

衛研発第2064号
平成12年1月21日

厚生省医薬安全局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

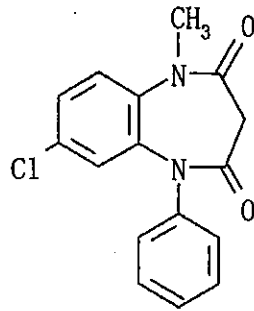
審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品等にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を以下のとおり報告する。

記

[販売名] マイスタン、マイスタン錠5mg、同10mg、同細粒
[一般名] クロバザム
[申請者] 大日本製薬株式会社
[申請年月日] 平成9年3月18日
[剤型・含量] 1錠中クロバザムとして5mg、10mgを含有する錠剤
 1g中クロバザムとして10mgを含有する細粒剤
[薬効分類名] 抗てんかん剤（113）
[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] 別紙
[審査担当部] 審査第二部
[調査会] 新医薬品第三調査会

クロバザムの構造式



化学名

日本名： 7-クロロ-1-メチル-5-フェニル-1*H*-1,5-ベンゾジアゼピン-2,4(3*H*,5*H*)-ジオン

英名： 7-chloro-1-methyl-5-phenyl-1*H*-1,5-benzodiazepine-2,4(3*H*,5*H*)-dione

審査結果

平成12年1月18日作成

[販売名] マイスタン、同錠5mg、同10mg、同細粒

[一般名] クロバザム

[申請者名] 大日本製薬株式会社

[申請年月日] 平成9年3月18日

[審査結果]

本品目はベンゾジアゼピン系化合物であるクロバザムを有効成分として含有する製剤で、今回の承認申請資料からてんかんに対する有効性・安全性が示されたと判断する。

効能・効果については、臨床試験が既存の抗てんかん薬で十分な効果が得られないてんかん患者への他の抗てんかん薬との併用で実施されたことから、申請時のものから変更を行っている。

また、効能・効果のうち脱力発作については、臨床試験での症例数が12例であったことから、市販後調査において重点項目として調査することを指示した。

以上、医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、本品目は以下の効能・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] 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の下記発作型における抗てんかん薬との併用
 部分発作
 単純部分発作、複雑部分発作、二次性全般化強直間代発作
 全般発作
 強直間代発作、強直発作、非定型欠神発作、ミオクロニー発作、
 脱力発作

[用法・用量] 通常、成人にはクロバザムとして1日10mgの経口投与より開始し、症状に応じて徐々に増量する。維持量は1日10～30mgを1～3回に分割経口投与する。

なお、症状により適宜増減する（最高1日量は40mgまでとする）。

小児に対しては、通常クロバザムとして1日0.2mg/kgの経口投与より開始し、症状に応じて徐々に増量する。維持量は1日0.2～0.8mg/kgを1～3回に分割経口投与する。

なお、症状により適宜増減する（最高1日量は1.0mg/kgまでとする）。

審査報告(1)

1. 品目の概要

品目名 マイスタン、マイスタン錠 5mg、同 10mg、同細粒
一般名 クロバザム
申請者 大日本製薬株式会社
申請年月日 平成9年3月18日
剤型・含量 1錠中クロバザムとして 5mg、10mg を含有する錠剤
 1g 中クロバザムとして 10mg を含有する細粒剤

申請時効能・効果

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の下記発作型
部分発作

単純部分発作、複雑部分発作、二次性全般化強直間代発作

全般発作

強直間代発作、強直発作、非定型欠神発作、ミオクロニー発作、脱力発作

申請時用法・用量

通常、成人にはクロバザムとして1日 10mg の経口投与より開始し、症状に応じて徐々に増量する。維持量は1日 10~30mg を1~3回に分割経口投与する。

なお、症状により適宜増減する（最高1日量は 40mg までとする）。

小児に対しては、通常クロバザムとして1日 0.2 mg/kg の経口投与より開始し、症状に応じて徐々に増量する。維持量は1日 0.2~0.8mg/kg を1~3回に分割経口投与する。

