

総投与症例数59例全例が安全性解析対象及び有効性解析対象（FAS<Full Analysis Set>）であり、用量調節期中止、用法・用量違反等30例を除く29例が有効性解析対象（PPS<Per Protocol Set>）であった。

本試験で特に主要評価項目は設定されていないが、部分発作頻度（平均値 ± 標準偏差）は、服用前観察期で21.8 ± 35.2回、維持用量期12週で13.0 ± 16.2回であり有意に減少した（FAS、 $p < 0.001$ 、Wilcoxonの1標本検定）。また、Response Ratio（ $(T-B) / (T+B)$ （B: 服用前観察期の28日あたりの発作回数、T: 用量調節期、維持用量期の28日あたりの発作回数））は、維持用量期12週において平均で-0.270（95%信頼区間 [-0.383, -0.157]）であり、発作頻度の減少が確認された。用量別では、800 mg/日以上用量投与時に発作頻度の減少が認められた。

有害事象は81.4%（48/59例）に認められ、死亡例はなかったが、重篤な有害事象は5例（注視痙攣、損傷NOS、視野欠損NOS、子宮頸部上皮異形成、てんかんNOSの各1例）で認められ、うち注視痙攣及び損傷NOSの計2例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かった有害事象は、61.0%（36/59例）で認められ、主な事象は傾眠44.1%（26例）、浮動性めまい20.3%（12例）、複視8.5%（5例）等であった。

臨床検査値異常は54.2%（32/59例）で認められ、そのうち因果関係が否定できなかった事象は35.6%（21/59例）で認められ、主な事象はサイロキシン（ T_4 ）減少6例、単球増加5例、白血球減少4例、好塩基球増加4例等であった。

血圧・脈拍数に変化は認められなかった。体重（平均値）については服用前観察期58.02 kgから維持用量期（平均）58.47 kgと有意な増加が認められたが、有害事象として報告された症例はなかった。

以上より申請者は、本剤600～1800 mg/日の投与により有効性が示唆され、安全性上も特に問題はないと考えることを説明した。

2) 第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: 945-08J<20■■年■■月～20■■年■■月>)

既存の抗てんかん薬治療ではてんかん部分発作の抑制が不十分な難治性てんかん患者を対象（目標症例数200例：プラセボ群及び本剤1200 mg/日群80例、1800 mg/日群40例）に、本剤（国内開発用錠剤：200 mg含有錠剤）1200 mg/日のプラセボに対する優越性を検証するとともに、本剤1200 mg/日又は1800 mg/日と他の抗てんかん薬とを併用した際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12週間服用した後（本剤服用前観察期）、プラセボ又は本剤を投与初日600 mg/日、2日目1200 mg/日、3日目より1200 mg/日又は1800 mg/日を1日3回に分けて12週間経口投与（服用期）、その後移行期（2日間～4週間）を経て長期服用試験（5.3.5.2.7: 945-09J）へ移行するか、減量期（8日～4週間）を経て投与を終了すると設定された。

総投与症例209例（プラセボ群82例、1200 mg/日群86例、1800 mg/日群41例）全例が安全性解析対象及び有効性のFAS解析対象であり、発作頻度基準以下、服用期間不十分等19例を除く190例（プラセボ群75例、1200 mg/日群80例、1800 mg/日群35例）がPPS解析対象（主解析対象集団）であった。

主要評価項目であるPPS集団でのResponse Ratio（平均値 ± 標準偏差）は、プラセボ群で-0.037 ± 0.21、1200 mg/日群で-0.144 ± 0.23、1800 mg/日群で-0.160 ± 0.20であり、プラセボ群と1200 mg/日群、プラセボ群と1800 mg/日群との間で有意差が認められ（それぞれ $p = 0.0032$ 、 $p = 0.0049$ 、分散分析）、これら群間に有意な用量反応性が認められた（ $p = 0.0008$ 、max-t法）。なお、FAS集団でも同様の結果であった。

有害事象は、プラセボ群で78.0 % (64/82例)、1200 mg/日群で80.2 % (69/86例)、1800 mg/日群で85.4 % (35/41例) に認められ、死亡例は認められなかったが、重篤な有害事象は、1200 mg/日群で1例 (失調・眼振NOS・浮動性めまい・四肢痛)、1800 mg/日群で2例 (胸膜炎・肺炎NOS、痙攣NOS・浮動性めまい) の計3例で認められた。1200 mg/日群の症例 (被験者ID: 0102) は投与5日目に小脳失調及びふらつき感があり、翌日にはフェニトインの減量、その翌日に本剤の投与が中止され入院が延長しており、因果関係は否定できないと判定されている。1800 mg/日群で胸膜炎・肺炎を発現した症例 (被験者ID: 3505) は、治験51日目に左側胸部痛を発現し、胸膜炎及び肺炎と診断されたが、肺炎球菌によるものと判断され、因果関係は否定されている。1800 mg/日で痙攣発作・めまいを発現した症例 (被験者ID: 0813) は、本剤投与10日目にめまい及び構語障害を伴う部分発作を発現し、投与14日目にフェニトイン濃度が高値であったため、フェニトイン中毒と判断され、本剤の投与が中止された症例で、フェニトインとの関連性が高いが本剤との因果関係についても否定できないと判断されている。

因果関係が否定できなかった有害事象は、プラセボ群で46.3 % (38/82例)、1200 mg/日群で64.0 % (55/86例)、1800 mg/日群で65.9 % (27/41例) に認められ、主な事象は下表のとおりであり、傾眠及び浮動性めまいは、プラセボ群に比べ本剤群で発現率が高かったが、本剤投与群での用量に依存した増加は認められなかった。

	プラセボ群 N=82	1200 mg/日群 N=86	1800 mg/日群 N=41
因果関係が否定できなかった有害事象	46.3 % (38/82例)	64.0 % (55/86例)	65.9 % (27/41例)
傾眠	20.7 % (17例)	51.2 % (44例)	43.9 % (18例)
浮動性めまい	4.9 % (4例)	18.6 % (16例)	19.5 % (8例)
頭痛	4.9 % (4例)	5.8 % (5例)	7.3 % (3例)
複視	3.7 % (3例)	4.7 % (4例)	4.9 % (2例)

臨床検査値異常は、プラセボ群で21.0 % (17/81例)、1200 mg/日群で23.5 % (20/85例)、1800 mg/日群で21.1 % (8/38例) に認められ、そのうち因果関係が否定できなかった事象は、プラセボ群で13.6 % (11/81例)、1200 mg/日群で14.1 % (12/85例)、1800 mg/日群で18.4 % (7/38例) であり、主な事象は、CPK増加 (プラセボ群1例、1200 mg/日群3例、1800 mg/日群4例)、GPT増加 (プラセボ群3例、1200 mg/日群1例)、LDH増加 (プラセボ群2例、1800 mg/日群1例)、Ca減少 (プラセボ群2例、1200 mg/日群1例) 等であった。また、T₄減少が1200mg/日群において2.4 % (2/85例) に認められた。

