

## 審査報告書

平成 29 年 7 月 20 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] ビムパット錠 50 mg、同錠 100 mg  
[一 般 名] ラコサミド  
[申 請 者] ユーシービージャパン株式会社  
[申請年月日] 平成 28 年 8 月 26 日  
[剤形・含量] 1 錠中にラコサミド 50 mg 又は 100 mg を含有する錠剤  
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品  
[特 記 事 項] なし  
[審 査 担 当 部] 新薬審査第三部  
[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目のてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する単剤療法に係る有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果] ~~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部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法~~

(取消し線部今回削除)

[用法及び用量] 通常、成人にはラコサミドとして 1 日 100 mg より投与を開始し、その後 1 週間以上の間隔をあけて増量し、維持用量を 1 日 200 mg とするが、いずれも 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により 1 日 400 mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 100 mg 以下ずつ行うこと。

(変更なし)

[承 認 条 件] 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告(1)

平成29年6月2日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 申請品目

[販売名]	ビムパット錠 50 mg、同錠 100 mg
[一般名]	ラコサミド
[申請者]	ユーシービージャパン株式会社
[申請年月日]	平成28年8月26日
[剤形・含量]	1錠中にラコサミド 50 mg 又は 100 mg を含有する錠剤
[申請時の効能又は効果]	てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）
[申請時の用法及び用量]	<p><u>単剤療法</u></p> <p>通常、成人にはラコサミドとして1日 100 mg より投与を開始し、その後1週間以上の間隔をあけて増量し、維持用量を1日 200 mg とするが、いずれも1日2回に分けて経口投与する。ラコサミドとして1日 200 mg を1日2回に分けて投与を開始することもできる。なお、症状により1日 600 mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日用量として 100 mg 以下ずつ行うこと。</p> <p><u>併用療法</u></p> <p>通常、成人にはラコサミドとして1日 100 mg より投与を開始し、その後1週間以上の間隔をあけて増量し、維持用量を1日 200 mg とするが、いずれも1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により1日 400 mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日用量として 100 mg 以下ずつ行うこと。</p>

(下線部今回追加)

## [目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	3
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	4
8. 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 .....	25

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALP	Alkaline Phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	Alanine Aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate Aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CBZ	Carbamazepine	カルバマゼピン
CBZ-CR	Carbamazepine-Controlled Release	CBZ 徐放錠
CBZ-IR	Carbamazepine-Immediate Release	CBZ 即放錠
C <sub>max</sub>	Maximum Concentration	最高濃度
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale	コロンビア自殺重症度評価尺度
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
HLGT	High Level Group Term	高位グループ語
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ILAE	International League Against Epilepsy	国際抗てんかん連盟
LC-MS/MS	Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NEC	Not Elsewhere Classified	
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画書に適合した対象集団
PT	Preferred Term	基本語
SMQ	Standard MedDRA Query	MedDRA 標準検索式
SOC	System Organ Class	器官別大分類
γ-GTP	Gamma-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤		ビムパット錠 50 mg、同錠 100 mg
本薬		ラコサミド

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本薬は、米国の国立神経疾患・脳卒中研究所のプログラムにより合成された機能性アミノ酸の一種であり、本邦において本剤は2016年7月に「他の抗てんかん薬で十分な効果が認められていないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法」の効能・効果で承認されている。

海外で本剤は2017年1月現在、米国、欧州等72の国又は地域で承認されており、このうちてんかん患者の部分発作に対する単剤療法の効能・効果では、米国、欧州等43カ国で承認されている。

本邦では、2013年3月から本申請に係る臨床試験が開始され、今般申請者は、本剤のてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に係る単剤療法の有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

なお、本邦では、本申請に係る類薬として、バルプロ酸ナトリウム、CBZ、ゾニサミド、ラモトリギン、レベチラセタム等がある。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、本剤は「他の抗てんかん薬で十分な効果が認められていないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法」の効能・効果で承認されており、併用療法と同様の薬理作用による治療効果が単剤療法においても示されると考えられることから、「非臨床薬理試験に関する資料」は提出されていない。

## 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は提出されていない。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

「生物薬剤学試験に関する資料」は提出されていない。

なお、関連する分析法について、血漿中本薬濃度はLC-MS/MS（定量下限:0.05 µg/mL）により測定された。

### 6.2 臨床薬理試験

評価資料として、日本人及び外国人てんかん患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: SP093 試験）並びに日本人てんかん患者を対象とした国内長期投与試験（CTD 5.3.5.2.1 及び 5.3.5.2.2: EP0057 試験）の成績が提出された。また、参考資料として、外国人てんかん患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（参考 CTD 5.3.5.1.4: SP902 試験）の成績が提出された。

### 6.2.1 成人てんかん患者における検討

日本人及び外国人てんかん患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: SP0993 試験）及び日本人てんかん患者を対象とした国内長期投与試験（CTD 5.3.5.2.1 及び 5.3.5.2.2: EP0057 試験）から得られた、本剤 200～600 mg/日を 1 日 2 回反復経口投与したときの血漿中本薬濃度（薬物動態評価例数: 日本人のべ 26 例、外国人 437 例）は図 1 のとおりであり、日本人と外国人で大きな差異は認められなかった。

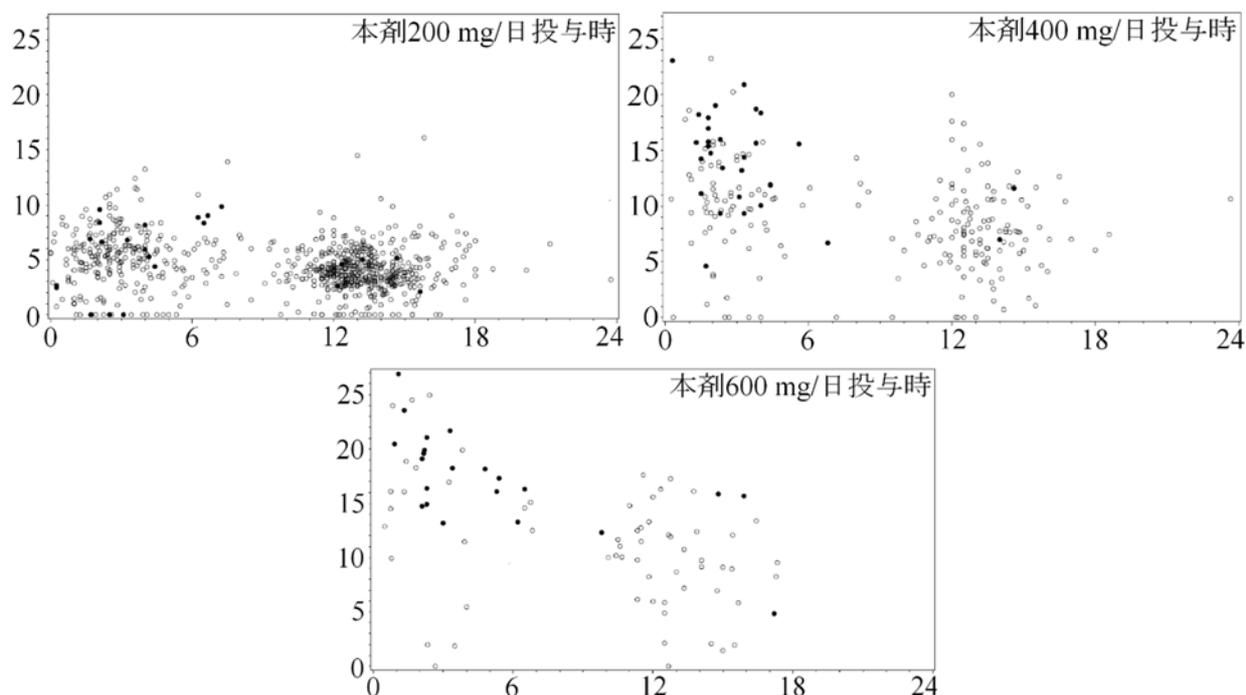


図 1 日本人及び外国人のてんかん患者に本剤 200～600 mg/日を 1 日 2 回反復経口投与したときの血漿中本薬濃度（横軸: 投与からの時間 (h)、縦軸: 血漿中本薬濃度 (µg/mL)、●: 日本人患者、○: 外国人患者）

### 6.R 機構における審査の概略

機構は、提示された臨床薬理試験成績に特段の問題はないものとする。

### 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、日本人及び外国人てんかん患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: SP0993 試験）及びその長期継続投与試験（CTD 5.3.5.1.2 及び 5.3.5.1.3: SP0994 試験、CTD 5.3.5.2.3: SP1042 試験）並びに日本人てんかん患者を対象とした国内長期投与試験（CTD 5.3.5.2.1 及び 5.3.5.2.2: EP0057 試験）の成績が提出された。また、参考資料として、外国人てんかん患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（参考 CTD 5.3.5.1.4: SP902 試験）及びその長期継続投与試験（参考 CTD 5.3.5.2.4: SP904 試験）の成績が提出された。なお、以下においては主要な臨床試験（SP0993 試験、SP0994 試験、EP0057 試験）の概略を記載する。

#### 7.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: SP0993 試験<2011 年 4 月～2015 年 8 月>）

部分発作（二次性全般化発作を含む）又は全般性強直間代発作を有し、新たに又は最近診断された16歳以上のてんかん患者<sup>1)</sup>（目標被験者数878例<sup>2)</sup>、各群439例）を対象に、本剤の単剤療法の有効性及び安全性を検討するために、CBZ-CRを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が29カ国<sup>3)</sup>で実施された。

用法・用量は、本剤100 mg/日又はCBZ-CR 200 mg/日を1週間投与した後、200/400 mg/日（本剤の用量/CBZ-CRの用量、以下同順）に増量するとされ、投与4週目以降26週間の評価期間中は当該用量を維持するとされた。また、評価期間中に発作が発現した場合には、同様に300/600 mg/日を1週間投与した後、400/800 mg/日に増量<sup>4)</sup>し、増量開始時点の4週目以降26週間の評価期間中は当該用量を維持する、さらに発作が認められた場合には、同様に500/1000 mg/日を1週間投与した後、600/1200 mg/日に増量し、増量開始時点の4週目以降26週間の評価期間中は当該用量を維持するとされ、最高用量投与時に発作が認められた場合には治験を中止するとされた。いずれかの用量の評価期間中に発作が発現しなかった場合には維持期間へ移行し、さらに26週間継続投与するとされ、いずれも1日2回朝夕に経口投与するとされた。治験を中止する場合には、1週間毎に100/200 mg/日ずつ漸減することとされた。各用量の維持期間を完了した患者、又は200/400 mg/日若しくは400/800 mg/日投与時の維持期間に発作が発現した患者は、長期継続投与試験（CTD 5.3.5.1.2及びCTD 5.3.5.1.3: SP0994試験）に移行するか、減量期間（1週間毎に200/200 mg/日ずつ漸減）を経て投与を終了することとされた。

無作為化症例888例（本剤群445例、CBZ-CR群443例；以下同順）のうち、治験薬未投与例2例（1例、1例）を除いた886例（444例、442例）が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団のFASであった。また、治験実施計画書等からの重要な逸脱が認められた81例（36例、45例）<sup>5)</sup>を除く805例（408例、397例）が有効性解析対象集団のPPSであった。FASのうち中止例は356例（178例、178例）であり、主な中止理由は有害事象（48例、69例）、同意撤回（46例、38例）、効果不十分（47例、31例）、追跡不能（15例、18例）等であった。

最終投与量の分布は、本剤群で200 mg/日が70.7%（314/444例）、400 mg/日が19.6%（87/444例）及び600 mg/日が9.7%（43/444例）、CBZ-CR群で400 mg/日が73.0%（324/442例）、800 mg/日が19.1%（85/442例）及び1200 mg/日が7.4%（33/442例）であった。

主要評価項目であるFAS及びPPSにおけるKaplan-Meier法により算出した評価期間（増量が行われた患者では、増量後の評価期間）における6カ月間発作消失率<sup>6)</sup>は表1のとおりであり、群間差の95%信頼区間の下限值は予め設定された非劣性限界値（-12%）<sup>7)</sup>を上回った。また、CBZ-CR群の6カ月間発

1) 患者登録前6カ月間に抗てんかん薬によるてんかん治療を受けていない患者。ただし、急性又は亜急性の発作に対する2週間以内の治療であり、無作為化割付けの3日以上前までに治療を中止している患者は組入れ可とされた。

2) 日本人被験者数については7.R.1.4参照

3) ベルギー、ブルガリア、チェコ、フィンランド、フランス、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、イタリア、ラトビア、リトアニア、ポーランド、ポルトガル、ルーマニア、ロシア、スロバキア、スペイン、スウェーデン、スイス、ウクライナ、英国、カナダ、メキシコ、オーストラリア、日本、フィリピン、韓国、タイ及び米国

4) 評価期間及び維持期間において忍容性に問題が認められた場合には、本剤100 mg/日又はCBZ-CR 200 mg/日の減量が可とされた。なお、減量は1回のみとし、減量後の再増量は不可とされた。