なお、症状により適宜増減する（最高1日量は 1.0mg/kg までとする）。

2. 提出された資料の概略及び審査センターにおける審査の概要

イ. 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本剤は 1966 年にイタリアで合成されたベンゾジアゼピン系の抗てんかん薬であり、現在 90 カ国で承認されている。国内では、1982 年に他社が「心身症」の効能・効果で申請しているが、本薬の有効性を証明できなかったことから申請を取り下げている。1990 年以降日本商事株式会社（現株式会社アズウェル）が抗てんかん薬としての開発を行い、その後大日本製薬株式会社加わり共同開発を行ったものである。そのため、申請資料中の非臨床試験のほとんどが 1981 年までに実施されたものであり、今回の申請効能のために実施された試験は、物理的・化学的性質・規格及び試験方法に関する試験、安定性試験（製剤）、幼若ラットを用いた急性、亜急性毒性試験、イヌを用いた亜急性毒性試験、変異原性試験、効力及び一般薬理試験、ラット・イヌ・ヒトでの吸収・分布・

代謝・排泄試験、ヒトでの生物学的同等性試験、ラットでの相互作用に関する試験、及び臨床試験である。

審査センターでは、開発の経緯が複雑であることから、当初申請された「心身症」に対する開発から今回の申請に至る経緯を詳細に概要記載させた。また、毒性試験がGLPやガイドラインが存在しない時期の試験結果であることについては、特に問題となる事項が見られないことなどから再試験の必要性はないと判断した（詳細は二、毒性の項を参照）。その他特徴及び有用性については、根拠が明確でない事項についての記載の妥当性を検討させ、概要は適切に変更されたと判断した。

ロ、物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

審査センターでは、製剤の含量規格について実測値を考慮して再度検討させたところ、規格値が変更されたのでこれを了承した。また、錠剤の崩壊試験について溶出試験ではなくて崩壊試験を採用した理由、及び規格値について実測値を考慮して再度検討させたところ、いずれの試験液でも速やかに溶出し崩壊律速であることから崩壊試験を採用したこと、規格値を変更するとの回答がなされ、これらを了承した。

調査会では、開発段階（安全性試験、臨床試験）から実生産を反映する段階での原薬各ロット中の不純物量を追記するよう指示したところ、各ロットの類縁物質量を追記する旨回答がなされた。また、類縁物質の規格をほぼこのままの試験方法で設定するよう指示したところ、本品は輸入品であり製造元である類縁物質の規格値はであり、日本向けの製品のみ規格を設定することは困難であるとの回答がなされ、そのために試験方法が若干変更された。なお、本薬の原薬の類縁物質の規格値の設定が適切かどうかについて、審査センターでは専門委員の意見を参考の上、判断することとした。さらに、75頁、表ロ-24で示している検出限界は、検出限界と異なっていることについて指摘したところ、試験が実施された時期が異なることから薄層板へのスポットの大きさの違いによるものとの回答がなされた。その他、性状の項でのジクロロメタンを削除すること、割線を利用して分割したときの重量変動、及び37℃の水に対する溶解性の説明等を求め、その回答を了承した。

ハ、安定性に関する資料

審査センターでは、湿度に対する安定性試験において、カビの発生が見られている点についてその原因をフォローさせたところ、PTP包装品では見られていないこと、同一原料で製造された散剤のプラセボでは菌による汚染が見られていないこと、及び製剤の長期保存試験で見られていないことから、今回のカビの発生は製剤原料及び製造工程での汚染によるものではないと判断されると回答され、これを了承した。

ニ、急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料

急性毒性試験は、マウス、ラットを用いて経口、静脈内、腹腔内及び皮下投与にて、イヌを用いて経口投与にて実施された。経口投与におけるLD₅₀値はマウスの雄で680 mg/kg、雌で820 mg/kg、ラットの雄12900 mg/kg、雌で>12500 mg/kg、イヌでは>400 mg/kg、静脈内投与では、本薬が水に難溶であるため、マウスの雌雄で>0.20 mg/kg、ラットの雌雄で>0.10 mg/kg、腹腔内投与では、

マウスの雄で 510 mg/kg、雌で 615 mg/kg、ラットの雄で 950 mg/kg、雌で 1070 mg/kg、皮下投与では、マウスの雄で 2250 mg/kg、雌で 2600 mg/kg、ラットの雄で 8700 mg/kg、雌で >8000 mg/kg と推察された。

亜急性毒性試験は経口投与にて実施され、ラット 4 週間投与において 100 mg/kg/日群で精囊の萎縮、イヌ 13 週間投与において 10 mg/kg/日群で肝細胞の肥大、サル 10 週間投与において 20 mg/kg/日群で 4 例中 1 例が死亡し、食欲減退及び肝薬物代謝酵素活性の上昇が認められたため無毒性量は、ラットで 100 mg/kg/日未満、イヌで 3mg/kg/日、サルで 10mg/kg/日と推察された。