血圧・脈拍数の変化について各用量群間で差は認められなかった。本剤群ではプラセボ群に比べ体重が増加する傾向が認められたが、有害事象として報告された症例はなかった。また、脳波所見においても本剤群で臨床上問題となる変化は認められなかった。

以上より申請者は、本剤1200 mg/日、1800mg/日の投与により有効性が検証され、安全性についても問題はないと考えることを説明した。

(3) 長期投与試験

1) 前期第Ⅱ相試験からの移行症例による長期服用試験 (5.3.5.2.2: 945-05J<19■■年■■月~20■■年■■月>)

前期第Ⅱ相試験 (5.3.5.2.1: 945-04J) において、てんかん発作頻度改善度が「中等度改善」以上又は最終全般改善度が「中等度改善」以上で忍容性が良好であり、治験責任 (分担) 医師により本剤の長期服用が可能と判断された患者を対象に、本剤を他の抗てんかん薬と長期併用した時の安全性及び有

効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は本剤（初期は国内開発用カプセル製剤（200又は300 mg含有製剤）を使用、20●●年●●月までに国内開発用錠剤（200又は300 mg含有錠剤）へ切替）600～1800 mg/日を1日3回経口投与（服用期Ⅰ～Ⅴ期、最長200週間）し、減量期を経て（1～6週間）服薬を終了、その後4週間は服薬後観察期と設定された。なお、服用終了後も継続服用を希望する場合には、長期投与試験（5.3.5.2.9: 945-12J）に移行することが可能と設定された。

総症例27例のうち、同意を適切に取得しなかった1例を除く26例が安全性解析対象であり、さらに各服用期において服用期間不十分等を除いた集団がPPSでの有効性解析対象であった（服用期Ⅰ20例、服用期Ⅱ19例、服用期Ⅲ16例、服用期Ⅳ8例、服用期Ⅴ2例）。

主要評価項目であるPPS集団でのResponse Ratio（平均値 ± 標準偏差）は服用期Ⅰ（24週まで）で -0.294 ± 0.155 、服用期Ⅱ（24～48週まで）で -0.343 ± 0.195 、服用期Ⅲ（48～104週まで）で -0.330 ± 0.216 であり、本剤服用前（5.3.5.2.1: 945-04Jの服用前観察期）に比べ発作頻度の減少が認められた。

有害事象は80.8%（21/26例）に認められ、死亡例はなく重篤な有害事象が2例（てんかんNOS、熱傷の各1例）で認められたが、いずれも因果関係は否定されている。

因果関係が否定できなかった有害事象は50.0%（13/26例）に認められ、主な事象は、浮動性めまい15.4%（4例）、傾眠11.5%（3例）、無力症11.5%（3例）等であった。

臨床検査値異常は46.2%（12/26例）に認められ、そのうち因果関係が否定できなかった事象は23.1%（6/26例）で、主な事象はCPK増加（2例）、好酸球増加、単球増加、LDH増加、GPT増加、Ca減少及びT₄減少が各1例等であった。

血圧、脈拍数、体重測定において、ベースライン（5.3.5.2.1: 945-04Jの服用前観察期）と比較し臨床問題となる変化は認められなかった。体重はベースラインと比較して平均で3.1 kg増加し、1例で因果関係が否定できなかった体重増加（10 kg増加）が報告された。

以上より申請者は、本剤長期服用時の有効性が示され、他の抗てんかん薬と長期併用した場合においても安全性上特に問題はないと考えることを説明した。

2) 第Ⅲ相試験からの移行症例による長期投与試験（5.3.5.2.7: 945-09J<20●●年●●月～20●●年●●月>）

第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: 945-08J）において、長期投与試験への移行を希望し、治験責任（分担）医師により移行が妥当と判断された患者を対象に、本剤を他の抗てんかん薬と長期に併用した時の安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本剤（国内開発用錠剤: 200 mg、300 mg、400 mg含有錠剤）600～2400 mg/日を1日3回経口投与（最長192週、4週毎に被験者の症状に応じて適宜増減）し、減量期（1～4週）を経て服薬を終了すると設定された。なお、投与期間は最長192週と設定されていたが、132週までに継続していた全ての症例が長期投与試験（5.3.5.2.9: 945-12J）へ移行したため、132週までのデータが集計された。

総投与症例185例全例が安全性解析対象及び有効性のFAS解析対象であり、各12週間ごとの服用期間で発作頻度基準以下、服用期間不十分等の症例を除いた集団がPPS解析対象であった（12週: 170例、48週: 113例、96週: 47例、132週: 3例など）。

主要評価項目であるPPS集団でのResponse Ratio（平均値 ± 標準偏差）は、服用期Ⅰ（48週、112例）

*) で -0.313 ± 0.320 、服用期Ⅱ（96週、47例）で -0.358 ± 0.295 、服用期Ⅲ（132週、3例）で -0.795 ± 0.233 であり、本剤服用前（5.3.5.1.1: 945-08J の服用前観察期）に比べ発作頻度の減少が認められた。

有害事象は92.4%（171/185例）に認められ、死亡例はなかったが、重篤な有害事象が31例[§]（服用期Ⅰ: 20例、服用期Ⅱ: 11例、服用期Ⅲ: 1例）で認められた。服用期Ⅰでは、てんかん増悪2例、転倒、転倒・皮膚裂傷、てんかんNOS、歯肉増殖、脳梗塞、大腸腺腫症、結膜の良性新生物、胸骨骨折、増殖性糸球体腎炎、顔面麻痺、基底細胞癌、感音性難聴、易興奮性、浮動性めまい・小脳性運動失調・抗痙攣剤濃度増加、急性気管支炎NOS・喘息NOS、微熱、活動性低下・胸痛・食欲減退NOS、適応障害NOS、パニック障害NOSがそれぞれ1例、服用期ⅡではてんかんNOS、てんかん増悪・眼瞼痙攣、てんかん増悪、大発作痙攣、網膜剥離、高血糖NOS、熱傷、細菌性肺炎NOS、肋骨骨折、帯状疱疹、人工流産NOSがそれぞれ1例、服用期Ⅲでは腎盂腎炎NOSが1例に認められたが、服用期Ⅰの5例で発現した事象（てんかん増悪、感音性難聴、浮動性めまい・小脳性運動失調・抗痙攣剤濃度増加、急性気管支炎NOS・喘息NOS、微熱、活動性低下・胸痛・食欲減退NOS）以外の事象については因果関係が否定されている。

因果関係が否定できなかった有害事象は56.2%（104/185例）に認められ、主な事象は傾眠22.7%（42例）、浮動性めまい12.4%（23例）、頭痛11.9%（22例）等であった。

臨床検査値異常は24.0%（43/179例）に認められ、そのうち因果関係が否定できなかった事象は17.9%（32/179例）で、主な事象はCPK増加4.5%（8例）、 T_4 減少4.5%（8例）、白血球減少3.4%（6例）等であった。

