮疹と関連する皮膚リンパ球抗原の発現が増大していることも示されており、本薬による皮膚障害の発現には、薬物特異的 T 細胞が関与するアレルギー反応が関わっていると考えられていること（Naisbitt DJ et al, *J Allergy Clin Immunol*, 111: 1393-1403, 2003）、本薬投与により皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群: SJS）を発症した患者の PBMC がリンパ球幼若化試験において本薬に対して陽性であるとの報告もあること（Sachs B et al, *Dermatology*, 195: 60-64, 1997）を説明した。また申請者は、薬物の反応性代謝物が生体内のタンパク質と共有結合することにより、重篤な皮膚反応等の薬物反応を引き起こすことが報告されている（Utrecht JP, *Curr Drug Metab*, 1: 133-141, 2000）が、本薬において反応性代謝物を生成する経路は存在せず（Lu W and Utrecht JP, *Drug Metab Dispos*, 35: 1050-1056, 2007）、本薬及びその代謝物（M1 及び M4）はアミノ酸と付加体を形成せず、ヒト血清アルブミン及びヒト角化細胞に対しても共有結合性を示していないことから（5.3.2.3.2）、本薬による皮疹の発症には反応性代謝物の関与は低いと考えていることを説明した。

機構は、本薬は 5-HT_3 受容体に親和性を示し、一般薬理試験においてモルモット摘出回腸の静止張力の低下、ラット摘出血管の NE 及び K^+ 誘発収縮の抑制、モルモット摘出気管の静止張力の低下が認められ

ていることについて、臨床上的安全性に与える影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬は、5-HT₃受容体に親和性を示し、一般薬理試験においてマウス消化管輸送能抑制作用を示したことから、5-HT₃受容体拮抗薬としての作用を示す可能性が考えられること、日本人健康成人に本薬の推定臨床最大1日用量である200 mgを単回経口投与時の個々の症例におけるC_{max}(最大値)は3.620 µg/mLであり(5.3.3.1.1)、本薬の*in vitro*血漿タンパク結合率はヒトで約55%(4.2.2.3.7)を考慮すると、血漿中非結合型本薬濃度は約1.6 µg/mLと考えられ、本薬の5-HT₃受容体に対する親和性(IC₅₀=18 µM(4.6 µg/mL))の約1/3倍であることから、本薬の5-HT₃受容体拮抗作用に起因する有害事象として消化器系の障害が認められる可能性が考えられることを説明した。また申請者は、一般薬理試験において認められたモルモット摘出回腸の静止張力の低下、ラット摘出血管のNE及びK⁺誘発収縮の抑制、モルモット摘出気管の静止張力の低下が本薬6.7 µg/mL以上で認められており、日本人健康成人に本薬の推定臨床最大1日用量である200 mgを単回経口投与時のC_{max}(最大値)は3.620 µg/mLであり(5.3.3.1.1)、ヒトと動物における感受性に差がないと仮定した場合、臨床において胃腸障害、血圧低下、呼吸器障害等の有害事象が発現する可能性は否定できないと考えるが、日本人成人患者を対象とした臨床試験において、本薬の付加投与により5%以上の発現率で認められた有害事象は、傾眠、浮動性めまい及び複視のみであり、一般薬理試験で認められた作用が臨床において認められる可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、本薬による皮疹の発現機序は明確になっておらず、今後も検討していく必要があると考える。また、皮疹、消化器障害、血圧低下及び呼吸器障害等の発現状況については、製造販売後に確認が必要と考える。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

マウス、ラット、イヌ及びサルにおける吸収、分布、代謝、排泄、胎児移行性及び乳汁移行性に関する試験成績が提出された。血漿中未変化体濃度は、UV-HPLC法によりバリデートされた方法で測定された(定量下限: 血漿0.1 µg/mL、組織0.5 µg/g)。¹⁴C-ラモトリギン(¹⁴C標識体)及び³H-ラモトリギン(³H標識体)を用いた試験における放射能は液体シンチレーションカウンタ(LSC)により測定された(定量下限: 自然放射能(30 dpm)の2倍未満)。代謝物はradio-TLC法又はradio-HPLC法により分離定量された。なお、特に記載のない限り投与量は遊離塩基(ラモトリギン)換算量で示されており、薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示されている。

(1) 吸収

雄性マウスに本薬10 mg/kgを単回経口投与したとき、投与0.5時間後に最高血漿中濃度(C_{max}、1.69 µg/mL)に達し、14.7時間の半減期(t_{1/2})で消失した。AUCは31.7 µg·hr/mLであった(4.2.2.2.1)。

雌性マウスに溶媒、本薬50又は100 mg/kgと胃排出のマーカーとして[¹⁴C]ポリエチレングリコール([¹⁴C]PEG)を併用し単回経口投与したとき、投与2時間後の胃内放射能([¹⁴C]PEGに対する割合)はそれぞれ18.3、71.7又は78.7%、投与24時間後の胃内放射能はそれぞれ定量下限未満、22.0又は45.2%であり、本薬による胃排出時間の延長が示唆された(4.2.2.2.2)。

雌雄白色ラットに¹⁴C標識体4 mg/kgを単回経口投与したとき、血漿中未変化体のC_{max}は雄性又は雌性でそれぞれ2.16±0.27又は1.89±0.16 µg/mLと同程度であったが、t_{1/2}は12.5又は22.3時間、AUCは46又は73.7 µg·hr/mLであり、血漿中未変化体濃度推移に性差があることが示唆された。なお、投与24時間

後の血漿中未変化体濃度 (C_{24}) はそれぞれ 0.73 ± 0.19 又は 0.9 ± 0.09 $\mu\text{g/mL}$ であり、性差は認められていない (4.2.2.2.3)。

雄性有色ラットに本薬 4 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中未変化体の C_{max} 、 $t_{1/2}$ 及び AUC は 1.90 ± 0.29 $\mu\text{g/mL}$ 、14.8 時間及び 48.9 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であり、白色ラットと大きな差は認められなかった (4.2.2.2.8)。

雄性白色ラットに本薬 1、2.25、5、10 又は 22.5 mg/kg を単回経口投与したとき、 C_{24} はそれぞれ 0.1 未満、 0.21 ± 0.06 、 0.45 ± 0.09 、 1.46 ± 0.29 又は 1.97 ± 0.08 $\mu\text{g/mL}$ であり、投与量の増加に伴って増加した (4.2.2.2.4)。

雄性白色ラットに溶媒、本薬 22.5 又は 50 mg/kg を [^{14}C] PEG と併用し投与したとき、投与 24 時間後の胃内放射能 ([^{14}C] PEG に対する割合) はそれぞれ定量下限未満、14.7 又は 37.4 % であり、本薬による胃排出時間の延長が示唆された (4.2.2.2.2)。

雄性白色ラットに本薬 (遊離塩基) 又は本薬 (イセチオン酸塩) 4 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度は投与 1 時間後でそれぞれ 0.76 ± 0.10 及び 1.26 ± 0.65 $\mu\text{g/mL}$ と差がみられたが、投与 2 時間後以降では同様に推移し、 t_{max} はそれぞれ約 5 及び 4 時間、 C_{max} はそれぞれ約 1.6 及び 1.5 $\mu\text{g/mL}$ 、 $t_{1/2}$ はそれぞれ約 11 及び 14 時間であり、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ はそれぞれ 35.3 及び 37.2 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であった。以上の結果から、ラットに本薬 (イセチオン酸塩) を経口投与したときの血漿中未変化体の暴露量は、本薬 (遊離塩基) を投与した時と同程度であると推察された (4.2.2.2.7)。

雄性白色ラットに本薬 (イセチオン酸塩) 4.02 mg/kg を単回経口投与又は本薬 2.73 mg/kg を単回静脈内投与したとき、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ はそれぞれ 47.0 又は 31.5 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であり、投与量で補正した際の生物学的利用率は 101 % であった (4.2.2.2.5)。

雌雄イヌに ^{14}C 標識体 5 又は 20 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中未変化体の C_{max} はそれぞれ 2.43 又は 9.38 $\mu\text{g/mL}$ 、AUC はそれぞれ 9.7 又は 65.1 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であった。血漿中未変化体の $t_{1/2}$ は 2.3~3.9 時間であり、血漿中放射能の半減期よりも短かった。(4.2.2.2.11)。

雌雄イヌに本薬 2.5、5、10 及び 20 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 0.5~1.25 時間後に C_{max} に達し、1.9~3.4 時間の $t_{1/2}$ で消失した。血漿中未変化体の C_{max} 及び AUC は投与量の増加に伴い増加したが、線形性は認められなかった (4.2.2.2.12)。

雌雄イヌに本薬 (イセチオン酸塩) 7.5 mg/kg を単回静脈内投与したとき、AUC は 15.5 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 、 $t_{1/2}$ は 2.4 時間であり、ラット及びサルよりも消失速度が速いと考えられた (4.2.2.2.13)。

雌雄サルに本薬 (イセチオン酸塩) 6.7 mg/kg、 ^{14}C 標識体 10 mg/kg 又は本薬 20 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中未変化体の $\text{AUC}_{0-\infty}$ (雄又は雌) は、本薬 (イセチオン酸塩) で 55.5 又は 95.4 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 、 ^{14}C 標識体で 380 又は 523 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 、本薬で 132.0 又は 494.4 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であり、雄よりも雌の $\text{AUC}_{0-\infty}$ は高値を示した。また $t_{1/2}$ は雄で 17.5~47.9 時間、雌で 34.9~41.3 時間であった (4.2.2.2.14、4.2.2.2.15)。

雌雄サルに ^{14}C 標識体 (イセチオン酸塩) 10 mg/kg を単回経口投与又は ^{14}C 標識体 10 mg/kg を単回静脈内投与したとき、血漿中未変化体の AUC_{0-96} は、雄でそれぞれ 278 ± 40 又は 291 ± 12 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 、雌でそれぞれ 412 ± 42 又は 423 ± 32 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であり、投与量で補正した生物学的利用率はそれぞれ 102 及び 95 % であった (4.2.2.2.14)。

雌雄ラットに本薬 10、22.5 及び 50 mg/kg を単回及び 30 日間経口投与したとき、投与 24 時間後の血漿中未変化体濃度 (C_{24}) は下表のとおりであり、投与 30 日目の C_{24} は単回投与よりも高値を示し、反復投与により蓄積が認められた。(4.2.2.2.10)。

表 ラットに本薬を反復経口投与したときの血漿中未変化体濃度

投与日	性別	C ₂₄ (µg/mL)		
		10 mg/kg/日	22.5 mg/kg/日	50 mg/kg/日
1	雄	1.6 ± 0.3	3.1 ± 0.3	4.8 ± 1.2
	雌	2.0 ± 0.2	5.5 ± 1.0	6.4 ± 0.8
30	雄	4.8 ± 0.5	9.0 ± 0.4	18.7 ^a
	雌	6.6 ± 0.3	10.0 ± 2.0	-

(n=3, a: n=1)、-: 実施せず

雄性有色ラット及び雄性白色ラットに本薬 22.5 mg/kg/日を 28 日間反復経口投与したとき、最終投与 24 時間後の血漿中未変化体濃度はそれぞれ 8.45 ± 2.10 及び 9.79 ± 2.84 µg/mL と同程度であった (4.2.2.2.9)。

雌雄サルに本薬 20 mg/kg/日を 7 日間反復経口投与したとき、投与 4 日目以降の C₂₄ はほぼ一定であり、定常状態に達したと考えられた。投与 7 日目の C₂₄ 及び C_{max} はそれぞれ 10.3 ± 8.5 及び 19.2 ± 3.2 µg/mL であった。また、投与 1 日目の t_{1/2} は 12.8~31.8 時間、投与 7 日目は 14.0~19.9 時間であり、反復投与による変化は認められなかった (4.2.2.2.16)。

雌雄サルに本薬 5、10 及び 20 mg/kg/日を 52 週間反復経口投与したとき、C₂₄ は下表のとおりであり、投与量増加に伴い増加し、投与 13 週目以降でほぼ一定となった。52 週間投与したときの累積係数は雄で 1.4~1.7、雌で 1.3~2.1 であり、7 日間投与試験 (4.2.2.2.16) で推定した蓄積率 (1.4~1.8) と同程度であった (4.2.3.2.12)。

表 サルに本薬を反復経口投与したときの血漿中未変化体濃度

測定日	性別	C ₂₄ (µg/mL)		
		5 mg/kg/日	10 mg/kg/日	20 mg/kg/日
2 日目	雄	1.7 ± 0.3	4.0 ± 1.1	9.7 ± 3.3
	雌	2.4 ± 0.5	5.4 ± 1.0	9.2 ± 1.5
13 週目	雄	2.2 ± 1.0	5.2 ± 3.2	14.2 ± 9.3
	雌	5.4 ± 2.0	15.5 ± 1.6	28.0 ± 10.4
26 週目	雄	2.8 ± 1.6	5.2 ± 2.6 [#]	15.9 ± 9.8
	雌	4.1 ± 1.6	10.5 ± 2.9	13.4 ± 3.7 [#]
52 週目	雄	3.1 ± 1.4	5.9 ± 2.9 [#]	14.6 ± 9.2
	雌	5.0 ± 2.0	11.0 ± 3.3 [#]	11.5 ± 4.4 [#]

n=6、#: n=5

(2) 分布

雄性白色ラットに ¹⁴C 標識体 4 mg/kg を単回経口投与したとき、放射能は腎臓、肝臓、肺の順に高値を示し、脳への移行も確認された。放射能は、腎臓では投与 24 時間後、それ以外の組織では投与 3~5 時間後に最高となり、投与 168 時間後には大部分の組織で放射能は検出されなかった (4.2.2.3.1)。

雄性有色ラットに ¹⁴C 標識体 4 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 8 時間後の眼球及び有色部皮膚での放射能は白色ラットよりも高かったことから、メラニン含有組織への移行が示された。また、腎臓内放射能は白色ラットよりも低かったが、それ以外の組織での放射能分布は白色ラットと同様であった (4.2.2.3.1)。

雄性白色ラット及び雄性有色ラットに ¹⁴C 標識体 20 mg/kg を単回経口投与し、放射能の組織内分布を全身オートラジオグラフィで検討した。放射能は投与 0.5 時間後より全身に分布し、投与 2 時間後の放射能は胃、涙腺、包皮腺、肺、肝臓、唾液腺及び腎臓の順で高かった。投与 4 日目以降には放射能は確認されなかった。有色ラットでの放射能は眼球及び耳で高く、メラニン含有組織への移行が示唆されたが、それ以外の組織内放射能分布は白色ラットと同様であった (4.2.2.3.2)。

雄性白色ラット及び雄性有色ラットに ¹⁴C 標識体 4 mg/kg を単回経口投与し、放射能の眼球への移行を検討した。有色ラットの投与 24 時間後の眼球内放射能は約 16.6 µg eq./g であり、白色ラット (0.50 µg eq./g)

の30倍以上であった。有色ラットでの眼球内放射能は投与1週間後で0.86 µg eq./g、投与26週間後で0.20 µg eq./gであり、投与52週間後(0.084 µg eq./g)でも放射能が検出された。放射能は眼球から緩やかに2相性を示して消失し、 $t_{1/2}$ は約10週間であった。また、眼球内放射能の84.5%がメラニン色素を含有する脈絡膜で確認され、眼球内放射能は主に未変化体であった。以上から、本薬のメラニンとの結合は可逆的であると考えられている(4.2.2.3.3、4.2.2.3.4)。

雄性白色ラットに本薬1、2.25、5、10及び22.5 mg/kg/日を単回又は30日間反復経口投与したとき、反復投与時の腎臓内未変化体濃度は単回投与時よりも高く、腎臓での蓄積が示唆された。その他の組織(血漿、肝臓、脳、心臓、胃及び内容物)における未変化体濃度は、1~10 mg/kg/日の範囲で投与量の増加の割合に比例して増加し、蓄積性はないと考えられている。反復投与時の血漿中及び各組織内未変化体の C_{24} は22.5 mg/kg/日群で投与量増加の割合を上回って増加したが、これは本薬の胃排出時間が延長したこと起因するものと考えられている(4.2.2.2.4)。

雌雄ラットに本薬10、22.5又は50 mg/kg/日を単回及び30日間経口投与したとき、血漿中及び脳内未変化体濃度はほぼ投与量に比例して増加した。また、各組織で反復投与により組織内未変化体濃度は上昇し、蓄積性が確認された。なお、雄での腎臓/血漿比は約15~62、雌では約2.1~2.7であり、雄は雌の約10~20倍高かったが、他の組織では性差は認められなかった(4.2.2.2.10)。

雌雄サルに本薬(イセチオン酸塩)5、10及び20/15 mg/kg/日²⁾を14日間反復静脈内投与したとき、血漿中及び組織内未変化体の C_{24} は投与量増加に伴い増加した。未変化体の組織内分布は眼球、肺、腎臓、脳の順に高かった。脳内濃度は血漿中濃度よりも高かった(脳/血漿比:約1.2~1.8)。また、雌雄の血漿中及び組織内濃度は5 mg/kg/日の雌で雄よりも高値を示したが、雌1匹の血漿中及び組織内濃度が高値を示したため(高値を示した理由は不明)と考えられ、他の用量群では雌雄で同程度であったことから、明らかな性差はないと考えられている(参考4.2.2.3.9)。

妊娠16日目の白色ラット及び有色ラットに¹⁴C標識体4 mg/kgを単回経口投与したとき、放射能は投与1時間後から胎盤及び胎児内に確認され、時間の経過に伴い緩やかに低下した。投与72時間後の胎盤及び胎児内に放射能はほとんど検出されなかった。なお、有色ラットのメラニン含有組織以外の放射能分布は白色ラットと同様であった(4.2.2.3.5)。

妊娠白色ラットに¹⁴C標識体2.4 mg/kg/日を妊娠6日目から15日間経口投与したとき、妊娠13日目以降の胎盤内濃度は母動物の血漿中濃度よりも高く、胎児内濃度は母動物の血漿中濃度と同程度であった(4.2.2.3.6)。

*in vitro*においてマウス、ラット、イヌ及びサル血漿に¹⁴C標識体7 µg/mLを添加したとき、血漿タンパク結合率は、47.9~61.6%であった。また、イヌアルブミンに¹⁴C標識体7 µg/mLを添加したときの放射能の結合率は35.4%であり、主な結合タンパクはアルブミンであると考えられている(4.2.2.3.7)。

雌雄マウス及び雌雄ラットの腎皮質切片に³H標識体10~100 nmol/Lを添加し、腎皮質切片に対する放射能の結合(腎皮質切片/溶媒比)を測定した。雄性ラットでの³H標識体の結合は時間依存的に増加した(15分後:5.2、90分後:21.5)。雌雄マウス及び雌性ラットでの結合は4.5以下で雄性ラットよりも低値であり、経時的な増加も認められなかったことから、本薬の腎皮質への結合は雄性ラットに特異的であると考えられている(4.2.2.3.8)。

雌雄マウス、雌雄ラット及び雌雄イヌに本薬1~50 mg/kg/日を単回又は30日間反復経口投与したとき

²⁾ 投与約4日以降、順次20 mg/kg日から15 mg/kg/日に減量

の未変化体濃度の腎臓／血漿比（K/P 値）を検討したとき、雄性ラットでの K/P 値は 15 以上であり、雌性ラット（2.1～2.7）、雌雄マウス（3.1～5.1）及び雌雄イヌ（3.0 及び 2.2）よりも高値を示した。また、雄性ラットでの K/P 値は投与量の増加に伴い低下したが、雌雄マウス、雌ラット及び雌雄イヌでは投与量に依存しなかった。以上の結果及び雌雄サルでの腎臓内濃度は低かったこと（参考 4.2.3.2.9）から、本薬の腎蓄積は雄性ラットに特異的であると考えられている（4.2.2.3.9）。

（3）代謝

本薬（イセチオン酸塩）200 $\mu\text{mol/L}$ をイヌ肝ホモジネート、9000 $\times\text{g}$ 上清、ミクロソーム及びサイトソルに添加したとき、本薬はイヌ肝ホモジネート、9000 $\times\text{g}$ 上清及びサイトソルで M4（N-2 メチル体）へ代謝されたことから、主にサイトソルで M4 に代謝されると考えられている（4.2.2.4.1）。

本薬（イセチオン酸塩）200 $\mu\text{mol/L}$ をラット、イヌ及びサル肝サイトソルに添加したとき、イヌでは M4 が生成したが、ラット及びサルでは生成しなかった（4.2.2.4.2）。

本薬（イセチオン酸塩）200 $\mu\text{mol/L}$ をイヌ、サル及び PB で酵素誘導したサル肝サイトソルに添加したとき、M4 はイヌ肝サイトソルのみで検出されたことから、M4 への代謝はイヌで特異的であると考えられている（4.2.2.4.3）。

雌雄マウスに ^{14}C 標識体 10 及び 30 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 24 時間後までの尿中に未変化体で 47 %（試料中放射能に対する割合、以下同様）、M1 で 9 %、M2 で 6 %が確認され、その他に未変化体よりも極性が高い 4 種以上の代謝物（未同定）が検出された。また、本薬の代謝に明らかな性差は認められなかった（4.2.2.4.4、参考 4.2.2.4.5）。

雌雄白色ラットに ^{14}C 標識体 4 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中放射能と血漿中未変化体は同様に推移し、血漿中では主に未変化体として存在すると考えられている（4.2.2.2.3）。

雌雄白色ラットに ^{14}C 標識体 4 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 8 及び 24 時間後までの尿中には、マウスと同様に約 50 %の未変化体が確認された。投与 8 時間後までの尿中には 10.5 %の M1 及び 6.0 %の M2 も確認され、投与 24 時間後までの尿中には、10.3 %の M3 も検出された。また、投与 24 時間後までの糞中代謝物は、未変化体が約 57 %、代謝物が約 44 %（未同定）であった。ラモトリギンの代謝に明らかな性差は認められなかった（4.2.2.2.3、参考 4.2.2.4.5、4.2.2.4.6）。

雌雄イヌに ^{14}C 標識体 5 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中放射能は未変化体よりも長時間検出され、未変化体よりも長い半減期の代謝物が存在することが示された（4.2.2.2.11）。

雌雄イヌに ^{14}C 標識体 5 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 48 時間後までの尿中には M4 が 80.3 %、未変化体が 1.1 %、極性代謝物が 18.8 %認められた（参考 4.2.2.4.5）。

雌雄サルに ^{14}C 標識体 10 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中放射能及び未変化体の濃度推移は同様であり、血漿中では主に未変化体として存在することが示された（4.2.2.2.14）。

雌雄サルに ^{14}C 標識体 10 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 6～24 時間後の尿中には、未変化体が 39.3 %、M1 が 35.8 %、M2 が 19.5 %であり、その他に M3 が 1 %未満及び M4 が 1 %検出された。また、投与 24～48 時間後の尿中には、未変化体が 27.5 %、M1 が 40 %及び M2 が 22 %検出された。糞中の主代謝物は M1 であり、その他に未同定の極性代謝物が検出された。ラモトリギンの代謝に明らかな性差は認められなかった（参考 4.2.2.4.5、4.2.2.4.6、4.2.2.4.8）。

雌雄サルに ^{14}C 標識体 10 mg/kg を単回静脈内投与したとき、尿糞中の主代謝物は M1 及び M2 であり、未変化体も検出された（4.2.2.4.6）。

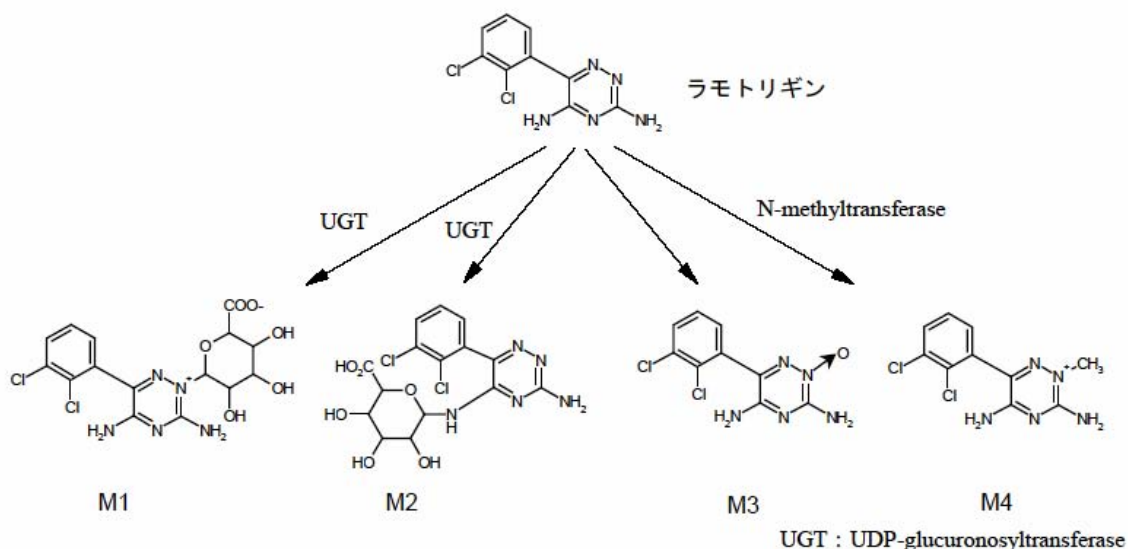


図 本薬の推定代謝経路

雄性ラットに本薬 4 mg/kg/日又は抗てんかん薬 (PB: 8 mg/kg/日、PHT: 32 mg/kg/日、DZP: 30 mg/kg/日、VPA: 640 mg/kg/日) を 11 日間反復経口投与し、肝薬物代謝酵素活性が検討された。本薬群の肝重量及び CYP 含量に変化は認められず、アミノピリン *N*-脱メチル化酵素活性及び 4-ニトロアニソール *O*-脱メチル化酵素活性は溶媒群のそれぞれ約 0.6 及び 1.3 倍となった。一方、PB 群の薬物代謝酵素活性は溶媒群よりも約 1.4~6.9 倍、PHT 群で約 1.8~8.0 倍、DZP 群で約 1.4~2.2 倍、VPA 群で約 1.2~2.9 倍上昇した。以上の結果から、本薬のラット肝薬物代謝酵素活性への影響は PB、PHT、DZP 及び VPA 等の他の抗てんかん薬よりも小さいと考えられている (4.2.2.4.9)。

雄性ラットに本薬 5 又は 22.5 mg/kg/日を 30 日間反復経口投与したとき、CYP 含有量、アミノピリン *N*-脱メチル化酵素活性、4-ニトロアニソール *O*-脱メチル化酵素活性及び 7-エトキシマリリン *O*-脱エチル化酵素活性は溶媒群との間に統計的な有意差は認められなかった (4.2.2.4.10)。

(4) 排泄

雌雄マウスに ^{14}C 標識体 10 mg/kg を単回経口投与したときの主排泄経路は尿であり、排泄率及び排泄経路に性差は認められなかった。投与 96 時間後までに投与した放射能の 64.9 %が尿中に、26.8 %が糞中に排泄され、総回収率は 91.7 %であった (4.2.2.4.4)。

雌雄ラットに ^{14}C 標識体 4 mg/kg を単回経口投与したときの主排泄経路は尿であり、排泄率及び排泄経路に性差は認められなかった。投与 120 時間後までに投与した放射能の 67.5 %が尿中に、23.7 %が糞中に排泄され、総回収率は 92.5 %であった (4.2.2.2.3)。

雌雄イヌに ^{14}C 標識体 5 mg/kg を単回経口投与したときの主排泄経路は尿であった。雄では投与 72 時間後までに投与した放射能の 52.8 %が尿中に、41.2 %が糞中に排泄され、総回収率は 94.0 %であり、雌では投与 125 時間後までに 67.3 %が尿中に、24.7 %が糞中に排泄され、総回収率は 92.0 %であったことから、排泄率及び排泄経路に性差はないものと考えられている (4.2.2.2.11)。

雌雄サルに ^{14}C 標識体 10 mg/kg を単回経口投与したときの主排泄経路は尿であり、排泄率及び排泄経路に性差は認められなかった。投与 168 時間後までに投与した放射能の 69.8 %が尿中に、8.9 %が糞中に

排泄され、総回収率は 87.1 %であった。また、雌雄サルに ^{14}C 標識体を単回静脈内投与したときの主排泄経路は、経口投与時と同様に尿であり、投与 168 時間後までに放射能の 70.9 %が尿中に、10.6 %が糞中に排泄され、総回収率は 89.0 %であった (4.2.2.2.14)。

胆管カニューレーションを施した雄性ラットに ^{14}C 標識体 4 mg/kg を単回経口投与したとき、放射能は投与 24 時間後までに投与量の 9.6 %、46 時間後までに 15.8 %が胆汁中に排泄された。また回収された胆汁を別ラット (2 例) の十二指腸に投与したとき、投与放射能の 12 及び 19 %が胆汁中に排泄されたことから、経口投与したときの放射能の 1.2 %以上は腸肝循環すると考えられている (4.2.2.2.3)。

分娩後 4 日目の授乳ラットに ^{14}C 標識体 4 mg/kg を単回経口投与したとき、児動物の胃内に放射能が検出されたことから、放射能は母動物の乳汁中へ移行することが示唆された (4.2.2.5.1)。

<審査の概略>

(1) 本剤の薬物動態における性差・種差と組織蓄積性について

機構は、雄性ラットで本薬の腎臓への蓄積が認められているが、その原因について考察するとともに、ヒトでの安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、雄性ラットのみで本薬の腎臓への蓄積がみられる原因については、毒性試験において $\alpha_{2\text{u}}$ グロブリン腎症が認められていることから、雄ラットの肝細胞においてアンドロゲンの存在下で合成される $\alpha_{2\text{u}}$ グロブリンタンパクと本薬が複合体を形成し、蓄積したものと考えられるが、当該所見は雄ラットに性及び種特異的に発現するもので、ヒトには外挿されないと考えられていること (日本トキシコロジー学会教育委員会編集, トキシコロジー, 266-7, 2003, Schnellmann RG, Casarett & Doull's Toxicology: The basic science of poisons 6th edition, 491-514, 2001)、ヒトの腎皮質切片では蓄積が認められなかったこと (「4. 臨床に関する資料 (ii) 臨床薬理の概要」の項参照) から、ヒト腎臓に蓄積する可能性はないと考えられることを説明した。また申請者は、臨床試験における腎臓に関する有害事象として、国内成人長期臨床試験 (LTG-2-05 試験、長期投与移行後の全期間: 134 例) において、頻尿、血尿、多尿、タンパク尿、尿失禁及び膀胱障害等の腎及び尿路障害が 6 例 (4 %) で報告されたが、いずれの事象も発現率は 1 %以下であり、重症度はいずれも軽度であったこと、海外の臨床試験及び市販後に、血液及びリンパ系、泌尿器系の有害事象が報告されており、その発現機序については不明であるが、臨床薬物動態試験において本薬は蓄積性を示していないこと (4. 臨床に関する資料 (ii) 「臨床薬理の概要」の項参照) から、本薬の腎臓への蓄積に起因する有害事象が発現する可能性はないと考えていることを説明した。

機構は、本薬のメラニン結合性に起因する眼局所及び皮膚での安全性について、説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬を含め塩基性化合物はメラニンとの結合が知られており、 ^{14}C 標識体投与後の眼球又は有色部皮膚への放射能の分布は、本薬又は代謝物のメラニン親和性に起因すると考えられるが、メラニン親和性と毒性には関連性がないとの報告があり (Leblanc B et al, Regul Toxicol Pharmacol, 28: 124-132, 1998)、サル反復毒性試験 (4.2.3.2.13) において、一般状態観察、眼科学的検査及び病理組織学的検査に異常は認められていないことを説明した。また申請者は、臨床試験においては、本剤との因果関係が否定できない有害事象として複視が認められているが、複視の原因としては眼筋麻痺が多いこと、小児の海外臨床試験 (105-040 試験) において、白人 (8/78 例) で複視が認められたが、黒人 (0/14 例) 及び東洋人 (0/1 例) では認められていないこと、海外臨床試験 (H34-035-C86 試験、P42-05 試験、P42-06 試験及び P42-16 試験) と比較して、国内臨床試験 (LTG-2-01 試験、LTG-2-02 試験、LTG-2-03 試験、LTG-2-04 試験、LTG-2-05

試験及び長期投与移行後の全期間)での複視(海外:10~49%、国内:0~15%)の発現率は同程度か低い傾向にあり、本薬の眼球への分布特性に起因したものではないと考えられることを説明した。なお申請者は、皮膚への蓄積については、臨床試験において認められた発疹、SJS及び中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)等重篤な皮膚症状との関連が否定できないことから、添付文書(案)の警告欄及び使用上の注意の項で注意喚起していることを併せて説明した。

機構は、以上について了承するが、ヒトでの安全性については、臨床試験成績を踏まえて判断する必要があると考える。なお、臨床試験でSJS等の重篤な有害事象が認められていることから、製造販売後調査において、本剤の安全性を十分に確認する必要があると考える。

(2) 本薬の脳移行性とヒトでの安全性について

機構は、本薬は中枢において効果を発揮する薬剤であるが、脳への移行及び排泄メカニズムを説明した上で、蓄積に起因した有害事象が発現する可能性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、本薬は脂溶性が高いことから、主に単純拡散で脳内へ移行すると考えられていること、ラットにおいて血漿中と同様に脳内から消失すること(Castel-Branco MM et al, *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 27: 539-545, 2005)、ラット30日間反復投与試験(4.2.2.2.10)における血漿中濃度は単回投与時の血漿中濃度推移から予測された範囲で定常状態に達していると考えられることから、脳での蓄積はないと考えられることを説明した。また申請者は、本薬はP糖タンパク(Pgp)の基質になることが報告されているが(Potschka H et al, *Neurosci Lett*, 327: 173-176, 2002)、Pgpノックアウトマウスに本薬を投与したときの脳、血漿及び脳脊髄液中での本薬濃度は、野生型と同程度であったこと(Doran A et al, *Drug Metab Dispos*, 33: 165-174, 2005)から本薬の脳外排出にPgpが影響する可能性は低いと考えられることを説明した。さらに申請者は、本薬は血液脳関門に発現しているMRP(multi-drug resistant related protein)2で輸送されず、BCRP(Breast Cancer Resistant Protein)の基質とならないことが報告されていること(Potschka H et al, *Epilepsia*, 44: 1479-1487, 2003、Cerverny L et al., *Epilepsia*, 47: 461-468, 2006)から、本薬の脳からの排泄に対するPgpの寄与は小さいと考えることを説明した。

機構は、ヒトでの反復投与時の血漿中濃度は6日程度で定常状態に達し、単回投与時の血漿中濃度推移から予測された範囲であると考えられることから(「4. 臨床に関する資料(ii) 臨床薬理の概要」の項参照)、本薬の脳内濃度が顕著に上昇する可能性は低く、蓄積に伴う有害事象が特に臨床上問題となる可能性は低いと考えるが、併用薬の使用状況及び投与量の増量に伴う本薬の脳内濃度の上昇により、中枢関連の有害事象が発現する可能性があり、ヒトでの安全性については、臨床試験成績を踏まえて判断する必要があると考える。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 単回投与毒性