慢性毒性試験は経口投与で実施され、ラット 6 カ月間投与において 100 mg/kg/日群で肝細胞の肥大、甲状腺濾胞内のコロイド減少及び濾胞上皮の円柱化、イヌ 6 カ月間投与において 5 mg/kg/日群で痙攣、イヌ 1 カ年間投与において 5mg/kg/日群で 8 例中 2 例の死亡、サル 1 カ年間投与において 7.1 mg/kg/日群で心拍数の減少がみられたため、無毒性量は、ラット 6 カ月間投与で 25 mg/kg/日、イヌ 6 カ月間投与で 5 mg/kg/日未満、イヌ及びサル 1 カ年間投与で 2.5 mg/kg/日と推察された。

生殖発生毒性試験は、ラット及びウサギを用い経口投与により実施された。ラット妊娠前及び妊娠初期投与試験 (Seg. I)において、雄親動物では、250 mg/kg/日群で肝臓の重量増加、750 mg/kg 日群で体重増加抑制、甲状腺、肝臓及び腎臓の重量増加が認められた。雌親動物では、250 mg/kg/日以上以上の投与群に体重増加抑制及び摂餌量の減少、750 mg/kg/日群でさらに肝臓の重量増加が認められた。F₁ 胎児には本薬の影響と思われる所見は認められなかった。以上により本試験における無毒性量は、雌雄親動物で 25 mg/kg/日、F₁ 胎児で 750 mg/kg/日と推察された。ラット胎児の器官形成期投与試験 (Seg. II)において、母動物では、250 mg/kg/日以上以上の投与群で体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められた。F₁ 胎児及び出生児には本薬の影響と思われる所見は認められなかった。以上により本試験における無毒性量は、母動物で 25 mg/kg/日、次世代動物 F₁ で 750mg/kg/日と推察された。ウサギの同試験において、母動物では、25 mg/kg/日以上以上の投与群で体重及び摂餌量の減少、50 mg/kg/日投与群では 15 例中 9 例が死亡し、肺に出血及び膿瘍が認められた。F₁ 胎児には 50 mg/kg/日投与群で胎児死亡率の上昇、生存胎児数の減少及び尾長の低値が認められた。以上により本試験における無毒性量は、母動物で 10 mg/kg/日、F₁ 胎児で 25 mg/kg/日と推察された。ラット周産期及び授乳期投与試験 (Seg. III)において、母動物では、250 mg/kg/日以上以上の投与群で体重の低値及び摂餌量の減少、750 mg/kg/日群ではさらに肝臓、副腎の重量増加が認められた。F₁ 出生児には 750 mg/kg/日群で死産児率の上昇、体重増加抑制が認められた。以上により本試験における無毒性量は、母動物で 25 mg/kg/日、F₁ 出生児で 250 mg/kg/日と推察された。

依存性試験はサルを用いて実施された。交差身体依存性試験 (バルビタール型) では、本薬はバルビタールとの間に交差身体依存性を有し、その強さはジアゼパムと同程度であると考えられた。身体依存形成試験では、本薬には身体依存形成能のあることが示唆され、その強さは標準的なベンゾジアゼピン系薬物の範疇にあると考えられた。精神依存性試験では、本薬には精神依存性を有することが示唆され、その強さは標準的なベンゾジアゼピン系薬物の範疇にあると考えられた。

なお、本薬の依存性については、昭和 60 年 12 月 13 日に開催された依存性薬物調査会において審議され、「提出された資料からみて、本薬の依存性はジアゼパムと同等程度と考えられる。」と判断されている。しかしながら、この調査会結果は現在の麻薬及び向精神薬取締法施行以前のものであることから、同一資料ではあるが再度審査センター内で検討した。その結果、依存性の程度については依存性薬物調査会の判断どおりとすることで了承できると判断した。

抗原性試験では、モルモット及びウサギを用いて実施され、本薬が抗原性を有する可能性は低いと考えられた。

変異原性試験では、細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞を用いた染色体異常試験、マウス小核試験が実施され、いずれの結果も陰性と推察され、本薬が生体内で変異原性を発現する可能性は低いものと考えられた。

がん原性試験は、マウス及びラットを用いて実施された。マウスにおけるがん原性は認められなかった。ラットにおける 100mg/kg/日投与群で甲状腺濾胞細胞腺腫の発生率が上昇したが、類薬との比較等を考慮し、これはラット特異性の高い反応であり、ヒトへの腫瘍発現の可能性は低いものと考えられた。