血圧、脈拍数、体重において、ベースライン（5.3.5.1.1: 945-08Jの服用前観察期の値）と比較して因果関係を否定できない有害事象として1例に体重減少（3 kg減少）が認められた。脳波ではベースラインと比較して悪化した例（新たな発作波の出現）が5例（服用期Ⅰ: 4件<うち2件はⅡ期では改善、1件はⅠ期で終了>、服用期Ⅱ: 2件<うち1件はⅠ期から継続>）で認められたが発作の増悪なく、改善した症例も10例（服用期Ⅰ: 4例、服用期Ⅱ: 6例）認められ、その他の症例では不変であった。

以上より申請者は、本剤長期服用時にも有効性が維持され、他の抗てんかん薬と本剤を長期に併用した場合にも安全性上特に問題はないと考えることを説明した。

3) 第Ⅱ相試験終了後継続投与試験、第Ⅲ相試験終了後継続投与試験終了後の難治てんかん患者に対する長期服用試験（中間報告）（5.3.5.2.9: 945-12J）<20■■年■■月～データカットオフ日: 20■■年■■月>

第Ⅱ相試験終了後継続投与試験（5.3.5.2.2: 945-05J）の長期服用期Ⅳ、又は第Ⅲ相試験終了後継続投与試験（5.3.5.2.7: 945-09J）の服用期Ⅰを終了後に代替薬がなく治験責任（分担）医師が本剤服用中止後にてんかん発作の再発・増悪が予想されると判断し、かつ本剤服用継続を希望する患者を対象に、長期服用した場合の本剤の安全性を確認するため非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本剤（国内開発用カプセル製剤: 200mg、300mg及び400mg含有製剤）600～2400 mg/日を1日3回経口投与（最長168週）し、治験責任（分担）医師の判断により症状に合わせて減量（最短1週間）後中止する

‡ 各評価項目の集計において、データ欠測又は評価時期（来院日が治験実施計画書において規定された来院日より4週間（28日）以上ずれた場合）があった症例は、評価対象外としている。

§ 被験者 ID:0201 の症例は服用期Ⅰ及び服用期Ⅱにおいて、2件の重篤な有害事象を発現しているため、各服用期における症例数が重複している。

と設定された。本試験は現在も継続中である。

総投与症例85例（945-05Jより3例、945-09Jより82例）全例が安全性解析対象とされた（うち70例が96週までの服用を終了している）。データカットオフ日（20●●年●月●日）までに、10例の投与中止例が認められ、うち子宮内膜癌NOS、嘔吐NOS、転換性障害各1例の計3例が有害事象による中止例であり、前2例については因果関係が否定できないと判定されている。

有害事象は94.1%（80/85例）に認められ、自殺既遂による死亡例が1例認められた。本症例（被験者ID: 95404）は本試験開始17日目に自殺しており、原因は社会的理由によるものと判断され、本剤との因果関係は否定されている。自殺例も含めて重篤な有害事象は13例**）（てんかん増悪2例、月経過多、転換性障害、子宮内膜癌NOS、脳梗塞、化膿NOS、感情不安定・精神症状（恋愛妄想）、細菌性肺炎NOS、脳動脈瘤、不安・焦燥、虫垂炎が各1例）に認められ、うち3例（子宮内膜癌NOS、感情不安定・精神症状（恋愛妄想）及び不安・焦燥の各1例ずつ）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かった有害事象は43.5%（37/85例）に認められ、主な事象は、浮動性めまい15.3%（13例）、傾眠9.4%（8例）、頭痛5.9%（5例）であった。

臨床検査値異常は32.1%（27/84例）に認められ、そのうち因果関係が否定できなかった事象は27.4%（23/84例）に認められ、主な事象はGPT増加7例、白血球数減少、リンパ球増加、Al-P増加及びT₄減少が各5例等であった。

バイタルサインに関連して因果関係が否定できなかった有害事象は、体重減少2例及び高血圧NOS1例であった。

以上より申請者は、本剤を長期に服用した際に有害事象の増加、新たな有害事象の発現等は認められず、安全性上特に問題はないと考えることを説明した。

（4）臨床薬理試験

1) 本剤カプセル製剤と国内開発用錠剤及び含量違いの錠剤間の生物学的同等性試験（5.3.1.2.1: 945-07J<19●●年●月～19●●年●月>）

健康成人男性（目標症例80例）を対象に本剤国内開発用カプセル製剤と国内開発用錠剤及び含量違いの錠剤間の生物学的同等性を検討するため、非盲検2剤2期交叉比較試験が実施された（薬物動態に関しては「（i）生物薬剤学及び関連する分析法の概略」の項参照）。

用法・用量はステップ1で本剤200 mgを1カプセル又は1錠（200 mg）、ステップ2で本剤300 mgを1カプセル又は1錠（300 mg）、ステップ3で本剤200 mgを3錠又は300 mgを2錠（600 mg）、ステップ4で本剤200 mgを2錠又は400 mgを1錠（400 mg）空腹時経口投与とすると設定され、各ステップでの被験者は体重で層別化した1群10名の2群に割付けられた。休薬期間をそれぞれ1週間以上と設定された。

総投与症例80例全例が安全性評価対象であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は延べ157例（第I期80例、第II期77例）のうち33.8%（53/157例）で認められたが、死亡及び重篤な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31.8%（50/157例）であり、主な事象は傾眠22.9%（36/157例）、頭痛3.8%（6/157例）等であった。有

** データカットオフ時には症例固定されていないため、有害事象の集計には組み入れられていないが、重篤な有害事象例として報告されているため、重篤な有害事象例として記載されている症例が2例（不安・焦燥、精神症状（恋愛妄想））存在している。

害事象の発現による中止例は2例であった。

その他の血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、バイタルサイン及び心電図については、臨床
上問題となる変化は認められなかった。

以上より申請者は、本剤の国内開発用カプセル製剤と国内開発用錠剤、及び含量が異なる錠剤は生
物学的に同等であり、安全性上も特に相違はないと考えられることを説明した。

2) 本剤国内市販用錠剤と国内開発用錠剤間の生物学的同等性試験 (5.3.1.2.2: A9451032<20●●年●●月 ~20●●年●●月>)

健康成人男性(目標症例20例)を対象に本剤国内市販用錠剤(400 mg含有錠剤)と国内開発用錠剤
(400 mg含有錠剤)間の生物学的同等性並びに国内市販用錠剤における食事の影響を検討するため、
非盲検無作為化2剤3期交叉比較試験が実施された。用法・用量は、本剤錠剤400 mg(国内市販用錠剤
あるいは国内開発用錠剤)を第1期もしくは第2期に絶食条件下で単回経口投与、6日以上
の休薬期間の後、第3期として朝食後(高脂肪食:総エネルギー910kcal、総エネルギーに対する脂質のエネルギーの
占める割合39.0%)に国内市販用錠剤(400 mg含有錠剤)を単回経口投与すると設定された(薬物動態
に関しては「(i)生物薬学及び関連する分析法の概略」の項参照)。