5) 用法・用量の逸脱（本剤群28例、CBZ-CR群32例、以下同順）、選択・除外基準違反（3例、9例）、併用薬に関する規定違反（3例、2例）等

6) 評価期間は、評価期間開始日から182日時点までとした。評価期間における初回発作が発現するまでの時間は、「初回発作発現日」－「評価期間の開始日」＋1として算出した。評価期間開始前に治験を中止した被験者は打ち切り例として扱い、1日目で打ち切りとした。評価期間に発作が発現しなかった被験者は、治療期間の治験薬の最終投与日又は182日時点のいずれか早い日で打ち切りとした。治験薬の最終投与日又は最終の評価可能な発作回数データの日付が評価期間の開始日より前である場合は、評価期間の開始前の中止として取り扱い、1日目で打ち切りとした。

7) ILAEのてんかん治療ガイドライン（Epilepsia 2006; 47: 1094-120）では、抗てんかん薬2剤間で20%以上の相対差が認められる場合に、臨床的に有意な差と見做すとされていること、また、本試験ではCBZ-CR群の6カ月間発作消失率を60%（Neurology 2007; 68: 402-8）と想定したことに基づく。

作消失率に対する群間差の95%信頼区間の下限値の比（相対差）は、あらかじめ設定した非劣性限界値（-20%）<sup>7)</sup>を上回ったことから、本剤のCBZ-CRに対する非劣性が示された。

表1 Kaplan-Meier法により算出した評価期間における6カ月間発作消失率

解析対象集団	投与群	評価例数	発作が消失した被験者数（割合（%））	発作消失率（%） [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	群間差（%） [95%信頼区間] <sup>a)b)</sup>	相対差（%） <sup>c)</sup>
FAS	本剤群	444	327 (73.6)	89.8 [86.8, 92.8]	-1.3 [-5.5, 2.8]	-6.0
	CBZ-CR群	442	308 (69.7)	91.1 [88.2, 94.0]		
PPS	本剤群	408	307 (75.2)	91.5 [88.6, 94.3]	-1.3 [-5.3, 2.7]	-5.7
	CBZ-CR群	397	285 (71.8)	92.8 [90.0, 95.5]		

a) Kaplan-Meier法による推定値（過去3カ月間の発作回数（2回以下、3回以上）を層としてMantel-Haenszel法により調整）

b) 本剤群の消失率-CBZ-CR群の消失率

c) 消失率の群間差の95%信頼区間の下限値 / CBZ-CR群の消失率×100

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤群の73.9%（328/444例）、CBZ-CR群の75.1%（332/442例）に認められた。死亡は、本剤群1例（くも膜下出血）、CBZ-CR群1例（虚血性脳卒中）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。その他の重篤な有害事象は表2のとおりであった。

表2 死亡以外の重篤な有害事象の発現状況

本剤群	痙攣 <sup>a)2</sup> 例、歩行障害・心房細動・心不全・末梢性浮腫・てんかん、尺骨骨折・運動ニューロン疾患・痙攣・激越・ジスキネジー・頭蓋骨骨折・くも膜下出血・肺炎、交通事故・痙攣、急性胆嚢炎・慢性閉塞性肺疾患、複雑部分発作・発作前障害、転倒・腱断裂、自殺念慮*・自殺企図、複雑部分発作・攻撃性、聴神経腫・片耳難聴、斑状皮疹*、てんかん、胆石症、子宮頸部スミア異常、起立不耐性*、腱断裂、疲労、歩行障害、炎症、尿失禁、発熱、退形成星細胞腫、心室性期外収縮、狭心症、失神*、抗リン脂質抗体症候群、尿中アルブミン/クレアチニン比増加、不正子宮出血、内臓ヘルニア、皮膚損傷、頭痛、洞性頻脈、処置後合併症、虫垂炎各1例（計36例）
CBZ-CR群	好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応*、大発作痙攣、二次性全般化を伴う部分発作*、痙攣各2例、高血圧・末梢性浮腫・頭痛・労作性呼吸困難・発作性夜間呼吸困難・高血圧、ALT増加*・AST増加*・γ-GTP増加*、虚血性脳卒中・二次性全般化を伴う部分発作*・精神運動亢進、事故・上肢骨折、気管支炎・肺炎、胃腸炎・胆石症、副鼻腔炎・前庭神経炎、一過性脳虚血発作・脳血管発作、アルコール中毒、甲状腺機能亢進症、肋骨骨折、心房細動、膀胱癌、扁桃周囲膿瘍、胸椎骨折、単径ヘルニア、変形性関節症、腹圧性尿失禁、三叉神経障害、転倒*、心嚢内出血、複雑部分発作*、脳血管発作、第一度房室ブロック*、全身性皮疹*、アレルギー性皮膚炎*、過敏症*、アジソン病、肩回旋筋腱板症候群、結核性胸膜炎*、急性腎盂腎炎、腰部脊柱管狭窄症、消化不良、頭蓋脳損傷、デング熱、虚血性脳卒中、再生不良性貧血*、大腿骨骨折各1例（計46例）

\* 因果関係が否定されていない事象

a) 2例中1例で治験薬との因果関係が否定されていない。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤群の37.2%（165/444例）、CBZ-CR群の45.9%（203/442例）（以下同順）に認められ、主な事象は浮動性めまい（35例、20例）、疲労（25例、31例）、傾眠（20例、39例）、頭痛（18例、22例）、悪心（17例、18例）、回転性めまい（11例、10例）、ALT増加（5例、13例）、高コレステロール血症（5例、12例）、γ-GTP増加（4例、27例）、便秘（1例、12例）等であった。

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）並びに心電図について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、部分発作又は全般性強直間代発作を有するてんかん患者において本剤200～600mg/日の有効性が確認され、安全性にも大きな問題はないと考えることを説明した。

## 7.2 長期投与試験

### 7.2.1 国際共同長期継続投与試験（CTD 5.3.5.1.2 及び 5.3.5.1.3 : SP0994 試験<2012年5月～継続中（201█年█月データカットオフ）>）

国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: SP0993 試験）を完了、又は 200/400 mg/日（本剤の用量/CBZ-CR の用量、以下同順）若しくは 400/800 mg/日投与時の維持期間中に発作が発現した患者を対象に、本剤の単剤療法の安全性及び有効性を検討するために、長期継続投与試験が二重盲検下で実施された<sup>8)</sup>。

用法・用量は、SP0993 試験の完了例では SP0993 試験で投与された薬剤を最終投与量から開始、発作発現例では最終投与量から 100/200 mg/日を増量した投与量から開始し、1 週間後にさらに 100/200 mg/日を増量する<sup>9)</sup>こととされた。また、投与期間は最大 5 年間とされ、投与期間中に発作が発現した場合には 200/400 mg/日を増量する（1 週間ごとに 100/200 mg/日ずつ、2 回に分けて行う）<sup>10)</sup>とされ、いずれも 1 日 2 回朝夕に経口投与するとされた。治験中止する場合には、減量期間（1 週間毎に 200/200 mg/日ずつ漸減）を経て投与を終了することとされた。

総投与症例 548 例（本剤群 279 例、CBZ-CR 群 269 例、以下同順）全例が安全性解析対象集団であった。中止例は 152 例（67 例、85 例）であり、主な中止理由は同意撤回（33 例、26 例）、有害事象（11 例、21 例）、効果不十分（12 例、1 例）、追跡不能（6 例、9 例）等であった。

最終投与量の分布は、本剤群で 200 mg/日が 64.5%（180/279 例）、300 mg/日が 1.1%（3/279 例）、400 mg/日が 21.9%（61/279 例）、500 mg/日が 1.8%（5/279 例）、及び 600 mg/日が 10.8%（30/279 例）、CBZ-CR 群で 400 mg/日が 65.4%（176/269 例）、600 mg/日が 1.9%（5/269 例）、800 mg/日が 25.7%（69/269 例）、1000 mg/日が 0.7%（2/269 例）、及び 1200 mg/日が 6.3%（17/269 例）であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤群の 60.9%（170/279 例）、CBZ-CR 群の 62.8%（169/269 例）に認められた。死亡は本剤群の 1 例（腺癌・急性腎不全）に認められたが、治験薬との因果関係は否定されている。その他の重篤な有害事象は表 3 のとおりであった。

表 3 死亡以外の重篤な有害事象の発現状況

本剤群	骨病変・精巣上体炎・関節脱臼・靭帯断裂、狭心症・認知障害・一過性脳虚血発作、急性心筋梗塞・心不全・肺水腫、心房細動・脳虚血・前庭性運動失調、狭心症・高血圧、大発作痙攣・心筋虚血、腰ヘルニア・膈ヘルニア、腺癌・急性腎不全、マロリー・ワイス症候群、てんかん重積状態*、感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪、洞性徐脈、白質病変、抑うつ気分を伴う適応障害、肝硬変、乳癌、一過性脳虚血発作、肝酵素上昇*、四肢痛、関節痛、転倒、デュブイトラン拘縮、失神、橈骨骨折、虫垂炎、自殺行為・自殺念慮、頸腕症候群、骨髄異形成症候群、裂傷、好酸球増加症、中枢神経系リンパ腫各 1 例（計 31 例）
CBZ-CR 群	避妊中の妊娠 <sup>a)</sup> 2 例、裂傷・回復性虚血性神経脱落症候・頭蓋骨骨折・硬膜下血腫、第二度房室ブロック*・胃潰瘍・くも膜下出血・失神、心房細動・処置後感染・子宮癌、自殺念慮*・自殺企図*・各種物質毒性*、企図の過量投与・自殺念慮・自殺企図、関節障害、大腿骨頸部骨折・上腕骨骨折、多形性神経膠芽細胞腫・不全片麻痺、胃腸炎・直腸出血、関節痛・関節不安定、低ナトリウム血症*・変形性関節症、胃腸炎・頭部損傷、子宮内膜腺癌・甲状腺の新生物、眼球突出症、胃腸炎、痙攣*、良性乳房新生物、蕁麻疹、靭帯捻挫、外傷性血腫各 1 例（計 22 例）

\* 因果関係が否定されていない事象

a) 2 例中 1 例で治験薬との因果関係が否定されていない。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤群の 14.0%（39/279 例）、CBZ-CR 群の 18.2%（49/269 例）（以下同順）に認められ、主な事象は  $\gamma$ -GTP 増加（3 例、7 例）、高コレステロール血症（1 例、6 例）等であった。

心電図について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、部分発作（二次性全般化発作を含む）又は全般性強直間代発作を有するてんかん患者に本剤 200～600 mg/日を長期投与したときの安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

8) データカットオフ時点では、有効性及びバイタルサインに関する解析は実施されなかった。

9) SP0993 試験において減量が行われた患者（300/600 mg/日（本剤の用量/CBZ-CR の用量、以下同順）又は 500/1000 mg/日を投与されていた患者）のうち、維持期間の発作発現により SP0994 試験に移行した患者では、最終投与量から 100/200 mg/日増量した投与量から開始し、それ以外の増減量は不可とされた。また、維持期間を発作の発現なく完了し SP0994 試験に移行した患者では、最終投与量から 100/200 mg/日増量した投与量を超える増量は不可とされた。

10) 最高用量は 600/1200 mg/日（本剤の用量/CBZ-CR の用量、以下同順）とされた。また、SP0993 試験において減量を行っていない患者では、投与期間において忍容性に問題が認められた場合、100/200 mg/日の減量が可とされた。なお、減量は 1 回のみとし、減量後の再増量は不可とされた。

## 7.2.2 国内長期投与試験（CTD 5.3.5.2.1 及び 5.3.5.2.2: EP0057 試験<201█年█月データカットオフ>）

部分発作（二次性全般化発作を含む）を有し、既存の抗てんかん薬 1 剤による治療を受けている 16 歳以上のてんかん患者（目標被験者数: 少なくとも 10 例）を対象に、本剤の単剤療法の安全性及び有効性を検討するために、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、前治療抗てんかん薬の用法・用量は変更せずに、本剤 100 mg/日から投与を開始し、1 週間毎に 100 mg/日ずつ 400 mg/日まで増量した後（増量期間）、前治療抗てんかん薬を 4～12 週間かけて漸減しながら<sup>11)</sup>、患者の忍容性及び発作コントロールが最適となるよう、本剤を 1 週間毎に 100 mg/日を超えない範囲で増減し、200～600 mg/日の範囲で投与する<sup>12)</sup>と設定された（抗てんかん薬離脱期間）。その後は、評価期間として本剤を 200～600 mg/日の範囲で適宜増減する<sup>12)</sup>と設定され、いずれも 1 日 2 回朝夕に経口投与すると設定された。治験を中止する場合には、1 週間毎に本剤 200 mg/日ずつ漸減すると設定された<sup>13)</sup>。

総投与症例 19 例全例が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団の FAS であった。中止例は 6 例であり、中止理由は効果不十分（3 例）、有害事象（2 例）、同意撤回（1 例）であった。

投与期間中の最頻投与量の分布は、200 mg/日が 5.3%（1/19 例）、300 mg/日が 10.5%（2/19 例）、400 mg/日が 47.4%（9/19 例）、500 mg/日が 5.3%（1/19 例）及び 600 mg/日が 31.6%（6/19 例）であった。

有効性評価項目である、評価期間において 6 カ月以上本剤が投与された被験者のうち、評価期間開始時点から 6 カ月間発作消失を維持した被験者の割合は 46.2%（6/13 例）であった。

有害事象は 100.0%（19/19 例）に認められたが、死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象は 1 例（痙攣）に認められ、本剤との因果関係は否定されていない。