代謝物デスメチルクロバザムの単回投与毒性は、本薬よりも弱いものと考えられた。

幼若ラット単回投与毒性試験は、経口投与により実施され、LD₅₀ 値は動物が幼若なほど低いと考えられた。幼若ラット 4 週間反復投与毒性試験では、400 mg/kg/日投与群で血小板の増加、肝臓及び甲状腺に組織学的変化が認められることから、本試験における無毒性量は 100 mg/kg/日と推察された。

本薬の毒性試験のほとんどが、GLP 及び現行の医薬品毒性試験法ガイドラインが制定される以前に実施されているため、試験データの信頼性及び試験手法についての妥当性が問われるところであるが、試験データの信頼性については、申請者による生データ等の調査報告に基づき、試験責任者あるいはそれに準ずる研究者が陳述した陳述書が存在しない最終報告書以外は申請書の評価資料として扱うことが可能であると判断した。また、試験手法については、申請者の説明に基づき、現行の医薬品毒性試験法ガイドラインと同等なものとして評価可能であると判断した。

ホ. 薬理作用に関する資料

本薬の効力を裏付ける試験として、抗けいれん作用に対して、マウスにおける薬物誘発けいれん及び電撃けいれんに対する作用、ラットのキンドリングモデルにおける作用、幼若ラットと成熟ラットでのペンテトラゾール誘発けいれん及び最大電撃けいれんにおける効果比較が実施されている。また、参考資料としてマウス、ヒヒ、ラットでの遺伝的てんかんモデルによる試験が実施されている。その他、神経学的中毒作用との比較として、マウスによる協調運動能低下作用及び保護係数の類薬との比較が実施されている。さらに、各種受容体への結合作用、ベンゾジアゼピン受容体サブタイプへの結合作用、並びに抗けいれん作用に対するフルマゼニル併用時の試験が実施されている。その他、一般薬理試験が実施されており、特に問題となるような事項は認められていない。

調査会では、本薬及び代謝物の作用持続時間について、体内動態を考慮してコメントするよう求めたところ、ヒトにおける血漿中未変化体及び活性代謝物 M-9 の薬物動態パラメータを用いて 1 日 2 回反復投与時の定常状態における血漿中濃度推移の日内変動を予測した結果及び本薬投与後の血漿中濃度と作用部位である脳内濃度の比から、安定した薬理効果が得られるものと考えるとの回答が提出されている。

本薬の行動薬理学的プロファイルから抗痙攣作用があることは理解できるが、ジアゼパムやニトラゼパムとの違いは明確ではなく、これら薬物は難治性てんかんに対して本薬の代用は出来ないのか臨床的な知見についてコメントするよう求めたところ、効力薬理試験で得られた抗痙攣作用と鎮

静、筋弛緩及び抗不安作用との効力比から、本薬はジアゼパムと比較して抗痙攣作用選択性の高い薬物であること、また、本薬とジアゼパム及びニトラゼパムとを直接比較した臨床試験は実施されていないが、クロナゼパムとの比較試験において本薬の有用性が確認され、クロナゼパムとニトラゼパムとの比較試験成績では、有効性では同等であるが副作用ではニトラゼパムがクロナゼパムにやや劣る成績であったことから、ジアゼパムとニトラゼパムでは難治性てんかんに対して本薬の代用とはならないと考えるとの回答が提出されている。

へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

1. 動物における成績

本薬の吸収、分布、代謝、排泄に関する試験はラット、イヌにおいて実施されている。

本薬は主として小腸から吸収され、ラット及びイヌにおける吸収率は 87~100%、血漿中放射能濃度の T_{max} はラットで 0.5 時間以内、イヌで 2 時間であり、イヌにおけるバイオアベイラビリティは 7~18% であると推測されている。また、幼若ラットにおける血漿中放射能濃度は成熟動物より高かった。さらに、ラットにおける血漿中放射能濃度及びイヌにおける血漿中未変化体濃度は反復投与期間中速やかに定常状態に達し、反復投与による影響は認められなかった。

本薬の分布に関して、ラットに標識体 4 mg/kg 及びイヌに同 2 mg/kg 経口投与後、中枢神経系等大部分の組織における放射能濃度の推移は血漿中濃度とほぼ対応している。また、ラットにおいて組織内放射能濃度は 1 日 1 回 14 日間反復投与後定常状態に達し、1 日 1 回 28 日間投与後 30 分における分布傾向は単回投与後と類似している。さらに、幼若ラットに経口投与後の最高組織内放射能濃度は成熟ラットより高かったが、組織/血漿中濃度比は成熟ラットより低かった。妊娠ラットでは母体子宮、胎盤及び胎児内放射能濃度は母体血漿中濃度の 0.54~1.2 倍であった。