単回投与毒性試験は、ラット及びサルを用いて経口投与により実施された。

ラット経口投与では、本薬140、200、300、450、675及び1000 mg/kgが投与された。雄では200 mg/kg以上、雌では140 mg/kg以上の投与により死亡例が認められた。自発運動低下等の中枢神経系症状等が全投与群で観察され、200 mg/kg以上の群では眼球突出等、675 mg/kg以上の群では痙攣も認められた。これらの症状は、投与後30分以内に発現したが、生存例では用量依存的に投与0.5から6日までの間に消

失した。また、体重の低値が投与1～8日の間に認められた。LD₅₀値は、雄で約205 mg/kg、雌では163 mg/kgと考えられている(4.2.3.1.1)。

サル経口投与³⁾では、本薬5、20及び80 mg/kg/日を2日間(雄)/1日間(雌)投与した後、3日間休薬し、引き続きそれぞれ本薬10、20及び30 mg/kg/日が5日間(雄)/4日間(雌)投与された。80 mg/kg/日群では投与初日に雄2匹及び雌1匹に嘔吐が、投与2日に雄2匹で協調運動失調が認められ、そのうち1匹では自発運動低下等が観察された。その後3日間の休薬期間中にも、本例には振戦等の一般状態の悪化が認められたため、試験より除外された。休薬後の再投与により、30 mg/kg/日群の雄に自発運動低下等が観察されたため投与を中止し、切迫と殺された。以上から、概略の致死量は雄で30 mg/kg、雌で80 mg/kg以上と推定されている(4.2.3.1.2)。

(2) 反復投与毒性

反復投与毒性試験は、ラット及びサルを用いて経口投与により実施された。

ラット3ヶ月間経口投与では、本薬1、5、15及び25 mg/kg/日が投与された。本薬5 mg/kg/日以上群で投与直後に本薬の苦味によると考えられる流涎が認められた。また、15 mg/kg/日以上群で自発運動の低下等が観察され、同群の雌雄で死亡又は切迫と殺例が認められた。剖検及び病理組織学的検査では、死後変化又は状態悪化に起因した呼吸・循環不全によると考えられる肺のうっ血及び水腫、雄の15 mg/kg/日以上群では尿細管壊死等が観察された。その他、雄の15 mg/kg/日以上群で体重の低値が認められた。雄の5 mg/kg/日以上群では α_{2u} グロブリン腎症による腎障害に伴うエリスロポエチン産生抑制に関連すると考えられる赤血球パラメータ(RBC、Hb及びHt)の低値が認められたが、明らかな用量相関性はみられず、骨髄、脾臓等の造血系にも異常は認められなかった。25 mg/kg/日群の雌雄で好中球数/比の高値が認められ、雄では α_{2u} グロブリン腎症による尿細管障害に伴う変化と考えられたが、雌では原因不明であった。その他、雌では5 mg/kg/日以上群で尿量の高値、15 mg/kg/日以上群でALPの高値、肝臓重量の高値及び下垂体重量の低値が認められたが、関連する他のパラメータ及び組織には異常は認められなかった。雄の5 mg/kg/日以上群では、剖検時に腎臓の退色がみられ、組織学的には1 mg/kg/日以上群で皮質尿細管上皮の細胞質に好酸性結晶等が観察された。免疫染色において、これらの物質は抗 α_{2u} グロブリン抗体に対して陽性反応を示し、その反応の程度に用量依存性が認められた。その他、好塩基性尿細管、尿細管壊死等が観察され、その程度は、1 mg/kg/日群で弱く、5 mg/kg/日以上群で同程度であり、対照群の雄ラットの尿細管上皮細胞内及び管腔内物質も抗 α_{2u} グロブリン抗体に対して陽性反応を示したことから、雄ラットで観察された腎所見は α_{2u} グロブリン腎症であると判断されている。投与期間中に認められた所見は、いずれも休薬により回復した。以上より、 α_{2u} グロブリン腎症及びこれに関連する変化は雄ラット特異的であり、5 mg/kg/日以上群で観察された流涎に毒性学的意義がないと判断され、無毒性量は雌雄ともに5 mg/kg/日と考えられている(4.2.3.2.1、4.2.3.2.2)。

ラット6ヶ月間経口投与では、本薬1、5、15及び25 mg/kg/日が投与された。5 mg/kg/日以上群で投与前後に本薬の苦味による流涎が認められた。また、15 mg/kg/日以上群で体重の低値等、25 mg/kg/日群では、自発運動低下等が認められ、投与期間後半に25 mg/kg/日群の雄が死亡した。剖検及び病理組織学的検査では、ラット3ヶ月経口投与試験と同様に肺のうっ血、尿細管壊死等が観察された。本薬投与群の

³⁾ サル3ヶ月間経口投与毒性試験(4.2.3.2.7、4.2.3.2.8)における投与量設定(高用量投与)期間の成績を単回投与毒性として評価している。

雄で α_{2u} グロブリン腎症と関連すると考えられる赤血球パラメータの低値が認められたが、明らかな用量相関性はみられず、造血系にも組織学的異常は認められなかった。投与期間終了時に5 mg/kg/日群の雌及び15 mg/kg/日以上群の雌雄で肝臓重量の高値が認められ、25 mg/kg/日群ではALPの高値が認められた。25 mg/kg/日群の雌で下垂体重量の低値が認められたが、甲状腺等関連する他の組織に異常は認められず、生殖発生毒性試験においても下垂体重量の変動に起因すると思われる性周期等の変化も認められていない。一方、25 mg/kg/日群の雄で下垂体相対重量の高値が認められたが、体重の低値による見かけの変化と考えられている。本薬群の雄及び25 mg/kg/日群の雌に腎重量の高値又は尿量の増加が認められ、剖検時に5 mg/kg/日以上群の雄で、腎の退色・肥大等も観察された。雄の腎臓では、好塩基性尿細管等、 α_{2u} グロブリン腎症を示す組織所見が認められたが、雌に異常は観察されなかった。15 mg/kg/日以上群の雄で副腎重量の高値がみられたが、病理組織学的検査では変化は認められなかった。なお、投与期間中にみられた所見は、いずれも回復又は回復傾向を示している。以上より、雄ラットにみられた α_{2u} グロブリン腎症及び関連する変化、並びに5 mg/kg/日以上群に観察された流涎及び軽度な肝臓の変化に毒性学的意義がないと判断され、無毒性量は雌雄ともに5 mg/kg/日と考えられている（4.2.3.2.5、4.2.3.2.6）。

サル3ヶ月間経口投与では、試験開始当初本薬10、20及び30 mg/kg/日で投与が開始されたが、30 mg/kg/日群の雄に一般状態の悪化が観察されたため、雄は投与6日目より、雌は投与5日目より投与量を5、10及び20 mg/kg/日に変更して投与が継続された（以下、10/5、20/10及び30/20 mg/kg/日とする）。一般状態の悪化（自発運動低下等）が認められた30 mg/kg/日群の雄1例では、投与6日目は投与が中止されたが、改善がみられなかったため投与7日目には切迫と殺された。剖検及び病理組織学的検査では異常所見は認められなかった。30/20 mg/kg/日群では、自発運動低下等が時折観察され、雄では体重増加抑制傾向及び食欲低下が認められた。20/10 mg/kg/日群の雄でも自発運動低下等が観察されたが、10 mg/kg/日に投与量を変更後2日目以降は観察されなかったことから、これらの変化はいずれも本薬の中樞神経系に対する作用に関連し、本薬の高用量による影響であると考えられている。また、20/10 mg/kg/日群の雌1例に衰弱及び食欲低下等が認められたため、投与32日目に切迫と殺された。切迫と殺前の検査ではBUN、ALT及びASTの高値等、並びに限局性の慢性間質性腎炎、軽度な慢性胆管周囲炎が観察された。投与期間中に認められた一般状態の変化は、いずれも休薬により回復した。以上より、無毒性量は雌雄とも10 mg/kg/日と推定されている（4.2.3.2.7、4.2.3.2.8）。

サル6ヶ月間経口投与では、本薬5、10及び20 mg/kg/日が投与された。20 mg/kg/日群の雌雄で痙攣等が投与約1～3時間後の間に観察された。また、同群の別の雄が投与34日目に死亡したが、本死亡例の剖検及び病理組織学的検査において、死因と考えられる所見は認められなかった。以上より、無毒性量は雌雄とも10 mg/kg/日と推定されている（4.2.3.2.10、4.2.3.2.11）。

サル12ヶ月間経口投与では、本薬5、10及び20 mg/kg/日を投与した。本薬による死亡は認められなかった。20 mg/kg/日群で投与直後より自発運動の低下等が時折認められたが、ほぼ投与後3～5時間以内に消失した。また、20 mg/kg/日群で体重増加抑制傾向が認められた。10 mg/kg/日以上群の雌及び20 mg/kg/日群の雄で肝臓相対重量の高値、20 mg/kg/日群の雄で腎臓相対重量の高値が認められたが、肝臓及び腎臓の絶対重量は対照群に比べて大きな差はなく（20 mg/kg/日群の肝臓で1.18～1.19倍、腎臓で1.04～1.13倍）、肝機能、腎機能に関連するパラメータ及び組織に異常が認められていないことから、毒性学的に意味のない変化と判断されている。投与期間中に認められた所見はいずれも休薬により回復した。以上より、無毒性量は雌雄とも10 mg/kg/日と推定されている（4.2.3.2.12、4.2.3.2.13）。

(3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験は、細菌を用いた復帰突然変異試験 (4.2.3.3.1.1、4.2.3.3.1.2)、ヒト末梢血培養リンパ球を用いる染色体異常試験 (4.2.3.3.1.3、4.2.3.3.1.4、4.2.3.3.1.5)、マウスリンフォーマ TK 試験 (4.2.3.3.1.6)、ラット骨髄染色体異常試験 (4.2.3.3.2.1、4.2.3.3.2.2) が実施され、いずれの結果も陰性と考えられた。

(4) がん原性試験

がん原性試験はマウス及びラットを用いて強制経口投与にて実施された。

マウスでは、本薬 10、20 及び 30 mg/kg/日が 105 週間 (雄)、106 週間 (雌) 投与された。投与に関連した非腫瘍性病変の発生頻度の増加は認められず、過形成性又は腫瘍性病変の発生頻度の増加も認められなかったことから、本薬はがん原性を有しないと判断されている (4.2.3.4.1.1)。

ラットでは、本薬 1、5 及び 10 mg/kg/日が 114 週間 (雄)、106 週間 (雌) 投与された。腫瘍性病変として、雄の副腎に褐色細胞腫の発生頻度の増加傾向が認められたが、対照群との群間比較では有意差はなかった。また、副腎髄質の過形成と褐色細胞腫は一連の増殖性変化と考えられていること (毒性病理学会編集, 毒性病理組織学, 425, 2000) から、合計した発生頻度を検討した結果、対照群との比較及び傾向検定のいずれにも有意差は認められなかった。さらに、先行して実施された用量設定試験 (参考 4.2.3.4.1.4) において、20.5 ヶ月までの投与によっても、本変化は観察されていないことから、副腎の褐色細胞腫の発生は本薬に起因するものではないと判断されている。以上より、本薬はがん原性を有しないと判断されている (4.2.3.4.1.3)。

(5) 生殖発生毒性

生殖発生毒性試験はラット及びウサギを用いて経口投与により実施された。

ラット受胎能、胚・胎児発生、出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験では、本薬 5、10、20 mg/kg/日が投与された。雄親動物では、5 mg/kg/日群の 1 例が投与 27 日目に死亡したが、死因は不明であった。全投与群で投与前後に流産、10 mg/kg/日以上群で体重増加量の低値等が認められた。雌親動物においても雄と同様の症状が観察されており、20 mg/kg/日群では妊娠 0 日から分娩 7 日後まで、摂餌量の低値を伴う体重の低値が認められた。雌雄親動物の生殖能については、20 mg/kg/日群において、雌に黄体数等の低値、妊娠期間の延長等が認められた。F₁ 胎児では、20 mg/kg/日群で体重及び体長の低値、波状肋骨及び胸骨分節未骨化の発現頻度の増加が認められたが、波状肋骨は生後の発育が進むと消失するもので、変異に分類できるものと考えられている (Nishimura M et al, *Arzneim-Forsch*, 32: 1518-1522, 1982、Hayasaka I et al, *Cong Anom*, 25: 121-127, 1985)。胸骨分節未骨化も骨化不全又は骨格変異とされるものであり、いずれも母動物に観察された一般状態、体重及び摂餌量の変化に関連した胎児の発育遅延に基づいた変化と考えられている (Ariyuki F et al, *Teratology*, 26: 263-267, 1982)。F₁ 出生児では、20 mg/kg/日群で親動物の黄体数及び着床痕数の低値に関連した出生児数の低値並びに母動物の一般状態の悪化及びそれに関連した哺育行動の低下によると考えられる 4 日生存率の軽度な低値が認められた。また、オープンフィールド試験において、10 mg/kg/日以上群の雄で排糞回数の増加及び 20 mg/kg/日の雄で身繕い行動の減少が認められた。以上より、無毒性量は雌雄親動物における一般毒性に対しては 5 mg/kg/日、雄性生殖能に対しては 20 mg/kg/日、雌性生殖能に対しては 10 mg/kg/日、次世代に対しては 5 mg/kg/日と推定されている (4.2.3.5.1.1)。

ラット胚・胎児発生に関する試験では、本薬 6.25、12.5 及び 25 mg/kg/日が投与された。母動物では、

25 mg/kg/日群 1 例に妊娠 7 日より、一般状態悪化等が観察されたため、妊娠 12 日に切迫と殺された。本例の病理学的検査では、広範な胸膜炎が観察され、誤投与が示唆された。また、全投与群で妊娠 17 日以降、体重の低値が認められた。胎児では、25 mg/kg/日群に体重の低値が認められ、12.5 mg/kg/日以上で、頭蓋等の未骨化及び骨化不全が観察されたが、母動物の体重増加抑制等に関連した発育遅延と考えられている。さらに、肋骨隆起も観察されたが、本薬との関連は不明であった。また、12.5 mg/kg/日以上群の胎児肝臓及び出生児血中葉酸量及び 25 mg/kg/日群の出生児肝臓内葉酸量が低値を示した。以上より、無毒性量は母動物における一般毒性に対しては 6.25 mg/kg/日未満、母動物の生殖能に対しては 25 mg/kg/日、胎児・出生児に対しては 6.25 mg/kg/日と推定されている（4.2.3.5.2.1、4.2.3.5.2.2）。

ラット胚・胎児発生（行動機能発達）に関する試験（非 GLP）では、本薬はジヒドロ葉酸還元酵素に対し弱い阻害作用を有しており、妊娠期間中の母動物における葉酸欠乏が出生児の身体的又は行動機能の発達に影響を及ぼす可能性があること、受胎能、胚・胎児発生、出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験のオープンフィールド試験において雄の F₁ 出生児に変化が観察されたことから、妊娠 6～16 日のラットに本薬 5、25 mg/kg/日を投与し、出生児の行動機能発達が検討された。本薬群では、生後 21 日に実施したオープンフィールド試験において滞留時間の延長（5 及び 25 mg/kg/日）又は立ち上がり回数の減少（25 mg/kg/日）が認められ、生後 39～44 日に実施した M 型水迷路試験においてゴール到達時間の遅延（25 mg/kg/日）が認められた。以上より、本試験における無毒性量は 5 mg/kg/日未満と推定されている（参考 4.2.3.5.2.4）。

ウサギ胚・胎児発生に関する試験では、本薬 5、12 及び 30 mg/kg/日が投与された。母動物では、30 mg/kg/日群で投与期間中に体重減少が認められた。胎児では、いずれの投与量群においても生存胎児数等に影響は認められなかった。以上より、無毒性量は母動物における一般毒性に対しては 12 mg/kg/日、母動物の生殖能及び胎児に対してはいずれも 30 mg/kg/日と推定されている（4.2.3.5.2.5、4.2.3.5.2.6）。

ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では、本薬 5、10 及び 20 mg/kg/日が投与された。母動物では、10 mg/kg/日以上群では体重及び摂餌量の低値等が認められた。20 mg/kg/日群では脱水症状が観察され、分娩 14 日まで体重の低値が認められた。20 mg/kg/日群の 1 例は妊娠 24 日に難産により死亡した。また、10 mg/kg/日群の 1 例は全例死産児（15 例）で、分娩 1 日で死亡した。これらの動物の死因は明らかではなかった。さらに 10 及び 20 mg/kg/日群の各 1 例が誤投与により、それぞれ分娩 14 日及び妊娠 19 日に死亡し、別の 20 mg/kg/日群の 1 例は妊娠 24 日に分娩したためにと殺された。一般状態の悪化を示した母動物では、全投与群で全同腹児の死産又は全出生児の死亡（分娩 5 日まで）が観察された（5、10 及び 20 mg/kg/日群でそれぞれ 1、1 及び 10 腹）。10 及び 20 mg/kg/日群の死産児の大部分は母動物により喰殺されており、10 mg/kg/日以上群で 4 日生存率の低値等、20 mg/kg/日群では妊娠期間の延長等も認められた。また、5 mg/kg/日以上群で着床後胚・胎児死亡率が高値を示しており、死産児を有する母動物数は 5 mg/kg/日群で 3/28 例と対照群の 1/26 例よりわずかに増加したが、5 mg/kg/日群の 3 母動物中 1 母動物のみが 12 匹の死産児を有していたのみで、他の 2 母動物は対照群の母動物が有した死産児数と同程度であり、背景データの範囲内であったことから、偶発的な変化と判断されている。以上より、母動物における一般毒性に対する無毒性量は 5 mg/kg/日、生殖能及び出生児に対する無毒性量は 5 mg/kg/日未満と推定されている（4.2.3.5.3.1）。

幼若ラット 8 週間投与では、本薬 5、15 及び 30 mg/kg/日が生後 7 日（投与開始時）の幼若ラットに投与された。試験期間中、死亡例又は切迫と殺動物が対照群を含む各群に認められたが、これらのほとんどは生後 7～44 日に認められた。30 mg/kg/日群では本薬投与に関連すると考えられる死亡動物数が増加し

た。生存例においても 30 mg/kg/日群の雌雄に本薬の中樞神経系への影響に基づくと考えられる痙攣等が、主に生後 17～23 日の間に観察され、同投与群では、自発運動抑制等が生後 13～29 日に散見された。また、15 mg/kg/日以上以上の群の雌に喘ぎ呼吸が認められた。30 mg/kg/日群の雄では生後 19～43 日、雌では生後 19～54 日の間の体重が対照群と比較して低値を示し、30 mg/kg/日群では生後 28～32 日の摂餌量も低値であった。また、雄の全投与群に血中カリウムの低値、30 mg/kg/日群の雌雄に ALT の高値、尿検査では雄の全投与群に尿量の高値傾向、15 及び 30 mg/kg/日群に尿タンパク及び尿中上皮細胞出現例数の増加が認められた。身体発達、運動機能及び学習・記憶検査では、15 mg/kg/日以上以上の群の雄にオープンフィールド試験における総自発運動量及び区画移動数の低値、30 mg/kg/日群の雄に聴覚驚愕反応の高値、30 mg/kg/日群の雌雄では水迷路からのゴール到達時間、雌ではエラー回数の高値が観察された。生殖能検査では、本薬投与と関連する変化は認められなかったが、30 mg/kg/日群の出生児では生後 4～7 日の体重増加量及び出生児生存率の低値が認められた。病理組織学的検査では雄の全投与群に硝子滴の沈着又は尿細管変性を伴った腎臓重量の高値が用量相関的に認められた。以上より、 α_{2u} グロブリン腎症と関連した腎臓の変化が観察されたが、毒性学的意義がないと考えられ、無毒性量は雌雄ともに 5 mg/kg/日と推定されている (4.2.3.5.4.1)。

(6) その他の毒性試験

抗原性試験として、モルモットを用いて、皮内反応、能動的全身性アナフィラキシー (ASA) 反応試験及び同種受身皮膚アナフィラキシー (PCA) 反応試験が実施され、その結果、いずれの試験においても本薬投与群で陽性反応は認められず、抗原性は示さないと考えられている (4.2.3.7.1.1)。皮膚感作性試験では、いずれの観察時間においても紅斑及び浮腫の局所皮膚反応は認められず、皮膚感作性は示さないと考えられている (4.2.3.7.1.2)。

<審査の概略>

機構は、ラット生殖発生毒性試験で認められた出生児数の低値等及び母動物による喰殺について、本薬の中樞への作用による母動物の哺育行動への影響が考えられることから、授乳婦への影響について、申請者に考察を求めた。

申請者は、ラット受胎能、胚・胎児発生、出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験 (以下、I+II+III試験: 4.2.3.5.1.1) では、20 mg/kg/日群で出生児数の低値が、ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (以下、III試験: 4.2.3.5.3.1) では、20 mg/kg/日群で着床後胚・胎児死亡率及び死産児数の高値、出生児数の低値が観察されており、これらの試験では母動物に摂餌量の低値を伴った体重の低値が観察されていることから、一般状態の悪化により胎児への影響が発現したものと考えられたことを説明した。また、出生児の生存性に関しては、I+II+III試験 (4.2.3.5.1.1) 及びIII試験 (4.2.3.5.3.1) で生存率の低値、離乳率の低下、生後 21 日の体重の低値等が観察されており、これらの変化は母動物の哺育行動の低下によるものであるが、同様に母動物の一般状態悪化に関連したものと考えられることを説明した。さらに、III試験 (4.2.3.5.3.1) で大部分の死産児が母動物による喰殺によるものであったことについて、出生児の生後発育には母動物と接触することによる体温維持が重要とされているが (Daston GP, *Target Organ Toxicology Series, Developmental Toxicology. 2nd Edition*, 189-212, 1994)、III試験 (4.2.3.5.3.1) では生後初期に出生児に冷感 (体温低下) が認められており、母動物の哺育能が低下していたと考えられ、出生児が衰弱又は死亡し、母動物が食べたと推察されることを説明した。また、母動物の喰殺行動は摂餌

量の減少により引き起こされることが知られており (Stamper JL et al, *Am J Physiol*, 274: R46-51, 1998)、20 mg/kg/日群で認められた喰殺は、当該時期の母動物の摂餌量減少と関連した可能性が考えられることを説明した。なお、Ⅲ試験 (4.2.3.5.3.1) でⅠ+Ⅱ+Ⅲ試験 (4.2.3.5.1.1) よりも胎児及び出生児に強い影響が観察された理由は、Ⅲ試験 (4.2.3.5.3.1) では投与開始 (妊娠 15 日) から分娩直後までの期間 (投与開始から約 1 週間) が、母動物において本薬の投与による最も強い影響が現れる時期と一致していたためと予想され、体重・摂餌量の低下/一般状態の悪化に伴って、着床後胚・胎児死亡率、死産児数の増加等がより強く観察されたものと考えられることを説明した。以上を踏まえ申請者は、ラット生殖発生毒性試験で認められた出生児等への影響は、本薬の中樞神経系への影響というよりも母動物の一般状態の悪化によるものと考えられること、ヒトにおいてラットで観察されたような変化は報告されていないことから、本薬の中樞への作用により授乳婦の哺育行動に影響を及ぼす可能性は低いと考えることを説明した。

以上、機構は申請者の考察は妥当なものであり、毒性に関しては特段の問題はないと考える。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

製剤間の生物学的同等性試験の評価資料として国内 1 試験 (5.3.1.2.3) 及び海外 2 試験 (5.3.1.2.1、5.3.1.2.2)、食事の影響に関する評価資料として海外 1 試験 (5.3.1.1.2) が提出された。その他、参考資料としてバイオアベイラビリティに関する資料 (参考 5.3.3.1.5)、投与方法の影響に関する試験 (参考 5.3.1.1.1) が提出された。ヒト血漿中未変化体濃度は HPLC-UV 法 (定量下限: 10 又は 100 ng/mL)、ラジオイムノアッセイ法 (定量下限: 30 ng/mL) 又は蛍光イムノアッセイ法 (定量下限: 100 ng/mL)、尿中未変化体濃度は HPLC-UV 法 (定量下限: 0.1、0.2 又は 1 µg/mL)、尿中非抱合体+グルクロン酸抱合体 M1 は HPLC-UV 法 (定量下限: 1 µg/mL)、尿中 M1 濃度は HPLC-UV 法 (定量下限: 0.2 µg/mL)、尿中 M4 濃度は HPLC-UV 法 (定量下限: 10 ng/mL) によりバリデートされた方法で測定された。薬物動態パラメータは、特に記載のない限り平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されている。なお、国内での申請製剤はチュアブル/ディスパーシブル錠 (C/D 錠) 2、5、25 及び 100 mg (2 及び 5 mg 錠と 25 及び 100 mg 錠は異なる処方) であるが、国内臨床試験では白色錠 (25、50 及び 100 mg)、C/D 錠 (5、25 及び 100 mg) 及び散剤 (10%) が使用され、白色錠の含量違いの製剤間及び C/D 錠 2 mg と 5 mg 間の同等性は溶出試験により確認されている。

(1) バイオアベイラビリティ

外国人健康成人男女 8 例を対象に、カプセル剤 75 mg を単回経口投与及び本薬イセチオン酸塩 (塩基としての平均投与量: 67.82 mg) を点滴静脈内投与し、バイオアベイラビリティを交叉比較法にて検討した。AUC から算出したカプセル剤のバイオアベイラビリティは 97.6 % であり、経口投与時の吸収は良好であると考えられている (参考 5.3.3.1.5)。

(2) 食事の影響

外国人健康成人 12 例を対象として、黄色錠 (白色錠を黄色三二酸化鉄で着色した製剤、英国の初期臨床試験で使用) 150 mg (50 及び 100 mg を各 1 錠) の薬物動態に与える食事の影響及び黄色錠とカプセル

剤の生物学的同等性が交叉比較法にて検討された。黄色錠を食後投与したとき、空腹時投与と比較して t_{max} は約 1.4 時間遅延（空腹時：1.98 時間、食後：3.38 時間）したものの、その他のパラメータには大きな差は認められず、空腹時投与に対する食後投与時の C_{max} 及び AUC_{0-168} の平均値の比と 95 %信頼区間はそれぞれ 0.91 [0.82, 1.02] 及び 0.97 [0.85, 1.10] であり、生物学的同等性の許容範囲（0.8～1.25）を満たしたことから、黄色錠投与時の本薬の薬物動態は食事の影響を受けないと考えられている。また、空腹時におけるカプセル剤投与時に対する黄色錠投与時の C_{max} 及び AUC_{0-168} の平均値の比と 95 %信頼区間はそれぞれ 0.96 [0.86, 1.07] 及び 0.91 [0.80, 1.03] であり、生物学的同等性の許容範囲（0.8～1.25）を満たしたことから、カプセル剤と黄色錠は生物学的に同等と判断されている（5.3.1.1.2）。

（3）生物学的同等性

＜日本人における成績＞

日本人健康成人男性 12 例を対象として、C/D 錠 25 mg×1 錠及び 10 %散剤 250 mg を単回経口投与（C/D 錠は咀嚼して投与）し、両製剤間の生物学的同等性が交叉比較法にて検討された。C/D 錠 25 mg×1 錠に対する 10 %散剤 250 mg の C_{max} 及び AUC_{0-120} の平均値の差（%）と 95 %信頼区間はそれぞれ 2.56 [-7.57, 8.53] 及び -6.55 [-11.10, -2.02] であり、事前に規定された生物学的同等性の許容範囲（±20 %）を満たしたことから、両製剤は生物学的に同等であると判断されている。なお、現行の国内ガイドライン（平成 18 年 11 月 24 日付薬食審査発第 1124004 号）の基準で判定しても両製剤の生物学的同等性は確認されている（5.3.1.2.3）。

＜外国人における成績＞

外国人健康成人男性 12 例を対象として、カプセル剤 100 mg×1 カプセル、C/D 錠 25 mg×4 錠又は C/D 錠 100 mg×1 錠を単回経口投与し、各製剤間の生物学的同等性が交叉比較法にて検討された。カプセル剤 100 mg×1 錠に対する C/D 錠 25 mg×4 錠又は C/D 錠 100 mg×1 錠を投与した時の対数変換した C_{max} 及び $AUC_{0-∞}$ の平均値の比とその 90 %信頼区間は、 C_{max} でそれぞれ 0.93 [0.88, 0.99] 及び 0.92 [0.88, 0.98]、 $AUC_{0-∞}$ で 1.007 [0.93, 1.09] 及び 0.960 [0.89, 1.04] であり、いずれも生物学的同等性の許容範囲（0.8～1.25）を満たしたことから、生物学的に同等であると判断されている（5.3.1.2.1）。

外国人健康成人男性 20 例を対象として、白色錠 25 mg×1 錠、C/D 錠 5 mg×5 錠及び C/D 錠 25 mg×1 錠を単回経口投与し、各製剤間の生物学的同等性が交叉比較法にて検討された。白色錠 25 mg×1 錠に対する C/D 錠 5 mg×5 錠又は C/D 錠 25 mg×1 錠を投与した時の対数変換した C_{max} 及び $AUC_{0-∞}$ の平均値の比とその 90 %信頼区間は、 C_{max} でそれぞれ 0.97 [0.89, 1.07] 及び 0.88 [0.80, 0.96]、 $AUC_{0-∞}$ それぞれ 1.02 [0.91, 1.14] 及び 0.92 [0.82, 1.02] であり、いずれも生物学的同等性の許容範囲（0.8～1.25）を満たしたことから、生物学的に同等であると判断されている。また、C/D 錠 25 mg×1 錠を水に懸濁又は咀嚼して投与し、C/D 錠の投与方法の影響が交叉比較法にて検討された。懸濁投与に対する咀嚼投与の対数変換した C_{max} 及び $AUC_{0-∞}$ の平均値の比とその 90 %信頼区間は、それぞれ 0.99 [0.90, 1.09] 及び 1.02 [0.91, 1.14] であり、いずれも生物学的同等性の許容範囲（0.8～1.25）を満たしたことから、C/D 錠は投与方法によりバイオアベイラビリティに差はないと考えられている（5.3.1.2.2）。

また、本邦の臨床試験で用いられていないが、US 錠（白色錠に微量の色素を添加した製剤）（100 mg）と C/D 錠（100 mg）についても、生物学的同等性が検討され、同等であると判断されている。

(4) 投与方法の影響

外国人健康成人男女 12 例を対象として、カプセル剤 100 mg×1 カプセルをそのまま水とともに経口投与、C/D錠 100 mg×1 錠を 3 種類の投与方法（水に懸濁して経口投与、咀嚼して経口投与及びそのまま水とともに経口投与）により投与したときの薬物動態が交叉比較法にて検討された。C/D錠 100 mg を水とともにそのまま服用した時の t_{max} は、水に懸濁及び咀嚼したときと比較して中央値で 1 時間の遅延が認められたものの、いずれの投与方法においても本剤の薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移に明らかな違いは認められなかった。また、カプセル剤 100 mg×1 カプセル投与に対する C/D錠 100 mg×1 錠を各方法により投与したときの対数変換した C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の平均値の比の 90 %信頼区間は、いずれも生物学的同等性の許容範囲 (0.8~1.25) を満たしており、生物学的に同等であると判断されたことから、カプセル剤 100 mg と C/D錠 100 mg は生物学的に同等であり、C/D錠のバイオアベイラビリティは投与方法による影響を受けないものと考えられている (参考 5.3.1.1.1)。

<審査の概略>

(1) 申請製剤における食事の影響について

機構は、本剤の食事の影響は海外の初期臨床試験で使用された黄色錠 25 mg でのみ検討されているが、本試験成績が C/D錠でも同様に成立すると判断した理由について申請者に説明を求めた。

申請者は、食事の影響試験 (5.3.1.1.2) で用いられた黄色錠と C/D錠は、溶出試験においていずれの pH の溶出液においても速やかに溶出し、その溶出挙動は類似していたこと、本剤のバイオアベイラビリティは 97.6 %であり、良好な経口吸収性を示すこと (参考 5.3.3.1.5) から、製剤の処方の違いが本薬の吸収に及ぼす影響は低いものと考えられることを説明した。また申請者は、外国人健康成人における黄色錠とカプセル剤 (5.3.1.1.2)、カプセル剤と C/D錠 (5.3.1.2.1) 及び C/D錠と白色錠 (5.3.1.2.2) の生物学的同等性が成立していること、国内外の健康成人での白色錠 (日本人: 5.3.3.1.1、外国人: 5.3.1.2.2) 及び C/D錠 (日本人: 5.3.1.2.3、外国人: 5.3.1.2.2) 投与時の薬物動態に顕著な差異は認められなかったことから、C/D錠の薬物動態における食事の影響は黄色錠における食事の影響試験より推測できると判断し、黄色錠と同様に食事の影響を受けないものと考えられることを説明した。

機構は、本来食事の影響の検討は申請製剤で行うべきであると考えるが、申請製剤である C/D錠と黄色錠の溶出は類似していること、これまでに検討された各製剤間の生物学的同等性が示されていること、本剤のバイオアベイラビリティが 97.6 %と高いこと等を考慮すると、申請製剤である C/D錠投与後の薬物動態が食事の影響を受ける可能性は低いと考える。

(2) 小児における散剤と申請製剤の同等性について

機構は、小児患者を対象とした第Ⅲ相試験に散剤が用いられているが、散剤と C/D錠の同等性は、健康成人での検討のみであることから、小児においても両製剤の生物学的同等性が成立するか申請者に説明を求めた。

申請者は、発育過程で薬物動態に影響を与える因子として、低胃酸状態、低胃排泄運動、薬物代謝酵素活性の影響、クリアランスの変動が考えられるが、胃排泄運動については生後 6~8 ヶ月で、胃酸状態については 3~7 歳で成人値に達すると考えられる (越前宏俊, *臨床薬理学テキスト*, 89-119, 1996) が、本剤は速やかに溶出され、pH により溶出挙動は影響を受けないことが溶出試験の結果から認められており、小児における低胃酸状態が本薬の吸収過程に影響する可能性は低いと考えられること、本剤の代謝に主と

して関与する UGT1 活性は、生後急速に上昇し約 100 日程度で成人の値に達し、以降プラトーとなると報告されていることから (Onishi S et al, *Biochem J*, 184: 705-707, 1979)、小児での臨床使用において本剤の代謝が影響されることはないと考えを説明した。なお、本剤のクリアランスについては、小児において成人よりも高値を示しており、その原因については不明であるが、小児における C/D 錠を用いた臨床試験 (5.3.5.2.5 及び 5.3.5.2.12: LTG-1-01) と散剤を用いた臨床試験 (5.3.5.1.3: LTG-1-02) における薬物動態は類似していることから、小児においても散剤と C/D 錠の同等性は成立していると考えていることを説明した。

機構は、小児については生物学的同等性が実施されていないが、成人で同等性が認められていること、小児での臨床試験において薬物動態が類似していることを踏まえると、小児における同等性に関し特に大きな問題はないと考え、申請者の説明を了承した。