本剤との因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、84.2%（16/19 例）に認められ、主な事象は浮動性めまい（8 例）、傾眠（6 例）、悪心（2 例）、回転性めまい（2 例）等であった。

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）並びに心電図について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、部分発作（二次性全般化発作を含む）を有し、既存の抗てんかん薬 1 剤による治療を受けているてんかん患者に本剤 200～600 mg/日を長期投与したときの安全性に大きな問題はなく、有効性も維持されたと考えることを説明した。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: SP0993 試験）による評価について

#### 7.R.1.1 内因性及び外因性の民族的要因について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: SP0993 試験）の実施に際し、内因性及び外因性の民族的要因をどのように考慮したのか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、内因性の民族的要因について以下の点を説明した。

- 本剤の薬物動態について、本薬の主な消失経路は尿中への排泄及び *O*-脱メチル体への代謝であり、

11) 併用中の抗てんかん薬の漸減は、本剤の増量期間中から開始することも許容された。

12) 本剤 600 mg/日未満を投与中の患者で発作が認められた場合には、1 週間毎に 100 mg/日を超えない範囲で、最大 600 mg/日まで増量すると設定された。

13) 医学的に必要と判断された場合は、1 週間毎に本剤 100 mg/日ずつ漸減することが可とされた。

代謝には CYP2C19、CYP3A4 及び CYP2C9 が関与する。このうち CYP2C19 については、Caucasian と Asian の間での民族差に関する報告 (Clin Pharmacol Ther 2008; 84: 347-61、Drug Metab Pharmacokin 2013; 28: 28-37) があるが、本薬の消失に対する CYP2C19 の寄与は約 20%であることから、その影響は限定的である。Asian、Native African 及び Caucasian の健康成人男性を対象とした臨床薬理試験では、本剤の薬物動態に大きな人種差は認められなかった(初回承認申請時資料 CTD 5.3.3.3.3: SP661 試験)。

- 日本及び他の SP0993 試験の参加国では、部分発作の臨床像に本質的な差異はない。また、てんかんの有病率に大きな地域間差はない<sup>14)</sup>。

次に申請者は、外因性の民族的要因について以下の点を説明した。

- SP0993 試験の参加国では、てんかん及びてんかん症候群の国際分類 (Epilepsia 1989; 30: 389-99) に基づく診断がなされており、てんかんに関する診断は大きく異なる。
- 新規抗てんかん薬の承認状況は参加国により異なるものの、基本的な抗てんかん薬 (バルプロ酸、カルバマゼピン等) はいずれの参加国でも使用されている。また、いずれの参加国でも ILAE の治療ガイドライン (Epilepsia 2006; 47: 1094-120) に基づき治療が行われていることから、治療内容に大きな差異はない。
- てんかん発作については、ILAE の分類に基づき記録することとし、試験実施前に試験実施施設の医師及びコーディネーターに対し、患者日誌の記載方法に関する説明を行った。また、SP0993 試験では、患者日誌を適切に記載できる患者のみを組み入れることとしたため、患者間・施設間・参加国間でてんかん発作の評価、記録方法は大きく異ならなかったと考える。

以上より申請者は、SP0993 試験の参加国間で内因性及び外因性の民族的要因に大きな差異はないと考えることを説明した。

機構は、以上について了承し、内因性及び外因性の民族的要因に地域間で大きな差異がある可能性は低いと考える。

#### 7.R.1.2 対照薬について

機構は、SP0993 試験における対照薬として本邦未承認の CBZ-CR (200~1200 mg/日) を選択した理由を説明した上で、本邦での本剤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、CBZ-CR は欧州において部分てんかん治療薬の標準的な治療薬とされており (CNS Drugs 2008; 22: 917-38)、欧州で実施されたてんかん部分発作の単剤療法を対象とした臨床試験において対照薬としての使用実績があったこと<sup>15)</sup>から、SP0993 試験においても CBZ-CR が対照薬として選択されたことを説明した。その上で申請者は、以下の点を踏まえると、CBZ-CR に対する本剤の非劣性が示されたことにより、本邦でも本剤の有効性は期待できると考えることを説明した。

- CBZ は、本邦では 200~1200 mg/日の用量で承認されており (テグレトール錠 100 mg 他 添付文書)、てんかん部分発作に対する第一選択薬として位置付けられていること (てんかん研究 2005; 23: 249-53) 。

14) World Health Organization. Mediacentre Epilepsy 2017; <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/>、てんかん白書 - てんかん医療・研究のアクションプラン 南江堂; 2016; p.17-9、Revue Neurologique 2016; 172: 27-36、Acta Neurol Scand 2012; 125: 96-104、Lancet Neurol 2007; 6: 533-43、てんかん研究 2010; 27: 408-11

15) Neurology 2007; 68: 402-8、Lancet Neurol. 2012; 11: 579-88

- 日中の平均血中 CBZ 濃度は、CBZ-IR と比較して CBZ-CR で 7%程低値を示すとの報告があるが<sup>16)</sup>、CBZ-IR と CBZ-CR の有効性を比較した複数の臨床試験において有効性に大きな差異はないと報告されていること<sup>17)</sup>。
- CBZ-IR と CBZ-CR の薬物動態を比較すると、単回投与時及び反復投与時ともに CBZ-IR の方が高い  $C_{max}$  を示す特徴があり<sup>16)</sup>、CBZ-CR の方が有害事象の発現リスクが低いとの報告がある<sup>17)</sup>。したがって、CBZ-IR と比較して CBZ-CR では有害事象に基づく中止例が少なくなり、その結果 CBZ-CR では発作消失率が高くなる可能性があることから、CBZ-CR を対照として非劣性を検討することで本剤の有効性評価は保守的になると考えられること。

機構は、非劣性試験を実施する場合の対照薬としては、原則として日本人患者を対象とした臨床試験において有効性が明確になっており、本邦で承認され、広く使用されている薬剤を用いるべきであると考え。しかしながら機構は、提示された説明を踏まえると、CBZ-CR の有効性及び安全性は本邦で承認されている CBZ-IR と比較して大きく劣るものではないことから、CBZ-CR との比較に基づき本剤の有効性について検討することは許容可能と考える。

#### 7.R.1.3 試験計画変更について

機構は、SP0993 試験では試験期間中に試験計画が変更されたことから、その内容と有効性評価に与えた影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、SP0993 試験では試験計画の変更が大小のべ 18 回行われたことを説明した上で、主な変更点と変更理由は表 4 のとおりであったことを説明した。その上で申請者は、被験者の不利益にならないよう試験を安全に実施するための変更であり、本剤の有効性及び安全性評価への影響はないと考えることを説明した。

16) Br J Clin Pharmacol 1989; 27: 313-22

17) Cochrane Database Syst Rev 2010; 20: CD007124

表 4 SP0993 試験の主な変更点と変更理由

版	主な変更点	変更理由
1.0	1) 除外基準に「ブルガダ症候群などのナトリウムチャネロパチーが判明している患者」を追加。 2) 中止基準を変更し、AST 及び/又は ALT が正常上限値の 3 倍以上 5 倍未満の患者でも、総ビリルビン値が正常であれば、回復するまで週 1 回の肝機能検査を実施することで治験継続を可とした。 3) スクリーニング期間を 7±2 日間から 7±5 日間に変更。 4) 第 2 回来院の許容範囲を±2 日間から±5 日間に変更。	1, 2) FDA の指摘による。 3, 4) 無投与による発作発現リスクを減らすため、第 1 回来院の 2 日後には、無作為化し治験薬の投与を可能とした。
1.1 (チェコのみ)	1) 中止基準を変更し、再検査の結果、総ビリルビン値が正常の場合においても、AST 及び/又は ALT が正常上限値の 3 倍以上 5 倍未満であれば、治験を中止することとした。	1) チェコ規制当局の指摘による。
1.2 (フランスのみ)	1) 除外基準に、司法保護策が適用される患者を追加。	1) フランス規制当局の指摘による。
2.0	1) 検査項目に C-SSRS を追加。 2) 除外基準に「自殺企図の既往がある、自殺念慮が認められ専門家のカウンセリングを受けたことがある、又は現在自殺念慮が認められる患者」及び「生涯において自殺企図の既往がある（現在進行中の企図、過去に中断された、又は中止された企図を含む）、又は第 1 回来院前の 6 ヶ月以内に自殺念慮が認められる（スクリーニング時に C-SSRS の質問 4 又は質問 5 のいずれかに「はい」と回答した）患者」を追加。 3) 中止基準に、生涯において自殺企図の既往がある場合、及び C-SSRS の質問 4 又は質問 5 のいずれかに「はい」と回答し、自殺念慮が認められる場合を追加。	1, 2, 3) FDA の指摘による。
3.0	1) 中止基準に「用量減量後に新たな発作が発現した被験者」を追加。 2) 併用薬の規定を変更し、抗うつ薬及び神経遮断薬の用量が一定でなければならない期間を 6 カ月から 2 カ月に短縮。	1) 取扱いを明確化するため。 2) 各薬剤の消失半減期から、定常状態に達するまでの期間はより短いため。
4.0	1) 除外基準及び併用薬の規定を変更し、急性及び亜急性発作の治療に用いる抗てんかん薬の中止時期を、「第 1 回来院の 1 週間以上前」から「無作為割付けの 3 日以上前」に変更。	1) FDA の指摘による。
4.2	1) アジア系患者に対して <i>HLA A*3101</i> 対立遺伝子のスクリーニングを追加し、陽性患者を除外。	1) 機構の指摘による。
6.0	1) 除外基準の規定を変更し、エチニルエストラジオールについては 1 回服用量の制限を削除。併せて併用薬に係るエチニルエストラジオール関連の規定を削除。	1) 世界保健機関のガイダンスに基づく修正。
6.2	1) 2015 年 7 月時点で本試験を継続中の患者では、2015 年 7 月 31 日までに本試験を中止し、SP0994 試験に移行することができるようにした。	1) 本試験の終了時期に係る予見性を高めるため。

機構は、以下のように考える。

SP0993 試験は検証的位置付けの試験であることから、事前に十分に実施可能性等について検討を行い、試験計画の変更を必要としないように実施すべきであった。SP0993 試験の主な変更点（表 4）を踏まえると、少なくとも 1.0 版、3.0 版及び 4.0 版の改訂により、組み入れられた被験者の背景（患者の重症度等）が変化した可能性は否定できないが、改訂前後の集団はいずれも医療現場で本剤による単剤療法の対象となりうる患者集団であることから、SP0993 試験に基づき有効性評価を行うことは許容可能である。

#### 7.R.1.4 日本人患者の目標症例数について

機構は、SP0993 試験における日本人患者の目標症例数について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤の単剤療法に関する本邦での開発に着手するにあたり種々の開発計画について検討した結果、当時既に海外で実施されていた SP0993 試験に本邦からも遅れて参加することが、単剤療法に係る開発を迅速に進める上で適切と考えたことを説明した。その上で申請者は、当該検討を行っていた 2012 年 12 月末時点において SP0993 試験の組入れは 39.4% (346/878 例) まで進んでおり、2013 年 11 月には組入れを完了する予定であったこと、したがって国内での治験開始に関する手続き等に要する期間を考慮すると、本邦における患者組入れ可能期間は約 6 カ月間程度と考えられたことを説明した上で、

イーケプラ錠等の開発における組入れ実績を考慮すると、本邦では実施可能性の観点から組入れ終了までに 20 例程度が組入れ可能と考えられたことを説明した。なお申請者は、SP0993 試験において 1 群 439 例が無作為化され、うち 80%が PPS に含まれると仮定すると、日本人集団を 1 群 10 例とした場合、日本人集団と全体集団で結果の一貫性が示される確率<sup>18)</sup>は 65%以上と想定されたことを説明した。また申請者は、本剤の併用療法は、本邦では最高用量を 400 mg/日と設定して開発を行っていたものの、単剤療法については、欧州と本邦では最高用量を 600 mg/日と設定して開発を行うことが適切と考えたこと（7.R.5.2.1 参照）、一方で SP0993 試験において本剤 400 mg/日超を投与される日本人患者は 1~2 例と予想されたことから、本剤 600 mg/日投与時の日本人での安全性及び有効性に関する情報を得ることを目的として、別途国内長期投与試験（CTD 5.3.5.2.1 及び CTD 5.3.5.2.2: EP0057 試験）を実施する計画としたことを説明した。

機構は、以下のように考える。

SP0993 試験については、本剤群の最高用量が本邦の併用療法とは異なる設定となっていること（7.R.5.2.1 参照）、対象患者に全般性強直間代発作を有する患者が含まれていること（7.R.2.1 参照）、対照薬が本邦未承認の製剤であること（7.R.1.2 参照）等、試験デザインが必ずしも適切ではなかった点が見受けられること、さらに、既に実施中であった SP0993 試験に参加することを前提とした開発を行ったため、本邦における患者組入れ可能期間が短くなり日本人患者が少数例に限定されたことを踏まえると、SP0993 試験以外の試験を主たる試験とした開発の可能性についても積極的に検討すべきであった。また、SP0993 試験に組み入れられた日本人患者数は 20 例と限られており、十分な評価が行われたとはいえない。SP0993 試験に基づき日本人患者での有効性及び安全性に関して議論可能であるかについては、7.R.1.5 において引き続き議論することとする。