本薬の代謝に関して、ラット及びイヌにおいて 1-N-脱メチル化及び 3',4'-エポキシ化の経路を介して代謝され、代謝物 M-5~9、RUM-1,2 及び M-5~9 の抱合体が生成したが、代謝物組成比に種差、性差及び週齢差が認められている。標的臓器である脳内主代謝物は雄ラットで M-7 及び未変化体、雌ラット及び幼若ラットで未変化体、イヌで M-9 であった。また、ラットに非標識体 80mg/kg、14 日間反復投与後に肝薬物代謝酵素系の誘導が認められた。

本薬の排泄に関して、ラットに標識体 4 mg/kg 経口投与後、40.0~42.7% が尿中に、53.3~57.7% が糞中に排泄され、3 週齢ラットでは成熟ラットと異なり尿中が主排泄経路であった。イヌに標識体 2 mg/kg 投与後では、尿中及び糞中に 66.8% 及び 32.6% が排泄された。ラットでは反復投与による影響は認められなかった。ラット経口投与後、胆汁中に 68.2% 排泄され、その約 82% が再吸収された。なお、腸肝循環されるのは代謝物 M-5~9 と推定されている。

2. ヒトにおける成績

健康成人に本薬 5、10mg を空腹時単回経口投与後の血漿中未変化体濃度はそれぞれ 1.4、1.7 時間に C_{max} 68.1、112.5 ng/mL に達し、t_{1/2β} 25.30、30.09 時間で消失した。血漿中濃度推移に食事の影響は認められなかった。代謝物 M-9 の平均血漿中濃度は投与後 48 時間にピークとなった。高齢男女健康人において、未変化体の半減期及びみかけの分布容積は若年男女と比較して増加した（海外データ）。健康成人男子に 10mg、1 日 2 回 28 日間反復投与時の血清中未変化体濃度は投与 7 日以内に定常状態に達し、活性代謝物 M-9 濃度は徐々に増加し、最終投与日に未変化体の約 8 倍（2811ng/mL）となった（海外データ）。Invitro におけるヒト血漿蛋白結合率は 89.6~90.6% であ

り、主結合蛋白はアルブミンと考えられている。血球への移行率は 16.6~18.5%であった。

てんかん患者に 1 日 0.30~0.48 mg/kg を投与 4 週間~12 カ月後の血清中未変化体濃度は 90.7~143.9 ng/mL の範囲で推移している。肝疾患患者における血漿中未変化体の C_{max} は健康成人より低下し、半減期及び見かけの分布容積は延長及び増加したが、腎機能障害患者における血漿中未変化体及び M-9 濃度には大きな変化は認められていない（海外データ）。

薬物動態学的相互作用では、海外での小児及び成人てんかん患者に本薬と他の抗てんかん薬を併用した試験において、全年齢層で血漿中の本薬濃度が単独投与より低く、薬物相互作用が認められている。国内で実施された本薬併用における他の抗てんかん薬の血中濃度は非併用時と差がなかった。しかし、海外での同様の試験では、併用による他のてんかん薬の血中濃度上昇がフェニトインで 63%、カルバマゼピンで 29%、フェノバルビタールで 14%、バルプロ酸ナトリウムで 13%であるとの報告、また、高用量のフェニトインあるいはバルプロ酸ナトリウム併用時に、本薬によりそれらの血中濃度が上昇するため副作用が増強するとの報告もある。

調査会では、ヒト及びラットにおいて検討された薬物間相互作用の中で、併用薬により本薬のクリアランスが増大する機構及び本薬により併用薬の吸収速度が遅延する機構に関してより詳細に説明するよう求めたところ、本薬経口投与後のクリアランスは肝固有クリアランス及び蛋白結合率に影響されると考えられ、フェニトイン、カルバマゼピン及びフェノバルビタールと本薬との相互作用は、本薬の主代謝経路の一つである脱メチル化反応に関与する CYP3A4 が誘導され本薬の肝固有クリアランスが増大すること、また、バルプロ酸との相互作用は、蛋白結合率の変化により本薬の全身クリアランスが増大したものと考えるとの回答が提出されている。また、本薬により併用抗てんかん薬の吸収速度が遅延する機構に関しては、胃内容排出時間への影響を示唆しているが、併用薬の吸収挙動に関する性質の違いによって、この影響の現れ方が異なると思われるとの回答が提出されている。