(ii) 臨床薬理の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、国内で健康成人を対象に実施された第 I 相試験 (5.3.3.1.1)、成人患者を対象とした前期第 II 相試験 (5.3.5.2.1 及び 5.3.5.2.10)、後期第 II 相試験 (5.3.5.1.1)、QOL を検討した試験 (5.3.5.2.2)、小児患者を対象とした第 II 相試験 (5.3.5.2.5 及び 5.3.5.2.12)、第 III 相試験 (5.3.5.1.3) の結果が提出された。また、海外で実施された健康成人での第 I 相試験、他の抗てんかん薬を併用した試験、小児患者を対象とした試験、特別な集団に関する試験、薬物相互作用試験の結果が参考として提出された。その他、ヒト生体試料を用いた試験成績も提出されている。薬物動態パラメータは、特に記載のない限り、平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されている。

なお、併用薬により以下のような群に分けて記載する。

- **Induced group:** 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤のカルバマゼピン (CBZ)、フェノバルビタール (PB)、プリミドン (PRM)、フェニトイン (PHT) のいずれかを必ず含む
- **Balanced group:** バルプロ酸 (VPA) 及び本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤の CBZ、PB、PRM、PHT のいずれかを必ず含む、又は VPA 及び本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤の CBZ、PB、PRM、PHT を含まない
- **Inhibited group:** VPA 単独、又は VPA に本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤の CBZ、PB、PRM、PHT を含まない

(1) ヒト生体試料を用いた試験

^{14}C 標識体 10 $\mu\text{g/mL}$ の *in vitro* (平衡透析法) におけるヒト血漿タンパク結合率は、54.2%であり、他の抗てんかん薬 (PHT: 20 $\mu\text{g/mL}$ 、PB: 30 $\mu\text{g/mL}$ 、VPA: 100 $\mu\text{g/mL}$) の存在下でも 52.4~53.9%であった (4.2.2.3.7)。

4 種の抗てんかん薬 (PHT (^{14}C 標識体) : 8.7 $\mu\text{g/mL}$ 、PB (^{14}C 標識体) : 10.7 $\mu\text{g/mL}$ 、CBZ: 10.3 $\mu\text{g/mL}$ 、VPA: 58.9 $\mu\text{g/mL}$) の *in vitro* (限外ろ過法) におけるヒト血漿タンパク結合率は、本薬 2.5 又は 2.75 $\mu\text{g/mL}$ 存在下で変化しなかったことから、臨床血漿中濃度付近では、本剤と PHT、PB、CBZ 及び VPA との間で血漿タンパクの結合置換が起こる可能性は低いと考えられている (5.3.2.1.1)。

健康成人男性 6 例を対象として、 ^{14}C 標識体 (ゼラチンカプセル剤) 約 240 mg を単回経口投与したと

ころ、放射能の血液/血漿比は 1.16 であり、本薬及びその代謝物の血球移行性は低いことが示唆された (5.3.2.1.2)。

ヒト腎皮質切片に ^3H 標識体 30 nmol/L を添加し、腎皮質切片に対する放射能の結合 (腎皮質切片/溶媒比) を測定したとき、放射能の結合は 3.1~4.5 であり、雄ラット (5.2 以上、「3. 非臨床に関する資料 (ii) 薬物動態試験成績の概要」の項参照) よりも低値を示し、経時的な増加も認められなかったことから、本薬の腎皮質への蓄積は雄ラット特異的であり、ヒトで腎蓄積を起こす可能性は低いと推察されている (5.3.2.3.1)。

ヒト肝ミクロソーム又は 12 種の UGP-グルクロン酸転移酵素 (UGT1A1、1A3、1A4、1A6、1A7、1A8、1A9、1A10、2B4、2B7、2B15、2B17) を発現したヒト肝ミクロソームを用いて、本薬 (0.1 又は 1 mmol/L) の代謝に関与する分子種について検討された。本薬はヒト肝ミクロソームで uridine 5'-diphosphoglucuronic acid 依存的に M1 に代謝された。また、UGT1A4 発現ミクロソームではヒト肝ミクロソームで生成した量と同程度の M1 が、UGT1A3 では UGT1A4 より少量の M1 が生成したことから、本薬の M1 への代謝には主に UGT1A4 が関与することが示唆された (5.3.2.2.1)。

ヒト肝ミクロソームにおいて 8 種の CYP 分子種 (CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、3A4) の特異的基質を用い、本薬 (0.1~100 $\mu\text{mol/L}$) による CYP 分子種の活性阻害について検討した。いずれの代謝酵素に対しても阻害作用の IC_{50} 値は 100 $\mu\text{mol/L}$ (25.6 $\mu\text{g/mL}$ 、日本人健康成人に本剤 50 mg を 1 日 2 回、10 日間反復投与した際の C_{max} : 3.01 $\mu\text{g/mL}$ の 8 倍) 以上であった。また、NADPH 依存的な阻害作用も示さなかった (5.3.2.2.2)。

本薬、M1 及び M4 (12 μmol) をリジン、システイン、アラニン、アルギニン、グルタミン、グルタミン酸、セリン、バリン及びチロシン (60 μmol) に添加し、各アミノ酸との付加体の形成が検討された。本薬はアミノ酸と付加体を形成しなかったが、M1 及び M4 は一部のアミノ酸 (システイン、セリン、チロシン及びバリン) との付加体をわずかに形成したことから、M1 及び M4 の求電子性は本薬よりも増強していると推察されている。一方、本薬、M1 及び M4 の ^{14}C 標識体 2.2 $\mu\text{g/mL}$ をヒト血清アルブミン又はヒト角化細胞に添加し、タンパク質への放射能の結合を測定したところ、本薬、M1 及び M4 は、ヒト血清アルブミン及びヒト角化細胞に対して共有結合性を示さなかった (5.3.2.3.2)。

ヒト肝細胞において、種々の薬物の存在下で ^{14}C 標識体 10 $\mu\text{mol/L}$ を添加し、本薬のグルクロン酸抱合に及ぼす各薬物の影響が検討された。M1 生成量は VPA の存在下で約 40~60 %低下し、アミトリプチリン、ブプロピオン、クロナゼパム、ハロペリドール、ロラゼパムは臨床血漿中濃度と同程度の濃度で M1 生成を低下させたが、いずれも VPA より阻害効果は小さかった (5.3.2.2.3)。

ヒト肝ホモジネートに本薬及びジヒドロ葉酸還元酵素阻害作用を有する種々の薬物を添加し、ジヒドロ葉酸還元酵素に対する結合阻害が検討された。本薬はジヒドロ葉酸還元酵素に対して弱い阻害作用を示し、阻害の強さはメトトレキサート、ピリメタミン、本薬、トリメトプリムの順であり、本薬とトリメトプリムはほぼ同等であった (5.3.2.2.4)。なお、ヒトでの本薬の葉酸代謝に対する阻害作用を検討した結果、投与 1 年目までのヘモグロビン値、平均赤血球容積、血清中及び赤血球中の葉酸濃度に有意な変化は認められず、投与 5 年目まで本薬は血清及び赤血球中の葉酸濃度に有意な変化を及ぼさなかったことが報告されている (Sander JWAS et al, *Epilepsy Research*, 13: 89-92, 1992)。

(2) 健康成人における検討 <日本人における成績>

日本人健康成人男性（各群 6 例）を対象として、白色錠 25、50、100 及び 200 mg を単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、 C_{max} 及び AUC は投与量に伴って増加した。また、投与 72 時間までの未変化体の尿中排泄率は投与量の 6.2～8.1 % であり、未変化体と M1 の総量（未変化体 + M1）は投与量の 46.1～59.5 % と投与量に関わらずほぼ一定であった。

表 日本人健康成人に本剤白色錠を単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ (n=6)

投与量 (mg)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	CL/F (mL/min)
25	0.34 ± 0.03	1.7 ± 0.8	37.9 ± 11.1	15.2 ± 4.9	29.8 ± 9.1
50	0.72 ± 0.05	2.5 ± 1.2	35.0 ± 4.7	33.7 ± 5.9	25.3 ± 4.1
100	1.49 ± 0.26	2.3 ± 1.4	30.5 ± 3.3	59.9 ± 12.1	28.8 ± 5.7
200	3.08 ± 0.34	2.5 ± 1.0	32.4 ± 5.5	136.1 ± 33.2	25.6 ± 5.7

日本人健康成人男性 6 例を対象として、白色錠 50 mg を 1 日 2 回 10 日間反復経口投与したとき、初回投与及び最終投与時の t_{max} はそれぞれ 1.8 及び 1.5 時間とほぼ同じであり、最終投与後の血漿中未変化体濃度推移より算出した $t_{1/2}$ は 31.0 時間であった。血漿中未変化体の C_{max} 及び AUC₀₋₁₂ はそれぞれ 0.76 ± 0.12 及び 3.01 ± 0.48 $\mu\text{g/mL}$ 及び 6.6 ± 0.5 及び 30.1 ± 5.0 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であり、AUC₀₋₁₂ の実測値での累積係数 (4.6) は単回投与時のデータを基に算出した累積係数 (4.7) と近似していた。また、未変化体+M1 の排泄率は、投与 6 日目以降はほぼ一定 (約 77 %) であり、採尿期間を通して未変化体の尿中排泄率は、未変化体+M1 の尿中排泄率の約 10 % であった (5.3.3.1.1)。

<外国人における成績>

外国人健康成人男性を対象として、US 錠 50～400 mg 又はカプセル 150～450 mg を単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、 C_{max} 及び AUC は投与量に伴って増加した。

表 外国人健康成人男性に本剤を単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

試験番号	投与量	n	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	CL/F (mL/min/kg)
US22: 参考 5.3.3.1.2	50 mg	20	0.58 ± 0.11	2.1 ± 1.0	40.7 ± 11.4	29.9 ± 9.8	0.42 ± 0.15
	200 mg (200 mg × 1 錠)	20	2.29 ± 0.39	2.2 ± 1.2	38.4 ± 9.6	110.4 ± 37.5	0.47 ± 0.20
	200 mg (100 mg × 2 錠)	20	2.44 ± 0.54	2.1 ± 1.1	37.9 ± 9.8	109.1 ± 35.7	0.46 ± 0.16
	400 mg	20	4.63 ± 0.72	3.0 ± 1.0	35.2 ± 8.2	211.9 ± 62.9	0.47 ± 0.17
US02: 参考 5.3.3.1.3	150 mg	6	2.45 ± 0.18	2.4 ± 1.6	31.2 ± 6.4	117.3 ± 24.6	0.31 ± 0.09
	300 mg	5	4.62 ± 0.17	3.9 ± 1.6	30.1 ± 5.9	213.7 ± 44.9	0.34 ± 0.12
	450 mg	6	6.48 ± 0.43	3.2 ± 1.8	33.5 ± 8.8	304.7 ± 58.1	0.36 ± 0.10

また、US02 試験 (参考 5.3.3.1.3) では投与 72 時間後までに投与量の約 62 % が M1 及び未変化体として尿中に排泄され、その内訳は約 93 % が M1、約 7 % が未変化体であった。なお、M4 は血漿中には検出されなかったが、尿中にはわずかに (約 0.2 %) 検出された (参考 5.3.3.1.2、参考 5.3.3.1.3)。

外国人健康成人男性 18 例を対象に、白色錠 150 mg を単回経口投与、投与 6 日後より 14 日間反復経口投与したとき、単回投与時及び反復投与の最終投与時の血漿中未変化体の t_{max} 及び分布容積に差は認められなかったが、 $t_{1/2}$ はそれぞれ 35.9 ± 6.4 及び 26.4 ± 3.2 時間、AUC はそれぞれ 95.9 ± 21.8 及び 71.0 ± 16.1 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 、CL/F は 0.36 ± 0.07 及び 0.48 ± 0.09 mL/min/kg であり、単回投与時と比較して反復投与時の CL/F は有意に高く、 $t_{1/2}$ 及び AUC の値は有意に低かった。したがって、本剤 150 mg の反復経口投与により自己代謝酵素の誘導を生じる可能性が示唆された (参考 5.3.3.1.4)。

外国人健康成人男性 6 例を対象に、¹⁴C 標識体 240 mg を単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度

は血漿中放射能よりも低く推移し、その差は血漿中の抱合体によるものと考えられている。また、投与168時間後までに放射能の約94%が尿中、約2%が糞便中より回収され、投与168時間後までの尿中には、未変化体が投与量の9.6%、M1が71.5%排泄され、その他、5~10%がM2及びN5-グルクロン酸抱合体として回収された。なお、M4は投与量の0.14%が尿中から回収されたが、血漿中からは検出されなかった(5.3.3.1.6)。

外国人健康成人男性18例を対象として、VPA 500 mgを1日2回70日間反復経口投与し、US錠50、100又は150 mgを1日1回7日間反復経口投与(VPA投与開始8日目、29日目、50日目から本剤投与開始、各投与期の初日のみ各用量の3倍量を投与)で併用したときの薬物動態が交叉比較法により検討された。本剤50、100及び150 mg投与における未変化体のC_{max}はそれぞれ3.45 ± 0.61、6.78 ± 1.13及び9.44 ± 1.71 µg/mL、AUC_{ss}はそれぞれ66.7 ± 10.9、132.5 ± 22.6及び178.2 ± 37.1 µg-hr/mLであり、投与量の増加に伴って増加した。また、CL/F及びt_{1/2}は用量に関わらずほぼ一定(0.17~0.20 mL/min/kg及び69.6~75.3時間)であったが、健康成人での反復投与時の成績(参考5.3.3.1.2、参考5.3.3.1.3)と比較してCL/Fは1/2以下、t_{1/2}は2倍以上であった。また、血漿中VPA濃度は本剤の初回投与後のウォッシュアウト期間に低下したが、本剤によるグルクロン酸転移酵素の活性化又は誘導の可能性によると考えられている。一方、本剤の2期又は3期の投与後には血漿中VPA濃度の低下は認められず、試験期間を通して、血漿中VPA濃度はその有効濃度域(50~100 µg/mL)を維持していた(参考5.3.3.1.7)。

(3) 患者における検討

<日本人における成績>

既存の抗てんかん薬でコントロール不良の日本人成人難治てんかん患者に白色錠400 mg/日(Induced group)又は200 mg/日(Balanced group)を漸増法(本剤投与1~2週に50 mg/日、3~4週に100 mg/日、5~6週に200 mg/日、7~12週にInduced groupで400 mg/日、Balanced groupで200 mg/日、13-14週にInduced groupのみ400 mg/日を投与)により反復経口投与(1日2回に分割投与)したとき、各投与群での定常状態での血漿中未変化体濃度は、下表のとおりであった。また、併用てんかん薬の本剤投与前後での血中濃度比はいずれの併用薬についても1前後であり、本剤投与による影響は小さいものと考えられている(5.3.5.2.10)。

投与量	50 mg/日	100 mg/日	200 mg/日	300 mg/日	400 mg/日
Induced group	0.60 ± 0.21 (6)	1.09 ± 0.53 (13)	2.02 ± 0.73 (12)	2.88 ± 1.37 (8)	4.28 ± 2.05 (4)
Balanced group	1.47 ± 0.74 (3)	2.36 ± 0.81 (3)	3.89 ± 1.02 (5)	—	—

単位：µg/mL (サンプル数)、—：該当なし

既存の抗てんかん薬でコントロール不良の日本人成人難治てんかん患者に本剤100又は300 mg/日を漸増法(漸増期1として50 mg/日を2~4週間投与(300 mg/日群の場合には漸増期2としてさらに100 mg/日を2~4週間投与)、維持用量期として100又は300 mg/日を8週間投与)により反復経口投与(1日2回に分割投与)したとき、各投与量での定常状態での血漿中未変化体濃度は、50 mg/日(45サンプル)、100 mg/日群(108サンプル)、150 mg/日群⁴⁾(3サンプル)、200 mg/日群⁴⁾(4サンプル)、300 mg/日群(43サンプル)でそれぞれ0.60 ± 0.31、1.11 ± 0.50、1.70 ± 1.67、2.02 ± 0.84、2.86 ± 1.00 µg/mLであった。また、300 mg/日投与群で1日2回均等に投与された19例、1日2回不均等に投与された3例及び1日3回

⁴⁾一部の症例では、任意漸増や医師の勘違い等で、150 mg、200 mgが投与され、血中濃度が測定された。

投与された 6 例の中央値(範囲)はそれぞれ 2.92 µg/mL (0.54~5.84 µg/mL)、2.00 µg/mL (1.54~3.11 µg/mL)、2.64 µg/mL (1.68~3.10 µg/mL) であり、各用法での維持期間の血中濃度に明らかな違いは認められなかった (5.3.5.1.1)。

既存の抗てんかん薬でコントロール不良の日本人成人難治てんかん患者に本剤 200 mg/日 (Balanced group、Inhibited group) 又は 400 mg/日 (Induced group) を下表の漸増法により反復経口投与したとき、各投与量での血漿中未変化体濃度は、下表のとおりであり、投与量に伴って増加した (5.3.5.2.2)。

表 本剤の漸増時の用法・用量

併用抗てんかん薬群	本剤投与開始後				
	1~2 週	3~6 週	7~10 週	11~14 週	15~22 週
Induced group	50 mg/日	100 mg/日	200 mg/日	300 mg/日	400 mg/日
Balanced group	25 mg/日 ¹⁾	50 mg/日	100 mg/日	150 mg/日	200 mg/日
Inhibited group	25 mg/日 ²⁾	25 mg/日	50 mg/日	100 mg/日	200 mg/日

表 血漿中未変化体濃度

投与量	25 mg/日	50 mg/日	100 mg/日	200 mg/日	300 mg/日	400 mg/日
Induced group	—	0.45 ± 0.20 (3)	1.12 ± 0.42 (15)	2.51 ± 1.21 (11)	3.16 ± 1.13 (7)	4.77 ± 1.02 (8)
Balanced group	1.07 ± 0.05 (3)	1.77 ± 0.22 (4)	—	—	—	—
Inhibited group	—	2.39 (1)	3.25 (1)	9.58 (1)	—	—

単位：µg/mL (サンプル数)、—：該当なし

日本人小児患者に本剤(最高投与量: Induced group で 15 mg/kg/日、Balanced group で 5 mg/kg/日、Inhibited group で 5 mg/kg/日) を漸増法 (Induced group: 本剤投与 1~2 週に 2 mg/kg/日、3~4 週に 4 mg/kg/日、5~12 週に 5~15 mg/kg 日、Balanced group: 1~2 週:0.5 mg/kg/日、3~4 週に 1 mg/kg/日、5~12 週に 2~5 mg/kg 日、Inhibited group: 1~2 週に 0.2 mg/kg/日、3~4 週に 0.5 mg/kg/日、5~12 週に 1~5 mg/kg/日) で反復経口投与したとき、各投与量での定常状態での血漿中未変化体濃度は下表のとおりであり、いずれの併用抗てんかん薬の投与グループにおいても投与量の増加に伴う血漿中未変化体濃度の上昇が認められたが、Inhibited group においては、1 日推奨用量上限付近における血漿中濃度が他の併用抗てんかん薬グループに比べて高かった。また、Balanced group について、酵素誘導作用を有する抗てんかん薬と VPA の両剤を併用している症例 (併用群: 15 症例 39 ポイント) 及び両剤をいずれも服薬していない症例 (非併用群: 4 症例 19 ポイント) の 2 群に分けて検討した結果、併用群では本剤の血中濃度に比較的バラツキが大きく、非併用群は症例数が少なかったものの、両症例群で本剤の血中濃度分布に顕著な差は認められなかった。併用抗てんかん薬の血中濃度については、Inhibited group の 1 例において血中 VPA 濃度が本剤投与開始前値の約 0.4 倍にまで低下したが、その他の症例については、顕著な血中濃度の変動は認められなかった (5.3.5.2.5 及び 5.3.5.2.12)。

投与量 (mg/kg/日)	0.2 ≥	0.2 < ≤ 0.5	0.5 < ≤ 1	1 < ≤ 2	2 < ≤ 4	4 < ≤ 5	5 < ≤ 15
Induced group	0.77 ± 0.41 (11)				1.37 ± 0.73 (16)	2.04 ± 0.44 (7)	3.88 ± 1.89 (29)
Balanced group	0.44 ± 0.23 (10)		1.04 ± 0.62 (10)	1.57 ± 0.66 (10)	2.92 ± 1.02 (23)		—
Inhibited group	0.42 ± 0.27 (9)	1.01 ± 0.44 (17)	2.17 ± 0.98 (16)	6.33 ± 3.36 (20)			—

単位：µg/mL (サンプル数)、—：該当なし

日本人小児患者に本剤(最高投与量: Induced group で 15 mg/kg/日、Balanced group で 5 mg/kg/日、Inhibited group で 3 mg/kg/日) を漸増法 (Induced group: 本剤投与 1~2 週に 2 mg/kg/日、3~4 週に 4 mg/kg/日、5~12 週に 5~15 mg/kg/日、Balanced group: 本剤投与 1~2 週に 0.5 mg/kg/日、3~4 週に 1 mg/kg/日、5~12

週に 2~5 mg/kg/日、Inhibited group: 1~2 週に 0.2 mg/kg/日、3~4 週に 0.5 mg/kg/日、5~12 週に 1~3 mg/kg/日 (を投与) で反復経口投与したとき、各投与量での定常状態での血漿中未変化体濃度は下表のとおりであり、いずれの併用抗てんかん薬の投与グループにおいても、投与量の増加に伴う血中未変化体濃度の上昇が認められた。また、Balanced group を、肝酵素誘導作用を有する抗てんかん薬と VPA の両剤を併用している症例 (併用群: 34 症例 109 ポイント) 及び両剤をいずれも服薬していない症例 (非併用群: 4 症例 11 ポイント) の 2 群に分けて検討した結果、3 mg/kg/日以下の投与量範囲では両症例群で本剤の血中濃度分布に顕著な差は認められなかった。併用抗てんかん薬の血中濃度については、Balanced group の 4 例で本剤投与開始後の血中濃度/投与開始前の血中濃度の比が 2.0 以上に上昇したが、いずれもほぼ各併用抗てんかん薬の有効血中濃度域内での変動であった。(5.3.5.1.3)。

投与量 (mg/kg/日)	0.2	0.5	0.9< ≤1.1	1.9< ≤2.1	2.9< ≤3.1	3.9< ≤4.1	4.9< ≤5.1 ^{a)}	5.2< ≤15
Induced group	—	—	—	0.86 ± 0.33 (13)	—	1.57 ± 0.59 (16)	2.60 ± 1.43 (7)	3.51 ± 1.76 (24)
Balanced group	—	0.64 ± 0.31 (28)	1.17 ± 0.51 (25)	2.53 ± 0.85 (34)	3.22 ± 1.30 (11)	—	4.85 ± 1.60 (5)	—
Inhibited group	0.63 ± 0.21 (15)	1.45 ± 0.41 (17)	3.04 ± 0.85 (16)	5.12 ± 2.08 (6)	8.49 ± 1.28 (5)	—	—	—

単位: µg/mL (サンプル数)、—: 該当なし、a): Balanced group では 4.8< ≤5.2

<外国人における成績>

抗てんかん薬 (PHT、DZP、PB、PRM、VPA、CBZ 及びエトスクシミド (ESM)) を単独又は 4 剤までの組み合わせにて併用している外国人男性成人患者 9 例 (全例でグルクロン酸抱合を誘導する抗てんかん薬 (Enzyme Inducing Antiepileptic Drugs: EIAEDs) が併用されており、2 例ではさらに VPA が併用されている) を対象に、第 1 期ではカプセル剤 120 又は 240 mg を交叉比較法にて、第 2 期では第 1 期を終了した患者にカプセル剤 360 又は 480 mg を交叉比較法にて単回経口投与し、薬物動態パラメータについて検討された。EIAEDs のみを併用した患者における CL/F 及び $t_{1/2}$ は本剤の投与量によらずほぼ一定であり、それぞれ約 0.83 mL/min/kg 及び約 17 時間であったが、EIAEDs と VPA を併用した患者における CL/F は約 0.44 mL/min/kg と EIAEDs のみを併用した患者の約 1/2 であり、 $t_{1/2}$ は約 34 時間と EIAEDs のみを併用した患者の約 2 倍であった (参考 5.3.3.2.1)。

EIAEDs を服用している外国人成人患者 8 例を対象に、カプセル剤 50、100 及び 150 mg を漸増法にて 1 日 2 回反復経口投与したとき、各用量 (100、200 及び 300 mg/日) での最終投与後の血漿中未変化体の AUC_{SS} はそれぞれ 8.7 ± 3.5、17.3 ± 6.7 及び 26.2 ± 10.1 µg·hr/mL であり、100~300 mg/日の範囲で線形性が認められた。また、投与最終日の 24 時間尿を分析した結果、投与量の約 58 %がグルクロン酸抱合体として尿中に排泄された。なお、M4 は尿中に投与量の 0.03 %が検出されたが、血漿中には検出されなかった (血漿中の M4 定量下限: 9.5 ng/mL) (参考 5.3.3.2.2)。

EIAEDs を服用している外国人成人患者 11 例を対象に、カプセル剤 50~350 mg を漸増法にて 1 日 2 回反復経口投与したとき、血漿中未変化体濃度は投与量に伴って増加し、併用抗てんかん薬の血漿中濃度推移に明らかな変動は認められなかった。投与量の約 80 %が未変化体又は M1 として尿中に排泄され、大部分が M1 であった。また、M4 は血漿からは検出されず、尿中排泄率は投与量の約 0.06 %であった (参考 5.3.3.2.3)。

他の抗てんかん薬を服用している外国人小児患者 25 例 (0.83~5.3 歳) を対象として、カプセル剤 2 mg/kg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータは下表のとおりであった。なお、薬物動態パラメータは、併用した抗てんかん薬の種類により Induced group、Inhibited group 及び Others (本剤との相互作用が知ら

れていない抗てんかん薬を併用した群) の 3 群に分けて検討された。成人における結果と同様、Induced group では CL/F は高く、グルクロン酸抱合を阻害する VPA の併用時の CL/F は低かった (参考 5.3.3.2.4)。

表 外国人小児患者に本剤を単回投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

併用抗てんかん薬群	Induced group	Inhibited group	Others
例数	10	8	7
C _{max} (µg/mL)	0.80 ± 0.23	1.44 ± 0.53	1.33 ± 0.63
t _{max} (hr)	3.04 ± 1.19	2.86 ± 1.56	5.16 ± 1.47
t _{1/2} (hr)	7.66 ± 1.79	44.92 ± 8.28	19.02 ± 6.06
AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	9.70 ± 1.55	86.20 ± 41.34	37.13 ± 12.90
CL/F (L/hr/kg)	0.217 ± 0.049	0.028 ± 0.011	0.072 ± 0.035

他の抗てんかん薬を服用している外国人小児患者 19 例及び非服用小児患者 1 例 (5~11 歳) を対象として、カプセル剤 2 mg/kg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータは下表のとおりであり、Balanced group (グルクロン酸抱合を誘導する抗てんかん薬と VPA を併用した群) 又は単剤投与群と比較して、Induced group の CL/F は高く、t_{1/2} は短かった。それに対して、VPA の併用時では CL/F は低く、t_{1/2} は長かった。また、単剤投与群は 1 例のみであるが、Balanced group の薬物動態パラメータは、単剤投与群との比較で大きな差異は認められなかった (参考 5.3.3.2.5)。

表 外国人小児患者に本剤を単回投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

併用抗てんかん薬群	Induced group	Inhibited group	Balanced group	単剤投与群
例数	7	4	8	1
C _{max} (µg/mL)	1.40 ± 0.37	1.80 ¹⁾ (2.18, 1.42)	1.55 ± 0.32	1.35
t _{max} (hr)	1.57 ± 0.98	4.50 ¹⁾ (6.00, 3.00)	3.30 ± 2.00	3.00
t _{1/2} (hr)	7.0 ± 2.3	55.4 ± 23.3	19.1 ± 7.4	16.4
AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	16.2 ± 6.9	146.7 ¹⁾ (145.7, 147.6)	44.5 ± 20.4	34.2
CL/F (mL/min/kg)	2.54 ± 1.47	0.31 ± 0.16	0.89 ± 0.49	1.00

1) 4 例中、投与量が低かった 2 例 (投与量: 1.0mg/kg, 1.3mg/kg) を除いた 2 例の平均値 (個別値)

本剤 150~500 mg/日の投与を受けている外国人患者を対象として、本剤の薬物動態に対するゾニサミド (ZNS) の影響が検討された。本剤の用量は変更せず、ZNS を漸増的に 200 mg/日まで 35 日間反復経口投与したとき、血漿中未変化体濃度推移は ZNS の併用/非併用で差は認められなかった (参考 5.3.3.2.6: Levy RH et al, *The Drug Monit*, 27: 193-198, 2005)。

本剤 200~600 mg/日の投与を受けている外国人患者を対象として、本剤の薬物動態に対するトピラマート (TPM) の影響が検討された。本剤の用量は変更せず、TPM を漸増的に最高 400 mg/日又は最高耐用量まで 16 週間反復経口投与したとき、本剤の薬物動態パラメータは TPM の併用により、顕著な差は認められなかった (参考 5.3.3.2.7: Doose DR et al, *Epilepsia*, 44: 917-922, 2003)。

本剤の投与を受けた 12 歳以上の外国人患者を対象として、レトロスペクティブにガバペンチンを併用したときの本剤のクリアランスに対する影響が検討された。その結果、ガバペンチン非併用時の本剤の平均クリアランス (n=34) は 39.9 mL/hr/kg、併用時では 38.9 mL/hr/kg であり、有意差は認められなかった (参考 5.3.3.2.8: Weintraub D et al, *Arch Neurol*, 62: 1432-1436, 2005)。

(4) 内因性要因の検討

1) 肝機能の影響

外国人健康成人 (12 例)、中等度肝硬変患者 (12 例) 及び重度肝硬変患者 (腹水なし 7 例、腹水あり 5 例) を対象に、本剤 100 mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータは下表のとおりであり、中等

度肝硬変患者では、健康成人と比較して C_{max} の低下が認められた。また、重度肝硬変患者では健康成人と比較して C_{max} 及び t_{max} 以外のパラメータに差が認められ、その程度は腹水ありで著しく、 $AUC_{0-\infty}$ 及び $t_{1/2}$ は腹水なしで約 2 倍、腹水ありで約 4 倍、 CL/F は腹水なしで 2/3 及び腹水ありで 1/3 であった。

表 肝硬変患者における本剤の薬物動態パラメータ

	健康被験者 (対象群)	中等度肝硬変患者	重度肝硬変患者	
			腹水なし	腹水あり
n	12	12	7	5
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	1.61 (1.14-2.53)	1.34 (0.99-1.81)	1.48 (1.22-2.26)	1.65 (1.12-1.84)
t_{max} (hr)	1.00 (1.00-8.00)	1.00 (1.00-4.00)	1.00 (1.00-4.00)	2.00 (1.00-9.52)
$t_{1/2}$ (hr)	32.16 (22.27-49.29)	35.99 (30.16-89.08)	59.68 (34.79-145.12)	110.13 (50.11-158.14)
$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	69.07 (38.77-98.09)	70.60 (47.86-215.75)	110.72 (73.53-225.35)	248.86 (73.72-368.62)
AUC_{0-t} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	66.16 (36.84-95.30)	65.71 (45.54-156.63)	98.34 (71.02-181.39)	199.79 (65.77-267.81)
CL/F (mL/min/kg)	0.338 (0.267-0.593)	0.312 (0.165-0.443)	0.237 (0.114-0.356)	0.103 (0.061-0.260)
Vd/F (L/kg)	0.986 (0.840-1.153)	1.069 (0.816-1.399)	1.297 (0.951-1.536)	1.007 (0.839-1.145)

中央値 (範囲)

代謝物 M1 については、中等度肝硬変患者では健康成人と比較して、未変化体と同様に C_{max} の低下が認められたが、その他のパラメータには大きな違いは認められなかった。重度肝硬変患者では、健康成人と比較して AUC 及び C_{max} は明らかに低く、 t_{max} は遅延した。未変化体との AUC_{0-t} の比 (M1 の AUC_{0-t} / 未変化体の AUC_{0-t}) は、健康被験者では約 30 %であったのに対し、重度肝硬変被験者 (腹水なし) で約 10 %、重度肝硬変被験者 (腹水あり) で約 3 %であった。重度肝硬変患者における未変化体及び M1 の薬物動態パラメータの変動は、肝硬変による本剤のグルクロン酸抱合能の低下によるものと考えられている。なお、M4 はいずれの被験者の血漿から検出されていない (定量下限: 2 ng/mL)。また申請者は、本試験の中等度肝硬変患者、重度肝硬変被験者 (腹水なし) 及び重度肝硬変被験者 (腹水あり) はそれぞれ Child-Pugh 分類の A、B 及び C にほぼ相当し、Child-Pugh スコアと本剤の CL/F には相関関係が認められたことから ($r^2=0.371$)、Child-Pugh 分類の B 及び C の肝機能障害患者においては、それぞれ推奨用量の 50 及び 25 %まで減量することが適切であると考えられることを説明した (参考 5.3.3.3.1)。

グルクロン酸転移酵素活性が低下した疾患であるジルベール症候群 (非抱合型高ビリルビン血症) 患者 7 例を対象として、本剤 120 mg を単回経口投与したとき、未変化体の薬物動態パラメータ及び投与 168 時間後までの未変化体及び M1 の尿中排泄量は、健康成人における単回投与時の成績 (参考 5.3.3.1.2、参考 5.3.3.1.3) と比較して、明らかな違いは認められなかった (参考 5.3.3.3.2)。

2) 腎機能の影響

外国人健康成人 (6 例)、透析不要の腎機能低下患者 (透析不要患者、12 例) 及び透析を要する腎機能低下患者 (透析患者、6 例) を対象に、本剤 100 mg を単回経口投与したとき、健康成人と比較して透析不要患者の C_{max} はほぼ同程度であったが、 $t_{1/2}$ は 1.6 倍延長し、 $AUC_{0-\infty}$ は 1.8 倍増加した。また、透析患者 (非透析時) の $t_{1/2}$ は約 2.2 倍であり、4 時間の血液透析により約 20 %の未変化体が体内より除去された。本剤投与 96 時間後までに健康成人では投与量の約 8 %が未変化体、約 68 %が M1 として尿中より回収され、透析不要患者では投与量の約 6 %が未変化体、約 32 %が M1 として尿中より回収された (参考 5.3.3.3.3)。

外国人健康成人（11例）及び腎機能低下者（10例）を対象として、本剤 200 mg を単回経口投与したとき、健康成人と比較して腎機能低下者において腎クリアランス（ CL_R ）が有意に低下したが、 C_{max} 、AUC、 $t_{1/2}$ 及び CL/F 等のパラメータに有意差は認められなかった。一方、血漿中 M1 は腎機能低下者において高濃度で推移し、 C_{max} は約 4 倍、AUC は約 8 倍と有意に高かった。また、腎機能低下者の $t_{1/2}$ は 50 %以上長く、 CL_R は約 90 %低く、この理由として、腎機能低下に伴う血漿中 M1 のクリアランス低下によると考えられている。なお、M4 は腎機能低下者及び正常者のいずれの血漿からも検出されなかった（定量下限: 2 ng/mL）（参考 5.3.3.3.4）。