#### 7.R.1.5 有効性及び安全性の参加国・地域間での差異について

機構は、SP0993 試験における有効性及び安全性について、参加国・地域間で差異が認められないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、SP0993 試験における薬物動態について、日本人集団と外国人集団で大きな差異は認められなかったこと（6.2.1 参照）、また、患者背景について、日本人集団では本剤群全例が男性であったことのほか、日本人集団では体重が低い、症候性てんかんが多い傾向が認められたものの、日本人患者数が少なかったことによる偶発的な偏りと考えられ、SP0993 試験の部分集団解析結果において患者背景が有効性に及ぼす影響は示唆されていないこと（7.R.2.4 参照）を踏まえると、有効性評価に大きな影響は与えなかったものと考えられることを説明した。その上で申請者は、地域別の Kaplan-Meier 法により算出した評価期間（増量が行われた患者では、増量後の評価期間）における 6 カ月間発作消失率は表 5 のとおりであり、限られた症例数に基づく検討結果ではあるものの、全体集団と日本人集団で本剤の有効性に大きな差異は認められなかったことを説明した。

18) 試験全体で CBZ-CR 群に対する本剤群の非劣性が検証された場合に、日本人集団における本剤群と CBZ-CR 群の差の点推定値が非劣性限界値（-12%）以上であることが示される確率

表5 SP0993 試験における地域別の Kaplan-Meier 法により算出した評価期間における 6 カ月間発作消失率 (FAS)

	投与群	評価例数	発作消失率 (%) [95%信頼区間] a)	群間差 (%) [95%信頼区間] a <b>b</b> )	相対差 (%) c)
全体	本剤群	444	89.8 [86.8, 92.8]	-1.3 [-5.5, 2.8]	-6.0
	CBZ-CR 群	442	91.1 [88.2, 94.0]		
アジア太平洋 d)	本剤群	69	91.9 [85.1, 98.7]	-4.2 [-12.8, 4.3]	-13.3
	CBZ-CR 群	66	96.1 [90.9, 100]		
日本	本剤群	7	100 [100, 100]	8.3 [-6.5, 23.0]	-7.1
	CBZ-CR 群	13	91.7 [77.0, 100]		
欧州	本剤群	337	90.5 [87.2, 93.8]	-0.7 [-5.4, 3.9]	-5.9
	CBZ-CR 群	327	91.2 [88.0, 94.5]		
北米	本剤群	38	81.0 [69.1, 92.9]	-1.7 [-19.2, 15.7]	-23.2
	CBZ-CR 群	49	82.7 [70.0, 95.5]		

a) Kaplan-Meier 法による推定値 (過去 3 カ月間の発作回数 (2 回以下、3 回以上) を層として Mantel-Haenszel 法により調整)

b) 本剤群の消失率 - CBZ-CR 群の消失率

c) 消失率の群間差の 95%信頼区間の下限値 / CBZ-CR 群の消失率 × 100

d) 日本人症例を含む

次に申請者は、SP0993 試験における地域別の有害事象の発現状況は表 6 のとおりであり、全有害事象の発現割合に地域間で大きな差異は認められず、主な有害事象の内容も地域間で類似していたこと、日本人では本剤群で鼻咽頭炎の発現割合が高い傾向が認められたものの、いずれも軽度の事象であり、臨床上大きな問題となる可能性は低いと考えることを説明した。

表 6 SP0993 試験における地域別の有害事象の発現状況

	全体		アジア太平洋 a)				欧州		北米	
	本剤群	CBZ-CR 群	本剤群	CBZ-CR 群	日本		本剤群	CBZ-CR 群	本剤群	CBZ-CR 群
					本剤群	CBZ-CR 群				
評価例数	444	442	69	66	7	13	337	327	38	49
全有害事象	328 (73.9)	332 (75.1)	58 (84.1)	51 (77.3)	7 (100.0)	10 (76.9)	241 (71.5)	238 (72.8)	29 (76.3)	43 (87.8)
主な有害事象										
浮動性めまい	52 (11.7)	38 (8.6)	16 (23.2)	9 (13.6)	0	2 (15.4)	32 (9.5)	18 (5.5)	4 (10.5)	11 (22.4)
頭痛	61 (13.7)	57 (12.9)	12 (17.4)	8 (12.1)	0	0	45 (13.4)	42 (12.8)	4 (10.5)	7 (14.3)
傾眠	24 (5.4)	41 (9.3)	5 (7.2)	4 (6.1)	1 (14.3)	1 (7.7)	17 (5.0)	32 (9.8)	2 (5.3)	5 (10.2)
鼻咽頭炎	28 (6.3)	29 (6.6)	4 (5.8)	11 (16.7)	3 (42.9)	4 (30.8)	22 (6.5)	13 (4.0)	2 (5.3)	5 (10.2)
発疹	7 (1.6)	14 (3.2)	2 (2.9)	5 (7.6)	0	2 (15.4)	5 (1.5)	7 (2.1)	0	2 (4.1)
γ-GTP 増加	7 (1.6)	36 (8.1)	1 (1.4)	5 (7.6)	0	1 (7.7)	6 (1.8)	28 (8.6)	0	3 (6.1)
疲労	32 (7.2)	46 (10.4)	1 (1.4)	4 (6.1)	0	0	26 (7.7)	34 (10.4)	5 (13.2)	8 (16.3)
尿路感染	13 (2.9)	15 (3.4)	1 (1.4)	1 (1.5)	0	0	8 (2.4)	8 (2.4)	4 (10.5)	6 (12.2)
便秘	3 (0.7)	19 (4.3)	0	5 (7.6)	0	2 (15.4)	3 (0.9)	12 (3.7)	0	2 (4.1)

発現例数 (発現割合 (%))

a) 日本人症例を含む

以上を踏まえ申請者は、本剤の有効性及び安全性について、同一の試験による評価を困難とするほどの国・地域間差はなく、SP0993 試験の全体集団の成績に基づき、日本人患者における本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と考えることを説明した。

機構は、SP0993 試験に組み入れられた日本人患者数は 20 例と少数であり、十分な評価は困難と考えるものの、SP0993 試験において全体集団と日本人集団で有効性及び安全性に大きな差異は認められなかったことから、提出された SP0993 試験の全体集団の成績に基づき日本人患者における本剤の有効性及び安全性を評価することは許容可能である。なお、日本人患者における有効性及び安全性について十分な検討が行われたとはいえないことから、製造販売後調査において日本人患者における安全性及び有効性について引き続き情報収集する必要がある。

## 7.R.2 本剤の有効性について

### 7.R.2.1 本剤の有効性に影響を及ぼす因子について

機構は、本剤の有効性に影響を及ぼす因子について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、SP0993 試験の Kaplan-Meier 法により算出した評価期間（増量が行われた患者では、増量後の評価期間）における 6 カ月間発作消失率について、背景因子別の部分集団解析結果（表 7）を提示し、いずれの患者集団においても本剤の有効性に大きな差異は認められなかったことを説明した。

表 7 SP0993 試験における患者背景別での最終評価用量での評価期間における 6 カ月間発作消失率（FAS）

患者背景		発作消失率 (%) <sup>a)</sup>		群間差 (%) <sup>a), b)</sup> [95%信頼区間]	相対差 (%) <sup>c)</sup>
		[95%信頼区間] (評価例数)			
		本剤群	CBZ-CR 群		
性別	男性	90.3 [86.4, 94.2] (243)	93.1 [89.7, 96.6] (232)	-2.8 [-8.1, 2.4]	-8.7
	女性	89.2 [84.7, 93.8] (201)	88.8 [84.0, 93.5] (210)	0.5 [-6.1, 7.1]	-6.9
年齢	40 歳未満	88.4 [83.9, 92.9] (221)	91.0 [86.8, 95.1] (213)	-2.6 [-8.7, 3.5]	-9.6
	40 歳以上	91.0 [87.1, 95.0] (223)	91.1 [87.1, 95.2] (229)	-0.1 [-5.7, 5.6]	-6.3
体重	71 kg 未満	92.1 [88.4, 95.7] (219)	93.2 [89.5, 96.9] (218)	-1.2 [-6.3, 4.0]	-6.8
	71 kg 以上	87.8 [83.2, 92.3] (225)	89.3 [85.0, 93.6] (224)	-1.5 [-7.8, 4.8]	-8.7
発症年齢	40 歳未満	88.5 [84.0, 92.9] (223)	91.0 [86.9, 95.2] (214)	-2.6 [-8.7, 3.5]	-9.5
	40 歳以上	91.0 [87.0, 95.0] (221)	91.1 [87.0, 95.1] (228)	-0.1 [-5.7, 5.6]	-6.3
罹病期間	28 日未満	90.2 [85.9, 94.6] (205)	91.5 [87.5, 95.5] (229)	-1.3 [-7.1, 4.6]	-7.8
	28 日以上	89.3 [85.2, 93.5] (239)	90.7 [86.6, 94.9] (213)	-1.4 [-7.3, 4.5]	-8.0
過去 3 カ月の発作型分類	単純部分発作	84.4 [77.1, 91.7] (108)	89.2 [83.2, 95.2] (133)	-4.8 [-14.3, 4.6]	-16.0
	複雑部分発作	89.6 [85.1, 94.1] (197)	87.0 [81.9, 92.2] (194)	2.5 [-4.3, 9.4]	-5.0
	二次性全般化発作	89.4 [85.3, 93.5] (242)	94.2 [91.0, 97.4] (240)	-4.7 [-9.9, 0.5]	-10.6
てんかん症候群	局在関連性	89.3 [86.2, 92.5] (392)	91.0 [87.9, 94.1] (387)	-1.7 [-6.1, 2.8]	-6.7
	焦点性又は全般性か未決定のてんかん	91.4 [81.4, 100.0] (37)	89.6 [78.3, 100.0] (30)	1.8 [-13.2, 16.8]	-14.8

a) Kaplan-Meier 法による推定値（過去 3 カ月間の発作回数（2 回以下、3 回以上）を層として Mantel-Haenszel 法により調整）

b) 本剤群の消失率－CBZ-CR 群の消失率

c) 消失率の群間差の 95%信頼区間の下限値／CBZ-CR 群の消失率×100

機構は、以上について了承し、検討された患者背景が本剤の有効性に及ぼす影響は大きくないと考える。

### 7.R.2.2 SP0993 試験における対象患者の発作型について

機構は、部分発作（二次性全般化発作を含む）の単剤療法に係る承認申請のための主たる試験である国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: SP0993 試験）に全般性強直間代発作を有する患者を組み入れた理由を説明した上で、部分発作（二次性全般化発作を含む）の単剤療法に係る有効性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、全般性強直間代発作を経験し、てんかんと診断された患者では当該発作が二次性全般化発作であるのか特発性全般化発作であるのか明確にならないケースが存在すること、欧州の臨床評価ガイドライン（Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders. CHMP/EWP/566/98; 2010）には、事後的に試験結果への影響を検討することを前提として、未分類の全般性強直間代発作を有する患者と部分発作を有する患者を併せて評価することを許容する記載があることから、海外で SP0993 試験が計画された段階では、未分類の全般性強直間代発作を有する患者の組入れは可と規定されたことを説明した。また申請者は、部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する有効性については、部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する被験者を対象とした部分集団解析に基づき説明可能と考えたことを説明した。

その上で申請者は、SP0993 試験の部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する被験者における Kaplan-Meier 法により算出した評価期間（増量が行われた患者では増量後の評価期間）における 6 カ月間発作消失率（表 8）を提示し、全体集団における結果（表 1）と同様の結果が得られていることから、部分発作（二次性全般化発作を含む）の単剤療法に関する本剤の有効性は示唆されたと考えることを説明した。

表 8 部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する患者における Kaplan-Meier 法により算出した評価期間における 6 カ月間発作消失率

解析対象集団	投与群	評価例数	発作が消失した被験者数（割合（%））	発作消失率（%） [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	群間差 [95%信頼区間] <sup>a)b)</sup>	相対差 （%） <sup>c)</sup>
FAS	本剤群	405	301 (74.3)	89.5 [86.3, 92.6]	-1.8 [-6.1, 2.6]	-6.7
	CBZ-CR 群	405	284 (70.1)	91.2 [88.2, 94.2]		
PPS	本剤群	374	284 (75.9)	91.0 [88.0, 94.1]	-1.4 [-5.7, 2.8]	-6.1
	CBZ-CR 群	364	262 (72.0)	92.5 [89.5, 95.4]		

a) Kaplan-Meier 法による推定値（過去 3 カ月間の発作回数（2 回以下、3 回以上）を層として Mantel-Haenszel 法により調整）

b) 本剤群の消失率－CBZ-CR 群の消失率

c) 消失率の群間差の 95%信頼区間の下限値 / CBZ-CR 群の消失率×100

機構は、以下のように考える。

検証的試験は、企図した効能・効果を踏まえて適切な患者を選択して実施する必要がある。SP0993 試験には、未分類の全般性強直間代発作を有する患者が患者全体の 10%程度組み入れられており、それらの患者を除外しても試験の実施可能性に大きな影響を及ぼさなかったと考えられることを踏まえると、未分類の全般性強直間代発作を有する患者を除外して試験を実施すべきであった。しかしながら、提示された部分集団解析の結果を踏まえると、SP0993 試験に組み入れられた未分類の全般性強直間代発作を有する患者が試験結果に大きな影響を与えた可能性は高くないことから、SP0993 試験成績に基づき、部分発作（二次性全般化発作を含む）の単剤療法に係る本剤の有効性は示されている。