総投与症例20例全例が安全性評価対象であった。

本試験で死亡及び重篤な有害事象は認められておらず、有害事象は、絶食下で国内開発錠剤を投与
した際に発現したかぜ症候群1例のみであり、因果関係は否定されている。

以上より申請者は、本剤国内市販用錠剤と国内開発用錠剤は生物学的に同等であり、安全性上も特
に相違はないと考えられることを説明した。

<審査の概略>

(1) 治験での投与対象患者と本剤の効能・効果について

機構は、本剤は難治性てんかん患者に使用すべき薬剤と位置づけられており、臨床試験での選択基
準は「既存の抗てんかん薬に治療抵抗性を示した患者」と設定されているが、併用薬がフェニトイン
又はカルバマゼピンのみ、あるいは罹病期間が2年程度といった必ずしも治療抵抗性とは言い難い症例
も臨床試験において組み入れられていたことから、本剤の投与対象について申請者の見解を求めた。

申請者は、併用抗てんかん薬がフェニトイン又はカルバマゼピンのみであった症例は、第Ⅱ相試験
(5.3.5.2.1: 945-04J)で10.2%(6/59例)、第Ⅲ相試験(5.3.5.1.1: 945-08J)で12.4%(26/209例)であ
ったこと、罹病期間が3年未満の症例は第Ⅲ相試験のみで1例認められ、フェニトインのみを併用し
ていたこと、これらの計32例のうち93.8%(30例)の症例では、過去に他の抗てんかん薬(バルプロ
酸ナトリウム、ゾニサミド、クロナゼパム、フェノバルビタール等)を併用していた経験が確認され
ていること、残る2例のうち1例(5.3.5.1.1: 945-08J、被験者番号: 3701)は治験実施機関へ転院する前
の治療歴が不明であるが、罹病歴は31年であり、長期間にわたる治療でも発作を十分にコントロール
することができず治療抵抗性と判断されたこと、残る1例(5.3.5.1.1: 945-08J、被験者番号: 4102)はフ
ェニトインのみを併用していた症例であり、フェニトインで有効性は認められていたが337.5 mgまで
増量した場合にはふらつきが発現したため、300 mg/日の用量でコントロールされており、この用量で
は月1回以上のてんかん発作が認められ、さらに症状をコントロールする必要があったが、フェニト

イン減量時の悪化、薬物相互作用等が懸念されたため他の治療は試みられず、治療経過から治療抵抗性と判断されたことを説明した。

機構は併用した抗てんかん薬数が有効性に及ぼす影響について検討するよう申請者に求めた。

申請者は、まず、第Ⅱ相試験（5.3.5.2.1: 945-04J）では3剤まで、第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: 945-08J）では2剤までの併用を可能と設定しており、各試験での併用率は下表のとおりであり、2剤併用の割合が高く、併用された薬剤としては、フェニトイン及びカルバマゼピンが最も多かったことを説明した。

表 併用抗てんかん薬数（945-04J、945-08J）

治験 No.	第Ⅱ相試験 (945-04J)	第Ⅲ相試験（945-08J）			合計
		プラセボ	1200 mg/日	1800 mg/日	
評価対象例数	59	82	86	41	209
1剤併用	13.6 % (8)	19.5 % (16)	14.0 % (12)	4.9 % (2)	14.4 % (30)
2剤併用	49.2 % (29)	80.5 % (66)	86.0 % (74)	95.1 % (39)	85.6 % (179)
3剤併用	37.3 % (22)				

その上で申請者は、Response Ratio について層別解析を実施し検討したところ、下表のとおりであり、第Ⅱ相試験では併用薬剤数が増加するにつれ Response Ratio が大きくなっているが、検討された症例数が全体的に少なく、第Ⅲ相試験の結果からは明らかな相違は認められていないこと、第Ⅱ相試験での PPS 集団では3剤併用時に Response Ratio がプラスの結果となっているが、6例と例数が少なく FAS 解析対象から除外された13例については併用抗てんかん薬の変更等ではなく、維持用量期に本剤の用量を変更したことが主な理由であり、FAS 集団では、3剤併用時においても本剤の有効性が認められていることなどから、併用薬剤数と本剤の有効性との間に一定の関連性はないと考える旨を説明した。

表 併用抗てんかん薬数別の Response Ratio（945-04J、945-08J）

解析対象集団、 投与群等	第Ⅱ相試験 (5.3.5.2.1: 945-04J)		第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: 945-08J）						
	PPS	FAS	PPS			FAS			
			プラセボ群	ガバペンチン群		プラセボ群	ガバペンチン群		
				1200 mg/日	1800 mg/日		1200 mg/日	1800 mg/日	
評価対象例数	29	51	75	80	35	81	84	38	
1剤	例数	7	8	14	11	1	15	11	1
	Response Ratio	-0.383	-0.336	-0.062	-0.178	— ^{a)}	-0.036	-0.178	— ^{a)}
2剤	例数	16	24	61	69	34	66	73	37
	Response Ratio	-0.152	-0.154	-0.031	-0.138	-0.165	-0.037	-0.135	-0.168
3剤	例数	6	19						
	Response Ratio	0.016	-0.163						

a) 2例以下であるため未記載

また申請者は、併用薬剤数と有害事象との関係についても同様に検討したが、特に一定の傾向は認められなかったことを説明した。

機構は、併用抗てんかん薬数が多い、あるいは罹病期間が長い患者群ほど薬物治療によるてんかん発作抑制が困難な症例である可能性があり、治験での選択基準は、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より具体的に記載するなどさらに検討すべき事項があったと考えられ、今後同様の臨床試験を実施する際には留意すべきであると考えますが、提出された試験結果から、他の抗てんかん薬との併用を前提として、他の抗てんかん薬で十分な効果が得られていないてんかん部分発作に対する本剤の有効性を評価することは可能と考える。しかしながら、併用薬剤数等併用薬が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響については、さらに検討が必要と考えており、製造販売後調査の中で

十分に検討すべきであると考える。

(2) 用法・用量について

機構は、海外における用法・用量と比較し、国内での用量設定の妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、維持用量について海外は900～1800 mg/日、本邦では1200～1800 mg/日と設定していること、海外では実施された二重盲検比較試験5試験(5.3.5.1.2.: 877-210P、5.3.5.1.3.: 945-5、5.3.5.1.4.: 945-6、5.3.5.1.5.: 945-9/10)において、600～1800 mg/日の用量で検討され、Response Ratioを指標とすると、945-5試験の1200 mg/日群、945-9/10試験の900 mg/日群でプラセボ群との間に有意差が認められなかったが、その他の全ての用量で有意差が認められ、5試験の併合解析ではいずれの投与量においてもプラセボとの間に有意差が認められており、その中心用量は1200 mg/日であったことから、900～1800 mg/日の用量を選択したこと、一方、本邦では、第Ⅱ相試験(5.3.5.2.1.: 945-04J)で、1200 mg/日及び1800 mg/日の忍容性及び有効性が確認されたが、600 mg/日では有効例が認められなかったことから、国内第Ⅲ相試験(5.3.5.1.1.: 945-08J)での用量として1200 mg/日及び1800 mg/日のみが選択され、Response Ratioはプラセボ群で-0.037、1200 mg/日群で-0.144、1800 mg/日群で-0.160と本剤による発作の抑制及びその用量反応性が認められたことから、1200～1800 mg/日と設定したことを説明した。