3) 年齢の影響

外国人健康高齢者 12 例（65～76 歳）を対象に、本剤 150 mg を単回経口投与したときの C_{max} 及び $AUC_{0-∞}$ はそれぞれ $2.35 \pm 0.40 \mu\text{g/mL}$ 及び $93.8 \pm 21.0 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であり、健康成人を対象とした試験結果（参考 5.3.3.1.2、参考 5.3.3.1.3）と類似していた。また、投与 168 時間後までに投与量の約 15 %が未変化体として、約 65 %が未変化体又は M1 として尿中から回収された（参考 5.3.3.3.5）。

(5) 薬物動態学的薬物相互作用

1) 経口避妊薬

外国人健康成人女性 22 例を対象に、本剤 300 mg とエチニルエストラジオール（30 μg ）/レボノルゲストレル（150 μg ）配合剤併用時の薬物動態が検討された。経口避妊薬は 21 日間の投与期（毎日 1 日 1 回）及び 7 日間の休薬期からなる計 28 日間を 1 サイクルとし、計 4 サイクル投与された。本剤は 29 日目（経口避妊薬の 2 サイクル目の初日）より投与を開始し、漸増法にて 300 mg まで増量し、126 日目まで投与された。経口避妊薬の併用時の本剤の C_{max} 及び AUC_{0-24} は単剤投与時と比較して 61 及び 48 %であり、経口避妊薬の併用により本剤の血漿中濃度が低下することが示された。なお、経口避妊薬の最終投与（105 日目）以降の本剤の血清中トラフ濃度は、経口避妊薬の投薬中止後徐々に上昇し、112 日目（経口避妊薬の投与中止より 7 日目）には併用投与時のトラフ濃度（103、104 及び 105 日目の平均値）の約 2 倍に達したが、単剤投与時のレベルには回復していなかった。エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの血漿中濃度は、本剤併用投与時の C_{max} 及び AUC_{0-24} は単剤投与時のエチニルエストラジオールで 102 及び 93 %、レボノルゲストレルで 88 及び 81 %であり、大きな影響は認められなかった。本剤と経口避妊薬併用時の血清中 FSH、LH 濃度は、経口避妊薬単剤投与時のそれぞれ 4.7、3.4 倍であったが、血清中エストラジオール及びプロゲステロン濃度は、経口避妊薬単剤投与時と大きな変動は認められなかった（参考 5.3.3.4.1）。

2) オランザピン

外国人健康成人男性 52 例を対象に、本剤 200 mg 及びオランザピン 15 mg を単独又は併用で反復経口投与し、本剤がオランザピンの薬物動態に及ぼす影響及びオランザピンが本剤の薬物動態に及ぼす影響が検討された。投与方法は、本剤又はプラセボを漸増法にて 35 日間で 200 mg まで増量し、本剤投与 43 日目からオランザピン又はプラセボが投与された。併用投与時の定常状態（56 日目）における本剤の C_{max} 及び AUC_{0-24} は本剤単独投与時のそれぞれ 80 %及び 76 %に低下したが、オランザピンの C_{max} 及び AUC_{0-24} はオランザピン単独投与時と同程度であった（参考 5.3.3.4.2）。

3) リファンピシン又はシメチジン

外国人健康成人男性 10 例を対象に、リファンピシン 600 mg 又はシメチジン 400 mg の前投与が本剤の

薬物動態に及ぼす影響を交叉比較法にて検討された。投与方法は、1～5 日目に前投与としてリファンピシン 600 mg 1 日 1 回、シメチジン 400 mg 1 日 2 回又はプラセボを投与し、6 日目に本剤 25 mg 単独で単回経口投与された。リファンピシンの前投与により本剤のみかけのクリアランスの平均値は 2.60 ± 0.40 L/hr から 5.13 ± 1.05 L/hr と 97 %増加し、 $t_{1/2}$ は 41 %短縮した。また、本剤投与 48 時間後までのグルクロン酸抱合体の尿中排泄量の平均値は 36 %増加した。また、シメチジンの前投与により本剤の薬物動態に変化は認められなかった（参考 5.3.3.4.3）。

4) リチウム

外国人健康成人男性 21 例を対象に、リチウムの薬物動態に本剤が及ぼす影響が交叉比較法にて検討された。投与方法は無水グルコン酸リチウム 2 g を 1 日 2 回、本剤 100 mg を 1 日 1 回 6 日間反復経口投与された。併用時の C_{max} 及び AUC_{0-12} はリチウムの単剤投与時と比較してともに 92 %であり、本剤はリチウムの薬物動態に顕著な影響を与えないものと判断されている（参考 5.3.3.4.4）。

5) リスペリドン

外国人健康成人 14 例を対象に、リスペリドン 2 mg 単回投与時の薬物動態に対する本剤 400 mg/日反復投与の影響が検討された。投与方法は、第 1 期においてリスペリドン 2 mg を単回投与し、第 2 期において本剤を漸増法にて 63 日間で 400 mg まで増量し、64 日目に本剤 400 mg とリスペリドン 2 mg が併用経口投与された。本剤とリスペリドンの併用投与により、リスペリドン単独投与時と比較してリスペリドン及びその代謝物である 9-OH 体はわずかに減少し、リスペリドンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ では平均 5 %減少し、9-OH 体及びリスペリドン総活性成分（9-OH 体及びリスペリドン）の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は約 8～13 %減少した（参考 5.3.3.4.5）。

6) ロピナビル・リトナビル

外国人健康成人を対象に、本剤の薬物動態に対するロピナビル・リトナビルの影響が検討された。投与方法は、試験開始 1 及び 2 日目には本剤 50 mg/日（1 日 1 回）、3 日目より 23 日目の 1 回目の投与までは 200 mg/日（1 日 2 回）、23 日目の 2 回目の投与より 31 日目までは 400 mg/日（1 日 2 回）を投与し、ロピナビル・リトナビルは 11 日目より 31 日目まで、それぞれ 800 mg/日及び 200 mg/日（ともに 1 日 2 回）が投与された。本剤 100 mg 単独投与（10 日目）とロピナビル・リトナビルを併用（20 日目）した場合の本剤の薬物動態パラメータを比較すると、ロピナビル・リトナビルの併用により本剤の AUC_{0-12} 、 C_{max} 及び $t_{1/2}$ は約 50 %低下し、 CL/F は約 50 %増加した。また、ロピナビル・リトナビルの併用下で本剤の用量を 2 倍（400 mg/日）に増加させたとき（31 日目）、本剤の $t_{1/2}$ 、 CL/F は変化しなかったが、 AUC_{0-12} 及び C_{max} は 10 日目（本剤 100 mg 単独投与時）と同程度まで増加した（参考 5.3.3.4.6: van den Lee MJ et al, *Clin Pharmacol Ther*, 80: 159-168, 2006）。

<審査の概略>

(1) 併用抗てんかん薬と本剤の用法・用量について

機構は、本剤の用法・用量について、本剤の代謝酵素に与える影響により、併用薬を Induced group、Balanced group 及び Inhibited group に分けて設定されているが、薬物動態学的観点からその妥当性について申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤は主にグルクロン酸抱合により代謝をうけるが、本剤とグルクロン酸抱合を阻害する VPA を外国人健康成人に併用投与した際の未変化体の CL/F (0.2 mL/min/kg: 参考 5.3.3.1.7) は、外国人健康成人に本剤単独投与した時の CL/F (約 0.3～0.5 mL/min/kg: 参考 5.3.3.1.2 及び参考 5.3.3.1.3) の約 1/2

倍であったこと、グルクロン酸抱合を誘導する EIAEDs のみを併用している外国人患者における本剤の CL/F (約 0.83 mL/min/kg: 参考 5.3.3.2.1、約 1.2 mL/min/kg: 参考 5.3.3.2.2 及び参考 5.3.3.2.3) は健康成人に本剤を単剤投与した際の約 2 倍であったことを説明し、現在の用量設定は妥当と考える旨を説明した。その上で申請者は、成人の漸増用量について、VPA と EIAEDs を併用した患者での CL/F は健康成人での本剤単剤投与時と同程度であったが、VPA の併用により皮膚障害のリスクが上昇する原因が、本剤の血中薬物濃度のみ依存するのか、もしくは他に別の機序があるのか明確になっていないため、低い用量にあわせることが安全性の観点から適切と考え、VPA 併用の場合は EIAEDs 併用の有無に関わらず同一の用量とすることとした旨を説明した。また、VPA 併用時の維持用量については 100~200 mg/日と本剤のグルクロン酸抱合に影響を与えない薬剤と併用した場合と同じ用量と設定しており、VPA 単独での併用時 (EIAEDs を併用しない場合) では高い血中濃度を示す可能性があるが、本剤の維持用量は患者ごとの有効性及び安全性を確認しながら、最適な用量を設定することから安全性は担保されると考えることを説明した。小児についても、成人と同様の考えに基づき漸増用量の設定を行っていること、VPA と EIAEDs を併用した場合の本剤の維持用量は 1~5 mg/kg/日であり、VPA を併用し、EIAEDs を併用しない場合の維持用量 (1~3 mg/kg/日) より高い用量に設定されているが、これは 5~11 歳の小児を対象とした試験 (参考 5.3.3.2.5: UK61 試験) において、VPA のみ併用した群 (Inhibited group) の CL/F の平均値は 0.31 mL/min/kg、 $t_{1/2}$ の平均値は 55.4 時間であったのに対し、VPA と EIAEDs を併用した群 (Balanced group) の CL/F の平均値は 0.89 mL/min/kg、 $t_{1/2}$ の平均値は 19.1 時間であり、CL/F 増加及び $t_{1/2}$ 短縮の程度は VPA と EIAEDs を併用した時の方が小さかったことから、この設定は薬物動態学的観点から適切なものと考え、これを説明した。なお、申請者は、海外における本剤の単剤での臨床試験成績に基づき企業中核安全性情報 (Company Core Safety Information: CCSI) が改訂され、本剤と相互作用を起さない薬剤を併用した場合の用法・用量が新たに設定されたことから、国内でも同様の用法・用量を設定したいと考えることを説明した。

機構は、VPA 単独併用時の維持用量について、薬物動態学的観点からは VPA と EIAEDs を併用時と同用量にすることは、臨床試験において VPA 単独併用時 (Inhibited group) と VPA 及び EIAEDs 併用時 (Balanced group) の同用量群を比較したとき、血中薬物濃度が高値を示していることから、VPA 単独併用時の維持用量としては高い可能性があると考え、VPA 単独併用時の維持用量の妥当性については、臨床試験における有効性及び安全性を踏まえ判断したいと考える (なお、CCSI 改訂に伴う本剤の代謝に影響を与えない薬剤との併用時における用量設定については、「(iii) 臨床的有効性及び安全性の概要」の項参照)。なお、本剤の代謝に与える影響が明らかとなっていない薬剤を併用する場合には、SJS 等の重篤な皮膚障害の発現など安全性に十分な注意が必要であり、併用薬剤により投与量を変更するなど煩雑さが伴うことから、本剤の投与方法に関する情報を、添付文書や他の文書等で適切に可能な限りわかりやすく記載し、医療現場での混乱や過量投与が起らないように配慮する必要があると考える。なお、併用薬による本剤の有効性及び安全性に対する影響については、製造販売後に検討が必要と考える。

(2) 維持用量期の投与回数について

機構は、維持用量の用法を 1 日 1 又は 2 回としているが、国内臨床試験での用法は 1 日 2 回であり、1 日 1 回を含めることの妥当性について申請者に説明を求めた。

申請者は、英国での承認時には臨床試験での VPA 併用時の維持用量における用法・用量に基づき、1991 年に「1 日 2 回」で承認され、国内臨床試験においても、維持用量は 1 日 2 回投与で臨床試験を実施した

が、海外では皮膚障害発現を低減させるため承認用法・用量の見直しが19■年■月に行われ、患者のコンプライアンス向上及びVPA併用患者での血中薬物濃度の半減期（40～50時間<外国人小児患者を対象とした試験>）を考慮して、維持用量投与時の用法が1日1又は2回に改訂されたことを説明した。その上で申請者は、19■年■月より国内第Ⅲ相試験を実施したが、その際においてもVPA併用時の維持用量における用法を1日2回として実施したため、国内では維持用量の用法を1日1回とした臨床試験は実施していないが、①健康成人における血中半減期が外国人と同様（約30時間）であること、②患者での薬物動態学的特性において日本人と外国人患者間に大きな相違がみられていないこと、③海外では1日1回又は2回投与で広く臨床使用されていることから、海外の用法を本邦での維持用量の用法として導入することは可能であると考え、1日1回又は2回の用法で申請したことを説明した。

機構は、海外での用法・用量が変更されているにも関わらず、国内臨床試験での維持用法を1日2回のみで実施したことは適切とは言えず、海外の承認状況を踏まえ、その時点で最適と考えられる用法・用量に関し十分な検討を行なった上で臨床試験を実施すべきであったと考える。その上で機構は、本剤による有害事象と血中薬物濃度の相関性は明確でないこと、日本人における本剤の維持用量を1日1回で投与した際の安全性は担保されていないことを踏まえると、薬物動態の類似性のみで日本人での維持用量の投与方法を1日1又は2回とすることは不適切であり、本剤の用法は1日2回のみとすることが適切であると考え。

（3）本剤の血漿中濃度と有効性及び安全性の関係について

機構は、本剤の血漿中濃度と有効性及び安全性との関連性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、日本人成人患者を対象とした試験（5.3.5.2.1、5.3.5.1.1、5.3.5.2.2）及び日本人小児患者を対象とした試験（5.3.5.2.5、5.3.5.1.3）における本剤の血漿中濃度と全般改善度との関係を検討した結果、各濃度域での最終全般改善度における改善率（改善以上と判定された症例の割合）は下表のとおりであり、成人患者での維持用量における血中濃度はほとんどの症例が1 µg/mL以下～6 µg/mLに分布しており、4 µg/mL超～6 µg/mL以下の症例では改善率は高値を示したが、症例数が少なく、血漿中濃度と最終全般改善度の間には明確な相関性は認められなかったこと、小児患者では1 µg/mL以下の症例では有効性が低かったが、1 µg/mL超の症例では最終全般改善度と血漿中濃度との間には明確な相関性は認められず、血漿中濃度の高い症例で改善率が高くなる傾向は認められなかったことを説明した。また申請者は、傾眠、浮動性めまい、複視等の多く発現している有害事象について、投与初期の増量段階である低濃度で多く認められているが、本剤の血漿中濃度は1 µg/mL以下～8 µg/mLと幅広く、本剤の血漿中濃度との相関は認められず、中毒域を特定することはできなかったことを説明した。

表 成人における血中薬物濃度と最終全般改善度

血中薬物濃度 範囲 (µg/mL)	血中濃度平均値* (µg/mL)	最終全般改善度	
		やや改善以上	改善以上
≤ 1	0.69	42 % (8/19 例)	26 % (5/19 例)
1 < ≤ 2	1.41	60 % (21/35 例)	34 % (12/35 例)
2 < ≤ 3	2.52	67 % (12/18 例)	44 % (8/18 例)
3 < ≤ 4	3.47	61 % (11/18 例)	28 % (5/18 例)
4 < ≤ 5	4.38	86 % (6/7 例)	57 % (4/7 例)
5 < ≤ 6	5.60, 5.84	100 % (2/2 例)	100 % (2/2 例)
6 < ≤ 7	-	-	-
7 < ≤ 8	-	-	-
8 < ≤ 9	-	-	-
9 < ≤ 10	9.58	100 % (1/1 例)	100 % (1/1 例)

* 例数が2例以下の場合、個別の測定値を示した

表 小児における血中薬物濃度と最終全般改善度

血中薬物濃度 範囲 (µg/mL)	血中濃度平均値* (µg/mL)	最終全般改善度	
		やや改善以上	改善以上
≤ 1	0.73	40 % (2/5 例)	0 % (0/5 例)
1 < ≤ 2	1.63	62 % (8/13 例)	54 % (7/13 例)
2 < ≤ 3	2.51	58 % (14/24 例)	50 % (12/24 例)
3 < ≤ 4	3.50	61 % (17/28 例)	50 % (14/28 例)
4 < ≤ 5	4.42	92 % (11/12 例)	58 % (7/12 例)
5 < ≤ 6	5.47	50 % (5/10 例)	40 % (4/10 例)
6 < ≤ 7	6.41	70 % (7/10 例)	30 % (3/10 例)
7 < ≤ 8	7.60	100 % (3/3 例)	67 % (2/3 例)
8 < ≤ 9	8.35	67 % (2/3 例)	33 % (1/3 例)
9 < ≤ 10	9.46	75 % (3/4 例)	25 % (1/4 例)
10 < ≤ 11	-	-	-
11 < ≤ 12	11.38	100 % (1/1 例)	100 % (1/1 例)
12 < ≤ 13	-	-	-
13 < ≤ 14	-	-	-
14 < ≤ 15	14.17	0 % (0/1 例)	0 % (0/1 例)

* 例数が2例以下の場合、個別の測定値を示した

機構は、外国人健康成人を対象とした反復投与試験（参考 5.3.3.1.4）において、本剤の代謝酵素の誘導が示唆されているが、申請用法・用量において酵素誘導が起こる可能性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、日本人健康成人を対象とした反復投与試験（5.3.3.1.1）では、本剤 50 mg を 1 日 2 回 10 日間反復投与しており、酵素誘導が認められていないが、外国人健康成人を対象とした反復投与試験（参考 5.3.3.1.4）で本剤 150 mg を 1 日 2 回 14 日間反復投与したときには酵素誘導が認められており、申請用法・用量において酵素誘導が起こる可能性は否定できないことを説明した。その上で申請者は、長期投与試験においても多くの症例で有効性が維持されていたこと（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項参照）、本剤の維持用量は患者個々の治療効果及び安全性に基づき投与量を調節することから、実際の臨床使用に対して本剤による酵素誘導が及ぼす影響を考慮する必要はないと考えることを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本剤の血漿中濃度モニタリング（TDM）について、本剤投与時に必ず行う必要はないと考えるが、併用薬によっては本剤との間に薬物動態学的相互作用が生じる可能性があり、用量調節時等で必要に応じて本剤の血漿中濃度を測定することは臨床的な判断のための参考になると考えることを説明した。

機構は、本剤の血漿中濃度と有効性及び安全性が相関するという結果が得られておらず、海外添付文書においても本剤投与時の TDM の臨床的意義は確立されていない旨の記載がされていることから、本剤投与時の TDM は必須ではないと考える。しかしながら、長期投与により本剤の代謝酵素の誘導が生じる可能性は否定できないこと、海外臨床試験では、本剤投与により併用抗てんかん薬の血中濃度が変動した症例があること、本剤投与中に併用薬を変更する可能性があることを踏まえると、一部の症例では本剤及び併用薬の血漿中濃度を測定することは有用な場合もあると考える。

（4）特殊集団での用量と有効性、安全性について

機構は、腎機能低下患者での用量について、未変化体の CL_R の低下や $t_{1/2}$ の延長、M1 の暴露量が増大しているが、正常な腎機能患者と同用量とすることの妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、腎機能低下者を対象に当初実施した UK107 試験（参考 5.3.3.3.3）では、腎機能低下者で未変化体の $AUC_{0-\infty}$ の増加及び CL_R の低下、 $t_{1/2}$ の延長傾向が認められたものの、バラツキが大きく評価が困

難であったことを説明した。その上で申請者は、腎機能低下者での本剤の薬物動態を詳細に検討する目的で UK117 試験（参考 5.3.3.3.4）を実施し、その結果、腎機能低下者では未変化体の CL_R が低下していたが、未変化体の C_{max} 、AUC 及び CL/F は健康成人と同程度であったこと、血漿中 M1 濃度は腎機能低下者で高濃度に推移し、M1 の薬物動態パラメータは健康成人と比較して腎機能低下者で有意に高値であったが、M1 には薬理活性は認められないことを踏まえると、腎機能低下者で用量調節の必要性はないと考えることを説明した。さらに申請者は、腎機能低下患者は国内外の臨床試験では除外されていたが、海外での市販後安全性情報（1990 年 11 月 5 日～20■■年■■月■■日）より、合併症として腎障害、腎機能障害、腎不全のある症例は 52 例であったが、比較的多く認められた事象としては、発疹、水疱、紅斑等の皮膚障害、発熱、疲労、頭痛、浮動性めまい、錯乱状態等であり、これらはすでに本剤の企業中核データシート（Company Core Data Sheet: CCDS）に記載のある事象であったこと、52 例のうち転帰が死亡であった症例は 1 例（有害事象: 死亡、汎血球減少症、発熱、骨髓異形成症候群）で認められているが、死因等詳細な情報は不明であり、転帰不明の 12 例を除く 39 例の腎障害患者では、重大な転帰に至った症例は認められなかったことを説明した。なお申請者は、重篤性については、52 例中重篤 23 例、非重篤 29 例であり、特に重篤な有害事象が報告された症例数が多いといった傾向は認められなかったことを併せて説明した。

機構は、肝機能低下患者を対象とした薬物動態試験成績から設定された用量の妥当性について、海外の市販後安全性情報等を踏まえて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、肝機能低下患者についても国内外の臨床試験では除外されていること、海外での市販後安全性情報より、肝障害、肝機能障害、肝不全のある症例は 19 例であり、比較的多く認められた事象としては、発疹、薬疹及び運動失調等であり、すでに本剤の CCDS に記載のある事象であったこと、19 例のうち、転帰が死亡であった症例は 5 例であったが、うち 2 例は原疾患の肝障害が進行し死亡に至った症例であったこと、そのうち 1 例は前治療薬である VPA から黄疸及び肝不全を理由に本剤に切り替えられた症例で、本剤の投与は 5 日間であり、肝壊死及び多臓器不全により死亡しており、本剤との関連は否定されていることを説明した。死亡例のうち残りの 3 例については、中毒性表皮壊死融解症及び SJS の症例だったが、これらの事象については本剤の CCDS に致死的となる旨を記載しており、残る 14 例のうち、転帰不明の 3 例を除いた 11 例の肝障害のある患者においては、重大な転帰に至った症例は認められなかったこと、重篤性については、19 例中重篤 15 例、非重篤 4 例だったが、重篤として報告された多くは、肝臓に関する有害事象、薬疹及び運動失調等であり、本剤の CCDS に記載のある事象であったことを説明した。

機構は、腎機能低下患者における有効性及び安全性については、腎機能の程度と血中薬物濃度の関係が明確でないが、UK117 試験（参考 5.3.3.3.4）の結果で未変化体の薬物動態パラメータで健康成人と大きな差異が認められていないことなどを踏まえると、現時点では腎機能低下患者における用量を変更する必要はないと考える。また、肝機能低下患者においては、肝機能の程度により投与量を変更することとしており、現時点では特に大きな問題はないと考えるが、これらの患者における有効性及び安全性については、製造販売後において検討が必要と考える。

（iii）有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性に関する評価資料として、成人難治てんかん患者を対象とした国内 6 試験（5.3.5.2.1 及び 5.3.5.2.10: LTG-2-01、5.3.5.1.1: LTG-2-02、5.3.5.1.2: LTG-2-03、5.3.5.2.2: LTG-2-04、5.3.5.2.3 及び 5.3.5.2.11:

LTG-2-05 及び 5.3.5.2.4: LTG-2-04L)、小児難治てんかん患者を対象とした国内 3 試験 (5.3.5.2.5 及び 5.3.5.2.12: LTG-1-01、5.3.5.1.3: LTG-1-02 及び 5.3.5.2.6 及び 5.3.5.2.13: LTG-1-03)、成人及び小児てんかん患者を対象とした国内 1 試験 (5.3.5.2.9 及び 5.3.5.2.14: LAM107844)、海外において行われた部分発作を有する成人難治てんかん患者を対象とした 3 つの比較試験 (5.3.5.1.4: P42-05、5.3.5.1.5: P42-06 及び 5.3.5.1.6: H34-035-C86)、部分発作を有する小児難治てんかん患者を対象とした比較試験 (5.3.5.1.8: 105-040)、Lennox-Gastaut 症候群患者を対象とした比較試験 (5.3.5.1.9: 105-123 試験) 並びに強直間代発作を有する成人及び小児てんかん患者を対象とした比較試験 (5.3.5.1.10: LAM40097 試験) 等が提出された。

なお、併用薬により以下のような群に分けて記載する。

- **Induced group:** 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤のカルバマゼピン (CBZ)、フェノバルビタール (PB)、プリミドン (PRM)、フェニトイン (PHT) のいずれかを必ず含む
- **Balanced group:** バルプロ酸 (VPA) 及び本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤の CBZ、PB、PRM、PHT のいずれかを必ず含む、又は VPA 及び本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤の CBZ、PB、PRM、PHT を含まない
- **Inhibited group:** VPA 単独、又は VPA を含むが本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤の CBZ、PB、PRM、PHT を含まない

(1) 国内における臨床試験成績

1) 第 I 相試験

① 本剤 (25、50 及び 100 mg 錠) 空腹時単回経口投与及び反復投与時における安全性及び体内動態の検討 (5.3.3.1.1 <19■■年■■月～19■■年■■月>)

日本人健康成人男性 (目標症例数、単回投与: 各ステップ 8 例 (本剤群 6 例、プラセボ群 2 例)、反復投与: 8 例 (本剤群 6 例、プラセボ群 2 例)) を対象に、本剤 (25、50 又は 100 mg 錠) 単回経口投与時及び反復経口投与時の安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照単盲検試験が実施された (薬物動態は、「(ii) 臨床薬理の概要」の項参照)。

用法・用量は、単回投与 (ステップ I～IV) で、ステップ I は本剤 25 mg 又はプラセボ、ステップ II は本剤 50 mg 又はプラセボ、ステップ III は本剤 100 mg 又はプラセボ、ステップ IV は本剤 200 mg (100 mg 錠×2) 又はプラセボを空腹時に単回経口投与することと設定され、各ステップにおいて 2 週間以上の間隔を空けて順次増量投与することと設定された。反復投与 (ステップ V) は、本剤 (50 mg 錠) 又はプラセボ 1 錠を 1 日 2 回で 10 日間反復経口投与すると設定された。

総投与症例数は、単回投与 11 例 (ステップ I～IV) 及び反復投与 8 例 (ステップ V) であり、全 19 例が安全性解析対象とされた。

自覚症状 (医師観察表より集計) は、本剤投与群 75 % (18/24 例)、プラセボ投与群 87.5 % (7/8 例) に認められ、本剤又はプラセボ投与後に発現した主な事象は、単回投与では眠気 (本剤群: ステップ I 2 例、ステップ II 1 例、ステップ III 4 例、ステップ IV 4 例及びプラセボ群 3 例)、鼻閉 (本剤群: ステップ II 1 例、ステップ III 1 例、ステップ IV 2 例及びプラセボ群 1 例)、頭痛・頭重 (本剤群: ステップ I 3 例、ステップ IV 1 例及びプラセボ群 1 例)、ぼんやり (本剤群: ステップ IV 3 例及びプラセボ群 0 例) 等であり、反復投与では鼻閉 (本剤群 4 例及びプラセボ群 0 例)、鼻汁、鼻水 (本剤群 4 例及びプラセボ群 0 例)、頭重・頭痛 (本

剤群2例及びプラセボ群1例)、発疹(本剤群2例及びプラセボ群1例)、そう痒感(本剤群2例及びプラセボ群0例)、多夢(本剤群2例及びプラセボ群0例)等であった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。なお、本試験で因果関係は判定されなかった。

臨床検査値異常は、単回投与で本剤群及びプラセボ群で施設内基準値から逸脱した項目が認められたが、一過性又は軽微で生理的な変動範囲内と考えられている。反復投与では本剤群で発疹が認められた2例において、同時期に尿中 β_2 -MG値の上昇が2例、EOS値の上昇が1例で認められたが、これらの変動は薬物アレルギーに起因する二次的高値と考えられている。

バイタルサイン、理学検査(心電図、脳波)、生理学的検査、心理学的検査及び内分泌学的検査では本剤に起因する異常は認められなかった。

以上より申請者は、本剤200 mgまでの忍容性が確認されたが、発疹については重要視すべきであり、患者の安全性に配慮し本剤の慎重な投与が必要であると考えを説明した。

② 本剤10%散と本剤25 mg錠の生物学的同等性試験(5.3.1.2.3: CPC94-15<19■■年■■月~19■■年■■月>)

日本人健康成人男性(目標症例数12例)を対象に、本剤10%散と本剤25 mg錠の生物学的同等性を検討するため、2剤2期の無作為化交叉比較試験が実施された(薬物動態は、「(i)生物薬剤学及び関連する分析法の概要」の項参照)。

用法・用量は、本剤10%散250 mgと本剤25 mg錠を空腹時に単回経口投与、休薬期間は3週間以上と設定された。

総投与症例12例が安全性解析対象とされた。10%散投与群で投与1時間後の採血直後に、採血操作のストレスにより引き起こされた迷走神経過敏状態と考えられる意識消失、全身性痙攣による投与中止例1例が認められた。

有害事象(臨床検査値異常を含む)は、本剤10%散で25%(3/12例)、本剤25 mg錠で17%(2/12例)に認められた。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。因果関係が否定できなかった有害事象は本剤10%散で17%(2/12例)、本剤17 mg錠で25%(2/12例)に認められ、主な事象は頭痛2例(本剤10%散1例、本剤25 mg錠1例)、悪心2例(本剤10%散1例、本剤25 mg錠1例)等であった。

以上より申請者は、本剤10%散と本剤25 mg錠は生物学的に同等であり、安全性に問題はないと考える旨を説明した。

2) 第II相試験

① 成人対象前期第II相試験(5.3.5.2.1及び5.3.5.2.10: LTG-2-01<19■■年■■月~19■■年■■月>)

既存の抗てんかん薬で発作の抑制が不十分で、本剤のグルクロン酸抱合を誘導する抗てんかん薬(CBZ、PB、PRM、PHT)を必ず含む3剤以内の抗てんかん薬を併用している成人部分てんかん及び全般てんかん患者(目標症例数30例)を対象に、本剤(25、50及び100 mg錠)の有効性、安全性及び他の抗てんかん薬との相互作用を検討するため、多施設共同非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、治験開始前に投与されていた他の抗てんかん薬の用法・用量を投与開始前4週間変更せずに投与した後に、本剤50 mg/日(1日2回、朝・夕)より併用投与を開始し、2週間ごと(入院中は1週間ごとでも可)に100 mg/日、200 mg/日及び400 mg/日(Balanced groupでは200 mg/日まで、Induced groupでは400 mg/日まで)へ増量することとし、用量調整期は6週間(Induced group)又は4週間(Balanced group)と設定された。維持用量期間は8週間、最高投与量を本剤400 mg/日(Induced group)又は200 mg/日(Balanced

group) と設定された。なお、試験期間中の併用抗てんかん薬の用法・用量の変更は不可と設定された。なお、本試験は長期投与期（継続投与期）が設定されているが、そのデータはLTG-2-05試験（5.3.5.2.3及び5.3.5.2.11）で記載した。

総投与症例41例のうち、GCP違反1例を除く40例が安全性解析対象であり、症例検討会により有効性評価が採用と判断された23例が有効性解析対象であった。有効性解析対象のうち、てんかん分類については局在関連性てんかん及び症候群22例、全般てんかん及び症候群1例であった。

主要評価項目である最終全般改善度の改善率（「著明改善」又は「改善」と判定された症例の割合）は、48 %（11/23例）であった。副次評価項目である発作頻度改善度の改善率（「消失」、「著明改善（発作が75 %以上100 %未満消失）」及び「改善（発作が50 %以上75 %未満消失）」）は43 %（10/23例）であった。なお、「悪化（発作頻度が25 %以上増加）」は13 %（3/23例）であった。

有害事象は73 %（29/40例、Induced group 21/26例、Balanced group⁵⁾ 7/13例）に認められ、死亡例が本剤投与中止後に1例（胆嚢がん）認められたが因果関係は否定されている。なお、本治験においては、有害事象についての重篤性は評価されていない。有害事象（臨床検査値異常を含む）による中止は10例（発疹4例、胆嚢がん1例、傾眠・歯肉出血・歯肉障害1例、頭痛・傾眠1例、浮動性めまい・頭痛・嘔吐・悪心1例、傾眠・浮動性めまい1例、白血球数減少1例）であり、このうち胆嚢がん及び発疹1例以外については因果関係が否定されていない。因果関係が否定できない有害事象は53 %（21/40例、Induced group 17/26例、Balanced group⁵⁾ 4/13例）に認められ、主な事象は、傾眠14例（Induced group 13例、Balanced group 1例）、浮動性めまい7例（Induced group 7例、Balanced group 0例）、複視5例（Induced group 5例、Balanced group 0例）、発疹4例（Induced group 1例、Balanced group 3例）、頭痛2例（Induced group 1例、Balanced group 1例）、悪心2例（Induced group 2例、Balanced group 0例）及び不眠症2例（Induced group 2例、Balanced group 0例）等であった。なお、発疹について、発現時の用量は50 mgで2例、100 mgで1例、400 mgで2例（うち1例は併用薬で因果関係が疑われた症例）であった。

臨床検査値異常変動は79 %（31/39例）に認められ、因果関係を否定できない臨床検査値異常は31 %（12/39例）であった。主な事象は、白血球数減少15 %（6/39例）、 γ -GTP増加13 %（5/39例）、血中リン減少10 %（3/29例）、好塩基球増加6 %（2/36例）、リンパ球増加5 %（2/37例）、総ビリルビン減少5 %（2/39例）及びクレアチニン減少5 %（2/38例）等であった。

バイタルサイン及び体重に臨床問題となる異常変動は認められず、心電図検査で維持用量期に測定した1例でQTc延長が認められ、因果関係は「不明」と判断されている。

以上より申請者は、既存の抗てんかん薬で効果不十分の成人てんかん患者において、有効性が示唆されたこと、また安全性については、本剤の増量に伴い、有害事象発現率が増加する傾向が認められたが、慎重に漸増投与することでInduced groupでは400 mgまで、Balanced groupでは200 mgまで増量可能であることが明らかとなったことを説明した。

② 成人対象後期第Ⅱ相試験（5.3.5.1.1: LTG-2-02<19■■年■月～19■■年■月>）

既存の抗てんかん薬で発作の抑制が不十分で、本剤のグルクロン酸抱合を誘導する抗てんかん薬（CBZ、PB、PRM、PHT）を必ず含みVPAは含まない3剤以内の抗てんかん薬を併用している成人部分てんかん及び全般てんかん患者（Induced group）（目標症例数120例：各群60例）を対象に、本剤（25、50又は100 mg

⁵⁾ 併用抗てんかん薬グループのうち変更した1例は除外

錠) 100又は300 mg/日を他の抗てんかん薬と併用した時の有効性、安全性及び至適用量を検討するため、多施設共同非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、治験開始前の抗てんかん薬の用法・用量を変更せずに8週間投与後(スクリーニング期)、本剤を併用投与することと設定された。漸増期及び維持用量期の用法・用量は、100 mg群では、50 mg/日(1日2回、朝・夕)を2~4週間投与し(漸増期)、その後100 mg/日を8週間継続経口投与(維持用量期)、300 mg群は、50 mg/日を2~4週間、100 mg/日を2~4週間投与し(漸増期)、その後300 mg/日を8週間継続経口投与(維持用量期)すると設定された。併用抗てんかん薬の用法・用量の変更は不可と設定された。なお、本試験は長期投与期(8~12週間のFlexible dose期及びその後投与開始後1年までの長期投与期)が設定されているが、そのデータはLTG-2-05試験(5.3.5.2.3及び5.3.5.2.11)で記載した。