### 7.R.3 本剤の安全性について

#### 7.R.3.1 単剤療法と併用療法の安全性プロファイルの差異について

機構は、本剤の単剤療法と既承認の併用療法における安全性プロファイルに差異が認められないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤のてんかん部分発作に係る単剤療法及び併用療法の国内外短期投与試験<sup>19)</sup>において認められた主な有害事象の発現状況は表 9 のとおりであり、国際共同試験では頭痛の発現割合が併用療法と比較して単剤療法でわずかに高い傾向が認められたものの、海外臨床試験では異なる傾向は認められなかったこと、その他の有害事象については単剤療法と併用療法で発現割合に大きな差異は認められなかったことを説明した。

19) 国際共同試験（単剤療法）：SP0993 試験（CTD 5.3.5.1.1）、国際共同試験（併用療法）：EP0008 試験（初回承認申請時資料 CTD 5.3.5.1.1）、海外臨床試験（単剤療法）：SP902 試験（参考 CTD 5.3.5.1.4）、海外臨床試験（併用療法）：SP667 試験、SP754 試験及び SP755 試験（初回承認申請時資料 参考 CTD 5.3.5.1.2、5.3.5.1.3 及び 5.3.5.1.4）

表9 国内外短期投与試験における主な有害事象の発現状況

	国際共同試験				海外臨床試験		
	単剤療法		併用療法		単剤療法		併用療法
	本剤群	CBZ-CR 群	プラセボ群	本剤群	本剤群	プラセボ群	本剤群
評価例数	444	442	184	363	425	364	944
すべての有害事象	328 (73.9)	332 (75.1)	128 (69.6)	262 (72.2)	359 (84.5)	235 (64.6)	765 (81.0)
重篤な有害事象	32 (7.2)	43 (9.7)	3 (1.6)	11 (3.0)	17 (4.0)	14 (3.8)	61 (6.5)
主な有害事象							
頭痛	61 (13.7)	57 (12.9)	11 (6.0)	34 (9.4)	61 (14.4)	32 (8.8)	114 (12.1)
浮動性めまい	52 (11.7)	38 (8.6)	17 (9.2)	94 (25.9)	103 (24.2)	29 (8.0)	287 (30.4)
疲労	32 (7.2)	46 (10.4)	0	2 (0.6)	43 (10.1)	20 (5.5)	82 (8.7)
鼻咽頭炎	28 (6.3)	29 (6.6)	23 (12.5)	52 (14.3)	31 (7.3)	21 (5.8)	61 (6.5)
悪心	26 (5.9)	22 (5.0)	5 (2.7)	16 (4.4)	58 (13.6)	16 (4.4)	107 (11.3)
傾眠	24 (5.4)	41 (9.3)	7 (3.8)	37 (10.2)	42 (9.9)	17 (4.7)	63 (6.7)
上気道感染	9 (2.0)	10 (2.3)	22 (12.0)	25 (6.9)	17 (4.0)	12 (3.3)	26 (2.8)
複視	3 (0.7)	3 (0.7)	1 (0.5)	17 (4.7)	10 (2.4)	7 (1.9)	99 (10.5)

発現例数（発現割合（%））

その上で申請者は、個別の有害事象として、中枢神経系有害事象、失神、PR 間隔延長、血液障害、自殺関連の有害事象、敵意・攻撃性関連の有害事象及び皮膚粘膜眼症候群の発現状況について、以下のよう

### 7.R.3.1.1 中枢神経系有害事象について

申請者は、本剤のてんかん部分発作に対する単剤療法及び併用療法に対する国内外短期投与試験<sup>19)</sup>における中枢神経系有害事象<sup>20)</sup>の発現状況は表10のとおりであり、単剤療法と併用療法で発現状況に大きな差異は認められなかったこと、投与開始後早期に発現割合が高い傾向であったこと、多くの事象は軽度又は中等度であったことを説明した。

表10 国内外短期投与試験における中枢神経系有害事象の発現状況

	国際共同試験				海外臨床試験			
	単剤療法		併用療法		単剤療法		併用療法	
	本剤群	CBZ-CR 群	プラセボ群	本剤群	本剤群	プラセボ群	本剤群	
評価例数	444	442	184	363	425	364	944	
中枢神経系有害事象	189 (42.6)	170 (38.5)	44 (23.9)	160 (44.1)	266 (62.6)	129 (35.4)	523 (55.4)	
神経系障害	158 (35.6)	152 (34.4)	38 (20.7)	152 (41.9)	240 (56.5)	120 (33.0)	499 (52.9)	
主な事象	頭痛	61 (13.7)	57 (12.9)	11 (6.0)	34 (9.4)	61 (14.4)	32 (8.8)	114 (12.1)
	浮動性めまい	52 (11.7)	38 (8.6)	17 (9.2)	94 (25.9)	103 (24.2)	29 (8.0)	287 (30.4)
	傾眠	24 (5.4)	41 (9.3)	7 (3.8)	37 (10.2)	42 (9.9)	17 (4.7)	63 (6.7)
	記憶障害	9 (2.0)	5 (1.1)	1 (0.5)	3 (0.8)	10 (2.4)	6 (1.6)	19 (2.0)
	注意力障害	9 (2.0)	6 (1.4)	0	1 (0.3)	5 (1.2)	2 (0.5)	9 (1.0)
	錯感覚	6 (1.4)	3 (0.7)	0	0	13 (3.1)	7 (1.9)	19 (2.0)
	振戦	5 (1.1)	10 (2.3)	3 (1.6)	3 (0.8)	27 (6.4)	14 (3.8)	59 (6.3)
	痙攣	4 (0.9)	3 (0.7)	2 (1.1)	3 (0.8)	36 (8.5)	13 (3.6)	32 (3.4)
	平衡障害	4 (0.9)	2 (0.5)	0	1 (0.3)	14 (3.3)	0	40 (4.2)
	感覚鈍麻	2 (0.5)	2 (0.5)	0	1 (0.3)	11 (2.6)	3 (0.8)	12 (1.3)
	失語症	2 (0.5)	2 (0.5)	0	1 (0.3)	9 (2.1)	1 (0.3)	6 (0.6)
	運動失調	1 (0.2)	0	0	4 (1.1)	6 (1.4)	5 (1.4)	68 (7.2)
	眼振	0	2 (0.5)	0	0	3 (0.7)	14 (3.8)	49 (5.2)
精神障害	54 (12.2)	45 (10.2)	8 (4.3)	21 (5.8)	83 (19.5)	25 (6.9)	121 (12.8)	
主な事象	不安	11 (2.5)	9 (2.0)	0	0	18 (4.2)	6 (1.6)	12 (1.3)
	不眠症	10 (2.3)	8 (1.8)	1 (0.5)	3 (0.8)	23 (5.4)	5 (1.4)	19 (2.0)
	うつ病	8 (1.8)	4 (0.9)	0	0	9 (2.1)	1 (0.3)	20 (2.1)

発現例数（発現割合（%））

次に申請者は、転倒・外傷関連の有害事象<sup>21)</sup>の発現割合は、単剤療法に対する国際共同第Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.1.1: SP0993 試験)の本剤群で7.7% (34/444 例)、CBZ-CR 群で5.9% (26/442 例)、併用療法に係

20) MedDRA SOC「神経系障害」及び「精神障害」に含まれる事象

21) MedDRA SMQ「事故および損傷」に含まれる事象

る国際共同第Ⅲ相試験（初回承認申請時資料 CTD 5.3.5.1.1: EP0008 試験）のプラセボ群で 6.5%（12/184 例）、本剤群で 5.5%（20/363 例）であり、試験期間（SP0993 試験: 1 年、EP0008 試験: 16 週）も考慮すると SP0993 試験の本剤群で発現割合が高い傾向は認められなかったこと、多くが軽度又は中等度の事象であったことを説明した。また申請者は、転倒・外傷関連の有害事象が認められた患者において、中枢神経系有害事象の併発割合が高くなる傾向は認められなかったことを説明した。

以上より申請者は、中枢神経系有害事象の発現割合が単剤療法と併用療法で大きく異なる可能性は低く、添付文書において新たな注意喚起を行う必要はないと考えることを説明した。

#### 7.R.3.1.2 失神について

申請者は、失神関連の有害事象<sup>22)</sup>の発現割合は、SP0993 試験の本剤群で 2.0%（9/444 例; 失神 7 例、失神寸前の状態 2 例）、CBZ-CR 群で 0.5%（2/442 例; 失神、失神寸前の状態各 1 例）、EP0008 試験のプラセボ群で 0.5%（1/184 例; 失神 1 例）、本剤群で 0.3%（1/363 例; 失神 1 例）であったことを説明した。また申請者は、単剤療法に対する国際共同長期継続投与試験（CTD 5.3.5.1.2 及び 5.3.5.1.3: SP0994 試験）における発現割合は、本剤群で 1.8%（5/279 例; 失神 4 例、失神寸前の状態 1 例）、CBZ-CR 群で 1.1%（3/269 例; 失神 2 例、失神寸前の状態 1 例）、併用療法に対する国際共同長期継続投与試験（初回承認申請時資料 CTD 5.3.5.2.1: EP0009 試験）では 0%（0/473 例）であったことを説明し、併用療法と比較して単剤療法で発現割合が高くなる傾向が認められたことを説明した。なお申請者は、単剤療法の臨床試験で認められた失神について、心原性の事象、起立性調節障害と関連する事象、迷走神経性反応と関連する事象のいずれもが認められたこと、投与量、患者背景等の観点から詳細に検討したものの、リスク因子は特定できなかったことを説明した。さらに申請者は、国内外製造販売後安全性情報<sup>23)</sup>において、失神関連の有害事象は単剤療法では 25/5467 例、併用療法では 66/6348 例で報告されたことを説明した上で、報告率は算出できなかったものの、報告状況が大きく異なるものではないと考えることを説明した。

以上より申請者は、併用療法と比較して単剤療法において失神関連の有害事象の発現割合が高くなる可能性は否定できないと考えるものの、当該事象は併用療法においても一定数発現が認められており、その重症度等も併用療法と単剤療法で大きく異ならなかったこと、失神については既に添付文書の重大な副作用の項で注意喚起を行っていることを考慮すると、失神の発現が安全性上大きな問題となる可能性は低く、添付文書において新たな注意喚起を行う必要はないと考えることを説明した。

#### 7.R.3.1.3 PR 間隔延長について

申請者は、本剤の海外 QT/QTc 評価試験（初回承認申請時資料 CTD 5.3.4.1.1: SP640 試験）において用量依存的な PR 間隔の延長が認められたことを踏まえ、SP0993 試験及び併用療法に係る海外臨床試験<sup>19)</sup>における投与量別の PR 間隔延長が認められた被験者の割合（表 11）を提示し、単剤療法と併用療法で PR 間隔延長の発現割合は大きく異ならなかったこと、400 mg/日超の投与が行われた患者集団で PR 間隔延長の発現割合が高くなる傾向は認められなかったことを説明した。

22) MedDRA PT で意識消失、失神、失神寸前の状態、ショック、神経原性ショック、意識レベルの低下、意識変容状態に該当する事象

23) 集計期間: 2008 年 8 月 29 日～2011 年 月 日、推定曝露年数: 989,560 年。単剤療法及び併用療法における全有害事象報告例数はそれぞれ 5467 例及び 6348 例であった。

表 11 SP0993 試験及び海外臨床試験における投与量別の PR 間隔延長が認められた被験者の割合

	SP0993 試験				海外臨床試験 (併用療法)			
	200 mg/日以下	200 mg/日超 400 mg/日以下	400 mg/日超 600 mg/日以下	600 mg/日	プラセボ群	200 mg/日群	400 mg/日群	600 mg/日群
200 ms 超	30/409 (7.3)	8/119 (6.7)	2/39 (5.1)	1/34 (2.9)	15/336 (4.5)	29/260 (11.2)	40/446 (9.0)	14/198 (7.1)
220 ms 超	10/425 (2.4)	4/128 (3.1)	2/43 (4.7)	0/38	10/351 (2.8)	2/264 (0.8)	10/459 (2.2)	1/201 (0.5)
250 ms 超	2/427 (0.5)	1/128 (0.8)	0/44	0/40	0/353	0/264	3/464 (0.6)	1/202 (0.5)

該当例数/評価例数 (割合 (%))

なお、SP0993 試験の評価例数は、ベースライン及びベースライン後の 2 時点で評価が行われ、ベースライン時に当該区分の PR 間隔延長が認められなかった被験者とした。そのうち、ベースライン後の治療期間のいずれかの時点で上記区分に合致した被験者を抽出した。

次に申請者は、PR 間隔の延長関連の有害事象<sup>24)</sup>について、SP0993 試験の本剤群で 3.2% (14/444 例)、CBZ-CR 群で 2.9% (13/442 例)、EP0008 試験のプラセボ群で 0% (0/184 例)、本剤群で 1.7% (6/363 例) に認められ、主な事象は第一度房室ブロック、徐脈等であったことを説明し、単剤療法と併用療法で発現状況に大きな差異は認められなかったことを説明した。また申請者は、SP0993 試験及び SP0994 試験では、投与量に依存して PR 間隔延長関連の有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められなかったことを説明した。