本薬標識体の幼若ラットへの単回経口投与後の血漿中放射能濃度が成熟ラットよりも高くなる理由について説明するよう求めたところ、幼若ラットの胆汁排泄が未熟なため、組織移行性の低い極性代謝物の体外への排泄が遅延し、血漿中に滞留したためと推測されるとの回答が提出されている。

活性代謝物が本薬の作用に貢献する程度について、作用強度、作用持続及び体内動態等を考慮してコメントするよう求めたところ、各種痙攣モデルに本薬及び活性代謝物 M-9 を単回経口投与した時のけいれん抑制作用及びヒト定常状態時の血中濃度から推定した脳内濃度比における M-9 の薬効への寄与を推定した結果が提出されている。

ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

国内において 1977 年より 1059 例の心身症、神経症を対象とした臨床試験がすでに終了しており、副作用の発現率は 40 mg までの投与量では 25% 以下であり、40 mg を超えると 50% 近くにみられた。また 140 例の難治性てんかんに対する治療用輸入による使用では、40 mg までの投与量では副作用発現頻度は 50% 以下であり、頻度の多い副作用は眠気、ふらつきで、重篤な副作用は認められておらず、40 mg までの耐用性が確認された。これらのことから、健康人対象の第 I 相試験は省略された。

前期第 II 相試験は既存の抗てんかん剤を用いても発作の軽減が認められない成人てんかん患者を対象にオープン試験で行われた。1 日 10~40 mg（分 1~3）とし、4 週間で維持用量を決定した後、

その用量が 8 週間投与された。改善率は 73.1% (57/78) に、副作用は 62.5% (50/80) にみられた。

後期第Ⅱ相試験は、既存の抗てんかん剤を用いても発作の軽減が認められない成人てんかん患者を対象に、オープン試験が行われた。用量は 1 日 5~10 mg から開始し、発作の軽減が認められない場合、最高 40 mg まで増量され (分 1~3)、12 週間投与による至適用量の検討が行われた。最終投与量別の改善率は、5mg 群で 33.3% (1/3)、10~15mg 群で 66.7% (26/39)、20~25mg 群で 69.7% (23/33)、30 mg 群で 100% (10/10)、40 mg 群で 100% (2/2) であった。副作用は 46.7% (42/90) に認められた。

小児に対しては、既存の抗てんかん剤を用いても発作の軽減が認められない小児てんかん患者を対象に、オープン試験が行われた。用量は 1 日 0.1~0.2 mg/kg から開始し、発作の軽減がみられない場合は最高 1.0 mg/kg まで増量され (分 1~3)、12 週間投与における至適用量の検討が行われた。最終投与量別の改善率は、0.20 mg/kg 未満の群で 40.0% (4/10)、0.2~0.4 mg/kg 群で 61.5% (24/39)、0.41~0.60mg/kg 群で 45.8% (11/24)、0.61~0.80mg/kg 群で 57.1% (4/7)、0.81~1.0 mg 投与群で 44.4% (4/9) であった。副作用は 49.5% (45/91) に認められた。これらの成績から小児てんかんに対する至適用量域は、1 日 0.2~0.8 mg/kg と判断された。

成人てんかんの第Ⅲ相試験は、既存の抗てんかん剤を用いても発作の軽減が認められない成人てんかん患者を対象に、プラセボ対照二重盲検比較試験が行われた。改善率はプラセボ群 14.9% (7/47) に対し、クロバザム群で 64.2% (34/53) と有意に高かった ($p < 0.0001$)。副作用の発現率はクロバザム群 35.8% (19/53)、プラセボ群 25.0% (13/52) と両群間に有意差を認めなかった。これらの結果から成人てんかんに対し本剤 (1 日量 10~30 mg、分 1~3) はプラセボに有意に優れることが認められた。

小児てんかんの第Ⅲ相試験は、既存の抗てんかん剤を用いても発作の軽減が認められない小児てんかん患者を対象に、クロナゼパムを対照薬とする非盲検無作為化比較試験が実施された。改善率はクロナゼパムの 21.9% (7/32) に対して、クロバザム群で 55.9% (19/34) であった ($p = 0.006$)。なおこの試験が非盲検であったのは、一般に小児てんかんは発作頻度が高く、また生命に危険な重積発作が招来されやすく、このような状態が発現した場合適切な処置をとれることなどの理由であった。