総組み入れ症例数132症例⁶⁾(100 mg群66例、300 mg群66例)のうち、100 mg群のGCP違反例1例を除く131例(100 mg群65例、300 mg群66例)がFAS(Full Analysis Set)解析対象及び安全性解析対象であり、有効性の解析対象(EES: Efficacy Evaluable Set)は、治験実施計画書違反例を除いた87例(100 mg群50例、300 mg群37例)であった。なお、EES解析対象のうち、てんかん分類については、局在関連性てんかん及び症候群83例(100 mg群47例、300 mg群36例)、全般てんかん及び症候群3例(100 mg群2例、300 mg群1例)、焦点性か全般性か決定できないてんかん及び症候群1例(100 mg群)であった。

有効性の主要評価項目である最終全般改善度の判定分布では、100 mg群に比べ300 mg群で有意な改善が認められた($p=0.0184$ 、Wilcoxon二標本検定)。改善率(「著明改善」又は「改善」と判定された症例の割合)は、100 mg群24%(12/50例)、300 mg群43%(16/37例)であり、300 mg群で高い傾向が認められたが、有意差は認められなかった($p=0.0672$ 、Fisherの直接確率法)。なお、FASにおける最終全般改善度の分布では有意差は認められなかった($p=0.0637$ 、Wilcoxon二標本検定)。

副次評価項目である発作頻度減少率(中央値)は部分発作全体として100 mg群3.8%、300 mg群29.8%であり統計学的に有意差が認められた($p=0.0182$ 、Wilcoxon二標本検定)。

有害事象は100 mg群49%(32/65例)、300 mg群65%(43/66例)に認められた。死亡例は認められなかったが、その他重篤な有害事象は5例(100 mg群4例(関節脱臼、てんかん、社会逃避行動、網膜剥離各1例)、300 mg群1例(骨折1例))に認められ、社会逃避行動については因果関係が否定されていない。有害事象による投与中止例は100 mg群8例(便失禁、てんかん、社会逃避行動、網膜剥離、傾眠・浮動性めまい、構音障害・浮動性めまい、頭痛・浮動性めまい、易刺激性・間欠性爆発性障害・不機嫌各1例)、300 mg群12例(発疹3例、失禁、浮動性めまい・複視、傾眠・発疹、胸部不快感、鎮静・浮動性めまい、悪心・浮動性めまい・嘔吐、浮動性めまい、傾眠、不眠症各1例)であった。因果関係が否定できない有害事象は100 mg群25%(16/65例)、300 mg群58%(38/66例)に認められ、主な事象は、傾眠(100 mg群7例、300 mg群13例)、浮動性めまい(100 mg群4例、300 mg群12例)、発疹(100 mg群3例、300 mg群7例)、複視(300 mg群5例)及び悪心(300 mg群3例)であった。

臨床検査値異常変動は、100 mg群32%(18/57例)、300 mg群28%(17/61例)に認められ、因果関係が否定できなかった臨床検査値異常変動は100 mg群18%(10/57例)、300 mg群18%(11/61例)であった。主な事象は、白血球数減少(100 mg群3/50例、300 mg群3/57例)、単球増加(100 mg群2/41例、300 mg群2/51例)、リンパ球減少(100 mg群2/41例、300 mg群1/51例)、 γ -GTP上昇(100 mg群1/57例、300 mg群3/61

⁶⁾ 症例番号1501は100 mgに割り付けられたが300 mg群として投与され、症例番号2703及び3204は300 mg群に割り付けられたが100 mg群として投与されたため、投与症例(投与群)は、100 mg群67例、300 mg群65例と症例数が異なっている。

例)であった。臨床上問題となる血圧上昇が100 mg群で1例に認められ、因果関係は否定されていない。

以上より申請者は、本剤300 mgは100 mgと比較して有効性が高いことが示唆され、Induced groupでは本剤300 mgは忍容性においても特に問題はないと考えられる旨を説明した。

③ 小児対象第Ⅱ相試験 (5.3.5.2.5及び5.3.5.2.12: LTG-1-01<19■年■月～19■年■月>)

既存の抗てんかん薬で発作の抑制が不十分で、併用抗てんかん薬が3剤以内(2剤以内が望ましいが3剤以内も含む)の小児部分てんかん及び全般てんかん患者(目標症例数80例)を対象に、本剤(5、25又は100 mg錠)を他の抗てんかん薬と併用した時の有効性及び安全性を検討するため、多施設共同非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、治験開始前の抗てんかん薬の用法・用量を変更せずに8週間(スクリーニング期)投与後、Induced group、Balanced group及びInhibited groupでそれぞれ投与開始1～2週間は2、0.5及び0.2 mg/kg/日より開始し、投与開始3～4週間はそれぞれ4、1及び0.5 mg/kg/日に増量し、投与開始5～12週間にそれぞれ5～15、2～5及び1～5 mg/kg/日を、いずれも1日2回(朝・夕)併用投与することと設定された(Inhibited groupのみ投与開始1～2週間で1日1回(朝)投与も可としている)。併用抗てんかん薬の用法・用量の変更は不可と設定された。なお、本試験では長期投与期が設定されているが、そのデータはLTG-1-03試験(5.3.5.2.6及び5.3.5.2.13)で記載した。

総投与症例74例が安全性解析対象であり、投与期間が56日未満5例、治験開始前3ヶ月以内に他の治験薬が投与されていた2例及び治験実施計画書違反10例の計17例を除く57例が有効性解析対象であった。有効性解析対象のうち、てんかん分類については、局在関連性てんかん及び症候群が22例、全般てんかん及び症候群が29例、焦点性か全般性かを決定できないてんかん及び症候群が6例であり、併用てんかん薬グループについては、Induced groupは22例、Balanced groupは18例、Inhibited groupが17例であった。

有効性の主要評価項目である最終全般改善度の改善率(「著明改善」又は「改善」と判定された症例の割合)は、46%(26/57例)であった。副次評価項目である発作頻度減少率(中央値)は部分発作全体として45.6%、強直発作は17.3%であった。

有害事象は69%(51/74例、Induced group 23/30例、Balanced group 13/23例、Inhibited group 15/21例)に認められた。死亡例は認められなかったが、その他重篤な有害事象は4例(SJS、てんかん・急性中耳炎・急性扁桃炎・ヘルパンギーナ、てんかん・てんかん重積状態、複雑部分発作各1例)が認められ、SJS及び及び複雑部分発作の2例については因果関係が「疑われる」と判定されている。有害事象による投与中止例は7例(発疹2例、SJS、傾眠・不機嫌、てんかん、複雑部分発作、傾眠各1例)に認められた。

因果関係が否定できない有害事象は、36%(27/74例、Induced group 12/30例、Balanced group 6/23例、Inhibited group 9/21例)に認められ、主な事象は、傾眠14例(Induced group 7例、Balanced group 3例、Inhibited group 4例)、発疹5例(Induced group 2例、Balanced group 1例、Inhibited group 2例)、浮動性めまい4例(Induced group 3例、Balanced group 1例、Inhibited group 0例)等であった。

臨床検査値異常変動は39%(28/71例)で認められ、そのうち因果関係を否定できない臨床検査値異常変動は31%(22/71例)であった。主な事象は血清葉酸増加、AST増加、LDH増加各3例であった。

バイタルサイン及び体重に臨床上問題となる異常変動は認められなかった。

以上より申請者は、既存の抗てんかん薬ではコントロール不良の小児難治てんかん患者に対し、海外と同様の用法・用量で本剤は有効であり、安全性にも大きな問題は認められなかったが、Inhibited groupで、1日推奨用量上限付近における血漿中濃度が他の併用抗てんかん薬グループと比べて、高くなりすぎたこ

と（「(ii) 臨床薬理の概要」の項参照）から、次相試験（第Ⅲ相比較試験: LTG-1-02）では推奨用量上限を 3 mg/kg とし、他の併用抗てんかん薬グループの血漿中濃度と同程度になるように設定することが適切であると考えられたことを説明した。

3) 第Ⅲ相試験

① 成人対象第Ⅲ相試験（5.3.5.1.2: LTG-2-03<19■■年■月～19■■年■月>）

既存の抗てんかん薬で発作の抑制が不十分で、3剤以内の抗てんかん薬（VPA併用時には本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤（CBZ、PB、PRM、PHT）を必ず含む）を併用している成人部分てんかん及び全般てんかん患者（目標症例数160例: 各群80例）を対象に、本剤（25又は100 mg錠）を他の抗てんかん薬と併用した時の有効性、安全性を検討するため、多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、試験開始前の抗てんかん薬の用法・用量を変更せずに8週間投与後（スクリーニング期）、Induced groupでは投与開始1～2週間は本剤50 mg/日（1日2回、朝・夕）より投与を開始し、投与開始3～4週間は100 mg/日（漸増期）、投与開始5～8週間は200 mg/日（用量調節期）をそれぞれ併用投与し、発作の消失が得られず増量を妨げる副作用がない場合は、投与開始9～16週間は最高用量300 mg/日（100～300 mg/日の範囲）まで併用投与することと設定された。また、Balanced groupでは投与開始1～2週間は本剤25 mg/日より投与を開始し、投与開始3～4週間は50 mg/日（漸増期）、投与開始5～8週間は100 mg/日（用量調節期）をそれぞれ投与し、投与開始9～16週間は最高用量150 mg/日（50～150 mg/日の範囲）まで併用投与することと設定された。併用抗てんかん薬の用法・用量の変更は不可と設定された。なお、本試験は長期投与期が設定されているが、そのデータはLTG-2-05試験（5.3.5.2.3及び5.3.5.2.11）で記載した。

総投与症例177例（本剤群88例、プラセボ群89例）のうち、GCP違反例1例（本剤群）を除く176例（本剤群87例、プラセボ群89例）が安全性及び有効性解析対象（FAS）であった。FASのうち、てんかん分類については、局在関連性てんかん及び症候群126例（本剤群63例、プラセボ群63例）、全般てんかん及び症候群43例（本剤群19例、プラセボ群24例）、焦点性か全般性かを決定できないてんかん及び症候群7例（本剤群5例、プラセボ群2例）であり、併用抗てんかん薬グループについては、Induced group 75例（本剤群34例、プラセボ群41例）、Balanced group 99例（本剤群53例、プラセボ群46例）、Inhibited group 2例（本剤群0例、プラセボ群2例）であった。

有効性の主要評価項目である最終全般改善度の判定分布では、プラセボ群に比べ本剤群で有意な改善が認められた（ $p=0.0119$ 、Wilcoxon二標本検定）。最終全般改善度の改善率（「著明改善」又は「改善」と判定された症例の割合）では、本剤群34%（30/87例）、プラセボ群24%（21/89例）であり、有意差は認められなかった（ $p=0.1353$ 、Fisherの直接確率法）。

有害事象は本剤群 61%（53/87例、Induced group 18/34例、Balanced group 35/53例）、プラセボ群 43%（38/89例）に認められた。死亡例はプラセボ群において1例（溺水）が認められたが、因果関係は否定されている。その他の重篤な有害事象は本剤群 6例（SJS、口内炎・全身性皮疹、口内炎・発疹・発熱、骨折、膿胸、無腐性骨壊死各1例）、プラセボ群では4例（喘息、尿管結石、てんかん、舞踏病、各1例）に認められ、本剤群で認められたSJS、口内炎・全身性皮疹、口内炎・発疹・発熱については因果関係が否定されていない。有害事象による投与中止例が本剤群 12例（SJS、霧視、感覚減退・浮動性めまい、傾眠・倦怠感、浮動性めまい、ほてり・振戦・浮動性めまい、悪心・頭痛・浮動性めまい・霧視、易興奮性、易刺激性、口内炎・全身性皮疹、傾眠・浮動性めまい・複視、口内炎・発疹・発熱各1例）及びプラ

セボ群 7 例（精神症状、てんかん、運動緩慢・食欲不振、舞蹈病、溺水、浮動性めまい、アフタ性口内炎・結膜充血各 1 例）に認められた。因果関係が否定できない有害事象は本剤群 37 %（32/87 例、Induced group 13/34 例、Balanced group 19/53 例）及びプラセボ群 25 %（22/89 例）に認められ、主な事象は、傾眠（本剤群 17 例（Induced group 8 例、Balanced group 9 例）、プラセボ群 8 例）、浮動性めまい（本剤群 11 例（Induced group 6 例、Balanced group 5 例）、プラセボ群 2 例）、頭痛（本剤群 4 例（Induced group 3 例、Balanced group 1 例）、プラセボ群 1 例）、複視（本剤群 4 例（Induced group 2 例、Balanced group 2 例）、プラセボ群 0 例）等であった。

臨床検査値異常変動は本剤群 41 %（33/80 例）、プラセボ群 32 %（28/87 例）に認められ、そのうち因果関係が否定できなかった臨床検査値異常変動は本剤群で 30 %（24/80 例）、プラセボ群 17 %（15/87 例）であった。主な臨床検査値異常変動は γ -GTP 増加（本剤群 7/79 例、プラセボ群 8/83 例）、LDH 増加（本剤群 4/78 例、プラセボ群 0/85 例）等であった。

バイタルサインに臨床上問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、成人難治てんかん患者において、本剤の有効性が示され、忍容性も良好であったことを説明した。

② 小児対象第Ⅲ相試験（5.3.5.1.3: LTG-1-02<19■■年■月～19■■年■月>）

既存の抗てんかん薬で発作の抑制が不十分で、併用抗てんかん薬が3剤以内の小児部分てんかん及び全般てんかん患者（目標症例数160例：各群80例）を対象に、本剤（10 %散）を他の抗てんかん薬と併用した時の有効性、安全性を検討するため、ゾニサミド（ZNS）を対照とした多施設共同単盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、試験開始前の抗てんかん薬の用法・用量を変更せずに8週間投与後（スクリーニング期）、本剤群は、投与開始1～2週間にInduced group、Balanced group及びInhibited groupでそれぞれ2、0.5及び0.2 mg/kg/日より投与を開始し、投与開始3～4週間にそれぞれ4、1及び0.5 mg/kg/日、投与開始5～12週間にそれぞれ5～15、2～5及び1～3 mg/kg/日まで増量し、1日2回（朝・夕）併用投与することと設定された。ZNS群は、投与開始1～2週間に2 mg/kg/日より投与を開始し、投与開始3～4週間に4 mg/kg/日、投与開始5～12週間に8～12 mg/kg/日まで増量し、1日2回（朝・夕）併用投与することと設定された。投与期間は12週間、併用抗てんかん薬の用法・用量の変更は不可と設定された。

総投与症例170例（本剤群87例、ZNS群83例）のうち、ZNS群の同意取得違反例1例を除く、169例（本剤群87例、ZNS群82例）が安全性解析対象であり、このうち本剤群での割付違反の1例を除く168例（本剤群86例、ZNS群82例）が有効性解析対象（FAS）であった。有効性解析対象（FAS）のうち、てんかん分類については、局在関連性てんかん及び症候群61例（本剤群28例、ZNS群33例）、全般てんかん及び症候群が92例（本剤群53例、ZNS群39例）、焦点性か全般性かを決定できないてんかん及び症候群が15例（本剤群5例、ZNS群10例）であり、併用てんかん薬グループについては、Induced group 39例（本剤群20例、ZNS群19例）、Balanced group 87例（本剤群43例、ZNS群44例）、Inhibited group 42例（本剤群23例、ZNS群19例）であった。

有効性の主要評価項目である最終全般改善度の改善率（「著明改善」又は「改善」と判定された症例の割合）は、本剤群44 %（38/86例）、ZNS群24 %（20/82例）で、群間差は20 %であり、群間差の90 %信頼区間は [7, 33] %であり、予め定めた同等限界の下限（-10 %）を含んでおらず、本剤のZNSに対する非劣性が検証された。

有害事象は本剤群 74 % (64/87 例、Induced group 16/20 例、Balanced group 30/43 例、Inhibited group 18/24 例)、ZNS 群 79 % (65/82 例) に認められた。死亡例は認められなかったが、重篤な有害事象は本剤群 8 例 (気管支炎、気管支肺炎、てんかん、アフタ性口内炎・蜂巣炎、唾液腺腫大、発熱・SJS・顔面腫脹・口唇粘膜脱落・涙器障害、てんかん重積状態、肺炎各 1 例) が認められ、SJS・発熱・顔面腫脹・口唇粘膜脱落・涙器障害の 1 例 (Balanced group) は、治験薬との因果関係が「疑われる」と判定され、てんかんの 1 例 (Inhibited group) については治験薬との因果関係が「不明」と判定されている。ZNS 群では 2 例 (てんかん 1 例、気管支炎及び痙攣 1 例) に認められたが、因果関係は否定されている。有害事象による投与中止例は本剤群で 15 例 (本剤群 10 例 (傾眠・食欲不振、不機嫌、悪心・傾眠・失調・浮動性めまい・複視・嘔吐、よだれ・会話障害・薬物濃度増加、浮動性めまい、易刺激性、発疹・発熱、傾眠、SJS・咽頭紅斑・顔面腫脹・結膜充血・口唇粘膜脱落・発熱、涙器障害、発疹各 1 例)、ZNS 群で 5 例 (倦怠感・食欲不振、傾眠・食欲減退・抑うつ気分、肺炎、傾眠・精神的機能障害、易刺激性・活動性低下・食欲減退各 1 例)) に認められた。因果関係が否定できない有害事象は、本剤群 43 % (37/87 例、Induced group 9/20 例、Balanced group 18/43 例、Inhibited group 10/24 例)、ZNS 群 54 % (44/82 例) で認められ、主な事象は、傾眠 (本剤群 23 例 (Induced group 6 例、Balanced group 11 例、Inhibited group 6 例)、ZNS 群 25 例)、浮動性めまい (本剤群 6 例 (Induced group 4 例、Balanced group 2 例、Inhibited group 0 例)、ZNS 群 4 例)、食欲減退 (本剤群 2 例 (Induced group 0 例、Balanced group 2 例、Inhibited group 0 例)、ZNS 群 7 例)、食欲不振 (本剤群 1 例 (Induced group 0 例、Balanced group 0 例、Inhibited group 1 例)、ZNS 群 7 例) 等であった。

臨床検査値異常変動は本剤群 37 % (32/87 例)、ZNS 群 35 % (28/81 例) であり、そのうち因果関係が否定できない臨床検査値異常変動は本剤群 21 % (18/87 例)、ZNS 群 22 % (18/81 例) であった。主な臨床検査値異常変動は好中球減少 (本剤群 4/82 例、ZNS 群 0/78 例)、AST 増加 (本剤群 5/85 例、ZNS 群 3/80 例)、ALT 増加 (本剤群 4/85 例、ZNS 群 1/80 例)、ALP 増加 (本剤群 4/85 例、ZNS 群 2/80 例)、 γ -GTP 増加 (本剤群 5/81 例、ZNS 群 10/77 例)、血清葉酸増加 (本剤群 4/76 例、ZNS 群 2/72 例) であった。

バイタルサインにおいて、臨床上問題となる血圧上昇が認められたが、因果関係は否定されている。

以上より申請者は、小児難治てんかん患者において、本剤は ZNS と同等の有効性を示し、安全性についても両群間で差がないことが確認されたことを説明した。

4) 非盲検試験 (5.3.5.2.2: LTG-2-04<19■■年■月~19■■年■月>)

既存の抗てんかん薬で発作の抑制が不十分で、併用抗てんかん薬が3剤以内の成人部分てんかん及び全般てんかん患者 (目標症例数25例) を対象に、本剤の有効性及び安全性、QOL等を検討するため、多施設共同非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、初回投与量を Induced group においては 50 mg/日 (1日2回、朝・夕)、Balanced group においては 25 mg/日 (1日1回、夕) を連日、Inhibited group においては、25 mg/日 (1日1回、夕) を隔日投与にて開始し、発作の消失が得られず安全性に問題がない場合は、4週間ごと (初回増量時のみ2週間でも可) に 100、200、300 及び 400 mg/日 (Induced group)、50、100、150 及び 200 mg/日 (Balanced group) 又は 25、50、100、200 mg/日 (Inhibited group) まで増量し、いずれも 1日2回 (朝・夕) 併用投与することと設定された。投与 14~22 週は維持用量期とされ、投与期間は 22 週間と設定された。併用抗てんかん薬の用法・用量の変更は不可と設定された。なお、本試験は長期投与期が設定されているが、そのデータは LTG-2-04L

試験（5.3.5.2.4）に記載した。

総投与症例26例が安全性解析対象であり、症例検討会により有効性評価が採用された14例が有効性解析対象であった。有効性解析対象のうち、てんかん分類では局在関連性てんかん及び症候群12例、全般てんかん及び症候群2例であり、併用抗てんかん薬グループでは、Induced group 12例、Balanced group 1例、Inhibited group 1例であった。

有効性の主要評価項目である最終全般改善度の改善率（「著明改善」又は「改善」と判定された症例の割合）は、50%（7/14例）であった。なお、QOLについては明確な結果は得られなかった。

有害事象は65%（17/26例、Induced group 12/20例、Balanced group 3/4例、Inhibited group 2/2例）に認められた。死亡例は認められなかったが、重篤な有害事象は1例（顆粒球減少症及び全身性皮疹）に認められ、顆粒球減少症については因果関係が「不明」と判定され、全身性発疹については因果関係が否定されている。有害事象による中止は4例（麻痺及び複視1例、発疹1例、頭痛及び胃不快感1例、顆粒球減少症1例）であった。因果関係が否定できない有害事象は46%（12/26例、Induced group 9/20例、Balanced group 2/4例、Inhibited group 1/2例）に認められ、主な事象は、浮動性めまい6例（Induced group 5例、Balanced group 0例、Inhibited group 1例）、傾眠4例（Induced group 3例、Balanced group 0例、Inhibited group 1例）、複視3例（Induced group 3例、Balanced group 0例、Inhibited group 0例）、胃不快感2例（Induced group 2例、Balanced group 0例、Inhibited group 0例）及び発疹2例（Induced group 0例、Balanced group 1例、Inhibited group 1例）等であった。臨床検査値異常変動は38%（9/24例）、因果関係を否定できない臨床検査値異常変動は21%（5/24例）であり、主な事象は白血球数減少（2/23例）等であった。血圧及び脈拍及び体重に大きな変動は認められなかった。

以上より申請者は、既存の抗てんかん薬では発作のコントロール不良の成人難治てんかん患者に対して、本剤の有効性及び安全性が示されたことを説明した。

5) 小児長期投与試験（5.3.5.2.6及び5.3.5.2.13: LTG-1-03<19■年■月～継続中⁷⁾（20■年■月■日までに集積されたデータ）>）

LTG-1-01試験（5.3.5.2.5及び5.3.5.2.12）又はLTG-1-02試験（5.3.5.1.3）において、本剤の有用性が確認され、同意が得られた患者を対象に、本剤の長期投与における有効性及び安全性を検討するため、多施設共同非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、LTG1-01又はLTG1-02試験で効果が得られている本剤の用量を維持投与量（1日2回、朝夕）として他の抗てんかん薬と併用投与すると設定された。

総投与症例94例（LTG-1-01試験から36例、LTG-1-02試験から59例が移行し、未服薬の1例を除く）のうち、同意取得違反例を除く92例が有効性及び安全性解析であった。てんかん分類では局在関連性てんかん及び症候群31例、全般てんかん及び症候群55例、焦点性か全般性か決定できないてんかん及び症候群6例であり、併用抗てんかん薬グループでは、Induced group 27例、Balanced group 37例、Inhibited group 28例であった。投与日数の中央値（最小値、最大値）は、1603日（57日、4969日）であった。

有効性の主要評価項目である最終全般改善度の1年時評価における改善率（「著明改善」又は「改善」と判定された症例の割合）は48%（44/92例）であった。

⁷⁾ 国内長期試験（LTG2-05、LTG-2-04L及びLTG-1-03）の症例については、20■年■月■日～20■年■月■日までにLAM107844試験（5.3.5.1.9及び5.3.5.1.14）の継続投与期へ移行され、国内長期試験は20■年■月■日までに終了している。

有害事象は91 % (84/92例) に認められた。死亡例が1例 (溺水) 認められたが、因果関係は否定されている。その他の重篤な有害事象は23例 (てんかん、てんかん重積状態各4例、発熱・咳嗽・喘鳴・傾眠・呼吸困難・脱水、皮膚感染、齲歯、溺水、睡眠時無呼吸症候群・肺炎・ブドウ球菌性肺炎・心肺停止、気管支肺炎、てんかん重積状態・麻痺性イレウス、てんかん・薬物毒性、胃腸炎・てんかん、脱水・肺炎・気管支炎・嚥下性肺臓炎・急性気管支炎、間代性痙攣、嚥下性肺臓炎、意識レベルの低下、急性気管支炎、浮腫各1例) に認められ、因果関係はてんかん1例については「関係あり」、てんかん重積状態3例及びてんかん重積状態・麻痺性イレウスについては「不明」、それ以外は否定されている。有害事象による中止例は8例 (てんかん重積状態4例、脱抑制、心肺停止、浮動性めまい、傾眠各1例) であった。因果関係が否定できない有害事象は38 % (35/92例) に認められ、主な事象は、傾眠8例、悪心4例及びてんかん重積状態4例等であった。また、長期試験移行時から1年時評価時点まで (1年未満の場合は投与中止まで) の有害事象及び因果関係の否定できない主な有害事象における併用抗てんかん薬グループごと⁸⁾ の発現状況は下表のとおりであった。

表 因果関係が否定できない有害事象 (1年時評価)

		総数	Induced group	Balanced group	Inhibited group
例数 ¹⁾		83	25	33	25
すべての有害事象		62 (75%)	20 (80%)	24 (73%)	18 (72%)
発現例数		18 (22%)	4 (16%)	7 (21%)	7 (28%)
因果関係の 否定できない 有害事象	傾眠	3 (4%)	0	3 (9%)	0
	浮動性めまい	3 (4%)	1 (4%)	2 (6%)	0
	複視	3 (4%)	2 (8%)	0	1 (4%)
	てんかん重積状態	2 (2%)	0	0	2 (8%)

例数 (%)

1 併用抗てんかん薬を途中で変更した9例は除外

臨床検査値異常変動は61 % (55/90例)、因果関係の否定できない臨床検査値異常変動は39 % (35/90例) であり、主な事象は、 γ -GTP増加15/88例、血清葉酸増加11/74例、ALP増加8/89例、AST増加6/90例、ALT増加5/89例、LDH増加4/87例等であった。

血圧及び脈拍に臨床上問題となる異常は認められなかった。

以上より申請者は、本剤長期投与時の有効性が示され、規定された用量範囲内において忍容性は良好であり、長期投与時の安全性に特に大きな問題はないと考えることを説明した。

6) 成人長期投与試験 (5.3.5.2.4: LTG-2-04L < 19■■年■■月～継続中⁷⁾ (20■■年■■月■■日までに集積されたデータ) >)

LTG-2-04試験 (5.3.5.2.2) において、本剤の有用性が確認され、同意が得られた患者を対象に、本剤の長期投与における有効性及び安全性を検討するため、多施設共同非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、LTG-2-04試験で効果が得られている本剤の用量 (Induced group: 50～400 mg/日、Balanced group: 25～200 mg/日、Inhibited group: 25 mg/日、隔日～200 mg/日) を他の抗てんかん薬と併用にて有用性が認められる限り継続投与するが、患者の症状により適宜増減すると設定された。

総投与症例15例が有効性及び安全性解析対象であり、てんかん分類では局在関連性てんかん及び症候群12例、全般てんかん及び症候群3例であった。また、併用抗てんかん薬グループではInduced group 13例、

⁸⁾ 併用抗てんかん薬の調査を長期試験移行時から1年時評価時点まで (1年未満の場合は投与中止まで) までしか集計されていないため、全期間における併用抗てんかん薬グループごとの有害事象は示されていない。

Balanced group 1例、Inhibited group 1例であった。投与日数の中央値（最小値、最大値）は、847日（156日、4296日）であった。

有効性の主要評価項目である最終全般改善度の1年時評価における改善率（「著明改善」又は「改善」と判定された症例の割合）は33%（5/15例）であった。

有害事象は80%（12/15例）に認められたが、死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は2例（乾癱、熱傷各1例）に認められたが、いずれも因果関係は否定された。有害事象による中止例は1例（運動過多及び不機嫌）であった。因果関係が否定できない有害事象は33%（5/15例）に認められ、主な事象は、浮動性めまい2例等であった。また、長期試験移行時から1年時評価時点まで（1年未満の場合は投与中止まで）の有害事象及び因果関係の否定できない主な有害事象における併用抗てんかん薬グループごと⁸⁾の発現状況は下表のとおりであった。

表 因果関係が否定できない有害事象（1年時評価）

例数		総数	Induced group	Balanced group	Inhibited group
		15	13	1	1
すべての有害事象		10 (67%)	9 (69%)	1 (100%)	0
因果関係の否定 できない有害事象	発現例数	3 (20%)	3 (23%)	0	0
	浮動性めまい	2 (13%)	2 (15%)	0	0

例数 (%)

臨床検査値異常変動は43%（6/14例）、因果関係が否定できない臨床検査値異常変動は36%（5/14例）であり、主な事象は、 γ -GTP増加2例等であった。

バイタルサイン及び体重については、臨床上問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、本剤を長期投与した際においても有効性が示唆され、推奨用量範囲内で用量調整を行うことで、安全に投与することが可能であることが示されたと説明した。

7) 長期投与試験 (5.3.5.2-3及び5.3.5.2.11: LTG-2-05<LTG-2-01試験 (19■■年■■月～19■■年■■月)、LTG-2-02試験 (Flexible dose期は19■■年■■月～19■■年■■月、長期投与期は19■■年■■月～19■■年■■月)、LTG-2-03試験 (19■■年■■月～19■■年■■月)、LTG-2-05試験 (19■■年■■月～継続中⁷⁾ (20■■年■■月■■日までに集積されたデータ)) >)

前期第Ⅱ相試験（5.3.5.2.1及び5.3.5.2.10: LTG-2-01）、後期第Ⅱ相試験（5.3.5.1.1: LTG-2-02）及び第Ⅲ相比較試験（5.3.5.1.2: LTG-2-03）の短期投与期において、本剤の有用性が認められた患者又は用量調節により有用性が認められると判断された患者を対象に、本剤の長期投与による有効性及び安全性を検討するため、多施設共同非盲検非対照試験が実施された（LTG-2-03試験からの延長例は部分的に二重盲検下⁹⁾で実施）。

なお、LTG-2-01及びLTG-2-02試験では、各試験の長期投与終了時に治験薬の有用性が認められ、治験薬の投与を打ち切るにより治療へ悪影響が出るおそれがあり、かつ代替薬がない等の理由で他の治療に切り替えられない症例（LTG-2-01試験5例（手続きしたが移行していない2例を除く）、LTG-2-02試験38例）に対し、本剤が治験外で提供されていたが、LTG-2-03試験実施中の19■■年■■月に、治験外提供例を治験症例として組み入れるよう厚生省（現厚生労働省）から指導があり、治験外提供例及びLTG-2-03試験（継続投与期）終了症例が移行する試験としてLTG-2-05試験が計画され、本剤の継続投与が必要な症

⁹⁾ LTG-2-03試験については、短期投与期の後に長期投与期が設定されており、開鍵時まで二重盲検下（本剤又はプラセボ）で投与されている。LTG-2-03試験終了後にLTG-2-05試験に組み入れられた症例には本剤が投与されている。

例に再同意を得た上でLTG-2-05試験に移行することと設定された。本申請においては、先行して短期間投与した3試験（LTG-2-01、LTG-2-02及びLTG-2-03試験）の各長期投与期のデータ及びLTG-2-05試験のデータを合わせて集計し、これをLTG-2-05試験の結果として提示されている。

用法・用量は、各試験の短期投与終了時に有用性が認められた本剤の用量を他の抗てんかん薬と併用にて投与すると設定された。なお、LTG-2-02試験では、短期投与期終了時に用量調整により有用性が期待できると判断された患者については、Flexible dose期（8～12週）へ移行し、用量調整を行い、有用性が認められた用量を投与すると設定された。

治験薬が投与された総投与症例180例（本剤群150例、プラセボ群30例）のうち、同意違反例12例、契約違反例5例、症例記録用紙回収不能例1例の計18例（本剤群16例、プラセボ群2例）を除いた162例（本剤群134例、プラセボ群28例）が有効性及び安全性解析対象であり、本剤投与例でのみ有効性及び安全性が評価された。本剤投与例134例における患者背景は、てんかん分類では局在関連性てんかん及び症候群117例、全般てんかん及び症候群15例、焦点性か全般性か決定できないてんかん及び症候群2例であった。また、併用抗てんかん薬グループでは、Induced group 106例、Balanced group 28例であった。本剤群での投与日数の中央値（最小値、最大値）は、2349日（406日、5837日）であった。

有効性の評価項目である最終全般改善度の1年時評価（長期投与期移行時から1年時評価時点まで）における改善率（「著明改善」又は「改善」と判定された症例の割合）は40%（53/134例）であった。

有害事象（長期投与移行後の全期間）は、69%（92/134例）に認められた。死亡例は3例に認められ、溺死、挫傷、てんかん・横紋筋融解・多臓器不全・播種性血管内凝固各1例であり、てんかん・横紋筋融解・多臓器不全・播種性血管内凝固の1例については因果関係が否定されなかった。その他重篤な有害事象は14例（上肢骨折、気分変動性障害、気管支炎、頸椎骨折、精神障害・不機嫌、子宮平滑筋腫、甲状腺腫、悪心・嘔吐・浮動性めまい・腎盂腎炎、てんかん、第2度熱傷、てんかん重積状態、傾眠・浮動性めまい、気力低下・不安・不眠症、攻撃性・発作後状態・異常行動各1例）に認められ、精神障害・不機嫌、甲状腺腫各1例については因果関係が否定されなかった。有害事象による中止は16例（発疹3例、傾眠2例、てんかん・横紋筋融解・多臓器不全・播種性血管内凝固、気管支炎、易刺激性、脱毛症、眼痛、視覚障害、発熱、溺死、食欲不振・無力症・アンモニア増加・嘔吐、易興奮性、チアノーゼ各1例）に認められた。因果関係が否定できない有害事象（長期投与移行後の全期間）は34%（46/134例）に認められ、主な事象は、浮動性めまい14例、傾眠11例等であった。また、長期試験移行時から1年時評価時点まで（1年未満の場合は投与中止まで）の有害事象及び因果関係の否定できない主な有害事象における併用抗てんかん薬グループごと⁸⁾の発現状況は下表のとおりであった。