以上より申請者は、PR 間隔延長のリスクが単剤療法と併用療法で大きく異なる可能性は低く、添付文書において新たな注意喚起を行う必要はないと考えることを説明した。

#### 7.R.3.1.4 血液障害について

申請者は、SP0993 試験及び EP0008 試験において血液学的検査値が治験薬投与開始後に正常値から異常低値に変化した被験者の割合 (表 12) を提示し、単剤療法と併用療法で血液学的検査値の変動は大きく異ならなかったことを説明した。

表 12 SP0993 試験及び EP0008 試験において血液学的検査値が治験薬投与開始後に正常値から異常低値に変化した被験者の割合

	SP0993 試験		EP0008 試験	
	本剤群	CBZ-CR 群	プラセボ群	本剤群
赤血球数	19/431 (4.4)	37/427 (8.7)	18/169 (10.7)	25/327 (7.6)
ヘマトクリット	33/422 (7.8)	53/417 (12.7)	10/173 (5.8)	29/340 (8.5)
ヘモグロビン	21/420 (5.0)	39/417 (9.4)	12/171 (7.0)	24/335 (7.2)
白血球数	45/411 (10.9)	107/421 (25.4)	24/158 (15.2)	54/311 (17.4)
リンパ球数	32/422 (7.6)	87/425 (20.5)	12/172 (7.0)	41/333 (12.3)
好塩基球数	0/443	0/441	0/184	0/363
好酸球数	0/433	0/428	0/182	0/354
単球数	62/417 (14.9)	63/413 (15.3)	31/166 (18.7)	62/329 (18.8)
好中球数	39/415 (9.4)	67/414 (16.2)	26/160 (16.3)	66/322 (20.5)
血小板数	17/425 (4.0)	20/420 (4.8)	19/167 (11.4)	28/320 (8.8)

異常低値を示した被験者数/ベースラインが正常値であった被験者数 (割合 (%))

次に申請者は、血液障害に関連する有害事象<sup>25)</sup>について、SP0993 試験の本剤群で 2.9% (13/444 例)、CBZ-CR 群で 4.8% (21/442 例)、EP0008 試験のプラセボ群で 1.6% (3/184 例)、本剤群で 7.2% (26/363 例) に認められ、主な事象は好中球数減少/好中球減少症、白血球数減少/白血球減少症等であったこと、無顆粒球症は認められなかったことを説明し、単剤療法と併用療法で発現状況に大きな差異は認められなかったことを説明した。さらに申請者は、国内外製造販売後安全性情報<sup>23)</sup>において、無顆粒球症は単

24) MedDRA PT で以下に該当する事象

上室性不整脈、心房頻脈、移動性ペースメーカー、心房副収縮、アダムス・ストークス症候群、房室ブロック、完全房室ブロック、第一度房室ブロック、第二度房室ブロック、伝導障害、心房内伝導時間遅延、房室解離、遺伝性心伝導障害、房室興奮の異常、不整脈、徐脈、期外収縮、結節性調律、副収縮、離脱性不整脈、徐脈性不整脈、心房中隔欠損症、心アミロイドーシス、心サルコイドーシス、心房拡張、心筋線維症、心房肥大、左房肥大、右房肥大、右房拡張、左房拡張、心房中隔の脂肪腫性肥大、心筋症、アルコール性心筋症、虚血性心筋症、ストレス心筋症、心電図 PR 延長

25) MedDRA SMQ 「造血障害による血球減少症」に含まれる事象

剤療法では2件/5467例、併用療法では7件/6348例で報告されたことを説明した上で、報告率は算出できなかったものの、報告状況が大きく異なるものではないと考えることを説明した。

以上より申請者は、血液障害のリスクが単剤療法と併用療法で大きく異なる可能性は低く、添付文書において新たな注意喚起を行う必要はないと考えることを説明した。

#### 7.R.3.1.5 自殺関連の有害事象について

申請者は、自殺関連の有害事象<sup>26)</sup>について、SP0993試験の本剤群で1.1% (5/444例; 自殺念慮2例、自殺念慮・自殺企図、自殺行動・自殺念慮、希死念慮を有するうつ病各1例)、CBZ-CR群で0.9% (4/442例; 自殺念慮4例)、SP0994試験の本剤群で0.7% (2/279例; 自殺行為・自殺念慮、自殺念慮各1例)、CBZ-CR群で1.5% (4/269例; 自殺念慮2例、自殺念慮・企図的過量投与・自殺企図、自殺念慮・自殺企図各1例)に認められたこと、SP0993試験の本剤群の2例(自殺念慮、希死念慮を有するうつ病各1例)では、治験薬との因果関係は否定されていないことを説明した。その上で申請者は、EP0008試験における自殺関連の有害事象の発現割合は、プラセボ群で1.6% (3/184例; 自殺念慮3例)、本剤群で1.4% (5/363例; 自殺念慮4例、自殺企図1例)であり、単剤療法と併用療法で発現状況に大きな差異は認められなかったことを説明した。

さらに申請者は、国内外製造販売後安全性情報<sup>23)</sup>において、自殺関連の有害事象は単剤療法では63/5467例、併用療法では146/6348例で報告されたことを説明した上で、報告率は算出できなかったものの、報告状況が大きく異なるものではないと考えることを説明した。なお申請者は、本剤の単剤療法における自殺リスクについて、他の抗てんかん薬と比較検討した公表文献等は確認できなかったことを説明した。

以上より申請者は、自殺関連の有害事象の発現リスクが単剤療法と併用療法で大きく異なる可能性は低く、添付文書において新たな注意喚起を行う必要はないと考えることを説明した。

#### 7.R.3.1.6 敵意・攻撃性関連の有害事象について

申請者は、敵意・攻撃性関連の有害事象<sup>27)</sup>について、SP0993試験の本剤群で5.2% (23/444例)、CBZ-CR群で3.4% (15/442例)、EP0008試験のプラセボ群で1.1% (2/184例)、本剤群で2.2% (8/363例)に認められたこと、SP0993試験の本剤群では易刺激性(11/444例)及び裂傷(7/444例)の発現が多く認められたことを説明した。その上で申請者は、単剤療法に係る海外臨床試験<sup>19)</sup>における敵意・攻撃性関連の有害事象の発現割合は本剤投与時で6.4% (27/425例)、併用療法に対する海外臨床試験<sup>19)</sup>ではプラセボ群で3.3% (12/364例)、本剤群で6.3% (59/944例)と同程度であったことを説明した。

以上より申請者は、現時点で単剤療法における敵意・攻撃性関連の有害事象の発現リスクが併用療法におけるリスクを上回る可能性は低いと考えることを説明し、添付文書において新たな注意喚起を行う必要はないと考えることを説明した。

#### 7.R.3.1.7 皮膚粘膜眼症候群について

申請者は、皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症、多形紅斑について、SP0993試験及びSP0994試験では認められなかったことを説明した。また申請者は、国内外製造販売後安全性情報<sup>23)</sup>において、皮膚粘膜眼症候群関連の有害事象<sup>28)</sup>は単剤療法では112/5467例、併用療法では203/6348例で報告されたことを説明した上で、報告率は算出できなかったものの、報告状況が大きく異なるものではないと考えることを説明した。以上より申請者は、現時点で単剤療法における皮膚粘膜眼症候群の発現リスクが

26) MedDRA SMQ「自殺/自傷(狭域)」に含まれる事象

27) MedDRA SMQ「敵意/攻撃性(広域)」に含まれる事象

28) MedDRA SMQ「重症皮膚副作用」及びHLGT「眼部障害 NEC」並びにPTで発熱、そう痒症、倦怠感に該当する事象

併用療法におけるリスクを上回る可能性は低いと考えることを説明し、添付文書において新たな注意喚起を行う必要はないと考えることを説明した。

機構は、以上について了承し、現在提示されているデータからは、単剤療法における有害事象発現リスクが併用療法を大きく上回る可能性は低く、現時点で添付文書において新たな注意喚起を行う必要はないと考える。なお機構は、SP0993 試験に組み入れられた日本人患者数は限られていることから、本剤の安全性については製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考える（7.R.1 参照）。

#### 7.R.4 効能・効果について

機構は、申請効能・効果（てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む））について、特段の問題はないものとする。

#### 7.R.5 用法・用量について

##### 7.R.5.1 開始用量及び漸増方法について

機構は、単剤療法に係る申請用法・用量において、併用療法に係る用法・用量と比較して 200 mg/日から投与を開始する用法・用量が追加された経緯を説明した上で、開始用量及び漸増方法の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、併用療法と同様の開始用量（100 mg/日）及び漸増方法（1 週間隔で 100 mg/日ずつ増量）を設定して実施した国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: SP0993 試験）における、開始用量投与時及び漸増時に認められた有害事象の発現状況（表 13）を提示し、開始用量投与時及び 300 mg/日への増量時に有害事象、高度の有害事象、中止に至った有害事象が多く認められる傾向であったことを説明した。その上で申請者は、投与開始時及び増量時には多くの患者において投与継続が可能であったこと、また、併用療法に係る国際共同第Ⅲ相試験（初回承認申請時資料 CTD 5.3.5.1.1: EP0008 試験）における開始用量投与時及び 300 mg/日への増量時の有害事象発現割合は 91/363 例（25.1%）及び 58/177（32.8%）、中止に至った有害事象の発現割合は 11/363 例（3.0%）及び 5/177 例（2.8%）であり、SP0993 試験において大幅に高くなる傾向は認められていないことを説明した。以上より申請者は、単剤療法の開始用量及び漸増方法について、併用療法と同様に 100 mg/日から開始し、以降 1 週間以上の間隔をあけて投与するよう規定することは可能と考えることを説明した。

表 13 SP0993 試験における開始用量投与時及び漸増時に認められた有害事象の発現状況

	投与開始時		200→400 mg/日増量時		400→600 mg/日増量時	
	1 週 (100 mg/日)	2 週 (200 mg/日)	1 週 (300 mg/日)	2 週 (400 mg/日)	1 週 (500 mg/日)	2 週 (600 mg/日)
評価例数	444	444	131	130	44	44
全有害事象	95 (21.4)	52 (11.7)	29 (22.1)	15 (11.5)	7 (15.9)	8 (18.2)
高度の有害事象	3 (0.7)	0	4 (3.1)	2 (1.5)	0	1 (2.3)
重篤な有害事象	1 (0.2)	4 (0.9)	1 (0.8)	0	0	0
中止に至った有害事象	8 (1.8)	3 (0.7)	8 (6.1)	1 (0.8)	0	0

発現例数（発現割合（%））

次に申請者は、単剤療法の開始用量に 200 mg/日を含めた経緯について、以下のとおり説明した。

- 米国における承認申請のために実施した、他の抗てんかん薬から本剤単剤治療への切替え試験（参考 CTD 5.3.5.1.4: SP902 試験）では、開始用量を 200 mg/日と設定していたことから、米国では単剤療法の開始用量が 200 mg/日と設定された（併用療法の開始用量は 100 mg/日）。

- 開始用量を 200 mg/日と設定した SP902 試験と、100 mg/日と設定した併用療法に係る海外第Ⅲ相試験<sup>19)</sup>における有害事象の発現状況を比較した結果、有害事象の発現割合はそれぞれ 41.2%及び 37.3%、中止に至った有害事象の発現割合は 3.1%及び 2.1%と遜色ない結果であったこと (Epilepsy Curr 2015; 15(suppl 1): 530) から、早急な増量を必要とする患者では 200 mg/日から投与を開始することは許容可能と考えた。

その上で申請者は、SP902 試験は他の抗てんかん薬からの切替え試験であり、新たにてんかんと診断された患者に対し初めて抗てんかん薬を投与したときの安全性を検討した試験ではないこと、及び日本人患者において本剤 200 mg/日から投与を開始した場合の安全性について体系的に検討されたデータは存在しないことを踏まえ再検討した結果、開始用量については 100 mg/日のみに限定することとしたことを説明した。

### 7.R.5.2 維持用量及び最高用量について

#### 7.R.5.2.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1: SP0993 試験) における用量設定について

機構は、本剤の併用療法では最高用量を 400 mg/日と設定した経緯について説明した上で、SP0993 試験における最高用量を 600 mg/日と設定したことの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤の併用療法における最高用量について、併用療法に係る海外臨床試験<sup>19)</sup>では本剤 200、400 及び 600 mg/日群を設定したことを説明した上で、試験成績 (表 14) を踏まえ、欧州及び米国における審査の過程において、本剤 600 mg/日群では投与中止に至った有害事象 (主として中枢神経系及び消化器系の有害事象等) が他の群と比較して多かったのに対し、発作頻度減少率及び 50%レスポンド<sup>29)</sup>については本剤 400 mg/日群と大きく異ならず、増量意義が明確ではないと判断されたことから、海外では本剤の併用療法における最高用量が 400 mg/日と設定されたことを説明した。また申請者は、本邦における併用療法の開発においては、海外の承認状況も考慮した上で、本剤 200 及び 400 mg/日群を設定した EP0008 試験を実施し、最高用量を 400 mg/日と設定したことを説明した。