成人の長期投与試験は、後期第Ⅱ相試験が終了し、発作がコントロールされ、有用性が認められた成人てんかん患者 66 例で実施され、12 ヶ月の改善率は 68.9% (42/61) に認められ、副作用は 6.1% (4/66) に認められた。小児の長期投与試験は、後期第Ⅱ相が終了し、発作がコントロールされた小児てんかん患者 68 例で実施され、12 ヶ月の改善率は 61.7% (29/47) に認められ、副作用は 23.5% (16/68) に認められた。

安全性については、副作用は成人で 217 例中 110 例 (50.7%)、延べ 182 件に、小児では 133 例中 61 例 (45.9%)、延べ 105 件に発現した。眠気が 135 件 (38.6%) ともっとも多く、ついでふらつき・めまいが 38 件 (10.9%)、唾液増加が 9 件 (2.6%)、複視が 8 件 (2.3%)、食欲不振が 7 件 (2.0%) であった。

臨床検査値の異常変動は成人では 210 例中 40 例 (19.0%)、58 件にみられ、小児では 122 例中 22 例 (18.0%)、33 件にみられた。異常変動がみられた項目は成人、小児ともにほぼ同様であり、 γ -GTP が 15 件 (4.7%) と最も多く、ついで ALP 上昇 11 件 (3.4%)、GOT 上昇 10 件 (3.0%)、GPT 上

昇 9 件(2.7%)、白血球減少 6 件(1.8%)、血小板減少 3 件(0.9%)などであったが、重篤なものはなく、ほとんどの症例で投与継続または減量・中止により回復、軽快した。

調査会では、小児の副作用において、成人に比べ唾液の分泌の異常(6.0%、/133)、食欲不振(3.8%、5/133)が多い理由について説明を求めた。これに対し、小児は唾液をうまく飲み込めないことが一因に考えられるが、幼若ラットの 4 週間反復投与では摂餌に対する影響が認められておらず、これ以上の明確な理由は見出せなかったとの回答がなされた。

フェニトインを併用した成人後期第Ⅱ相試験の 2 例、小児第Ⅲ相試験の 1 例に眼振が認められたため発現機序の説明を求めた。これに対して、これら 3 例中 2 例はフェニトインの血中濃度が測定されており、本剤の追加投与により 1 例は上昇、1 例は低下であった。また、本剤とフェニトインの併用によりフェニトインの血中濃度が上昇することが報告されているため、使用上の注意の相互作用に眼振等が認められた場合には、フェニトインを減量することを追記することを回答した。

効能・効果については、第Ⅲ相試験では、成人では複雑部分発作のみがプラセボに、また小児では強直発作のみが対照薬との間に有意な改善を示したにも関わらず、他の発作型を加えていることについて、その妥当性の説明を求めた。これについて、抗てんかん剤に抵抗性を示すてんかん発作は、成人では複雑部分発作が、小児では強直発作が代表的であり、他の発作型は例数が少なく群間比較はできなかったこと、さまざまなたんかん動物モデルに対する本剤の有効性がみとめられていることから、これら二つの型のみならず他の部分性あるいは全般性の発作型にも有効と考えられると回答している。

用法・用量については、成人では総症例数 228 例に投与されており改善率を投与量別にみると、1 日量 5mg の改善率は 33.3%と低いが、10~15mg、20~25 mg、30 mg、40 mg ではそれぞれ 65.3%、69.4%、77.8%、85.7%と高くなった。小児では総症例数 156 例に投与され 1 日量 0.2 mg/kg 未満では改善率 41.7%と低く、0.2~1.0 mg/kg では 56.9%であった。これらのことから、通常、成人にはクロバザムとして 1 日 10mg より開始し、症状に応じて徐々に増量し、維持量は 1 日 10~30mg を 1~3 回に分割経口投与する。なお症状により適宜増減する(最高 1 日量は 40 mg までとする)。小児に対しては、通常クロバザムとして 1 日 0.2 mg/kg の経口投与より開始し、症状に応じて徐々に増量する。維持量は 1 日 0.2~0.8mg を 1~3 回に分割経口投与する。なお、症状により適宜増減する(最高 1 日量は 1.0 mg/kg までとする)と設定された。

諸外国では最大量が 60~80 mg とされていることから、薬効が人種によって違いがあるか否かについて説明を求めたところ、これら諸外国でも 1 日投与量 10~40 mg で発作の改善率は 60.4%~75.0%であり、いずれの試験においてもプラセボを対照として本剤の効果が確認されており、本邦のプラセボ対照の二重盲検比較試験での 1 日投与量 10~30 mg における改善率 64.2%とほぼ同様であることから、薬効に人種差があるとは考えられないと回答した。