表 因果関係が否定できない有害事象（1年時評価）

例数 ¹⁾		総数	Induced group	Balanced group
すべての有害事象		68 (52%)	53 (50%)	15 (58%)
因果関係の否定できない有害事象		35 (27%)	31 (30%)	4 (15%)
	発現例数			
	傾眠	11 (8%)	11 (10%)	0
	浮動性めまい	10 (8%)	9 (9%)	1 (4%)
	発疹	4 (3%)	3 (3%)	1 (4%)

例数 (%)

1 併用抗てんかん薬を途中で変更した3例は除外

臨床検査値異常変動は51%（64/125例）に認められ、因果関係が否定できない臨床検査値異常変動は40%（50/125例）であった。主な事象はγ-GTP増加22/123例、P減少13/103例、ALT増加7/123例、血清葉酸減少6/99例等であった。

バイタルサイン及び体重については、因果関係の否定できない異常変動は認められなかった。

以上より申請者は、本剤は長期投与においても有効性が維持され、安全性についても規定された用量範囲で投与した場合、長期投与してもその安全性プロファイルは変わらないと考えられたことを説明した。

8) 非盲検試験 (5.3.5.2.9及び5.3.5.2.14: LAM107844<20■年■月~20■年■月■日まで (データカットオフ¹⁰⁾) >

部分発作、強直間代発作又はLennox-Gastaut症候群の全般発作を有し、VPAを併用している成人及び小児てんかん患者 (目標症例数96例: 成人40例以上、小児43例以上) を対象に、本剤を海外での初期用量及び漸増法にて投与した際の投与開始8週間における発疹の発現状況及び維持用量での有効性及び安全性を検討するため、多施設共同非盲検非対照試験が行われた。

用法・用量は、投与開始前に併用抗てんかん薬の種類及び用量を8週間変更せずに投与した後、下表のように本剤を併用投与すると設定された。漸増期 (成人6週間、小児8週間) では有害事象のために増量できないと判断された場合を除き、順次増量することとされ、5週目以降は1週ごとに増量することができる設定された。維持用量期は成人、小児ともに8週間、1又は2週ごとに50 mg/日 (成人) 又は0.3 mg/kg/日 (小児) ずつ増量すると設定された。なお、小児においては、維持用量期及び継続投与期の最大用量をVPAとEIAEDsを併用している場合は5 mg/kg/日、VPAのみを併用している場合は3 mg/kg/日と設定された。

成人

漸増期						維持用量期	継続投与期
1週	2週	3週	4週	5週	6週	7~14週	15週以降
12.5 mg/日		25 mg/日		50 mg/日		100~200 mg/日	100~200 mg/日の範囲で適宜増減
1回25 mg隔日		1日1回		1日2回			

小児

漸増期								維持用量期	継続投与期
1週	2週	3週	4週	5週	6週	7週	8週	9~16週	17週以降
0.15 mg/kg/日		0.3 mg/kg/日		0.6 mg/kg/日		0.9 mg/kg/日		VPA単独: 1~3 mg/kg/日 VPAとEIAEDs併用: 1~5 mg/kg/日 (1日最高用量は200mg)	VPA単独: 1~3 mg/kg/日 VPAとEIAEDs併用: 1~5 mg/kg/日 日の範囲で適宜増減 (1日最高用量は200mg)
1日1回				1日2回					

総投与症例102例 (成人51例、小児51例) が安全性解析対象であり、評価項目 (発作頻度減少率) が欠損している3例を除く99例が有効性解析対象であった。有効性解析対象のうち、てんかん分類では局在関連性てんかん及び症候群45例 (成人23例、小児22例)、全般てんかん及び症候群54例 (成人27例、小児27例)、Lennox-Gastaut症候群51例 (成人25例、小児26例) であった。また、併用抗てんかん薬グループではVPA単独 (Inhibited group) 27例 (成人2例、小児25例)、VPAとEIAEDs併用 (Balanced group) 72例 (成人48例、小児24例) であった。また、このうち97例 (成人49例、小児48例) が継続投与期へ移行した。なお、継続投与期は20■年■月■日現在127例 (本試験からの移行例76例 (成人36例、小児40例)、長期試験 (LTG-1-03、LTG-2-04L及びLTG-2-05) からの移行例51例 (成人47例、小児4例)) で継続中であり、投与日数の中央値 (最小値、最大値) は、244日 (126日、329日) であった。

有効性について、維持用量期8週間と投与前8週間の比較による発作頻度減少率は、部分発作全体及び強

¹⁰⁾ 漸増期及び維持用量期でのデータのみを集計しており、継続投与期でのデータは含まれていない。

直間代発作では下表のとおりであった。

発作型		例数	投与前発作回数 (回/8週 [中央値])	維持用量期発作回数 (回/8週 [中央値])	発作頻度減少率 (%)	
					中央値 (最小値、最大値)	95 %信頼区間
部分発作全体	合計	53	29.0	37.0	-9.8 (-9999, 100.0)	-42.3~28.6
	成人	28	27.0	32.0	6.3 (-9999, 100.0)	-44.8~28.7
	小児	25	62.0	52.4	-11.1 (-7900.0, 100.0)	-46.6~34.6
強直間代発作	合計	9	20.0	12.0	36.5 (-9999, 100.0)	-47.9~100
	成人	5	3.0	2.0	83.3 (-9999, 100.0)	—
	小児	4	25.0	23.7	27.4 (-47.9, 45.5)	—

また、Lennox-Gastaut症候群における全般発作全体の発作頻度減少率は、下表のとおりであった。

発作型		例数	投与前発作回数 (回/8週 [中央値])	維持用量期発作回数 (回/8週 [中央値])	発作頻度減少率 (%)	
					中央値 (最小値、最大値)	95 %信頼区間
Lennox-Gastaut症候群における全般発作全体	合計	50	136.0	118.8	12.4 (-212.5, 86.4)	5.8~27.6
	成人	25	71.0	42.7	18.6 (-212.5, 85.7)	-16.2~32.2
	小児	25	214.0	196.0	10.1 (-119.4, 86.4)	-24.9~28.8

本試験の対象患者のうち過去に実施した成人でのLTG-2-03試験又は小児でのLTG1-02試験の基準を満たす場合の結果を基に、本試験での発作頻度減少率を過去の試験結果と比較すると、下表のとおりであった。

表 成人での結果の比較 (発作頻度減少率)

試験	発作型	例数	発作頻度減少率 (%)	
			中央値 (最小値、最大値)	50 %減少率
LAM107844 試験 (過去試験の基準に準拠)	部分発作全体	21	1.5(-9999, 100.0)	14.3
	Lennox-Gastaut 症候群の全般発作	17	24.1(-76.2, 85.7)	23.5
	強直間代発作	3	-28.4(-9999, 100.0)	33.3
LTG-2-03 試験	部分発作全体	65	20.0(-600.0, 100.0)	25
	Lennox-Gastaut 症候群の全般発作	11	-1.9(-1393.3, 98.6)	9
	強直間代発作	5	25.4(-43.2, 88.3)	20

表 小児での結果の比較 (発作頻度減少率)

試験	発作型	例数	発作頻度減少率 (%)	
			中央値 (最小値、最大値)	50 %減少率
LAM107844 試験 (過去試験の基準に準拠)	部分発作全体	18	4(-89.8, 100.0)	22.2
	Lennox-Gastaut 症候群の全般発作	23	10.1(-119.4, 86.4)	21.7
	強直間代発作	4	27.4(-47.9, 45.5)	0
LTG-1-02 試験	部分発作全体	29	16.7(-193.8, 100.0)	34
	Lennox-Gastaut 症候群の全般発作	31	38.5(-169.4, 100.0)	39
	強直間代発作	13	71.4(-19.2, 100.0)	62

有害事象は全体で96 % (98/102例) であり、成人で94 % (48/51例、Balanced group 46/49例、Inhibited group 2/2例)、小児で98 % (50/51例、Balanced group 24/25例、Inhibited group 26/26例) に認められた。死亡例は認められなかったが、重篤な有害事象は成人5例 (傾眠、てんかん重積状態、肺炎、嘔吐、治療薬毒性各1例)、小児2例 (発熱・薬疹、痙攣各1例) に認められ、肺炎、痙攣各1例以外は因果関係が否定されなかった。有害事象による中止例は、成人1例 (薬疹)、小児2例 (発熱・薬疹、薬疹各1例) であった。因果関係が否定できない有害事象は45 % (46/102例) であり、それぞれ成人53 % (27/51例、Balanced group 26/49例、Inhibited group 1/2例)、小児37 % (19/51例、Balanced group 7/25例、Inhibited group 12/26例) に認められ、主な事象は傾眠 (成人7例 (Balanced group 7例、Inhibited group 0例)、小児10例 (Balanced group 4

例、Inhibited group 6例))、浮動性めまい(成人9例(Balanced group 9例、Inhibited group 0例)、小児2例(Balanced group 1例、Inhibited group 1例))、感情不安定(成人1例(Balanced group 1例、Inhibited group 0例)、小児4例(Balanced group 2例、Inhibited group 2例))、嘔吐(成人1例(Balanced group 1例、Inhibited group 0例)、小児3例(Balanced group 1例、Inhibited group 2例))、便秘(成人2例(Balanced group 2例、Inhibited group 0例)、小児1例(Balanced group 1例、Inhibited group 0例))、激越(成人2例(Balanced group 2例、Inhibited group 0例)、小児1例(Balanced group 0例、Inhibited group 1例))、薬疹(成人1例(Balanced group 1例、Inhibited group 0例)、小児2例(Balanced group 1例、Inhibited group 1例))等であった。

発疹の発現率は、成人4%(2/51例: 薬疹、発疹各1例)、小児6%(3/51例: 薬疹2例、発疹1例)で、程度は軽度又は中等度で、いずれの事象も投与開始から8週後までに発現し、薬疹3例については因果関係が否定されなかった。なお、これまでに実施した国内臨床試験におけるVPA併用例での投与開始8週後までの発疹(SJS等の重症型薬疹を含む)の発現率は、成人4試験(LTG-2-01、LTG-2-02、LTG-2-03及びLTG-2-04試験)の併合成績で11%、小児2試験(LTG-1-01及びLTG-1-02試験)の併合成績で7%、成人及び小児の合計では9%であり、これまでに実施された国内臨床試験と比較して、本試験では発現率が低かった。また、本試験の発現率5%(95%信頼区間: [1.6, 11.1]%)は海外で用法・用量が変更された後に実施されたLAM40097試験(5.3.5.1.10)におけるVPA併用例での発現率4%(95%信頼区間: [0.1, 20.4]%)と同様であった。

投与管理ツール(スターターパック、体重別用量換算表、服薬スケジュール、服薬のしおり等)について、治験責任医師、治験協力者、患者にアンケート調査を実施し、漸増期の用法・用量の遵守の観点から受け入れ状況を確認したところ、概ね有用であることが示されたが、当該資材を使用しても用法・用量の逸脱が6例(患者が誤って規定以上の1日量を服用2例、医師が1日1回を1日2回に分割して処方、医師が1日2回を1日1回で処方、有害事象により投与開始4週間は初期用量とした症例で、5週目以降規定量を処方した症例、隔日投与を患者が誤って連日投与した症例各1例)に認められた。

以上より申請者は、有効性に関しては限られた情報であり、過去に実施された試験との比較は困難であるものの、本試験で用いた初期用量及び漸増方法は、発疹(SJS等の重症型薬疹を含む)の発現を抑えるために妥当であったと考えることを説明した。

(2) 海外における臨床試験成績

1) 成人部分発作患者(5.3.5.1.4: P42-05<19■■年■■月~19■■年■■月>)

既存の抗てんかん薬で発作の抑制が不十分で、併用抗てんかん薬がVPAを除く2剤以内の成人部分発作及び二次性全般化発作を有するてんかん患者(目標症例数165例: 各群55例)を対象に、本剤(50、100又は150 mgカプセル製剤)を他の抗てんかん薬と併用した時の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、試験開始前の抗てんかん薬の用法・用量を変更せずに12週間投与後(ベースライン期)、本剤300 mg/日群又は500 mg/日群とも100 mg/日(1日2回、朝・夕)より併用投与を開始し、1週間に100 mg/日ずつ増量、3週間後に300 mg/日まで増量し、本剤500 mg/日群については5週間後に500 mg/日まで増量すると設定された。投与期間は24週間で、維持用量(プラセボ、本剤300 mg/日又は500 mg/日)を最低20週間投与すると設定された。維持用量で忍容性が認められない場合は、100 mgのみ減量可能とし、当該用量で忍容性が認められた場合は再度100 mgの増量が可能と設定された。また、投与終了後は2週間かけて漸減を行うと設定された。

総投与症例216例（プラセボ群73例、300 mg/日群71例、500 mg/日群72例）が安全性解析対象であり、12週の投与期及び漸減期を完了した200例（プラセボ群70例、300 mg/日群67例、500 mg/日群63例）が投与期1～12週のPE（Preferred efficacy analysis）解析対象、24週の投与期を完了した191例（プラセボ群67例、300 mg群65例、500 mg群59例）が投与期13～24週のPE解析対象であった。

有効性について、部分発作全体（単純部分発作＋複雑部分発作＋二次性全般化発作）における発作頻度減少率の中央値（最小値～最大値）は、投与期1～12週で、プラセボ群、300 mg/日群及び500 mg/日群においてそれぞれ9.8%（-80.2～71.1%）、19.2%（-333.0～84.9%）及び30.9%（-292.9～100.0%）、投与期13～24週でそれぞれ13.6%（-268.0～82.7%）、22.9%（-259.3～93.9%）、31.8%（-463.6～95.2%）であり対数変換した発作頻度のベースライン期からの変化率について、300 mg/日群とプラセボ群の間に有意な差は認められなかったが（投与期1～12週: $p=0.802$ 、投与期13～24週: $p=0.696$ 、いずれも分散分析）、500 mg/日群ではプラセボ群と比較して有意に発作頻度が減少した（投与期1～12週: $p=0.004$ 、投与期13～24週: $p=0.031$ 、いずれも分散分析）。

有害事象はプラセボ群 84%（61/73例）、300 mg/日群 96%（68/71例）、500 mg/日群 96%（69/72例）に認められた。死亡例は認められなかったが、重篤な有害事象（ベースライン期を除く）はプラセボ群 9例（損傷 2例、耳痛・幻覚・妄想反応、痙攣、浮動性めまい・頭痛、うつ病、損傷・斑状出血、損傷・耳痛、背部痛各 1例）、本剤 300 mg/日群 9例（耳痛、感染・損傷、筋骨格系胸痛・痙攣・精神病、発熱、うつ病、複視・浮動性めまい、損傷、妄想反応、反応増悪各 1例）、500 mg/日群 13例（浮動性めまい、損傷各 2例、頭痛・損傷、うつ病、アレルギー反応・頭痛、不眠症・痙攣・幻覚・妄想、複視、筋骨格系胸痛、譫妄、譫妄・パニック発作、弱視・複視・浮動性めまい・視覚異常各 1例）に認められ、このうちプラセボ群 6例（耳痛・幻覚・妄想反応（耳痛を除く）、痙攣、損傷、浮動性めまい・頭痛、うつ病、損傷・斑状出血各 1例）、本剤 300 mg/日群 5例（筋骨格系胸痛・痙攣・精神病（筋骨格系胸痛を除く）、発熱、うつ病、複視・浮動性めまい、妄想反応各 1例）、本剤 500 mg/日群 12例（浮動性めまい 2例、頭痛・損傷（頭痛を除く）、うつ病、アレルギー反応・頭痛、不眠症・痙攣・幻覚・妄想、複視、損傷、筋骨格系胸痛、譫妄、譫妄・パニック発作、弱視・複視・浮動性めまい・視覚異常（複視を除く）各 1例）は薬剤との因果関係ありと判断されている。有害事象による投与中止がプラセボ群 1例、300 mg/日群 3例、500 mg/日群 10例に認められた。因果関係が否定できない有害事象は、プラセボ群 51%（37/73例）、300 mg/日群 75%（53/71例）及び 500 mg/日群 88%（63/72例）に認められ、主な事象は、頭痛（プラセボ群 12例、300 mg/日群 10例、500 mg/日群 16例）、浮動性めまい（プラセボ群 18例、300 mg/日群 17例、500 mg/日群 33例）、失調（プラセボ群 6例、300 mg/日群 7例、500 mg/日群 19例）、傾眠（プラセボ群 4例、300 mg/日群 14例、500 mg/日群 7例）、複視（プラセボ群 5例、300 mg/日群 16例、500 mg/日群 33例）、弱視（プラセボ群 5例、300 mg/日群 6例、500 mg/日群 16例）、悪心（プラセボ群 4例、300 mg/日群 8例、500 mg/日群 17例）、嘔吐（プラセボ群 1例、300 mg/日群 6例、500 mg 群 12例）であった。

臨床検査値異常変動については、いずれの異常変動も治験薬の投与中止又は特別な処置を要するものではなく、バイタルサインにおいてもプラセボ群で 1例、本剤 300 mg 群で 2例において基準範囲を超えたが、試験を中止した症例は認められなかった。心電図において異常所見が認められたのは、プラセボ群 8例、本剤 300 mg 群 9例及び 500 mg 群 11例であったが、処置及び投与を中止した症例は認められなかった。

以上より申請者は、難治部分発作を有する成人てんかん患者において、本剤の付加投与により有効性が

示唆され、忍容性も良好であると考えられる旨を説明した。

2) 成人部分発作患者 (5.3.5.1.5: P42-06<19■■年■■月~19■■年■■月>)

既存の抗てんかん薬で発作の抑制が不十分で、併用抗てんかん薬が2剤以内の成人部分発作及び二次性全般化発作を有するてんかん患者(目標症例数: 有効性解析対象として80~100例)を対象に、本剤(50、100又は150 mg カプセル製剤)を他の抗てんかん薬と併用した時の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照二重盲検交叉比較試験が実施された。

用法・用量は、投与期 A は試験開始前の抗てんかん薬の用法・用量を変更せずに8週間投与後(ベースライン期)、本剤群は100 mg/日(1日2回、朝・夕)より併用投与を開始し、忍容性が認められた場合には3日後に200 mg/日、1週間後に300 mg/日、2週後に400 mg/日まで増量、本剤投与期間は14週間であり、維持用量(プラセボ又は本剤400 mg/日)を9週間投与した後は2週間かけて漸減(300 mg/日を4日間、200 mgを3日間、100 mgを7日間投与)すると設定された。忍容性が認められない場合は、100 mgずつ減量可能(100 mg以下への減量は不可)と設定され、当該用量で忍容性が認められた場合には再度100 mgずつ増量可能(最高400 mg/日まで)と設定された。投与期 B は投与期 A に引き続き、4週間のwashout期の後、投与期 A と同様の投与スケジュールで本剤群にはプラセボを、プラセボ群には本剤を併用投与、投与期 B 終了後3週間は追跡期と設定された。

総投与症例98例(グループ A (投与期 A に本剤が投与された集団)46例、グループ B (投与期 A にプラセボが投与された集団)52例)が安全性解析対象であり、投与期 B において12週間以上投与が継続された88例(グループ A: 44例、グループ B: 44例)が有効性解析対象であった。

有効性の主要評価項目である部分発作全体(単純部分発作+複雑部分発作+二次性全般化発作)における発作頻度減少率の群間差の推定値とその95%信頼区間は、全投与期(1~12週)で23% [13, 32]、維持用量期(4~12週)で25% [14, 35]であり、対数変換した発作頻度のベースライン期からの変化率について、全投与期(1~12週)及び維持用量期(4~12週)のいずれの期間においても本剤投与期でプラセボ投与期と比較して有意に発作頻度が減少した($p<0.001$ 、分散分析)。

有害事象はプラセボ投与期で65% (62/96例)、本剤投与期で89% (84/94例)に認められた。死亡例は認められなかったが、重篤な有害事象(追跡期を含む)はプラセボ投与期1例(損傷1例)、本剤投与期5例(視覚異常、失調、自殺念慮、発疹、発疹・浮腫各1例)に認められ、失調、自殺念慮、発疹、発疹・浮腫は薬剤との因果関係ありと判断されている。有害事象による中止がプラセボ投与期1例、本剤投与期5例に認められた。因果関係が否定できない有害事象は、プラセボ投与期35% (34/96例)、本剤投与期70% (66/94例)に認められ、主な事象は、浮動性めまい(プラセボ投与期8例、本剤投与期28例)、失調(プラセボ投与期3例、本剤投与期25例)、傾眠(プラセボ投与期4例、本剤投与期14例)、悪心(プラセボ投与期6例、本剤投与期14例)、複視(プラセボ投与期2例、本剤投与期17例)、発疹(プラセボ投与期4例、本剤投与期9例)等であった。

臨床検査値異常変動については、いずれの異常変動も治験薬の投与中止又は特別な処置を要するものではなく、バイタルサイン及び体重においても臨床的に重要な異常変動として収縮期血圧低下(本剤投与期3例、本剤投与後のプラセボ投与期1例)、脈拍数減少(本剤投与期2例)、体重減少(プラセボ投与期1例)が認められたが、いずれも処置を必要とせず試験を中止した症例は認められなかった。心電図において因果関係の否定できない異常所見が認められたのは、本剤投与期3例(第I度房室ブロック、T波異常: V₂及び心電図T波逆転各1例)であったが、処置及び投与を中止した症例は認められなかった。

以上より申請者は、難治部分発作を有する成人てんかん患者において、本剤の付加投与により有効性が示され、忍容性も良好であると考えられることを説明した。

3) 成人部分発作患者 (5.3.5.1.6: H34-035-C86<19■■年■■月~19■■年■■月>)

既存の抗てんかん薬で発作の抑制が不十分で、併用抗てんかん薬が2剤以内の成人部分発作を有するてんかん患者(目標症例数:40~50例)を対象に、本剤(50又は100mgカプセル製剤)を他の抗てんかん薬と併用した時の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照二重盲検交叉比較試験が実施された。

用法・用量は、試験開始前の抗てんかん薬の用法・用量を変更せずに3週間投与後(スクリーニング期)、投与期1として本剤群は200mg/日(Induced group、1日2回、朝・夕)又は100mg/日(Balanced group、1日2回、朝・夕)より併用投与を開始し、忍容性が認められた場合には1週間後に300mg/日(Induced group、朝100mg、夕200mg)又は150mg/日(Balanced group、朝50mg、夕100mg)まで増量すると設定された。本剤又はプラセボ投与期間は12週間であり、投与終了後は1週間の漸減期間を含む4週間のウォッシュアウト期1が設定された。投与期2はウォッシュアウト期1に引き続き、投与期1と同様の投与スケジュールで本剤群にはプラセボを、プラセボ群には本剤を併用投与すると設定された。投与期2終了後4週間(漸減期1週間を含む)はウォッシュアウト期2とされた。

総投与症例41例(投与期1に本剤が投与された20例、投与期1にプラセボが投与された21例)が有効性及び安全性解析対象であった。

有効性の主要評価項目である部分発作全体(単純部分発作+複雑部分発作+二次性全般化発作)での各症例における総発作回数を投与期ごとに比較したとき、63%(26/41例)は本剤投与期の発作回数がプラセボ投与期より少なく、発作回数を対数変換し分散分析した結果、本剤はプラセボに比較して有意に発作回数を減少させた($p<0.001$ 、分散分析)。

有害事象はプラセボ投与期で61%(25/41例)、本剤投与期で80%(33/41例)に認められた。死亡例は認められなかったが、重篤な有害事象はウォッシュアウト期に1例(評価不能の反応)が認められ、因果関係は否定されていない。因果関係が否定できない有害事象は、プラセボ投与期49%(20/41例)、本剤投与期71%(29/41例)に認められ、主な事象は、頭痛(プラセボ投与期1例、本剤投与期5例)、失調(プラセボ投与期1例、本剤投与期5例)、浮動性めまい(プラセボ投与期0例、本剤投与期7例)、悪心(プラセボ投与期2例、本剤投与期6例)、視覚異常(プラセボ投与期0例、本剤投与期4例)、複視(プラセボ投与期0例、本剤投与期4例)等であった。

臨床検査値異常変動については、いずれの異常変動も本剤投与の影響が示唆されるものではなく、バイタルサインにおいても本剤投与による影響は認められなかった。

以上より申請者は、難治部分発作を有する成人てんかん患者において、本剤の付加投与により有効性が示され、忍容性も良好であると考えられることを説明した。

4) 成人部分発作患者 (5.3.5.1.7: P42-16<19■■年■■月~19■■年■■月>)

既存の抗てんかん薬で発作の抑制が不十分で、併用抗てんかん薬がVPAを除く2剤以内の成人部分発作(二次性全般化発作の有無は不問)を有し、スクリーニング前24週間において、12週ごとの発作回数が1回以上であるてんかん患者(目標症例数400例(本剤群300例、プラセボ群100例))を対象に、本剤を他の抗てんかん薬と併用したときの安全性を検討するため、プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 100 mg/日より併用投与を開始し、忍容性に問題がなければ 1 週間に 100 mg/日ずつ増量すると設定された。本剤の投与期間は漸増期を含め 24 週間であり、臨床的に有意な有害事象が認められた場合は 100 mg ずつ減量可能とし、有害事象の消失が認められた場合は、再度 100 mg ずつ増量可能と設定され、24 週投与終了後は漸減/追跡期として 3 週間が設定された。

総投与症例 446 例（本剤群 334 例、プラセボ群 112 例）が有効性及び安全性解析対象であった。

有効性について、単純又は複雑部分発作の発現率は、スクリーニング/ベースライン期で本剤群 93 % (310/334 例)、プラセボ群 85 % (95/112 例) であり、投与期及び漸減/追跡期で本剤群 90 % (302/334 例)、プラセボ群 84 % (94/112 例) であった。なお、本試験ではベースライン期の発作頻度は評価されておらず、発作頻度の推論的分析は行われていない。

有害事象は、本剤群 96 % (320/334 例)、プラセボ群 82 % (92/112 例) に認められた。死亡例は本剤群で投与中止後に 2 例（肺がん、発作による二次的な呼吸停止）が認められたが、因果関係は否定されている。また、プラセボ群で 1 例（突然死）が認められている。その他重篤な有害事象は本剤群 38 例（痙攣 5 例、損傷 3 例、反応増悪 2 例、易刺激性、妄想反応、悪心・嘔吐・反応増悪、胃腸出血、しゃっくり、錯乱、発疹、反応増悪、そう痒症・発疹、浮動性めまい感、反応増悪・痙攣、自殺企図・うつ病、評価不能の反応・頸部痛、浮動性めまい・損傷・痙攣・反応増悪、SJS・そう痒症、激越・発熱・痙攣、鼻炎・感染、咳嗽増加・気管支痙攣・気管支炎・肺炎、損傷・痙攣、肺炎、汎血球減少症、心筋梗塞、失調、体重増加、パニック発作、弱視・複視・浮動性めまい、浮動性めまい・弱視・協調運動異常・悪心、振戦・弱視・協調運動異常・浮動性めまい、腹痛各 1 例）、プラセボ群 10 例（うつ病 2 例、胃腸出血・妄想反応、出血、反応増悪・記憶減退、浮動性めまい、尿路感染、胸痛、鼻炎、低ナトリウム血症各 1 例）であり、生命を脅かすと判断された事象は本剤群の心筋梗塞 1 例であったが因果関係は否定されている。有害事象による投与中止が本剤群 28 例、プラセボ群 10 例に認められた。因果関係が否定できない有害事象は、本剤群 83 % (278/334 例)、プラセボ群 58 % (65/112 例) であり、主な事象は、浮動性めまい（本剤群 154 例、プラセボ群 17 例）、複視（本剤群 99 例、プラセボ群 10 例）、失調（本剤群 72 例、プラセボ群 5 例）、弱視（本剤群 75 例、プラセボ群 9 例）、頭痛（本剤群 60 例、プラセボ群 18 例）及び悪心（本剤群 51 例、プラセボ群 10 例）等であった。

臨床検査値は、ベースライン期からの変化において、リンパ球、好中球、BUN、ALP、ALT、血小板数、LDH 及び総タンパクで両群間に有意差が認められたが、臨床的に意義のある変動とは考えられていない。投与前後のバイタルサイン及び体重の変動についても臨床的に意義のある変動とは考えられていない。

以上から申請者は、部分発作を有する難治てんかん患者に対し、本剤の付加投与は有益な治療効果を有する安全な抗てんかん薬であることが示されたと説明した。

5) 小児部分発作患者 (5.3.5.1.8: 105-040<19■■年■月～19■■年■月>)

既存の抗てんかん薬で発作の抑制が不十分で、併用抗てんかん薬が 1 剤又は 2 剤の部分発作を有する小児患者（目標症例数 240 例: 各群 120 例）を対象に、本剤を他の抗てんかん薬と併用した時の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、試験開始 2 週間前から併用抗てんかん薬の用法・用量を変更せずに 8 週間（ベースライン期）投与後に、Induced group、Balanced group 及び Inhibited group で下表のとおり併用投与することと設定された。

併用抗てんかん薬 グループ ¹	投与量 (mg/kg/日)			
	投与期			
	漸増期			維持用量期
	1~2 週	3~4 週	5~6 週	7~18 週
Induced group	2.0	5.0	10.0	15.0 ²
Balanced group	0.5	1.0	2.0	5.0 ³
Inhibited group	0.5	1.0	2.0	3.0 ⁴

1. 各グループともにプラセボ群では本剤に対応するプラセボを投与した
2. 750mg/日を超えないこと
3. 250mg/日を超えないこと
4. 150mg/日を超えないこと

総投与症例199例（本剤群98例、プラセボ群101例）が、ITT（Intention to treat）解析対象であり、安全性及び有効性解析対象であった。

有効性について、部分発作全体（単純部分発作＋複雑部分発作＋二次性全般化発作）における週単位の発作頻度減少率が、50%又は26%以上であった患者の割合は下表のとおりであった。

投与期	発作頻度減少率	投与群	例数	(%)	検定 ¹
全投与期 (1~18 週)	50%以上	LTG 群	41/98	(41.8)	p<0.001
		プラセボ群	16/101	(15.8)	
	26%以上(累積)	LTG 群	54/98	(55.1)	p=0.034
		プラセボ群	40/101	(39.6)	
維持用量期 (7~18 週)	50%以上	LTG 群	42/93	(45.2)	p=0.004
		プラセボ群	24/97	(24.7)	
	26%以上(累積)	LTG 群	52/93	(55.9)	p=0.081
		プラセボ群	41/97	(42.3)	

1. Fisher の直接確率法

また、ベースライン期における週単位での発作回数（中央値）は、本剤群 7.4 回/週、プラセボ群 10.1 回/週であり、本剤群及びプラセボ群における発作頻度減少率の中央値（最小値～最大値）は、全投与期でそれぞれ 36.1% (-336.4~100.0%) 及び 6.7% (-500.0~100.0%) (p=0.008、施設を調整因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定)、維持用量期でそれぞれ 44.0% (-527.3~100.0%) 及び 12.8% (-650.0~100.0%) (p=0.012、施設を調整因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定) であり、いずれの期間でも両群間に有意差が認められた。

有害事象は本剤群 94% (92/98 例)、プラセボ群 95% (96/101 例) に認められた。死亡例は認められなかったが、重篤な有害事象は本剤群 8 例（感染 3 例、反応増悪・SJS・傾眠、多型紅斑、発疹、気管支痙攣・喘息・失神・損傷・、下痢・嘔吐・腹痛各 1 例）、プラセボ群 12 例（肺炎 2 例、中枢神経系の新生物、脱水、胃腸炎、咽頭炎、感染・脱水・咽頭炎、自殺念慮・敵意、脱水・肺炎、損傷・嘔吐、肺炎・嚥下性肺炎、反応増悪各 1 例）に認められ、本剤群の SJS、傾眠、多型紅斑、発疹、プラセボ群の咽頭炎、嘔吐、反応増悪については、因果関係が否定されていない。有害事象による中止が本剤群 5 例、プラセボ群 6 例に認められた。因果関係が否定できない有害事象は、本剤群 65% (64/98 例)、プラセボ群 60% (61/101 例) に認められ、主な事象は、頭痛（本剤群 6 例、プラセボ群 4 例）、腹痛（本剤群 5 例、プラセボ群 2 例）、反応増悪（本剤群 5 例、プラセボ群 6 例）、無力症（本剤群 6 例、プラセボ群 2 例）、傾眠（本剤群 18 例、プラセボ群 14 例）、浮動性めまい（本剤群 15 例、プラセボ群 3 例）、失調（本剤群 10 例、プラセボ群 2 例）、嘔吐（本剤群 7 例、プラセボ群 5 例）、悪心（本剤群 7 例、プラセボ群 1 例）、発疹（本剤群 8 例、プラセボ群 4 例）、複視（本剤群 6 例、プラセボ群 1 例）、霧視（本剤群 5 例、プラセボ群 1 例）等であった。

臨床検査値については臨床的に重要な変動は認められず、バイタルサイン及び体重は両群間で大きな相

違は認められなかった。又、心電図検査では本剤群 4 例で因果関係が否定できない心電図異常が認められ、2 例は投与前から同様の異常が認められたこと、残る 2 例は心臓に関する有害事象は認められず、臨床的に意義のあるものではないと判断されている。

以上より申請者は、小児部分発作に対し有効であることが示され、忍容性も良好であったことを説明した。

6) Lennox-Gastaut症候群 (5.3.5.1.9: 105-123<19■年■月~19■年■月>)

Lennox-Gastaut症候群と診断された患者(目標症例数160例)を対象に、本剤を他の抗てんかん薬と併用した時の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、治験開始前の抗てんかん薬の用法・用量を変更せずに4週間投与した後に、本剤群は併用薬の種類によりグループ1、グループ2、グループ3及びグループ4に分類され、下表のとおり併用投与すると設定された。

グループ	ベースライン期	用量 (mg/日)							
		-4~0 週	1~2 週	3~4 週	5~6 週	維持用量期		漸減期	
						7~8 週	9~16 週 ²	17~18 週	19~20 週
1 ¹	プラセボ (1日1回)	5 mg (1日1回)	10 mg (1日1回)	25 mg (1日1回)	50 mg (1日1回)	50 又は 100 mg (1日1回)	25 又は 50 mg (1日1回)	10 又は 25 mg (1日1回)	
2 ¹	プラセボ (1日1回)	10 mg (1日1回)	25 mg (1日1回)	50 mg (1日1回)	100mg (1日1回)	100 又は 200 mg (1日1回)	50 又は 100 mg (1日1回)	25 又は 50 mg (1日1回)	
3 ¹	プラセボ (1日1回)	25 mg (1日1回)	25 mg (1日2回)	50 mg (1日2回)	100 mg (1日2回)	100 mg (1日2回) 又は 朝 100 mg 夜 200 mg	50 mg (1日2回)	25 mg (1日2回)	
4 ¹	プラセボ (1日1回)	25 mg (1日2回)	50 mg (1日2回)	100 mg (1日2回)	朝 100 mg 夜 200 mg	200 mg (1日2回) 又は 朝 100 mg 夜 200 mg	50 又は 100 mg (1日2回)	25 又は 50 mg (1日2回)	