機構は、本邦においても600 mg/日を開始用量とすることの必要性、1200 mg/日を開始用量とするものの問題点及び1200 mg/日から1800 mg/日への増量基準について、臨床試験結果を踏まえて説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅱ相試験(5.3.5.2.1.: 945-04J)及び第Ⅲ相試験(5.3.5.1.1.: 945-08J)において600 mg/日を開始用量とした場合の忍容性については確認できたが、1200 mg/日を開始用量とする増量方法で実施した国内臨床試験はなく、その安全性が確認できていないことから、600 mg/日を開始用量とすることが適切と考えることを説明した。また申請者は、第Ⅲ相試験での1800 mg/日におけるResponse Ratio(平均値)は-0.160であり、有効性の観点からこの値に到達しておらず、安全性に問題がない場合には、1200 mg/日から1800 mg/日への増量を検討すべきであると考えたことを説明した。

機構は、最高用量を2400 mg/日と設定しているが、2400 mg/日まで増量が必要なケース及び2400 mg/日以上での用量の必要性について申請者に見解を求めた。

申請者は、国内長期投与試験(5.3.5.2.7.: 945-09J)において、1800 mg/日で十分な効果が得られず2400 mg/日へ増量した患者は86例で、そのうち増量効果が認められ、かつ因果関係が否定できない新たな有害事象が認められなかった29例と、その他の57例(増量効果のなかった症例40例、増量効果は認められたが因果関係が否定できない新たな有害事象が認められた症例17例)について、背景因子(性別、年齢、体重、罹病期間、ベースラインの発作頻度)と本剤の平均投与量を比較検討したが、両群間で差異は認められず、患者背景を特定することはできなかったこと、しかしながら2400 mg/日に増量した後に効果が認められた46例のうち、29例では忍容性が認められており、増量後に新たな有害事象が認められた17例についても、その程度は軽度又は中等度であり本試験中に消失していることから、1800 mg/日で十分な効果が得られなかった患者については、2400 mg/日までの範囲で症状に応じて適宜、増量することが可能と考えることを説明した。また申請者は、2400 mg/日を超える用量に関して、国内で患者を対象とした臨床試験での最高用量は2400 mg/日(5.3.5.2.7.: 945-09J)であり、海外臨床試験では

少数のてんかん患者（130人・週）で3600 mg/日での使用経験があるものの、安全性及び有効性が確実に確認できたのは2400 mg/日までであると考えことから、国内における本剤の最高用量を2400 mg/日と設定することが適切であり医療上の必要性を満たせるものと考えていることを説明した。

機構は、有害事象は、本剤の投与開始時に多く、開始用量を600 mg/日と低く設定することについて異論はなく、本剤の投与対象が難治性てんかん患者であることを考慮すると、最高用量を国内患者での経験が確認されている2400 mg/日に設定することについては理解するものであるが、高用量投与時の安全性及び有効性が十分に確認されているとは言えず、製造販売後には高用量投与時の安全性等について、十分に検討する必要があると考える。

（3）本剤の減量/中止時に発現する離脱症状について

機構は、国内外の臨床試験及び市販後で実際に離脱症状等が認められた症例における投与中止方法について、特徴的な事象及びその出現時期等を考察し、離脱症状を防止する方法について申請者に検討を求めた。

申請者は、国内外の臨床試験における減量/中止方法は、国内臨床試験では、全て1週間以上かけて徐々に減量すると規定されていたが、海外臨床試験では1ヶ月あるいは1週間以上かけて減量すると規定されていたこと、その結果、国内臨床試験では長期投与試験（5.3.5.2.2.: 945-05J 及び 5.3.5.2.7.: 945-09J）の減量期に発作の悪化及び服用後観察期に発作の増加が認められたが、因果関係は否定されており、離脱症状及び反跳現象を疑わせる有害事象は認められなかったこと、海外臨床試験では本剤の投与中止に伴い因果関係が否定できなかった痙攣2件が認められ、海外市販後（19■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日）では19例で離脱症状及び反跳現象が認められているが、本剤に特徴的な事象はないと考えられたことを説明し、臨床試験での規定も踏まえて、減量期間を添付文書で具体的に記載し注意喚起すると説明した。

機構は、海外市販後に19例で離脱症状及び反跳現象が認められており、国内においても本剤の投与中止時に離脱症状及び反跳現象が発現する可能性は否定できず、米国及び英国での添付文書においても「最低1週間をかけて徐々に行わなければならない」と規定されているように、本剤の投与中止の際には最低でも1週間の減量期間を設定することが適切と判断する。また機構は、米国添付文書の警告欄で「離脱によって誘発される発作、てんかん重積状態」に関して記載されていることから、本邦においても十分な注意喚起が必要と考えるが、その詳細については専門協議での検討を踏まえて判断することとしたい。

（4）国内臨床試験における主要評価項目（Response Ratio）について

機構は、これまでの抗てんかん薬の臨床試験では、発作頻度減少率、Responder Rate（発作頻度減少率が50%以上となった患者の割合）などが主要評価項目として設定されたきたが、今回の国内第Ⅲ相試験においてはResponse Ratio（R Ratio）が主要評価項目として設定されていることから、その妥当性について申請者の見解を求めた。

申請者は、服用前からのてんかん発作頻度の相対変化として定義される「てんかん発作頻度減少率」には、服用前の値がゼロのときに算出できない、投与前の値が小さい場合には極端に大きな値をとる等、解析上の取り扱いに注意を要する点があると考えられるが、R Ratioについては-1～+1の範囲を

とることから、発作頻度減少率と比べて相対的に歪みの少ない分布となり、服用前の値がゼロで新たに発作が発現した場合にも算出可能であり、R Ratio とてんかん発作頻度減少率の関係は [てんかん発作頻度減少率 (%) = $200 \times R \text{ Ratio} / (1 - R \text{ Ratio})$] で定義され、R Ratio が - 0.333 以下となった場合に発作頻度減少率が 50 % に達するなど R Ratio の結果をてんかん発作頻度減少率に変換して臨床的な意義を解釈することも可能と考えられること、実際に国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: 945-08J) では、発作頻度減少率が 400 % を超える値も出現しており、投与前の発作回数の影響を受けた外れ値が認められたが、R Ratio での算定ではおよそ -0.50 ~ +0.25 の範囲に分布し、中央値と平均値がほぼ同じ値であることから、発作頻度減少率に比べ、分布の歪みが改善され正規的な分布を示しており、投与前値によって明らかな外れ値が発現するようなことはなかったことを説明した。