表 14 併用療法に係る海外臨床試験成績の概要

		プラセボ群	本剤		
			200 mg/日群	400 mg/日群	600 mg/日群
評価例数		337	244	393	142
有効性	発作頻度減少率 <sup>a)</sup>	19.2	33.5	41.4	48.8
	50%レスポンド <sup>b)</sup>	78 (23.1)	85 (34.8)	174 (44.3)	69 (48.6)
評価例数		364	270	471	203
安全性	すべての有害事象 <sup>c)</sup>	235 (64.6)	188 (69.6)	387 (82.2)	190 (93.6)
	重篤な有害事象 <sup>c)</sup>	14 (3.8)	21 (7.8)	34 (7.2)	6 (3.0)
	中止に至った有害事象 <sup>c)</sup>	18 (4.9)	22 (8.1)	81 (17.2)	58 (28.6)

- a) 中央値 (%)  
 b) 該当例数 (割合 (%))  
 c) 発現例数 (発現割合 (%))

その上で申請者は、本剤の単剤療法の開発を開始する際、以下の点について検討した結果、SP0993 試験の最高用量を 600 mg/日と設定することが適切と考えたことを説明した。

- 併用療法に係る海外臨床試験<sup>19)</sup>の成績について再検討を行った結果、無発作日数の割合の変化量 (中央値) はプラセボ群で 5.4%、本剤 200 mg/日群で 7.4%、400 mg/日群で 9.3%、600 mg/日群で 12.1%であり、本剤 600 mg/日において本剤 400 mg/日を上回る有効性が期待された。
- 併用療法に対する海外臨床試験<sup>19)</sup>において、Na<sup>+</sup>チャネル阻害薬<sup>30)</sup>の併用有無別の解析 (表 15) を行ったところ、限られた症例数での検討結果ではあるものの、Na<sup>+</sup>チャネル阻害薬非併用例では

29) 維持期間の 28 日あたりの部分発作回数が観察期間に比べて 50%以上減少した被験者の割合

30) CBZ、ラモトリギン、オクスカルバゼピン及びフェニトイン

400 mg/日群と比較して 600 mg/日群でより大きな症状改善が認められ、忍容性にも大きな問題は認められなかった。既存の Na<sup>+</sup>チャンネル阻害薬はチャンネルの急速な不活性化を促進させるのに対し、本薬は緩徐な不活性化を促進させると考えられており（初回承認申請時資料 CTD 2.6.2）、作用機序は必ずしも類似していないが、全体集団における 600 mg/日群の成績は、Na<sup>+</sup>チャンネル阻害薬併用例において 400 mg/日超の用量で効果が頭打ちになり、忍容性が悪化したことが影響した可能性があると考えられた。

表 15 併用療法に係る海外臨床試験における Na<sup>+</sup>チャンネル阻害薬の併用有無別の有効性及び安全性

		Na <sup>+</sup> チャンネル阻害薬併用なし				Na <sup>+</sup> チャンネル阻害薬併用あり			
		プラセボ群	本剤			プラセボ群	本剤		
			200 mg/日群	400 mg/日群	600 mg/日群		200 mg/日群	400 mg/日群	600 mg/日群
評価例数		64	43	77	24	273	201	316	118
有効性	発作頻度減少率 <sup>a)</sup>	28.0	38.0	62.5	79.0	18.9	33.3	39.0	42.7
	50%レスポンド率 <sup>b)</sup>	16 (25.0)	18 (41.9)	48 (62.3)	19 (79.2)	62 (22.7)	67 (33.3)	126 (39.9)	50 (42.4)
評価例数		68	51	83	29	296	219	388	174
安全性	すべての有害事象 <sup>c)</sup>	39 (57.4)	32 (62.7)	65 (78.3)	26 (89.7)	196 (66.2)	156 (71.2)	322 (83.0)	164 (94.3)
	重篤な有害事象 <sup>c)</sup>	2 (2.9)	4 (7.8)	5 (6.0)	0	12 (4.1)	17 (7.8)	29 (7.5)	6 (3.4)
	中止に至った有害事象 <sup>c)</sup>	3 (4.4)	4 (7.8)	7 (8.4)	2 (6.9)	15 (5.1)	18 (8.2)	74 (19.1)	56 (32.2)

a) 中央値 (%)

b) 該当例数 (割合 (%))

c) 発現例数 (発現割合 (%))

- 併用療法に係る海外臨床試験<sup>19)</sup>は目標用量まで1週間毎に強制的に漸増する試験デザインで実施したため、特に本剤 600 mg/日で中止例が多く認められた可能性が想定される。一方で実臨床及び SP0993 試験では、より緩徐に患者の状態を確認しながら増量が行われることから、本剤 600 mg/日についても忍容性が認められる可能性があると考えられる。

なお申請者は、米国における承認申請のために実施した SP902 試験は、FDA からの指示により他の抗てんかん薬からの切替え試験として実施したため、本剤を目標用量まで増量後、前治療薬を減量する用法・用量が設定されたことを説明した上で、当該試験デザインのもとでは強制的な漸増及び他の抗てんかん薬との併用が行われることから、維持用量及び最高用量を 400 mg/日と設定していたことを説明した。

#### 7.R.5.2.2 本剤 600 mg/日の有効性及び安全性について

機構は、本剤 600 mg/日の有効性及び安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した上で、一部の患者では本剤 600 mg/日までの増量が必要と考えられること、当該患者集団において本剤 600 mg/日は有効かつ安全であったと考えることを説明した。

- SP0993 試験において、本剤群で 400 mg/日超への増量が必要となった患者を効果不十分例として扱った場合の、Kaplan-Meier 法で算出した評価期間（増量が行われた患者では、増量後の評価期間）における 6 カ月間発作消失率は表 16 のとおりであり、群間差の 95%信頼区間の下限值は予め設定された非劣性限界値 (-12%) を上回ることから、本剤 200~400 mg/日と CBZ-CR 400~1200 mg/日の非劣性は探索的に確認されている。しかしながら、SP0993 試験は本剤 200~600 mg/日と CBZ-CR 400~1200 mg/日の非劣性を検証することを目的として実施されたこと、SP0993 試験の本剤群では、9.7% (43/444 例) の患者で本剤 400 mg/日までの用量では 6 カ月間発作消失が認められず、そのうち 44.2% (19/43 例；本剤群全体に対しては 4.3% (19/444 例)) の患者では本剤 500~600 mg/日で 6 カ月間発作消失が認められたことから、本剤 400 mg/日超への増量により、一定数の患者で本剤による有効性が期待できるものと考えられる。

表 16 SP0993 試験の本剤群で 400 mg/日超への増量が必要となった患者を効果不十分例として扱った場合の、Kaplan-Meier 法で算出した評価期間における 6 カ月間発作消失率

解析対象集団	投与群	評価例数	発作が消失した被験者数 (割合 (%))	発作消失率 (%) [95%信頼区間] a)	群間差 (%) [95%信頼区間] a)b)	相対差 (%) c)
FAS	本剤群	444	309 (69.6)	84.1 [80.5, 87.6]	-7.1 [-11.7, -2.5]	-12.8
	CBZ-CR 群	442	308 (69.7)	91.1 [88.2, 94.0]		
PPS	本剤群	408	291 (71.3)	85.8 [82.2, 89.3]	-7.0 [-11.5, -2.5]	-12.4
	CBZ-CR 群	397	285 (71.8)	92.8 [90.0, 95.5]		

a) Kaplan-Meier 法による推定値 (過去 3 カ月間の発作回数 (2 回以下、3 回以上) を層として Mantel-Haenszel 法により調整)

b) 本剤群の消失率 - CBZ-CR 群の消失率

c) 消失率の群間差の 95%信頼区間の下限値 / CBZ-CR 群の消失率 × 100

- SP0993 試験における漸増時に認められた有害事象の発現状況 (表 13) を踏まえると、400 mg/日を超えて本剤を増量した場合の安全性に大きな問題は認められなかった。本剤の QT/QTc 評価試験では用量依存的な PR 間隔の延長が認められたが、SP0993 試験では投与量に依存して PR 間隔延長の発現割合が高くなる傾向は認められなかった。また、SP0993 試験における発現時用量別の有害事象の発現状況は表 17 のとおりであり、600 mg/日投与時には鼻咽頭炎及び疲労の発現割合が高い傾向が認められたものの、多くは軽度又は中等度の事象であり、安全性上の懸念は示唆されなかった。さらに、EP0057 試験の評価期間における有害事象の発現割合は、最頻投与量が 400 mg/日以下の集団で 90.0% (9/10 例)、400 mg/日超の集団で 85.7% (6/7 例) であり、大きな差異は認められなかった。以上より、単剤療法の患者において、本剤 600 mg/日までの安全性に大きな問題はないと考える。

表 17 SP0993 試験における発現時用量別の有害事象の発現状況

	100 mg/日以下	100 mg/日超 200 mg/日以下	200 mg/日超 300 mg/日以下	300 mg/日超 400 mg/日以下	400 mg/日超 500 mg/日以下	500 mg/日超 600 mg/日以下
評価例数 a)	443	438	130	127	44	44
全有害事象	100 (22.6)	260 (59.4)	32 (24.6)	59 (46.5)	8 (18.2)	24 (54.5)
主な有害事象						
頭痛	14 (3.2)	38 (8.7)	5 (3.8)	11 (8.7)	1 (2.3)	3 (6.8)
浮動性めまい	14 (3.2)	25 (5.7)	2 (1.5)	10 (7.9)	1 (2.3)	3 (6.8)
鼻咽頭炎	2 (0.5)	18 (4.1)	1 (0.8)	5 (3.9)	1 (2.3)	3 (6.8)
疲労	11 (2.5)	13 (3.0)	3 (2.3)	4 (3.1)	0	3 (6.8)
傾眠	11 (2.5)	9 (2.1)	2 (1.5)	1 (0.8)	1 (2.3)	1 (2.3)
悪心	6 (1.4)	16 (3.7)	3 (2.3)	2 (1.6)	0	1 (2.3)
尿路感染	0	7 (1.6)	1 (0.8)	3 (2.4)	0	1 (2.3)
γ-GTP 増加	0	4 (0.9)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (2.3)	0

発現例数 (発現割合 (%))

a) 一度でも当該用量の投与を受けたことのある患者

なお申請者は、欧州では SP0993 試験成績に基づき、単剤療法については最高用量を 600 mg/日として承認されたこと、また、伝導系障害又は心疾患の既往を有する患者、高齢患者等において 400 mg/日を超えて増量を行う場合には、増量前と定常状態到達後に心電図検査を実施するよう添付文書に注意喚起が追加されたことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、SP0993 試験において本剤 200~600 mg/日投与時の有効性及び安全性が確認されたことから、単剤療法について維持用量を 200 mg/日、最高用量を 600 mg/日と設定することは可能と考えることを説明した。その上で申請者は、本剤の開始用量に関する検討 (7.R.5.1 参照) を踏まえ、用法・用量を以下のとおり整備すると説明した。

## [用法・用量（変更案）]

### 単剤療法

通常、成人にはラコサミドとして1日100 mgより投与を開始し、その後1週間以上の間隔をあけて増量し、維持用量を1日200 mgとするが、いずれも1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により1日600 mgを超えない範囲で適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日用量として100 mg以下ずつ行うこと。

### 併用療法

通常、成人にはラコサミドとして1日100 mgより投与を開始し、その後1週間以上の間隔をあけて増量し、維持用量を1日200 mgとするが、いずれも1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により1日400 mgを超えない範囲で適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日用量として100 mg以下ずつ行うこと。

機構は、以下のように考える。

- ・ 開始用量及び漸増方法について、提示された用法・用量（変更案）の内容に特段の問題はない。
- ・ 維持用量について、SP0993試験のデザインを踏まえると、用量間の有効性及び安全性を比較検討することは困難であるが、SP0993試験では本剤200～600 mg/日の有効性及び安全性が確認されていること、当該試験では70.7%（314/444例）の患者において本剤200 mg/日投与時に6カ月間発作消失が達成されていること（7.1参照）を踏まえると、併用療法と同様に維持用量を200 mg/日と設定することは可能である。
- ・ 最高用量について、以下のように考える。
  - ・ ①併用療法に係る海外臨床試験では、400 mg/日を超えて増量した場合の有効性の増強は認められなかった一方で、忍容性は低下していること、②併用療法に係る海外臨床試験<sup>19)</sup>におけるNa<sup>+</sup>チャネル阻害薬非併用例の評価例数は限られており、Na<sup>+</sup>チャネル阻害薬の併用有無別の部分集団解析結果に基づき、単剤療法における400 mg/日超投与時の安全性及び増量意義について考察することは困難であること、③SP0993試験における用量間の有効性及び安全性を比較検討することは困難であること、④日本人患者に対する本剤600 mg/日の投与経験は限られていることを踏まえると、現在提示されているデータ及び考察内容に基づき、400 mg/日を超えて本剤を増量した場合の増量効果については明確になっていない。
  - ・ さらに、本剤と他の抗てんかん薬との併用時に忍容性が悪化する可能性があることと考察されていること（7.R.5.2.1参照）を踏まえると、単剤療法の最高用量を600 mg/日、併用療法の最高用量を400 mg/日と設定した場合、本剤単剤療法で600 mg/日まで増量したにもかかわらず効果不十分であった患者では、まず本剤の投与量を400 mg/日まで減量した後に他の抗てんかん薬の併用を開始する必要があると考えられるため、医療現場で混乱を招く可能性を否定できない。
  - ・ したがって、本剤の最高用量については、SP0993試験の事後解析結果（表16）に基づき本剤200～400 mg/日の有効性は示唆されていることを踏まえ、400 mg/日と設定することがより適切ではないかと考えるが、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