グループ 1: VPA 併用、体重 15 kg 以上 25 kg 以下

グループ 2: VPA 併用、体重 25 kg 超

グループ 3: VPA 非併用、体重 25 kg 以下

グループ 4: VPA 非併用、体重 25 kg 超

1. 各グループともにプラセボ群では本剤に対応するプラセボを投与した

2. 発作が継続した場合は、更に投与 8 週と 12 週で増量することも可能とした

総投与症例 169 例(本剤群 79 例、プラセボ群 90 例)が安全性解析対象であり、有効性データがない又は有効性評価不能の 2 例(本剤群 1 例、プラセボ群 1 例)を除く 167 例(本剤群 78 例、プラセボ群 89 例)が有効性解析対象であった。

有効性について、全投与期(1~16週)における全主要発作の発作頻度減少率(ベースライン期と比較した時の週単位の発作回数の減少の割合)が50%以上であった症例は本剤群33%(26/78例)、プラセボ群16%(14/89例)であり、本剤群で有意に高かった(p=0.011、Fisherの直接確率法)。転倒発作の発作頻度減少率が50%以上であった症例は本剤群37%(28/75例)、プラセボ群22%(19/88例)(p=0.037、Fisherの直接確率法)、強直間代発作の発作頻度減少率が50%以上であった症例の割合は本剤群43%(26/60例)、プラセボ群20%(13/64例)(p=0.007、Fisherの直接確率法)であり、いずれも本剤群で有意に高かった。

有害事象は本剤群 70 % (55/79 例)、プラセボ群 63 % (57/90 例) に認められた。死亡例は認められな

かったが、重篤な有害事象が本剤群 8 例（発疹 2 例、無力症、角膜炎、激越、失調、肺炎・顔面浮腫、疼痛各 1 例）プラセボ群 3 例（反応増悪 2 例、易刺激性 1 例）に認められ、発疹、無力症、失調、顔面浮腫、反応増悪については、因果関係が否定されていない。有害事象による投与中止例は本剤群 3 例、プラセボ群 7 例に認められた。因果関係が否定できない有害事象は、本剤群 30 %（24/79 例）、プラセボ群 21 %（19/90 例）に認められ、主な事象は、発疹（本剤群 6 例、プラセボ群 3 例）、反応増悪（本剤群 2 例、プラセボ群 4 例）、傾眠（本剤群 1 例、プラセボ群 4 例）等であった。

臨床検査値、バイタルサイン及び体重の推移について、スクリーニング期からの変化量に両群間に臨床的な差は認められなかった。

以上より申請者は、Lennox-Gastaut症候群に対し本剤の有効性が示され、忍容性も良好であった旨を説明した。

7) 強直間代発作（成人及び小児）（5.3.5.1.10: LAM40097<20■年■月～20■年■月>）

既存の抗てんかん薬で発作の抑制が不十分で、併用抗てんかん薬が1又は2剤の強直間代発作を有する2歳以上の患者（目標症例数150例）を対象に、本剤を他の抗てんかん薬と併用した時の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、ベースライン期開始前4週間及びベースライン期（8週間）は併用抗てんかん薬の用法・用量を変更せず、治験薬投与開始後の投与量（本剤群）は年齢に応じて、以下のとおり併用投与すると設定された。

【2～12歳】

	投与量 (mg/kg/日)											維持用量期 (週) 13-24
	漸増期 (週)										12	
	1-2	3-4	5	6	7	8	9	10	11			
VPA 併用 ¹	0.15	0.3	0.6	0.9	1.2	1.5	1.8	2.1	2.4	2.7	3 ⁴ (最高 200 mg/日)	
	1日1又は2回		1日2回								1日2回	
EIAEDs 併用 ²	0.6	1.2	2.4	3.6	4.8	6	7.2	8.4	9.6	10.8	12 ⁵ (最高 400 mg/日)	
	1日2回										1日2回	
その他の薬剤併用 ³	0.3	0.6	1.2	1.8	2.4	3.0	3.6	4.2	4.8	5.4	6 ⁶ (最高 300 mg/日)	
	1日1又は2回		1日2回								1日2回	

【12歳超】

	投与量 (mg/日)						維持用量期 (週) 8-19
	漸増期 (週)					7	
	1-2	3-4	5	6			
VPA 併用 ¹	12.5	25	50	100	150	200 ⁴	
	隔日 25 mg		1日1回		1日2回		1日2回
EIAEDs 併用 ²	50	100	150	200	300	400 ⁵	
	1日2回					1日2回	
その他の薬剤併用 ³	25	50	100	150	200	300 ⁶	
	1日1回		1日2回				1日2回

1. VPAを併用し、EIAEDsを併用しない。他の薬剤の併用は問わない。
2. EIAEDsを併用し、VPAを併用しない。他の薬剤の併用は問わない。
3. VPA, EIAEDs以外の薬剤を併用する。
4. 忍容性が認められない時は2.25 mg/kg（2～12歳）又は150 mg（12歳超）まで減量可。発作のコントロールが不十分の場合3.75mg/kg（200 mg、2～12歳）又は250 mg（12歳超）まで増量可。
5. 忍容性が認められない時は9.0 mg/kg（2～12歳）又は300 mg（12歳超）まで減量可。発作のコントロールが不十分の場合15.0 mg/kg（400 mg、2～12歳）又は500 mg（12歳超）まで増量可。
6. 忍容性が認められない時は4.5 mg/kg（2～12歳）又は225 mg（12歳超）まで減量可。発作のコントロールが不十分の場合7.5 mg/kg（300 mg、2～12歳）又は375 mg（12歳超）まで増量可。

総投与症例117例（本剤群58例、プラセボ群59例）が、有効性及び安全性評価解析対象であった。

有効性の主要評価項目である強直間代発作の1ヶ月あたりの平均発作頻度におけるベースライン期からの変化率の中央値（最小値～最大値）は、漸増期で本剤群-60.63%（-100.0～83.7%）、プラセボ群-32.83%（-100.0～430.6%）であり、両群間に有意な差が認められた（ $p=0.038$ 、投与群及び年齢カテゴリーを予測因子とした二元配置分散分析）。また、維持用量期で本剤群-81.90%（-100.0～239.1%）、プラセボ群-42.97%（-100.0～782.2%）であり、両群間で有意な差が認められた（ $p=0.006$ 、投与群及び年齢カテゴリーを予測因子とした二元配置分散分析）。

有害事象は本剤群 66%（38/58例）、プラセボ群 71%（42/59例）に認められた。死亡例は認められず、重篤な有害事象は本剤群 2例（意識レベルの低下・企図的過量投与、痙攣・低ナトリウム血症各 1例）、プラセボ群 5例（痙攣 2例、精巣捻転、胃腸出血、頭痛各 1例）に認められ、頭痛に関しては、因果関係ありと判断された。有害事象による中止は本剤群 5例（てんかん重積状態、意識レベルの低下・企図的過量投与、失見当識、浮動性めまい、全身性蕁麻疹各 1例）、プラセボ群 2例（無呼吸・痙攣、頭痛各 1例）に認められた。因果関係が否定できない有害事象は、本剤群 22%（13/58例）、プラセボ群 10%（6/59例）で認められ、主な事象は、浮動性めまい（本剤群 3例、プラセボ群 1例）、傾眠（本剤群 3例、プラセボ群 1例）、悪心（本剤群 3例、プラセボ群 2例）等であった。

臨床検査値、バイタルサインについては、臨床的に重要な傾向は認められなかった。また、体重についても重要な変動は認められなかった。

以上から申請者は、強直間代発作及びその他の全般発作を有する患者に、本剤を付加投与することにより、強直間代発作及びその他の全般発作をコントロールし、良好な忍容性を示すことが認められたと説明した。

<審査の概略>

（1）本剤の臨床的位置付け等について

機構は、本邦のてんかん治療における薬物療法について、ガバペンチン、トピラマートなどの新規抗てんかん薬が近年承認されているが、海外と比較して治療の選択肢が少ない状況が続いていること、本剤のてんかん治療における臨床的位置付けについては、海外での使用経験も豊富であり、米国神経学会のガイドライン（Fench JA et al, *Neurology*, 62: 1261-1273, 2004）や英国におけるガイドライン（National Institute for Clinical Excellence, *Newer drugs for epilepsy in adults*、National Institute for Clinical Excellence, *Newer drugs for epilepsy in children*）、エキスパートコンセンサスガイドライン（Karcieski S et al, *Epilepsy Behav*, 7: S1-64, 2005、James WW et al, *Epileptic Disord*, 9: 353-412, 2007）等では、難治性てんかんの部分発作への付加療法、Lennox-Gastaut症候群における全般発作における本剤の有効性等が記載されており広く認識されていること、海外での使用経験も豊富であることなどを踏まえると、本剤は本邦の既存治療で効果不十分な患者に対しても、貴重な治療の選択肢を提供するものと考えます。

（2）国内臨床試験における対象患者選択の妥当性について

機構は、本剤の投与対象である「既存の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者」と関連して、国内臨床試験では、罹病期間が短い症例や併用抗てんかん薬数が1剤であった症例等も散見されることから、組み入れられた患者における前治療薬、治療歴等を説明した上で、既存の抗てんかん薬で十分に治療されていたといえるか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験のうち、小児を対象とした2試験（5.3.5.2.5及び5.3.5.2.12: LTG-1-01及び5.3.5.1.3:

LTG-1-02) では、治療歴(罹病期間)1年未満の症例3例が、成人を対象とした4試験(5.3.5.2.1及び5.3.5.2.10: LTG-2-01、5.3.5.1.1: LTG-2-02、5.3.5.1.2: LTG-2-03及び5.3.5.2.2: LTG-2-04)では、LTG-2-04試験のみ治療歴(罹病期間)2年未満の症例1例が認められているが、国内臨床試験における治療歴2年未満の小児又は成人患者では、既存の抗てんかん薬を服用しても週単位又は月単位以上で発作が残存しており、発作のコントロールが不良である難治てんかん患者と考えられること、投与開始時の併用抗てんかん薬数が1剤であった症例は本剤投与例で42例に認められたが、ほとんどの症例が以前に複数の抗てんかん薬により治療されており、いずれも発作抑制に至らず残存している症例であったことから、組み入れられた症例は既存の抗てんかん薬でコントロール不良の難治性てんかん患者と考えられることを説明した。

機構は、臨床試験での選択基準について、本来は、罹病歴、併用薬剤の種類及び投与量等を治験実施計画書で具体的に設定することが必要であったと考え、今後の臨床試験実施に際しては留意すべきと考えるが、提出された臨床試験結果から、他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者に本剤を付加投与した際の有効性を評価することは可能と考える。なお、併用薬(種類、薬剤数等)が本剤の安全性及び有効性に及ぼす影響については、製造販売後においてさらに検討すべきと考える。

(3) 効能・効果について

機構は、本申請で提出された国内臨床試験については、実施時期も19■年後半と古いが、成人及び小児において部分発作と全般発作を区別せず、既存治療で十分な効果が得られない患者を一集団と捉えて実施されていたことに関し、本剤の有効性及び安全性をより適切に評価するためには、対象とする発作型を明確化した上で検討すべきであったと考えており、今後の開発においては留意すべきと考える。

機構は、海外では部分発作の他、米国でLennox-Gastaut症候群の全般発作、英国では全般性強直間代発作に対して承認されているのみであり、全般発作全体に対して承認されていないが、上記のような状況を踏まえ、本邦での申請効能・効果に全般発作を含めることが可能と判断した根拠を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験(成人: 5.3.5.1.2: LTG-2-03、小児: 5.3.5.1.3: LTG-1-02)において、定型欠伸発作、非定型欠伸発作、ミオクロニー発作、間代発作、強直発作、強直間代発作、脱力発作及びLennox-Gastaut症候群における全般発作の発作型別に症例ごとの発作頻度の推移、発作頻度減少率及び発作頻度改善度を提示したが、症例数が限られており、国内臨床試験成績からは十分なエビデンスは得られていないと考えられ、本邦における効能・効果については、海外検証試験でエビデンスが得られている「強直間代発作」及び「Lennox-Gastaut症候群における全般発作」に変更すると説明した。

機構は、成人及び小児における「部分発作」、「強直間代発作」及び「Lennox-Gastaut症候群における全般発作」に関して、それぞれの発作型による全般改善度を示した上で、その有効性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内成人第Ⅲ相試験(LTG-2-03)及び国内小児第Ⅲ相試験(LTG-1-02)の試験成績に基づき、発作型ごとに層別して集計した最終全般改善度の改善率(改善以上の症例の割合)及び悪化例の割合を下表で提示し、以下のように説明した。

まず部分発作について、申請者は、成人ではプラセボ群と比較して本剤群で高い改善率を示し、悪化例の割合が低いこと、小児ではZNS群と同程度の改善率を示し、悪化例の割合も同様であったことから、本剤の部分発作に対する有効性は確認されたと考えている旨を説明した。

表 最終全般改善度：部分発作

	投与群	症例数	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能	改善率
成人	LTG	66	6	17	9	22	10	2	23(35%)
	プラセボ	66	6	12	7	20	20	1	18(27%)
小児	LTG	33	5	7	7	9	5	0	12(36%)
	ZNS	39	3	11	9	8	6	2	14(36%)

次に強直間代発作について、申請者は、成人ではプラセボ群に比べ本剤群で高い改善率を示し、小児でもZNS群より高い改善率を示したことから、本剤の強直間代発作に対する有効性は確認されたと考えている旨を説明した。

表 最終全般改善度：強直間代発作

	投与群	症例数	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能	改善率
成人	LTG	7	0	3	2	1	1	0	3(43%)
	プラセボ	11	1	1	1	7	1	0	2(18%)
小児	LTG	17	3	9	1	2	1	1	12(71%)
	ZNS	12	0	1	3	4	4	0	1(8%)

また、Lennox-Gastaut症候群について、申請者は、成人ではプラセボ群と比較して高い改善率が認められ、悪化例の割合は大きく異なること、小児ではZNS群と比較して高い改善率が示されたことから、本剤のLennox-Gastaut症候群の全般発作に対する有効性も確認されたと考えている旨を説明した。

表 最終全般改善度：Lennox-Gastaut 症候群の全般発作

	投与群	症例数	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能	改善率
成人	LTG	11	1	3	3	2	2	0	4(36%)
	プラセボ	16	1	0	1	10	4	0	1(6%)
小児	LTG	33	3	11	8	6	4	1	14(42%)
	ZNS	34	0	5	6	11	12	0	5(15%)

機構は、本剤の有効性について、国内では、発作型が区別されていないものの、成人ではプラセボ (LTG-2-03)、小児ではZNSを対象とした第Ⅲ相臨床試験 (LTG-1-02) で、本剤の有効性が確認されていること、国内臨床試験に組み入れられた発作型ごとの症例数は少なく、これらの発作型に対する本剤の有効性が十分に検証されているとは言えないが、これら各発作型での結果においても、成人 (LTG-2-03) ではプラセボに対し全般改善度では高い改善率が示されていること、小児 (LTG-1-02) ではZNS群と比較して本剤群で劣る傾向は認められなかった。また、海外においては部分発作、強直間代発作及びLennox-Gastaut症候群における全般発作に対する臨床試験が実施され、本剤の有効性が検証されていること、海外で広くその有用性が示されていること (「(1) 本剤の臨床的位置付け等について」の項参照) などを踏まえ、国内での検証試験が実施された時期等も考慮すると、これら提出された試験成績から、部分発作、強直間代発作及びLennox-Gastaut症候群における全般発作に対する本剤の有効性は示されていると判断して差し支えないと考える。しかしながら機構は、これらの発作型に対する本剤の安全性及び有効性については、製造販売後においてさらに検討すべきと考える。

(4) 用法・用量について

1) 成人の用法・用量について

機構は、成人における用法・用量の設定根拠について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、初期用量及び漸増方法については、LTG-2-01試験 (5.3.5.2.1及び5.3.5.2.10) は、Balanced group及びInduced groupのいずれの場合においても、初期用量は50 mg/日 (1回25 mg、1日2回)、LTG-2-02試験 (5.3.5.1.1) は、Induced groupのみで行い初期用量は50 mg/日、LTG-2-03試験 (5.3.5.1.2) は、Balanced group

の初期用量は25 mg/日（1回25 mg、1日1回）、Induced groupの初期用量は50 mg/日（1回25 mg、1日2回）と設定されたが、海外において初期用量の引き下げ及び漸増幅の見直しが行なわれたことから、投与初期には海外と同様に低用量で投与を開始し、個々の患者に必要な維持用量に到達するまでに緩やかな漸増及び十分な漸増期間を設定することが必要であると考えたことを説明した。また申請者は、皮膚障害発現の危険性が高いVPA併用患者を対象とした国内での追加臨床試験（LAM107844試験: 5.3.5.2.9及び5.3.5.2.14）で、発疹の発現率はこれまでに実施された国内臨床試験よりも低かったことが確認されており、海外と同様の初期用量及び漸増方法を本邦でも用いることで、発疹（SJS等の重症型薬疹を含む）の発現率を抑制することが可能と判断したことを説明した。

維持用量について、申請者は、LTG-2-01試験では、海外の維持用量を用いて、Induced groupで400 mg、Balanced groupで200 mgまで漸増、LTG-2-02試験では、Induced groupのみを対象とし低用量群で100 mgまで（100 mg群）、高用量群で300 mgまで（300 mg群）増量したこと、これらの試験結果から本邦におけるInduced groupの至適維持用量を300 mg、Balanced groupの至適維持用量を150 mgと推定し、LTG-2-03試験ではInduced groupで300 mg、Balanced groupで150 mgと設定して試験を実施したことを説明し、その結果、良好な有効性が得られ、忍容性も良好であることが示されたこと、これら3試験に組み入れられた症例で長期投与試験（LTG-2-05試験: 5.3.5.2.3及び5.3.5.2.11）に移行した症例のうち、Induced groupで400 mg、Balanced groupでは200 mgの投与例が存在し、Induced groupでは、ほとんどの症例が200～400 mgまでの範囲で投与され、有効性が示されていることから、維持用量を200～400 mgと設定することが適切と考えたこと、Balanced groupでは、200 mgを超えた投与例は3例のみであり、改善率は高かったものの有害事象の発現率も高いことから、多くの症例で投与されていた100～200 mgを維持用量とすることが適切であると考えることを説明した。

機構は、併用薬剤別に最高用量まで投与されている患者の安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、Induced group（VPA非併用、EIAEDs併用、それ以外の薬剤併用、最高用量400 mg）及びBalanced group（最高用量200 mg）において、最高用量が投与された症例は、それぞれ33例及び45例であり、最高用量投与時の有害事象発現率は低用量投与時の有害事象発現率と比べて、最高用量で高くなる傾向は認められなかったこと、Induced group（VPA非併用、EIAEDs併用、それ以外の薬剤併用）での最高用量（400 mg）投与時の有害事象発現率は54%（15/28例）で、低用量投与時における発現率（重複含む、28%、21/74例）と比べて、高値を示したが、最高用量で認められた主な事象は傾眠6例、浮動性めまい及び複視各4例等であり、これらの事象は軽度又は中等度であったこと、重度かつ重篤な有害事象は溺死1例（因果関係は否定されている）であったことを説明した。なお、Inhibited group（VPA併用、EIAEDs非併用）で最高用量である200 mgが投与された症例は2例で、1例はVPA、EIAEDs以外の薬剤の併用例で、有害事象として200 mgで胃腸障害、50 mg以下で激越が発現したが、いずれも軽度であり、重度又は重篤な有害事象は認められなかったこと、もう1例はVPA併用、EIAEDs以外の薬剤の非併用例で、有害事象として200 mgで筋骨格硬直が認められたが、程度は軽度であったことを説明した。

機構は、初期用量及び漸増方法に関しては、少なくとも国内臨床試験で検討された用量又はそれ以下の用量からの漸増方法に設定されていること、皮膚障害の危険性が高いVPA併用患者を対象に、海外と同様の初期用量及び漸増方法を用いて本邦で実施された追加臨床試験（LAM107844）での発疹の発現率は、これまでに実施された国内臨床試験よりも低かったことから、提示されている初期用量及び漸増方法に、特に大きな問題はないと考える。なお、20■年■月の企業中核安全性情報（Company Core Safety Information <CCSI>）の変更に伴い、Balanced groupのうち本剤のグルクロン酸抱合を誘導しない又は阻害しない薬剤

との併用時の用法・用量は海外で変更されているが、その点については、「3) CCSIの変更に伴う用法・用量の変更について」の項で検討することとした。

また機構は、維持用量について、本邦で実施された長期投与試験 (LTG-2-05試験: 5.3.5.2.3及び5.3.5.2.11) で最高用量が投与された症例は、Induced group及びBalanced groupでそれぞれ27例及び5例存在¹⁾ し、特に安全性上大きな問題は認められていないこと、本剤は低用量からの漸増により患者の忍容性を確認しながら使用されることから、申請された維持用量は妥当であると考え。一方、Inhibited groupについては、LTG-2-04試験で1例、LAM107844試験で2例存在し、そのうち最高用量である200 mgが投与された症例は2例 (LTG-2-04試験1例、LAM107844試験1例) のみであるが、当該症例における維持用量投与時の安全性に特に大きな問題はなく、最高用量は海外と同一であることから、現時点で特に否定するものではないと考える。しかしながら、Inhibited groupでは薬物動態の観点から、Balanced groupよりも血中濃度が高くなると考えられるため、本剤の安全性については、製造販売後にさらに検討する必要があると考える。

2) 小児の用法・用量について

機構は、小児における用法・用量の設定根拠について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、初期用量及び漸増方法については、本邦におけるLTG-1-01試験 (5.3.5.2.5及び5.3.5.2.12) は、海外における初期用量引き下げ及び漸増幅の見直しを踏まえ、初期用量はInduced groupで2 mg/kg、Balanced groupで0.5 mg/kg、Inhibited groupで0.2 mg/kg、LTG-1-02試験 (5.3.5.1.3) は、初期用量をLTG-1-01試験と同一としたこと、ZNSを対照とした国内第Ⅲ相試験 (LTG-1-02試験) 終了後、米国及び英国では薬物動態学的根拠に基づき、初期用量及び漸増幅がさらに引き下げられ、国内臨床試験でも皮膚障害の発現が認められたことから、海外と同様に初期用量をさらに低用量で開始し、緩やかな漸増及び十分な期間を設定することが必要であると考えたことを説明した。また申請者は、皮膚障害発現の危険性が高いVPA併用患者を対象とした国内での追加臨床試験 (LAM107844: 5.3.5.2.9及び5.3.5.2.14) で、発疹の発現率はこれまでに実施された国内臨床試験よりも低かったことが確認されており、海外と同様の初期用量及び漸増方法を本邦でも用いることで、発疹 (SJS等の重症型薬疹を含む) の発現率を抑制することが可能と判断したことを説明した。

維持用量については、LTG-1-01試験は、海外と同様の推奨用量 (Induced group 5~15 mg/kg、Balanced group 2~5 mg/kg、Inhibited group 1~5 mg/kg) を用いて、有効性及び安全性を検討したこと、LTG-1-02試験は、基本的にLTG-1-01試験と同様と設定したが、Inhibited groupについては、LTG-1-01試験で本剤の血漿中濃度が高くなる傾向が認められたことから、維持用量上限を5 mg/kgから3 mg/kgに変更して実施し、本剤群でZNS群と比較して同程度又はそれ以上の有効性が認められたことから、維持用量をInduced groupで5~15 mg/kg、Balanced groupで2~5 mg/kg、Inhibited groupで1~3 mg/kgとすることが適切と考えたことを説明した。

機構は、併用薬剤別に最高用量まで投与されている患者の有効性及び安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、小児についても成人と同様に、各併用抗てんかん薬グループにおいて、最高用量まで投与された症例における有害事象発現率は、それ以外の症例と比較して高くなる傾向は認められなかったこと、またそれぞれの発作型 (部分発作、強直間代発作又はLennox-Gastaut症候群における全般発作) における

¹⁾ 部分発作、強直間代発作、Lennox-Gastaut 発作での例数

主な有害事象は、いずれも傾眠及び鼻咽頭炎等であり、安全性プロファイルに顕著な違いは認められなかったことから、各効能・効果において、最高用量まで増量することについて特に問題はないものと考え、ことを説明した。

機構は、初期用量及び漸増方法については、海外の状況を踏まえ、国内臨床試験で検討された用量以下で設定されており、漸増方法についてもより緩やかで十分な漸増期間とするように設定されていること、皮膚障害の危険性が高いVPA併用患者を対象に、海外と同様の初期用量及び漸増方法を用いて国内で実施された追加臨床試験（LAM107844）での発疹の発現率は、これまでに実施された国内臨床試験よりも低かったことから、提示されている初期用量及び漸増方法に、特に大きな問題はないと考える。なお、Balanced groupのうち本剤のグルクロン酸抱合を誘導しない又は阻害しない薬剤との併用時の用法・用量について、20■年■月のCCSIの変更に伴い、海外では変更がなされているが、その点については、「3）CCSIの変更に伴う用法・用量の変更について」の項で検討することとした。

また機構は、維持用量について、小児においては薬物動態学的観点から、Inhibited groupにおける最高投与量は低く設定されており、特に大きな問題はないと考える。

3) CCSI の変更に伴う用法・用量の変更について

申請者は、海外における単剤投与の臨床試験成績等から 20■年■月に CCSI の改訂が行われ、成人及び小児において本剤のグルクロン酸抱合を誘導しない又は阻害しない薬剤のみを併用した場合の用法・用量が、下記のように新たに設定されたことを説明した上で、国内でも同様に本剤のグルクロン酸抱合を誘導しない又は阻害しない薬剤との併用時の用法・用量を変更したいと考えていることを説明した。

新たに設定された用法・用量

	1～2 週	3～4 週	漸増	最高投与量
成人	25 mg (1 日 1 回)	50 mg (1 日 1 回)	1～2 週ごとに 50～100 mg ずつ増量	200 mg (1 日 1 回又は 2 回)
小児	0.3 mg/kg (1 日 1 回又は 2 回)	0.6 mg/kg (1 日 1 回又は 2 回)	1～2 週ごとに 最大 0.6 mg/kg ずつ増量	10 mg/kg 又は 200mg (1 日 1 回又は 2 回)

機構は、国内における Balanced group のうち本剤のグルクロン酸抱合を誘導しない又は阻害しない薬剤と併用された症例における安全性について申請者に説明を求めた。

申請者は、成人では LTG-2-01 試験 (5.3.5.2.1 及び 5.3.5.2.10) で ZNS との併用例が 1 例 (開始用量 50 mg (1 日 2 回)、維持用量 400 mg (1 日 2 回))、小児では LTG-1-01 試験 (5.3.5.2.5 及び 5.3.5.2.12) で ZNS との併用例が 2 例 (1 例目: 開始用量 0.4 mg/kg (1 日 2 回)、維持用量 3.5 mg/kg (1 日 2 回)、2 例目: 開始用量 0.3 mg/kg (1 日 2 回)、維持用量 4.9 mg/kg (1 日 2 回)) の計 3 例が存在し、小児の 1 例においては傾眠、運動過多、浮動性めまい及び胃腸炎が発現したが、いずれの事象も治験薬投与中に消失し、安全性に特に大きな問題はなかったことを説明した。

機構は、申請者が用法・用量を変更する根拠の一つとして、本剤単剤で実施された海外臨床試験の成績 (成人: UK49、UK89、UK74、UK106 試験、小児: LAM100118 試験) をあげているが、この試験で得られた血中濃度 ($8.40 \pm 4.33 \mu\text{g/mL}$) は、国内臨床試験 (LTG-1-02 試験) における Balanced group での維持用量投与時の血中濃度 ($4.85 \pm 1.60 \mu\text{g/mL}$) よりも高値を示していること、本剤単剤でのてんかん患者を対象とした国内臨床試験は実施されておらず、当該用法・用量の妥当性を海外試験成績のみに基づいて判断することは適切ではないと考えること、小児においては維持用量の最高投与量が現在の Balanced group での最高用量である 5 mg/kg から 10 mg/kg に変更されているが、当該区分に該当する症例は国内では

LTG-1-02 試験での ZNS 併用例 2 例のみであり、その最高投与量は 4.9 mg/kg であり、この用量以上での安全性については検討されていないこと等を考慮すると、本剤のグルクロン酸抱合を誘導しない又は阻害しない薬剤との併用時における用法・用量を、現時点で海外と同様に設定することは困難であり、漸増期間が 1～2 週間長くなる可能性もあるが、安全性に配慮する観点からも申請時の用法・用量に従い投与することが適切と考える。

以上を踏まえ機構は、本剤に関する用法・用量を以下のように設定することが適切と考える。なお、本剤の開発にあたっては、併用薬剤により本剤の薬物動態が大きく影響を受けること、VPA 併用による安全性上の懸念（「(5) 本剤の安全性について 1) 本剤投与における皮膚障害、特に SJS 及び中毒性表皮壊死症 (Toxic Epidermal Necrosis: TEN) のリスクについて」の項参照) もあることから、本来であれば、Induced group、Balanced group 及び Inhibited group と VPA 併用の有無において、開発の早期から詳細な検討を行なうべきであったと考えており、本剤の安全性や併用薬による本剤の有効性及び安全性に対する影響については、製造販売後にさらに検討すべきと考える。

用法・用量 (1 日用量) : 成人

併用抗てんかん薬		本邦 (成人)
VPA 併用 ¹ (他剤併用は問わない)	1～2 週	12.5 mg (1 回 25 mg を隔日)
	3～4 週	25 mg (1 日 1 回)
	維持用量	100～200 mg (1 日 2 回) 1～2 週ごとに 25～50 mg ずつ増量する
VPA 非併用 (グルクロン酸抱合を誘導する薬剤 ² を併用)	1～2 週	50 mg (1 日 1 回)
	3～4 週	100 mg (1 日 2 回)
	維持用量	200～400 mg (1 日 2 回) 1～2 週ごとに最大 100 mg ずつ増量する

- VPA 非併用で本剤との薬物相互作用が明らかでない抗てんかん薬、又は ZNS、GBP、TPM、その他本剤のグルクロン酸抱合を誘導しないあるいは阻害しない薬剤を併用する場合は VPA 併用の用法・用量に準じる
- PHT、CBZ、PB、PRM、その他本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤

用法・用量 (1 日用量) : 小児

併用抗てんかん薬		本邦 (小児)
VPA 併用 ¹ (他剤併用は問わない)	1～2 週	0.15 mg/kg (1 日 1 回)
	3～4 週	0.3 mg/kg (1 日 1 回)
	維持用量	1～5 mg/kg 又は 1～3 mg/kg ³ (1 日 2 回) 1～2 週ごとに最大 0.3 mg/kg ずつ増量する (最高 1 日 200 mg)
VPA 非併用 (グルクロン酸抱合を誘導する薬剤 ² を併用)	1～2 週	0.6 mg/kg (1 日 2 回)
	3～4 週	1.2 mg/kg (1 日 2 回)
	維持用量	5～15 mg/kg (1 日 2 回) 1～2 週ごとに最大 1.2 mg/kg ずつ増量する (最高 1 日 400 mg)

- VPA 非併用で本剤との薬物相互作用が明らかでない抗てんかん薬、又は ZNS、GBP、TPM、その他本剤のグルクロン酸抱合を誘導しないあるいは阻害しない薬剤を併用する場合は VPA 併用の用法・用量に準じる
- PHT、CBZ、PB、PRM、その他本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤
- PHT、CBZ、PB、PRM、その他本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤と併用せずに VPA のみを併用する場合

4) 本剤の離脱症状及びリバウンドについて

機構は本剤中止による離脱症状、リバウンドについて、国内及び海外臨床試験、海外の市販後データ等から説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外の臨床試験では、離脱症状、リバウンドに関するデータを収集できる試験デザインとはなっておらず、本剤中止後の有害事象は収集されていなかったが、国内で実施された長期投与試験 3 試験 (LTG-2-05 (5.3.5.2-3 及び 5.3.5.2.11)、LTG-1-03 (5.3.5.2.6、5.3.5.2.13) 及び LTG-2-04L (5.3.5.2.4)) については、効果不十分等による中止脱落例に関し、中止・脱落后の詳細な調査を別途実施していたこと、当該試験における中止・脱落例のうち、投与中止後のてんかん症状の変化が「悪化」と判定された症例を抽出したところ、8/78 例で本剤中止後のてんかん症状悪化が認められ、そのうち 7 例が併用抗てんかん薬の用量・種類の変更を必要としたが、効果不十分による投与中止例では漸減中止している症例がほとんどであり、本剤の急激な断薬による影響を判断することはできなかったことを説明した。また申請者は、海外の市販後の有害事象報告 (国際誕生日から約 15 年 9 ヶ月の期間で算出 *) から、「リバウンド効果」、「薬剤離脱症候群」及び「薬物離脱性痙攣」を抽出した結果、「リバウンド効果」、「薬剤離脱症候群」及び「薬物離脱性痙攣」は、それぞれ 0 例、38 例及び 2 例の報告があり、薬剤離脱症候群 38 例の適応症は、てんかん 10 例、気分障害 20 例及び適応症不明 8 例であったこと、これら事象の報告は、本剤の推定使用患者数 (約 690 万人・年、 (国際誕生日から約 15 年 7 ヶ月の期間で算出 *)) を考慮すると非常に少数であり、症例の多くは併用薬の減量、中止又は追加に関連して事象が発現したと考えられていること、海外における気分障害患者を対象とした臨床試験 (SCAB2006、SCAB2003、SCAA2012、SCAB2005、SCAB2001、SCAA2010、SCAA2008 及び SCAB2009) では、本剤を中止した後の有害事象の発現率、重症度、種類の増加は認められていないことを踏まえると、現時点では本剤と薬剤離脱症候群及び薬物離脱性痙攣との関連を示唆する根拠は得られていないものと考えられることを説明した (なお、本剤の添付文書では、他の抗てんかん薬と同様に、本剤を中止する際には漸減することが記載されている)。

機構は、海外の市販後安全性情報からは、本剤の減量又は中止に伴う薬剤離脱症状の発現が否定できない症例も存在しており、本剤の投与を中止する際は慎重な対応が必要と考える。なお、薬剤離脱症状の発現状況等については、製造販売後にさらに検討が必要と考える。

(5) 本剤の安全性について

1) 本剤投与における皮膚障害、特にSJS及び中毒性表皮壊死症 (Toxic Epidermal Necrosis: TEN) のリスクについて

機構は、本剤の開発当初より重篤な皮膚障害の発現が認められており、国内臨床試験においても重篤な皮膚障害が発現していることから、重篤な皮膚障害の発現状況及び検討されたリスク因子について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験における成人及び小児での皮膚障害の発現状況は下表のとおりであり、成人の発現時期としては 8 週までに多く、また Balanced group で皮膚障害が発現した 9 例はいずれも VPA を併用していたこと、重篤な皮膚障害を発現した症例は Balanced group のみに認められ、Balanced group において皮膚障害が発現しやすく、また重篤化しやすいことが考えられることを説明した。また小児では、発現時期は 8 週までに多かったこと、Balanced group で皮膚障害が発現した 5 例はいずれも VPA を併用していたこと、重篤な皮膚障害を発現した症例は Balanced group、Inhibited group 各 1 例であったことから、Balanced group 及び Inhibited group では重篤な皮膚障害が発現しやすいと考えられることを説明した。