機構は、今回の試験において指標として本剤の有効性を評価することは可能と考えるが、抗てんかん薬の有効性については発作頻度減少率、Responder Rate 等の指標も含めて評価する必要があると考えており、R Ratio の数値に対する臨床的意味付けについては、今後ともさらに検討してデータを集積していく必要があると考える。

(5) 安全性について

1) 脳波異常について

国内臨床試験における脳波所見の悪化例について、脳波異常のリスクファクターについて考察し、異常脳波が認められた場合の対処法について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、脳波異常を認めた症例において、脳波測定時に併発していた有害事象はアレルギー、鼻咽頭炎、湿疹、傾眠等であり、一定の傾向は認められず、リスクファクターを特定できなかったこと、日本神経学会のてんかん治療ガイドライン 2002 (井上有史他, *臨床神経学*, 42: 556-597, 2002) によると、1 回の脳波検査で成人のてんかん患者の 29 ~ 38 % にてんかん様異常波形が認められ、繰り返し脳波を記録することで、異常波形の発現率は 59 ~ 77 % まで増加し、一度もてんかんを発症していない人でも 1.8 ~ 4 % でてんかん様異常波形が認められると考えられていることを説明し、脳波所見が正常から異常に変化しても直ちに状態の悪化を意味しているわけではなく、脳波症状を症状悪化のリスクファクターと捉える必要はないと考えており、てんかんの精神・身体症状が認められない場合に、本剤投与中に異常脳波が生じた際の対処法についても特に設定する必要はないと考える旨を説明した。

機構は、本剤との悪化について因果関係は明確ではないが、本剤の作用機序が十分に解明されていない点などを踏まえると、当該事項については製造販売後調査の中で検討する必要があると考える。

2) 体重変化について

機構は、国内試験において体重増加が認められているが、本剤との関連性及び体重増加が生じる原因、及び耐糖能に及ぼす影響について申請者に考察を求めた。

申請者は、下表のように、国内臨床試験では投与前に比べ体重が 10 kg 以上増加した症例が 12 例存在するが、体重増加が有害事象と判定された症例は 1 例のみであったこと、それ以外の 11 例については、6 例が全投与期間の体重推移から病的意義は認められず生理的変動である、3 例が生活環境、食生活、生活習慣の変化によるもので病的意義がない、1 例が本剤投与以前からの体重変動の範囲内である、1 例が体重増加後、継続試験では体重が減少しており生理的変動であるとそれぞれ判断され有害事象と

判定されなかったことを説明した。

表 体重の変化量の分布 (治験 No.945-04J、945-08J、945-05J、945-09J)

治験No.	症例数	体重減少 (kg)			変化なし	体重増加 (kg)						
		-5以上 -7.5未満	-2.5以上 -5未満	-2.5 未満		2.5 未満	2.5以上 5未満	5以上 7.5未満	7.5以上 10未満	10以上 12.5未満	12.5以上 15未満	
945-04J (第Ⅱ相)	42	1 (2.4)	2 (4.8)	5 (11.9)	7 (16.7)	21 (50.0)	5 (11.9)	0	1 (2.4)	0	0	
945-08J (第Ⅲ相)	1200mg/日群	83	0	1 (1.2)	16 (19.3)	10 (12.0)	33 (39.8)	20 (24.1)	3 (3.6)	0	0	0
	1800mg/日群	38	0	0	5 (13.2)	1 (2.6)	11 (28.9)	17 (44.7)	4 (10.5)	0	0	0
	プラセボ群	79	0	4 (5.1)	21 (26.6)	14 (17.7)	35 (44.3)	5 (6.3)	0	0	0	0
945-05J (長期投与)	20	0	0	4 (20.0)	2 (10.0)	3 (15.0)	4 (20.0)	4 (20.0)	1 (5.0)	2 (10.0)	0	
945-09J (長期投与)	183	5 (2.7)	9 (4.9)	37 (20.2)	10 (5.5)	50 (27.3)	33 (18.0)	19 (10.4)	10 (5.5)	9 (4.9)	1 (0.5)	

また申請者は、体重増加の原因となる疾患について検討したが、心不全、腎機能障害、肝機能障害は本剤投与で認められておらず、本剤投与群で浮腫が5例に発現しているが体重増加との関連性は示されていないこと、長期投与試験(5.3.5.2.9: 945-12J)においてT₃値よりT₄値の低下が顕著であったが、顕著なT₄低値と体重増加を同時に呈していた症例はなく、甲状腺機能低下症との関連性も示されていないこと、体重増加が副作用として知られており、本治験で多く併用されていたカルバマゼピン、バルプロ酸ナトリウムについて併用の有無で層別して検討したが、これら薬剤の併用と体重増加との間に明らかな関連性は認められなかったこと、食欲の変化により体重増加をきたした症例は認められなかったこと、活動性低下を経て体重増加に至った可能性が否定できない症例は、長期投与試験(5.3.5.2.7: 945-09J)において4例で認められたが体重増加との関連性は低いと考えられたことなどを説明し、体重増加の原因については不明である旨を述べた。また、耐糖能に関しても、第Ⅱ相試験(5.3.5.2.1: 945-04J)、長期投与試験1試験(5.3.5.2.2: 945-05J)では血糖が測定されておらず、945-09J(5.3.5.2.7)での10例のうち6例には血糖値異常はなく、2例は採血時間(食後2~3時間)の関係が示唆され、1例は食生活の乱れ、残る1例は先行する945-08J(5.3.5.1.1)の観察期より高血糖値が認められていたことより、体重増加と耐糖能機能異常との関連は低いと考えることを説明した。

機構は、海外臨床試験での体重変化についてデータを示し、国内臨床試験での結果と比較考察するよう、申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験での体重変化量の平均値(投与前~投与終了時)は、第Ⅱ相試験(5.3.5.2.1: 945-04J)では0.61 kg、第Ⅲ相試験(5.3.5.1.1: 945-08J)では1200 mg/日群で1.27 kg、1800 mg/日群で2.31 kg、プラセボ群で0.29 kg、長期投与の945-05J(5.3.5.2.2)では3.10 kg、945-09J(5.3.5.2.7)では2.00 kgの体重増加が認められたこと、一方、海外臨床試験での体重増加については、877-210P(5.3.5.1.2)の1200mg/日群では0.93 kg、プラセボ群では0.10 kg、945-5(5.3.5.1.3)の600 mg/日群では1.30 kg、1200 mg/日群では1.60 kg、1800 mg/日群では2.06kg、プラセボ群では0.35 kg、945-6(5.3.5.1.4)の900 mg/日群では1.06 kg、1200 mg/日群では0.32 kg、プラセボ群では-0.12 kg(減少)、945-9/10(5.3.5.1.5)の900 mg/日群では1.13 kg、1200 mg/日群では1.82 kg、プラセボ群では1.09 kg、945-13(長期投与試験: 5.3.5.2.5)では1.34 kgとなっていることを説明し、国内外とも本剤の用量が増加するにつれ体重増加量が増え、長期投与でその程度が高くなる傾向が認められたが、特に国内外で相違はないと考える旨を説明した。