### 7.R.6 本剤の臨床的位置付けについて

機構は、てんかん治療における本剤の臨床的位置付けについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本邦における本剤の併用療法に係る承認は2016年7月であり、承認からほとんど経過していないこと、てんかん部分発作（二次性全般化発作を含む）に係る本剤の単剤療法については海外でも承認されて日が浅いことから（米国：2014年、欧州：2016年承認）、本剤の単剤療法の臨床的位置付けについて国内外のガイドラインには特に記載されていないことを説明した。また申請者は、本剤の併用療法については、英国のガイドライン（National Institute for Health and Clinical Excellence, *The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care*, 2012）において、小児から成人の焦点性てんかんの治療に対し、第三次医療機関のてんかん専門医により使用を検討されるべき薬剤として位置付けられていることを説明した。その上で申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: SP0993 試験）において本剤の有効性が確認され、安全性にも大きな問題は認められなかったことを踏まえると、本剤の単剤療法は日本人てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対して、新たな治療選択肢を提供するものと考えられることを説明した。

機構は、以上について了承し、本剤の単剤療法は部分発作（二次性全般化発作を含む）を有するてんかん患者に対する治療法として、新たな選択肢を提供するものとする。

#### 7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後調査として、本剤の単剤療法の患者を対象に、目標症例数300例、1例当たりの観察期間を26週間とする使用成績調査を実施することを説明した。また申請者は、本剤400mg/日超を投与される患者の割合として、既承認薬の処方実態に基づき3.6～9.7%程度と想定していることを説明した。

機構は、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: SP0993 試験）に組み入れられた日本人患者数は限られていることから、日本人患者における安全性及び有効性について製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考える。また機構は、専門協議を踏まえて本剤の単剤療法に係る最高用量を600mg/日とすることが適切と判断された場合には、日本人患者に本剤400mg/日超を投与したときの安全性について、十分な患者数で検討できるよう、目標症例数を設定する必要があると考える。なお機構は、製造販売後調査における検討事項及び調査内容の適切性については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したいと考える。

### 8. 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

#### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律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を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

#### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.1、CTD 5.3.5.1.2、CTD 5.3.5.1.3、CTD 5.3.5.2.1、CTD 5.3.5.2.2、CTD 5.3.5.2.3）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 9. 審査報告(1) 作成時における総合評価

提出された資料から、てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する本剤単剤療法の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は、てんかんの部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する単剤療法に新たな選択肢を提供するものであり、臨床的意義はあると考える。なお、本剤の用法・用量等については専門協議においてさらに検討する必要があると考える。

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 29 年 7 月 20 日

### 申請品目

[販 売 名]	ビムパット錠 50 mg、同錠 100 mg
[一 般 名]	ラコサミド
[申 請 者]	ユーシービージャパン株式会社
[申請年月日]	平成 28 年 8 月 26 日

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した機構の判断は専門委員に支持された。  
機構は、下記の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

#### 1.1 用法・用量について

専門協議では、本剤の開始用量を 100 mg/日とし、増量幅を 100 mg/日以下、増量間隔を 1 週間以上とすること、維持用量を 200 mg/日とすることに大きな問題はないとの機構の考え（審査報告 (1) 7.R.5 参照）は、専門委員に支持された。

また、最高用量について、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: SP0993 試験）及び国内長期投与試験（CTD 5.3.5.2.1 及び 5.3.5.2.2: EP0057 試験）では本剤 200～600 mg/日投与時の有効性及び安全性は確認されているものの、審査報告 (1) において機構が指摘した点（審査報告 (1) 7.R.5 参照）に加えて、専門委員から示された意見を踏まえ、以下の理由から 400 mg/日と設定することが適切であると判断した。

- ・ 可変用量の本剤群が設定された SP0993 試験成績では、本剤 400 mg/日超に増量した場合に安全性上の特段の懸念は認められなかったが、固定用量の本剤群が設定された併用療法に係る海外臨床試験<sup>19)</sup>において、本剤 400 mg/日超に増量した場合に明確な増量効果が認められず、忍容性が悪化する傾向が認められたことを踏まえると、現在提示されているデータから本剤 400 mg/日超への増量意義を明確に説明することは困難であること。
- ・ 本邦の医療実態を踏まえると、本剤の最高用量を単剤療法で 600 mg/日、併用療法で 400 mg/日とした場合、①本剤単剤療法で発作頻度の減少が認められた患者では、併用療法に移行する際に本剤の減量が必要となることについて医療現場及び患者の理解を得るのが難しいと考えられること、②現在のデータからは、本剤単剤療法時の発作頻度を大幅に悪化させずに、併用療法において本剤の減量とともに他の抗てんかん薬を上乗せする場合の他の抗てんかん薬の用量が明確ではないこと、③本剤 400 mg/日超の投与を継続したまま他の抗てんかん薬が上乗せされることが想定されることから、本剤単剤療法の最高用量を 400 mg/日とする方が医療現場の混乱を回避できると考えられること。

- ・ SP0993 試験では、本剤群で 400 mg/日超への増量が必要となった患者を効果不十分例として扱った事後解析結果（表 16）において、本剤群でカルバマゼピン徐放錠に劣らない発作の消失が認められていることから、医療現場において本剤 400 mg/日で投与量が著しく不足する可能性は低いと考えられること。

その上で機構は、本剤単剤療法用法・用量について、以下のとおり、併用療法と同一とするよう申請者に指示したところ、申請者は適切に対応した。

#### [用法・用量]

通常、成人にはラコサミドとして 1 日 100 mg より投与を開始し、その後 1 週間以上の間隔をあけて増量し、維持用量を 1 日 200 mg とするが、いずれも 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により 1 日 400 mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 100 mg 以下ずつ行うこと。

## 1.2 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の 7.R.7 における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 18 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 19 に示す追加の医薬品安全性監視活動を実施することが適切と判断した。

表 18 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 心電図 PR 延長関連事象（房室ブロック、徐脈、失神等）</li> <li>・ 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）</li> <li>・ 薬剤性過敏症候群</li> <li>・ 無顆粒球症</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 自殺行動、自殺念慮</li> </ul>	なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 使用実態下における有効性</li> </ul>		

表 19 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動 <sup>a)</sup>	追加のリスク最小化活動 <sup>a)</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 使用成績調査</li> </ul>	なし

a) 本申請効能に関連する追加の安全性監視活動及びリスク最小化活動のみ記載

以上を踏まえ機構は、上記の事項を検討するための製造販売後調査を実施するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤のてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に係る単剤療法について、表 20 に示す使用成績調査を実施することを説明した。

表 20 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	本剤の使用実態下における安全性、並びに安全性及び有効性に影響を与える要因について検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する単剤療法として、新たに本剤を投与した患者
観察期間	26 週間
予定症例数	300 例 <sup>a)</sup>
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 患者背景（性別、年齢、体重、発症年齢、発作型、てんかん病因、合併症等）</li> <li>・ 本剤の投与状況（1 日投与量、1 日投与回数、投与期間、投与量変更理由、中止理由等）</li> <li>・ 前治療薬、併用薬</li> <li>・ 有害事象の発現状況</li> <li>・ 臨床検査値</li> <li>・ 発作型別のてんかん発作の発現状況、全般改善度</li> <li>・ 血中本薬濃度</li> </ul>

a) SP0993 試験成績を踏まえて本剤投与時の 6 カ月発作消失被験者の割合を 70%と仮定し、本剤投与時の発作消失被験者の割合の 95%信頼区間が有効性判定の閾値（56%；70%に対し相対的に 20%<sup>7)</sup>）を上回ることを確認する計画とされている。なお、予定症例数を 300 例、データ欠測の割合を 20%とした場合、検出力は 99%以上となる。

機構は、以上について了承するが、本調査により得られた結果について、速やかに医療現場に情報提供する必要があると考える。

### 1.3 現在継続中の長期投与試験の最新の状況について

機構は、現在継続中の国際共同長期継続投与試験（CTD 5.3.5.1.2 及び 5.3.5.1.3: SP0994 試験）及び EP0057 試験における有害事象の発現状況について、最新の状況を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、両試験のデータカットオフ日（SP0994 試験：201█年█月█日、EP0057 試験：201█年█月█日）以降、201█年█月█日までに収集された有害事象として、死亡は認められなかったことを説明した。また申請者は、その他の重篤な有害事象として、SP0994 試験において、本剤群 3 例（虚血性脳卒中、胆嚢障害及び浮動性めまい各 1 例）、CBZ-CR 群 1 例（下腹部痛）、EP0057 試験において、2 例（回転性めまい及び静脈瘤各 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定されていることを説明し、現時点で安全性上の新たな懸念を示唆するものではないと考えることを説明した。

なお申請者は、実施していた国際共同長期継続投与試験（5.3.5.2.3: SP1042 試験（SP0994 試験からの継続投与試験））において、新たに重篤な有害事象として多発ニューロパチーが認められたこと、本剤投与開始の約 3 年後の発現ではあるものの本剤との因果関係は否定されていないことを説明した。また申請者は、国内外製造販売後安全性情報<sup>23)</sup>において、ニューロパチー関連の有害事象<sup>31)</sup>は手根管症候群、脱髄性多発ニューロパチー及び多発ニューロパチー（各 2 件）、末梢性ニューロパチー、末梢性感覚運動ニューロパチー及び末梢性感覚ニューロパチー（各 1 件）の報告があり、いずれも本剤との因果関係は否定されていないことを説明した上で、重篤な事象（脱髄性多発ニューロパチー及び多発ニューロパチー各 2 件、末梢性感覚運動ニューロパチー 1 件）についても本剤投与は継続されていたことから、安全性上の大きな懸念はなく、添付文書において特段の注意喚起は不要と考えることを説明した。

機構は、本剤投与によるニューロパチーについて、現時点で注意喚起を行わないことは受入れ可能と考えるが、製造販売後においても引き続きニューロパチーの発現状況について注視し、安全性上の懸念が認められた場合には添付文書において注意喚起する必要があると考える。また機構は、本剤長期投与時において、その他の有害事象も含めて現時点で新たに懸念される問題はないと考えるが、本剤投与時の安全性については製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

31) MedDRA HLGT 「末梢性ニューロパチー」に含まれる事象

## 2. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
5	下から 5	CBZ-CR 群で 400 mg/日が 73.0% (324/442 例)、800 mg/日が 19.1% (85/442 例) 及び 1200 mg/日が 7.4% (33/442 例) であった。	CBZ-CR 群で 400 mg/日が 73.3% (324/442 例)、800 mg/日が 19.2% (85/442 例) 及び 1200 mg/日が 7.5% (33/442 例) であった。
7	脚注 9	SP0993 試験において減量が行われた患者 (300/600 mg/日 (本剤の用量/CBZ-CR の用量、以下同順) 又は 500/1000 mg/日を投与されていた患者) のうち、維持期間の発作発現により、SP0994 試験に移行した患者では、最終投与量から 100/200 mg/日増量した投与量から開始し、それ以外の増減量は不可とされた。	SP0993 試験において減量が行われた患者 (300/600 mg/日 (本剤の用量/CBZ-CR の用量、以下同順) 又は 500/1000 mg/日を投与されていた患者) のうち、維持期間を発作の発現なく完了して、SP0994 試験に移行した患者では、最終投与量から 100/200 mg/日増量した投与量まで増量可能であるが、それ以外の増減量は不可とされた。
19	6	SP0993 試験の本剤群で 1.1% (5/444 例; 自殺念慮 2 例、自殺企図・自殺行動・自殺念慮、希死念慮を有するうつ病各 1 例) 、	SP0993 試験の本剤群で 1.1% (5/444 例; 自殺念慮 2 例、自殺企図・自殺行動・自傷行動・自殺念慮、希死念慮を有するうつ病各 1 例) 、
23	表 16	FAS における本剤群で発作が消失した被験者数 309 (69.6) PPS における本剤群で発作が消失した被験者数 291 (71.3)	FAS における本剤群で発作が消失した被験者数 308 (69.4) PPS における本剤群で発作が消失した被験者数 290 (71.1)

## 3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能又は効果並びに用法及び用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新効能医薬品としての申請であることから、本申請に係る効能又は効果の再審査期間は、「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) に対する抗てんかん薬との併用療法」の効能又は効果に係る再審査期間の残余期間 (平成 36 年 7 月 3 日まで) と設定することが適切と判断する。

[効能又は効果] ~~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部分発作 (二次性全般化発作を含む) に対する抗てんかん薬との併用療法~~

(取消し線部今回削除)

[用法及び用量] 通常、成人にはラコサミドとして 1 日 100 mg より投与を開始し、その後 1 週間以上の間隔をあけて増量し、維持用量を 1 日 200 mg とするが、いずれも 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により 1 日 400 mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 100 mg 以下ずつ行うこと。

(変更なし)

[承認条件] 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上