全ての試験が他剤治療の上乗せで行われていることについて指摘したところ、効能・効果を他の抗てんかん薬との併用療法とすること、かつ用法・用量に関連する使用上の注意に、「本剤は他の抗てんかん剤と併用にて使用することが望ましい。[本剤単独での使用経験が少ない]」との記述を追加することを回答した。

3. 医薬品機構による資料適合性調査結果及び審査センターの判断

1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

本薬は平成9年3月18日申請品目であることから、医薬品機構での適合性調査には該当しない。

2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

GCP 評価会議の結果「一部不適合」とされたことから、提出された承認審査資料から不適合と判断された症例を削除したうえで、審査を行うこととした。

4. 審査センターとしての総合評価

新医薬品第三調査会から提出された指示事項等の回答に対する専門委員の意見を参考の上、特に問題がないと判断された場合には、効能・効果について申請時に記載されていた「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の下記発作型」を「てんかんの下記発作型に対する他の抗てんかん薬との併用療法」とした上で、本薬を承認して差し支えないものとする。

審査報告（2）

平成12年1月18日作成

本品目は新医薬品第三調査会にて審議されていたものであることから、専門協議においては主として次の点について検討を行った。

ロ．物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

原薬の純度試験の類縁物質の安全性について申請者が取りまとめた資料に記載させることとし、申請者からは追記するとの回答がなされたので、これを了承した。

[効能・効果]

本薬の効能・効果について、専門委員より当初提出されていたものより適応範囲が広がった印象を受けるとの指摘がなされたことから、審査センターにおいて再度検討することとされた。これを受けて審査センターでは、「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の下記発作型における抗てんかん薬との併用」とするよう申請者に指摘した。申請者からは、指摘通り変更してきたので、これを了承した。

また、「用法・用量に関する使用上の注意」の記載を「本剤は他の抗てんかん薬と併用にて使用すること。」に変更するよう指摘した。申請者からは指摘のとおり変更するとの回答がなされたので、これを了承した。

さらに、「脱力発作」については症例数が12例と少ないが、その病態がミオクロニー発作、強直発作と密接な関連を持っていることなどを考慮して効能・効果に含めて、市販後に重点調査項目として市販後調査を実施することで審査センターは了承した。

以上により、承認して差し支えないものと判断した。

審査報告書の正誤表

該当箇所

- ・ 「審査結果」の効能・効果
- ・ 「審査報告（2）」の効能・効果欄の上から3行目

訂正前

「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の下記発作型における抗てんかん薬との併用」

訂正後

「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の下記発作型における抗てんかん薬との併用」

薬事法及び医薬品副作用被害救済・研究振興基金法の一部を改正する法律の施行について[通知(平成5年8月25日薬発第725号)]の第1の2(1)ウに該当する医薬品(平成12年3月10日承認)

販売名	申請会社	有効成分又は本質、化学構造及び薬効分類名等(注3)	再審査期間(注1)	備考
<p>マイスタン マイスタン錠5mg マイスタン錠10mg マイスタン細粒</p>	<p>大日本製薬(株)</p>	<p>7-クロロ-1-メチル-5-フェニル-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオリド 7-chloro-1-methyl-5-phenyl-1H-1,5-benzodiazepine-2,4(3H,5H)-dione (一般的名称:クロバザム clobazam) 1錠中、クロバザムを5mg又は10mg含有する錠剤 1g中、クロバザムを10mg含有する細粒剤 効能・効果は 「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の下記発作型における抗てんかん薬との併用部分発作 単純部分発作、複雑部分発作、二次性全般化強直間代発作 全般発作 強直間代発作、強直発作、非定型欠神発作、ミオクロニー発作、脱力発作」 (抗てんかん剤:113)</p>	<p>6年</p> <p>規制区分 指定医薬品 要指示医薬品 習慣性医薬品 第三種 向精神薬</p>	<p>(注2)</p>

(注1) 薬事法第14条の4第1項の規定に基づき承認の際に指示(又は指定)する期間。

(注2) 薬事法施行令(昭和36年政令第11号)第14条第1項第3号イ(1)ただし書きに規定する承認のための審査につき特に費用を要する医薬品として同法

施行規則(昭和36年厚生省令第1号)第64条の11第1号の()内に規定する有効成分。

(注3) 薬効分類については平成2年4月に公表された薬効分類表を適用。