機構は、本剤投与時に認められた体重増加の原因として、患者の生活習慣等の変化等が考えられるが、英国の添付文書においては頻度の高い有害事象の一つとして体重増加が記載されており、国内臨床試験での有害事象報告例が1例であったとしても、体重の変化量に国内外で大きな差異は認められず、本剤長期投与時に体重増加の程度が高くなる傾向も示されていることから、十分な注意喚起が必要と考えるが、その詳細については専門協議での検討を踏まえて判断することとしたい。

3) 甲状腺機能について

機構は、本剤の甲状腺機能に及ぼす影響について、申請者に考察を求めた

申請者は、本剤との併用率が高くなると予想される抗てんかん薬（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）の添付文書には甲状腺機能検査値の異常が記載されており、これら抗てんかん薬併用下における本剤の甲状腺機能に及ぼす影響を検討するため、臨床検査項目としてサイロキシンを設定し検討したこと、その結果、国内臨床試験5試験（5.3.5.2.1: 945-04J、5.3.5.2.2: 945-05J、5.3.5.1.1: 945-08J、5.3.5.2.7: 945-09J、5.3.5.2.9: 945-12J）において、 T_3 の減少は1.3%（6/468例）、 T_4 の減少は5.3%（25/468例）で認められたが、有害事象として甲状腺機能障害（亢進/低下）を発現した症例はなかったこと、血中コレステロール値は測定していなかったものの、 T_4 の低値とCPK値増加が同時に認められた症例は感冒に罹患し筋炎を併発してCPKが一過性に上昇した1例を除き認められていないことを説明した。また申請者は、945-12Jで945-04J/08Jの服用前観察期をベースラインとした散布図では、12週から T_4 の低下が認められているが、この試験の途中で T_4 の測定法が旧法（RI固相法）から新法（ECLIA）に変更^{††}されており、旧法-旧法のデータのみでプロットした場合に T_4 の低下は明確ではなかったことを併せて説明した。

その上で申請者は、海外市販後（19■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日）では甲状腺に関連する有害事象として、甲状腺機能亢進、甲状腺機能低下、甲状腺腫が報告されており、本剤と甲状腺機能低下症との関連を否定することはできないと考えており、国内添付文書においてもサイロキシニン減少を記載して注意を喚起すると説明した。

機構は、本剤の作用機序が十分に確立されておらず、本剤の甲状腺機能への影響についても明確ではなく、製造販売後調査の中で十分に検討すべきと考える。

4) 中枢神経抑制作用について

機構は、本剤で多く認められている傾眠等の中枢神経抑制作用の発現リスクとその対処法について申請者に見解を求めた。

申請者は、抗てんかん薬は中枢神経抑制作用により発作を抑制するため、他の抗てんかん薬（フェニトイン、カルバマゼピン、バルプロ酸）の添付文書にも中枢神経系の抑制による有害事象が記載されていること、第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: 945-08J）のプラセボ群82例と国内5試験での本剤投与群482例（5.3.5.2.1: 945-04J-59例、5.3.5.2.2: 945-05J-26例、5.3.5.1.1: 945-08J-127例、5.3.5.2.7: 945-09J-185例、5.3.5.2.9: 945-12J-85例）を比較して、因果関係の否定できない中枢神経抑制作用と考えられる有害事象のうち本剤群で発現率が高かった事象は、傾眠（本剤群29.3%（141/482例）、プラセボ群

^{††}: 検査会社において使用する試薬の供給に依存して測定法を変更せざるを得なかった

20.7 % (17/82 例)) と無力症 (本剤群 2.5 % (12/482 例) 、プラセボ群 2.4 % (2/82 例)) であり、プラセボ群で認められず、本剤群でのみ認められた事象は無為 2 例、失語症、小脳性運動失調、失調、注意力障害、歩行困難の各 1 例であったこと、海外臨床試験 8 試験 (5.3.5.1.2: 877-210P、5.3.5.1.3: 945-5、5.3.5.1.4: 945-6、5.3.5.1.5: 945-9/10、5.3.5.2.4: 877-210PX、5.3.5.2.5: 945-13、5.3.5.2.6: 945-14) でのプラセボ群と本剤群の比較及び海外市販後 (19■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日) の報告例においても国内臨床試験結果と同様の傾向が認められており、傾眠を除き特に頻度の高い有害事象は認められなかったと説明した (傾眠の発現率は海外 8 試験での本剤投与群で 14.2 % (144/1,017 例)、海外市販後で 7.34 % (1,762/24,006 例) と国内よりも低値を示している)。

機構は、抗てんかん薬の服用で、中枢神経抑制作用による有害事象が認められることは理解できるものの、これら有害事象が患者の日常生活に与える影響は大きく、本剤の用量については、十分に観察しながら増量すべきであり、中枢神経抑制作用による有害事象の発現については、製造販売後調査の中でさらに検討が必要と考える。

5) 自殺のリスクについて

機構は、20■■年■■月■■日の米国 FDA による勧告 (本剤による自殺かつ/または自殺傾向の増加のエビデンスに対する臨床試験データの再調査) 及びその後の米国 FDA との検討状況を踏まえて、本剤と自殺リスクとの関連について考察するよう申請者に求めた。

申請者は、20■■年■■月に FDA からの要請に応じて、全ての臨床試験及び市販後データに基づき本剤と自殺及び自殺企図との関連性について評価した結果、本剤服用に伴う自殺リスクの増加は認められないと考えられたこと、この結果に基づき FDA は 20■■年■■月に本剤の米国添付文書について改訂を指示し、20■■年■■月に米国添付文書が改訂されているが、その主な内容は①自殺企図 (suicidal) 及び自殺のふり (Suicide gesture) を自殺企図 (suicide attempt) と置き換え、頻度が低い (1 % から 0.1 %) 有害事象として記載すること、②まれ (0.1 % 未満) な有害事象として自殺 (Suicide) を追加すること、などであり、本剤と自殺及び自殺企図との関連性を示唆する内容のものではないことを説明した。また申請者は、国内臨床試験 (5.3.5.2.9: 945-12J) で 1 例の自殺例が認められているが、社会的理由 (発作を理由に繰り返し解雇されたこと等) によるものであり、因果関係は否定できると考えられていることを併せて説明した。

機構は、現時点で問題はないと考えるが、製造販売後調査の中でさらに検討が必要と考える。

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、特に重大な違反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 (945-1J、945-2J、945-3J、945-04J、945-05J、945-06J、945-07J、945-08J、945-09J、945-10J、A9451029、A9451032) に対して GCP 実地調査が実施され、その

結果、検査の未実施、除外基準に該当する被験者への投与等の治験実施計画書からの逸脱及びモニタリングの不備等が認められたものの、特に重大な事項はなく GCP 適合と判断した。