* 新薬承認情報提供時に置き換え

表 皮膚障害発現例の内訳（国内成人4試験（LTG-2-01、LTG-2-02、LTG-2-03及びLTG-2-04）併合成績：本剤投与例）

症例数		284			
治験薬との因果関係		否定できない	関係なし	合計	
皮膚障害発現例数 (%)		19(7)	5(2)	24(8)	
項目		件数 (%)			
皮膚障害の内容 ¹	重篤度 ²	重篤	5(2)	1(<1)	6(2)
		重篤でない	14(5)	4(1)	18(6)
	重症度 ²	軽度	8(3)	3(1)	11(4)
		中等度	7(2)	1(<1)	8(3)
		重度	4(1)	1(<1)	5(2)
	発現時期	2週目まで	7(2)	1(<1)	8(3)
		2週目超4週目まで	5(2)	1(<1)	6(2)
		4週目超8週目まで	4(1)	2(<1)	6(2)
		8週目超	3(1)	1(<1)	4(1)
		不明	0	0	0
項目		例数(%)			
発現例の背景	併用抗てんかん薬グループ	Induced group	11(4)	3(1)	14(5)
		Balanced group	7(2)	2(<1)	9(3)
		Inhibited group	1(<1)	0	1(<1)

1 皮膚障害の内容の層別では、複数回発現した症例も存在するため件数で層別

2 不明は除く

表 皮膚障害発現例の内訳（国内小児2試験（LTG-1-01、LTG-1-02）併合成績：本剤投与例）

症例数		161			
治験薬との因果関係		否定できない	関係なし	合計	
皮膚障害発現例数(%)		10(6)	2(1)	12(7)	
項目		件数(%)			
皮膚障害の内容 ¹	重篤度 ²	重篤	2(1)	0	2(1)
		重篤でない	9(6)	2(1)	11(7)
	重症度 ²	軽度	7(4)	2(1)	9(6)
		中等度	4(2)	0	4(2)
		重度	0	0	0
	発現時期	2週目まで	6(4)	1(<1)	7(4)
		2週目超4週目まで	1(<1)	0	1(<1)
		4週目超8週目まで	3(2)	0	3(2)
		8週目超	1(<1)	1(<1)	2(1)
		不明	0	0	0
項目		例数(%)			
発現例の背景	併用抗てんかん薬グループ	Induced group	2(1)	0	2(1)
		Balanced group	4(2)	1(<1)	5(3)
		Inhibited group	4(2)	1(<1)	5(3)

1 皮膚障害の内容の層別では、複数回発現した症例も存在するため件数で層別

2 不明は除く

また申請者は、海外での発現状況について、12歳を超える患者を対象に本剤を単剤又は併用にて投与した臨床試験成績を用いた併合解析（総症例数3,985例）の結果、中止に至った発疹が発現するまでの経時推移は、下図のとおりであり、投与初期の危険率が高く、発現時期は概ね投与8週目までであり、その後は投与期間の経過とともに発現が減少する傾向が認められた（Messenheimer J et al, *Drug safety*, 18: 281-296, 1998）ことを説明した。

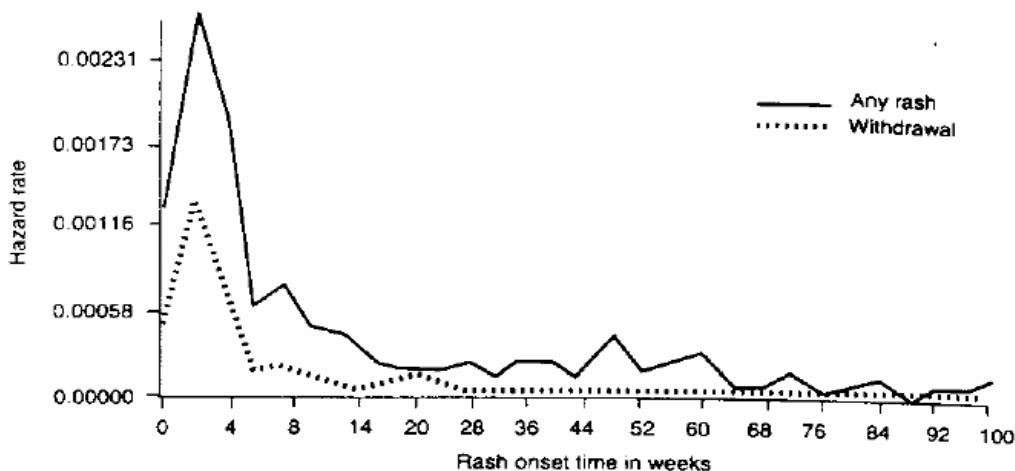


図 LG を単剤又は併用にて投与した臨床試験において投与中止に至った発疹発現までの期間 (Hazard プロット)

さらに申請者は、① 海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.4: P42-05、5.3.5.1.5: P42-06、5.3.5.1.7: P42-16 及び 5.3.5.1.6: H34/C/85/AWP/1 を含む二重盲検試験 14 試験並びに非盲検試験 38 試験) において、本剤が付加投与された 2,580 例を分析した結果、発疹の発現による投与中止率及び入院率は VPA 併用例で高かったこと、特に VPA 併用例では、初期用量が高用量であるほど、発疹の発現による投与中止率が高かったこと、② 英国にて実施した H34-105-C88 試験 (参考 5.3.5.2.7) において、初期用量が高用量群 (1 日 100 mg 投与) の VPA 併用例では、発疹の発現率及び投与中止率が高いとの知見が得られ、CCDS における初期用量が変更され、英国を筆頭に各国で初期用量が変更されたこと、③ 申請者が実施したドイツにおける本剤投与例での皮膚反応調査の結果から、19■年■月に変更前の初期用量で承認された 1 年目には 5/4,450 例に本剤に起因する SJS 又は TEN が認められていたが、19■年■月に初期用量が変更された年 (19■年) には 2/7,610 例となり、その 6 年後* においても 2/21,200 例であったことから、本剤付加投与時の初期用量を減量し、緩やかな漸増法とすることで、重症皮膚障害報告例の減少に大きく寄与していることが示唆されていることを説明した。また、皮膚障害の重篤性について、国際誕生日から約 15 年 7 ヶ月の期間* に実施された国内及び海外の臨床試験、市販後調査、自発報告等から収集された副作用を基に、皮膚障害の重篤性を検討したところ、重篤な皮膚障害が成人 33.5 % (1382/4124 件)、小児 47.4 % (440/929 件) に認められたことから、小児において重篤な事象の割合が多いと考えられることが CCDS に記載されていることも説明した。

機構は、本剤投与による重篤な皮膚障害の発現リスクとして、投与初期 (特に 8 週間以内)、VPA との併用、投与初期の高用量及び小児における皮膚障害の重篤化について、添付文書でも記載されているが、これらの情報を十分臨床現場に注意喚起すべきと考える。また、患者に対しても、皮膚障害のみでなく、初期症状と思われる事象を含めた情報提供を十分に行い、本剤の投与により異常を感じた際には、速やかに医師と連絡し、投与を中止する等の対処ができるようにすることが必要であると考え。また、リスク因子のない患者においても、皮膚障害の発現は認められていることから、これらの対処法については十分周知することが必要であり、本剤の安全性については、製造販売後にさらに検討が必要と考える。

なお、機構は、皮膚障害の発現リスクが高い VPA 併用患者を対象に、海外と同様の初期用量及び漸増方法で実施された国内追加臨床試験 (LAM107844 試験: 5.3.5.2.9 及び 5.3.5.2.14) における発疹の発現率は、これまでに実施された国内臨床試験よりも低かったことが確認されており、VPA 併用時における初期用量を成人では 12.5 mg/日 (25 mg 錠を隔日投与)、小児では 0.15 mg/kg/日 (1 日 1 回) と設定することは安全性

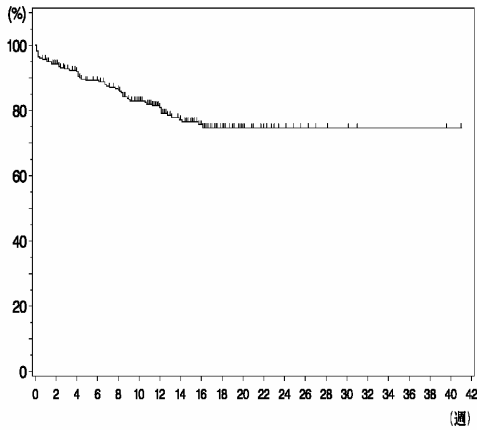
* 新薬承認情報提供時に置き換え

の観点から妥当であると考え（「（４）用法・用量について」の項参照）。

2) 中枢神経系の有害事象について

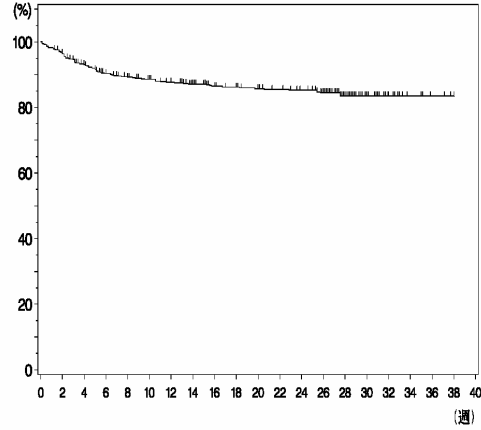
機構は、中枢神経系の有害事象である傾眠及び浮動性めまいが国内臨床試験において高頻度に認められているが、国内外の臨床試験成績の比較から、発現状況及び発現時期等に関する国内外の相違がないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内成人 4 試験（5.3.5.2.1: LTG-2-01、5.3.5.1.1: LTG-2-02、5.3.5.1.2: LTG-2-03、5.3.5.2.2: LTG-2-04）の併合成績及び海外 4 試験（5.3.5.1.4: P42-05、5.3.5.1.5: P42-06、5.3.5.1.7: P42-16、5.3.5.1.6: H34-035-C86）の併合成績における傾眠及び浮動性めまいの発現状況は下図及び下表のようであり、成人では、本邦及び海外ともに傾眠及び浮動性めまいは投与初期に多く発現したことが、国内では多くの症例が投与中であつた約 20 週間程度まではほぼ同様に発現したが、海外臨床試験では国内よりも早期に発現しその後減少する傾向を示したことが、いずれの事象について、長期投与時に増加する傾向は認められていないことが、本邦と海外で傾眠の発現傾向が異なった原因の一つとして、海外臨床試験は国内臨床試験よりも漸増間隔が短く、より早期に高用量へ移行したことが影響していると推察されたことを説明した。



リスク集合の大きさ

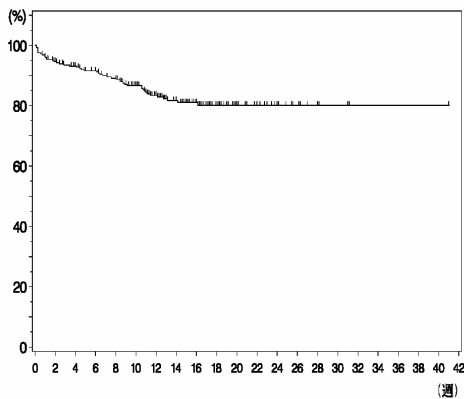
項目	0週	2週	4週	6週	8週	10週	12週	14週	16週	18週	20週	22週	24週	26週	28週	30週	32週	34週	36週	38週	40週
傾眠	280	253	226	220	207	173	134	111	76	44	26	17	11	8	6	5	3	3	3	3	2



リスク集合の大きさ

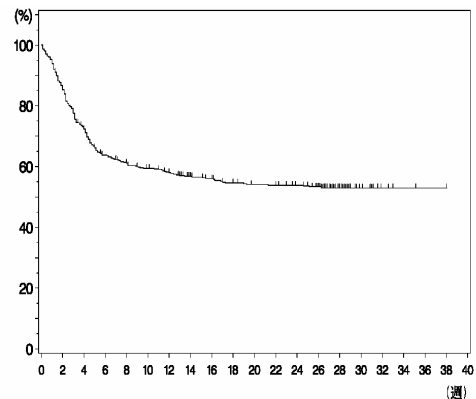
項目	0週	2週	4週	6週	8週	10週	12週	14週	16週	18週	20週	22週	24週	26週	28週	30週	32週	34週	36週
傾眠	812	586	558	534	520	508	487	383	377	371	366	362	357	237	60	29	13	7	3

図 傾眠発現までの期間（左：国内成人 4 試験併合成績、右：海外成人 4 試験併合成績）



リスク集合の大きさ

項目	0週	2週	4週	6週	8週	10週	12週	14週	16週	18週	20週	22週	24週	26週	28週	30週	32週	34週	36週	38週	40週
浮動性めまい	283	257	241	230	219	190	151	130	95	51	30	19	13	9	5	4	2	2	2	2	2



リスク集合の大きさ

項目	0週	2週	4週	6週	8週	10週	12週	14週	16週	18週	20週	22週	24週	26週	28週	30週	32週	34週	36週
浮動性めまい	612	520	436	381	361	347	334	241	229	220	216	214	210	136	31	14	4	2	1

図 浮動性めまい発現までの期間（左：国内成人 4 試験併合成績、右：海外成人 4 試験併合成績）

表 有害事象: 発現時期別

発現時期(週)	~2	2超 ~4	4超 ~6	6超 ~8	8超 ~10	10超 ~12	12超 ~14	14超 ~16	16超	不明	
国内成人4試験 (LTG-2-01、LTG-2-02、LTG-2-03、LTG-2-04) 併合成績											
症例数	284	272	257	248	241	215	176	155	114		
有害事象発現例数(%)	65(23)	38(14)	39(15)	35(14)	31(13)	28(13)	16(9)	9(6)	7(6)	1	
神経系障害	傾眠	17(6)	6(2)	8(3)	8(3)	10(4)	5(2)	6(3)	2(1)	1(<1)	0
	浮動性めまい	15(5)	4(1)	4(2)	8(3)	6(2)	9(4)	3(2)	3(2)	1(<1)	0
海外成人4試験 (P42-05、P42-06、P42-16、H34-035-C86) 併合成績											
症例数	612	609	600	593	583	574	567	449	432		
有害事象発現例数(%)	306(50)	325(53)	296(49)	201(34)	195(33)	147(26)	139(25)	126(28)	251(58)	0	
神経系障害	傾眠	21(3)	22(4)	18(3)	8(1)	7(1)	7(1)	5(<1)	3(<1)	17(4)	0
	浮動性めまい	85(14)	94(15)	80(13)	36(6)	32(5)	23(4)	22(4)	18(4)	44(10)	0

また申請者は、小児については国内及び海外臨床試験ともに、傾眠及び浮動性めまいは投与初期に多く発現する傾向が認められており、厳密な比較は困難であるものの、国内外で大きな差異はないと考えていることを説明した。

機構は、これらの有害事象が国内外ともに投与初期に発現しており、長期投与時に増加する傾向も認められていないことから、現時点で特段の問題は無いものと考え、当該事象については製造販売後にさらに検討が必要と考える。

3) 精神神経疾患での自殺リスクについて

機構は、米国FDAにおいて本剤を含む抗てんかん薬における自殺リスクの増加の可能性について2008年1月31日付で注意喚起が行われていることも踏まえ、本剤投与における自殺念慮及び自殺行動の発現リスクの増加について申請者に説明を求めた。

申請者は、てんかん及び双極性障害等の精神・神経系疾患を対象とした二重盲検プラセボ対照比較臨床試験（健康成人を対象とした試験1件、神経疾患を対象とした試験17件（てんかん13件、神経障害性疼痛4件）、精神疾患を対象とした試験17件（双極性うつ病4件、急性双極性うつ病5件、躁病2件、急性単極性うつ病3件、急性単極性/急性双極性混合型うつ病1件、統合失調症試験2件））の成人患者6467例及び健康成人52例を対象（2006年11月までに完了していた試験結果を基に解析）に自殺既遂、自殺企図、自殺の準備行為、自殺念慮の事象名についてメタアナリシスを実施した結果を下表に示し、本剤群における自殺念慮及び自殺行動の発現リスクがプラセボ群に比較して高い傾向が認められること、本剤の投与開始1ヶ月に多く認められていることをCCDSに記載したことを説明した。

表 治療群別及び疾患別の自殺行為等事象の発現頻度

対象疾患	本剤	プラセボ	オッズ比 (95%信頼区間)	P値
全体	43/3695(1.16%)	25/2824(0.89%)	1.46(0.89, 2.45)	0.171
精神系疾患	37/1792(2.06%)	22/1635(1.35%)	1.49(0.88, 2.59)	0.146
双極性障害	29/1212(2.39%)	19/1054(1.80%)	1.31(0.73, 2.39)	0.46
神経系疾患	6/1871(0.32%)	3/1169(0.26%)	1.27(0.30, 6.46)	1.00
てんかん	6/1073(0.56%)	2/805(0.25%)	2.00(0.40, 14.96)	0.478

また申請者は、米国FDAより2008年1月31日付で本剤を含む抗てんかん薬11種に関するメタアナリシス（11種の抗てんかん薬に関する199試験（てんかん、精神疾患、片頭痛及び神経因性疼痛等の疾患を対象とし、抗てんかん薬投与群27863例、プラセボ群16029例を解析対象）のデータに基づき解析）の結果が下表のとおり公表され、プラセボ群と比較した抗てんかん薬投与群の自殺行動及び自殺念慮の発現例数のリスク差は1000人あたり2.1人であったこと、てんかん患者では、精神疾患及びその他の患者と比較して相

対リスクが高いことが示されていることを説明し、今後米国FDAのAdvisory Committeeに諮られる予定であることを説明した。

表 対象疾患毎の自殺関連事象の相対リスクとリスク差

対象疾患	プラセボ投与群 頻度(/1000pts)	薬剤投与群 頻度(/1000pts)	相対リスク 薬剤群/プラセボ群	リスク差 (/1000pts)
てんかん	1.0	3.5	3.6	2.5
精神疾患	5.2	8.3	1.6	3.1
その他	0.8	2.0	2.3	1.1
全体	2.2	4.3	2.0	2.1

機構は、申請者が実施した解析結果から、本剤の自殺リスクが明確に上昇しているとまでは判断はできないが、海外規制当局において、抗てんかん薬投与による自殺リスクの上昇の可能性について検討されており、本剤投与中の自殺に関連する有害事象の発現には注意すべきと考える。また、当該事項については製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

4) 妊婦（胎児への影響）及び授乳婦への本薬投与について

機構は、妊産婦に対する本剤投与について、口蓋口唇裂奇形の発現リスクが上昇することが海外（主に欧州）で2006年6月に注意喚起されていることから、その根拠を説明するとともに、本邦における注意喚起の必要性について申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤による口蓋口唇裂奇形の発現リスクについて、米国及びカナダで実施されたNorth American Antiepileptic Drug (NAAED) 妊娠調査結果では、約9年1ヶ月の期間* に登録された妊娠第1三半期に本剤が単剤で投与された妊婦が出産した564例の新生児において、孤発性の口蓋口唇裂奇形の有病率は8.9/1000（分母を1000人として換算した値）であり、Brigham and Women's Hospital (BWH) birth malformations surveillance programmeに登録された一般的な妊婦の新生児における有病率（0.37/1000）と比較すると、その相対危険度とその95%信頼区間は24.0 [10.0, 57.4] であり、米国、豪州及び欧州における地域住民を対象にした研究報告(Tolarova MM et al, *Am J Med Genetics*, 75: 126-137, 1998, Croen LA et al, *Am J Med Genetics*, 79: 42-47, 1998, Hashmi SS et al, *Am J Med Genetics*, 134: 368-372, 2005, DeRoo LA et al, *Birth Defects Research*, 67: 637-642, 2003, Menegotto BG et al, *Cleft Palate Craniofacial Journal*, 28: 373-377, 1991, Vallino-Napoli LD et al, *Cleft Palate Craniofacial Journal*, 41: 185-194, 2004, Christensen K, *Cleft Palate Craniofacial Journal*, 36: 96-104, 1999, Bille C et al, *Epidemiology*, 16: 311-316, 2005, Kallen B, *Cleft Palate Craniofacial Journal*, 40: 624-628, 2003, Becker M et al, *Cleft Palate Craniofacial Journal*, 35: 255-261, 1998, Robert E et al, *J Craniofacial Genetics Developmental Biology*, 16: 234-241, 1996, Stoll C et al, *Cleft Palate Craniofacial Journal*, 37: 41-47, 2000, Teconi R et al, *J Med Genetics*, 25: 243-246, 1988, Harville EW et al, *Am J Epidemiol*, 162: 448-453, 2005) における一般の妊婦が出産した新生児の有病率の範囲（0.50-2.16/1000）も上回るものであったことを説明した。また申請者は、NAAED妊娠調査以外の6つの妊娠調査（The GSK Pregnancy Registry, UK Epilepsy and Pregnancy Registry, European Antiepileptic Drugs and Pregnancy Registry, Swedish Medical Birth Registry, Australian Pregnancy Registry for Women on AEDs及びThe Danish Multicentre Epilepsy Registry）の統合解析を実施した結果、その有病率は1.79/1000人であり、上記米国、豪州及び欧州の研究報告の上限を超えていなかったことから、リスクの上昇は確認されなかったが、NAAED妊娠調査の結果の重要性を踏まえ、20■■年■月■日付でCCDSの妊婦及び授乳婦における使用の項に、本剤単剤を妊娠初期に使用した症例の新生児で口蓋口唇裂奇形発現のリスク上昇が認められたことを記載すると

* 新薬承認情報提供時に置き換え

ともに、2006年6月に欧州でDear Healthcare Professionalレターが配布され、2006年9月には米国FDAで同様の注意喚起が行なわれ、その他各国規制当局でも注意喚起されたことを説明した。その上で申請者は、本邦では、添付文書の妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項で注意喚起を行なうとともに、本剤を使用した妊婦症例については、妊婦使用症例調査票にて症例情報の収集を行うこと、収集した情報を検討し、必要に応じさらなる安全管理対策を講じていく予定であることを説明した。

機構は、以上について了承するが、妊婦における安全性については製造販売後に確認が必要と考える。

(6) 2歳未満のてんかん患者に対する本剤の投与の有効性及び安全性について

機構は、本剤の投与対象には小児の全般発作及び部分発作を有する患者も含まれているが、国内臨床試験では2歳未満の幼児に対する有効性及び安全性については検討されていないことから、海外での検討状況も踏まえて、本邦における2歳未満の患者に対する本剤の投与について申請者に説明を求めた。

申請者は、米国において、生後1～24ヶ月の部分発作患者を対象に臨床試験を2試験（LAM20006及びLAM20007）実施し、20■年■月に部分発作に対する他の抗てんかん薬との併用療法を生後1ヶ月以上に拡大するための一部変更承認申請を米国FDAに行ったが、20■年■月に、米国FDAよりnot approval letterが発行され、生後1～24ヶ月の幼児における有効性及び安全性は確認できなかったとの結論が示されていること、発熱及び感染症の発現率が高かったことを除いては、これまでに集積された2歳以上の小児での安全性のプロファイルと類似していることを説明した。その上で申請者は、本邦では、添付文書の小児等への投与の項で、低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児に対する安全性は確立していないことを明記しており、2歳未満の患児は原則として本剤の投与対象外であることから、当該年齢層の患者群に積極的に投与を推奨する考えはないことを説明した。

機構は、国内臨床試験では2歳未満への投与経験はなく、海外臨床試験においても2歳未満の患者での有効性及び安全性は明確にはなっていないことを踏まえると、原則として2歳未満の患児に本剤を投与することは推奨できないと考えるが、引き続き情報収集等を行っていく必要があると考える。

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、一部に不適合があった（一部臨床試験での治験実施計画書からの逸脱、治験実施計画書の適切な改訂の未実施等）が、提出された資料に基づき審査を行うことについては支障ないものと判断した。

20■年■月■日付で追加提出された資料（5.3.5.2.9）に対しても、追加の書面による調査が実施され、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された資料に基づき審査を行うことについては支障のないものと判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.1.2.3、5.3.3.1.1、5.3.5.1.1、5.3.5.1.2、5.3.5.1.3、5.3.5.2.1、5.3.5.2.2、5.3.5.2.3、5.3.5.2.4、5.3.5.2.5、5.3.5.2.6、5.3.5.2.9）に対してGCP実地調査が実施され、その結果、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成9年3月27日厚生省令第28号）により実施した試験（5.3.5.2.9）で、一部の治験実施医療機関において治験実施計画書からの逸脱（同効薬の投与歴にかかる被験者選択基準）、治験依頼者において、副作用情報等が速やかに実施医療機関の長に提供さ

れていない事例が認められた。また、医薬品の臨床試験の実施に関する基準（平成元年10月2日薬発第874号薬務局長通知）により実施した試験（5.3.1.2.3、5.3.3.1.1、5.3.5.1.1、5.3.5.1.2、5.3.5.1.3、5.3.5.2.1、5.3.5.2.2、5.3.5.2.3、5.3.5.2.4、5.3.5.2.5、5.3.5.2.6）で、治験を実施した一部の医療機関と治験依頼者間の治験に係る契約書の不備が認められたこと、治験を実施した一部の医療機関において、同意取得に係る記録及び治験審査委員会の運営に関する記録が適切に保管されていなかったこと、治験実施計画書からの逸脱（検査の未実施、治験薬の投与増量規定違反、割り付けられた治験薬の投与量違反）が認められたものの大きな問題は認められないことから、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについては支障のないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

提出された資料から、他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）、強直間代発作及び Lennox-Gastaut 症候群における全般発作に対する抗てんかん薬との併用療法に対する本剤の有効性は示されていると判断して差し支えないと考える。また、本剤の用法・用量に関しても、国内で十分な検討が行なわれたとは言えないものの、国内追加臨床試験の結果等を踏まえると、現時点で特に大きな問題はないと考える。なお、本剤の用法・用量における安全性、発作型、併用薬による影響については、製造販売後にさらに検討が必要と考える。また、肝障害患者での安全性、中止時の離脱症状発現状況、重篤な皮膚障害発現リスク、中枢神経症状や自殺の発現リスク等の本剤の安全性については、製造販売後にさらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 20 年 7 月 1 日作成

専門協議を実施した結果、機構の考え方は、専門委員に支持された。専門協議における検討を踏まえ、医薬品医療機器総合機構（機構）で以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、平成 19 年 5 月 8 日付「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1 及び 2（1）各項に該当しない旨の申し出がなされている。

（1）製造販売後調査について

機構は、製造販売後に部分発作（二次性全般化発作を含む）、強直間代発作、Lennox-Gastaut 症候群における全般発作を対象とした使用成績調査を実施するとともに、長期特定使用成績調査を実施し、各発作型及び各併用薬グループにおける有効性及び安全性を検討するよう申請者に求めた。

申請者は、小児、高齢者、妊産婦（母体、胎児及び出生児への影響も含む）、腎機能低下患者及び肝機能低下患者における安全性を検討するため 3000 例を対象とした使用成績調査を実施するとともに、各症例を 1 年間評価する長期特定使用成績調査についても実施し、各併用薬グループ及び各発作型ごとの有効性及び安全性を検討すること、当該調査においては、皮膚障害とその発現時期、重症度及び処置内容、中枢神経系有害事象（傾眠、浮動性めまい等）、自殺等のリスク、眼障害、消化器障害、心血管系障害、呼吸障害等の有害事象の発現状況等の発現状況及び措置内容を考察とともに提示できる収集方法、調査項目、調査票等を設定することを説明した。

機構は、上記の使用成績調査を速やかに実施し、得られた結果について、適切に臨床現場に情報提供する必要があると考える。

（2）投与管理ツールの有用性について

機構は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2.9 及び 5.3.5.2.14: LAM107844 試験）において、投与管理ツール（服薬指導シート等）を利用しても用法・用量の不遵守が認められていることを踏まえて、投与管理ツールの更なる改良の必要性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2.9 及び 5.3.5.2.14: LAM107844 試験）では投与管理ツールとして、服薬指導シート、体重別用量換算表等を使用した。用法・用量の逸脱が 6 例に認められていることを踏まえ、資材に関する調査を本試験及び 2007 年 3 月～2007 年 7 月に別途医師及び薬剤師を対象に実施した。これらの調査結果から、患者指導用下敷きについては、服薬指導シート等を用いることで服薬指導が可能であり記載内容が重複していると考えられたこと、服薬スケジュール表についても記載及び確認が煩雑になると考えられたことから、これらの資材については廃止する等の整理を行ったこと、服薬指導シート及び服薬のしおり等について、重篤な皮膚障害の初期症状について記載し注意喚起するとともに、1 日 1 回服用時の投与時期及び隔日投与期間にも、1 日 2 回投与時の場合と同様に確認する項を設け、服用しなかったことを把握できるよう考慮し、服薬を確実に実施できるように配慮したこと、体重別用量換算表については、医師が携帯できるように小型化したこと等を説明した。

機構は、以上について了承するが、投与管理ツールの有用性については製造販売後にさらに検討し、検討結果を踏まえ適宜改善していく必要があると考える。

(3) 第Ⅲ相試験 (5.3.5.2.9 及び 5.3.5.2.14: LAM107844 試験) の継続投与期に関する最新状況

機構は、現在継続中の第Ⅲ相試験 (5.3.5.2.9 及び 5.3.5.2.14: LAM107844 試験) の継続投与期について、直近の期間までのデータを提示するよう申請者に求めた。

申請者は、20■年■月■日から20■年■月■日 (データカットオフ) までに収集されたデータに基づき安全性に関する解析を行った。本試験の継続投与期には、漸増期 (成人: 6 週間、小児: 8 週間) 及び維持用量期 8 週間の計 14 又は 16 週間投与された患者で、再同意を取得した患者 (本試験からの移行例) が 88 例 (成人 45 例、小児 43 例)、長期投与試験 (LTG-2-05 試験、LTG-2-04L 試験、LTG-1-03 試験) からの移行例 51 例 (成人 (移行時 16 歳以上) 47 例、小児 (移行時 16 歳未満) 4 例) の計 139 例が安全性解析対象であった。

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、本試験からの移行例で 81.8 % (72/88 例: 成人 80.0 % (36/45 例)、小児 83.7 % (36/43 例)) であり、長期投与試験からの移行例で 49.0 % (25/51 例: 成人 46.8 % (22/47 例)、小児 75.0 % (3/4 例)) であった。本試験及び長期投与試験からの移行例で死亡例は認められなかったが、その他重篤な有害事象は本試験からの移行例で 6 例 (発作増悪、嵌頓包茎、腰椎椎間板ヘルニア、紅斑、中耳炎・肺炎、急性胃腸炎・肺炎各 1 例)、長期投与試験からの移行例で 1 例 (痙攣) に認められ、発作増悪以外は因果関係が否定されている。また、継続投与期に有害事象による投与中止は認められていない。因果関係が否定できない有害事象は、本試験からの移行例で 22.7 % (20/88 例: 成人 22.2 % (10/45 例)、小児 23.3 % (10/43 例))、長期投与試験からの移行例では全例で因果関係が否定されている。主な事象は傾眠 (6 例: 成人 1 例、小児 5 例)、浮動性めまい (4 例: 成人 3 例、小児 1 例)、感情不安定 (4 例: 成人 2 例、小児 2 例)、便秘 (2 例: 小児 2 例) 等であった。また、データカットオフ以降 20■年■月■日までに新たな重篤な有害事象は本試験からの移行例で 9 例 (低体温、虫垂炎、インフルエンザ、肺炎、気管支炎、鼻咽頭炎、唾液腺結石、肺炎・上気道の炎症、上気道感染各 1 例)、長期投与試験からの移行例で 3 例 (痙攣・慢性副鼻腔炎・鼻咽頭炎、てんかん重積状態、痙攣各 1 例) に認められ、長期投与試験からの移行例で認められた痙攣以外の事象については、因果関係が否定されている。

以上から申請者は、継続投与期に認められた有害事象は、漸増期及び維持用量期までに認められた事象と同様の傾向であり、特に問題となる事象は認められなかったことを説明した。

機構は、以上について了承するが、本剤の長期投与時における安全性等については、製造販売後調査等の中で引き続き検討が必要と考える。なお、機構は、本剤の自殺リスクについては、現時点で米国 FDA の最終的な判断は示されていないが、今後その動向を注視しながら適切な対応を行っていく必要があると考える。

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備した上で、本剤を承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は 8 年、原体は毒薬、製剤は劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果] 他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の下記発作に対する抗てんかん薬との併用療法
部分発作 (二次性全般化発作を含む)

強直間代発作

Lennox-Gastaut 症候群における全般発作

[用法・用量]

成人（ラミクタール錠 25 mg、ラミクタール錠 100 mg）：

- ・バルプロ酸ナトリウムを併用する場合：
通常、ラモトリギンとして最初の 2 週間は 1 回 25 mg を隔日に経口投与し、次の 2 週間は 1 日 25 mg を 1 回経口投与する。その後は、1～2 週間毎に 25～50 mg ずつ漸増する。維持用量は 1 日 100～200 mg とし、2 回に分割して経口投与する。
- ・バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合：
(1) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤^{注1)}を併用する場合：
通常、ラモトリギンとして最初の 2 週間は 1 日 50 mg を 1 回経口投与し、次の 2 週間は 1 日 100 mg を 2 回に分割して経口投与する。その後は、1～2 週間毎に最大 100 mg ずつ漸増する。維持用量は 1 日 200～400 mg とし、2 回に分割して経口投与する。
(2) (1) 以外の抗てんかん薬^{注2)}を併用する場合：
バルプロ酸ナトリウムを併用する場合に従う。

小児（ラミクタール錠小児用 2 mg、ラミクタール錠小児用 5 mg、ラミクタール錠 25 mg、ラミクタール錠 100 mg）：

- ・バルプロ酸ナトリウムを併用する場合：
通常、ラモトリギンとして最初の 2 週間は 1 日 0.15 mg/kg を 1 回経口投与し、次の 2 週間は 1 日 0.3 mg/kg を 1 回経口投与する。その後は、1～2 週間毎に最大 0.3 mg/kg ずつ漸増する。維持用量は、バルプロ酸ナトリウムに加えて本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤^{注1)}を併用する場合は 1 日 1～5 mg/kg とし、本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤^{注1)}を併用していない場合は 1 日 1～3 mg/kg とし、2 回に分割して経口投与する。なお、1 日用量は最大 200 mg までとする。
- ・バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合：
(1) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤^{注1)}を併用する場合：
通常、ラモトリギンとして最初の 2 週間は 1 日 0.6 mg/kg を 2 回に分割して経口投与し、次の 2 週間は 1 日 1.2 mg/kg を 2 回に分割して経口投与する。その後は、1～2 週間毎に最大 1.2 mg/kg ずつ漸増する。維持用量は 1 日 5～15 mg/kg とし、2 回に分割して経口投与する。なお、1 日用量は最大 400 mg までとする。
(2) (1) 以外の抗てんかん薬^{注2)}を併用する場合：
バルプロ酸ナトリウムを併用する場合に従う。

注 1) フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、その他本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤

注2) ズニサミド、ガバペンチン、トピラマート、その他本剤のグルクロン酸
抱合に対し影響を及ぼさない又は影響が明らかでない薬剤