IV. 総合評価

提出された資料から、本剤の難治性部分発作に対する有効性は示されていると判断するが、患者の症状を十分に観察しながら用量を調節する必要があると考える。特に腎機能低下患者や血液透析を受けている患者への投与はより慎重に行う必要があり、これらの患者における薬物動態については製造販売後に確認が必要と考える。また高齢者への投与、併用薬との相互作用、離脱症状、高用量投与時の安全性、脳波異常、体重増加、甲状腺機能低下等との関連などについては、製造販売後調査において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特に問題がないと判断できる場合には、本剤の製造を承認して差し支えないと考える。

審査報告（2）

平成 18 年 3 月 23 日作成

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。

1. 本剤の保管方法に関する注意喚起について

機構は、本剤の有効期間を室温で 18 ヶ月と設定することに問題はないと考えるが、本剤の安定性試験において、25℃保存である長期保存試験と 30℃保存である中間的試験で品質に明確な差異が認められ、その原因は熱の寄与が高いと申請者が説明していることを踏まえ、本剤の保存条件をより具体的に添付文書に記載して注意喚起するとともに、患者向け文書を作成して適切な保管方法について周知徹底するよう申請者に求めた。

申請者は、添付文書の「適用上の注意」及び「取扱い上の注意」の項で、本剤の品質は熱の影響を受けるので、高温での保存を避け、涼しいところで保存する必要がある旨を記載すること、患者や医療機関向けの文書を作成して、本剤の品質は熱により影響を受けること、直射日光を避けて保存する必要があること、残った薬は飲まずに廃棄することなどを記載して注意喚起すると説明した。

機構は、以上について了承するものの、有効期間が切れた医薬品を患者が服用するといったことがないように、製造販売後に適切な薬剤管理を行う必要があり、その状況についても調査の中で確認する必要があると考える。

2. 腎機能低下患者（透析患者を含む）への本剤の投与について

機構は、腎機能障害のある患者や血液透析を受けている患者に対する本剤の投与量については、シミュレーションの結果に基づくものであり、実際に日本人腎機能低下患者や血液透析を受けている患者に本剤を投与した場合の血中濃度がシミュレーション結果の推定範囲内にあることを確認すべきと考え、申請者に対して製造販売後に検討するよう求めた。

申請者は、腎機能低下患者への本剤の用法・用量を設定するために用いたポピュレーション PK モデルは、国内外健康成人及び海外てんかん患者 838 例からの血中データ 8963 点（うち、国内健康成人 146 例、3317 点）に基づき算出しており、腎機能低下患者 39 例でのデータも含まれており、腎機能の広い範囲で適応できるモデルであると考えていること、全データの 69.3%（581 例）を用いてモデルを構築し、残る 30.7%（257 例）でバリデーションを実施しており、本モデルの妥当性が明らかとなっていることなどを説明し、本モデルにより日本人腎機能低下患者における本剤投与後の血中濃度を推定して、用法・用量を設定することは適切であり、製造販売後に更なる検討を加える必要はないと考えることを説明した。

機構は、本モデルの信頼性はある程度確保されており、現時点でこのシミュレーション結果に基づき添付文書に情報を記載することに問題はないと考えるが、本モデル構築のためのデータには、日本人腎機能低下患者でのデータは含まれていないこと、本剤で選択可能な錠剤の種類は本邦で限られていること、腎機能が非常に低い患者（クレアチンクリアランス 15 mL/min 未満）でのモデルの予測性

については更に確認する必要があると考えることなどから、製造販売後での検討について再度申請者に対応を求めた。

申請者は、クレアチニンクリアランスが 60 mL/min 未満の症例を対象とした製造販売後臨床試験を実施し、本薬の血中濃度データとクレアチニンクリアランスとの関連、シミュレーション結果との差異等について検討すると説明した。

また機構は、腎機能低下患者へ本剤を投与する場合の用量調節を容易なものとするため、シロップ剤、散剤等の製剤を可能な限り早期に開発できないか申請者に検討を求めた。

申請者は、米国ではシロップ剤が既に承認されているものの、プレミックス香料の配合割合が 0.5 % を超えており、各成分に対する規格及び試験方法を設定することが困難であるため、本邦での申請のためには処方改良が必要となること、 CL_{CR} が 14 mL/min を下回る部分発作を呈する難治性てんかん患者は非常に少ないと推定され、開発を断念せざるを得ないと考えていることを説明した上で、今後国内で [] に対する本剤の開発を予定しており、その中でより低用量の製剤 ([]) についても検討する予定であることを説明した。

機構は、腎機能が低下した患者に本剤を投与する場合には、慎重な対応が必要と考えるが、現時点で本剤を承認することについては、ベネフィットがリスクを上回るものと判断しており、今後の開発において更に検討するよう申請者に求め、以上について了承した。なお、添付文書については、記載している用法・用量がシミュレーション結果に基づくものであくまでも目安であることを明記し、シミュレーション結果についても、より具体的な記載とし、血液透析患者に対する結果も含めるよう機構が求め改定された。

3. 製造販売後調査について

機構は、本剤について製造販売後に 3000 例を目標とした使用成績調査を実施し、高用量投与時での有効性及び安全性、併用薬剤による有効性及び安全性への影響を検討するとともに、眼障害、脾臓に関連する事象、体重の変化、甲状腺機能への影響、自殺及び自殺企図、失調等の中枢抑制作用、尿中電解質異常に関連する事象、食欲及び活動性の変化、離脱症状の発現について詳細に調査すること、高齢者、妊産婦、腎機能低下患者、肝機能低下患者における安全性についても検討すること、長期投与時の有効性及び安全性については、別途、長期使用に関する特定使用成績調査を実施して検討することを申請者に求めた。

申請者は、3000 例を目標症例とした使用成績調査を実施する予定であるが、本剤は難治性てんかん患者に対して使用される薬剤であり、使用症例数が限定される可能性もあることから、市販直後調査の結果も考慮した上で調査症例数を設定したいと考えていること、提示された検討事項については詳細に調査し解析を行うこと、本剤の長期使用に関しては、現在継続している長期投与の臨床試験 (5.3.5.2.9: 945-12J) を製造販売後も最大 6 ヶ月間実施して検討したいと考えていることを説明した。

機構は、以上について了承するが、これら調査調査を速やかに実施し、得られた結果については、適切に臨床現場に提供する必要があると考える。

その他、機構は、添付文書で、本剤投与による体重増加、眼障害の発現に関して注意喚起するよう指示し、「重要な基本的注意」の項等が改定された。

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を下記のように整備し、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 6 年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、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 |
| [用法・用量] | 通常、成人にはガバペンチンとして初日 1 日量 600mg、2 日目 1 日量 1200mg をそれぞれ 3 回に分割経口投与する。3 日目以降は、維持量として 1 日量 1200mg～1800mg を 3 回に分割経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1 日最高投与量は 2400mg までとする。 |