

審議結果報告書

平成 19 年 5 月 21 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] トピナ、トピナ錠 50mg、同 100mg

[一 般 名] トピラマート

[申 請 者] 協和醗酵工業株式会社

[申請年月日] 平成 16 年 7 月 28 日

[審 議 結 果]

平成 19 年 4 月 27 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 8 年とし、原体及び製剤ともに毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

なお、重炭酸イオンのモニタリング等の適切な検査を実施することが望ましい旨を添付文書に記載し注意喚起することとなった。

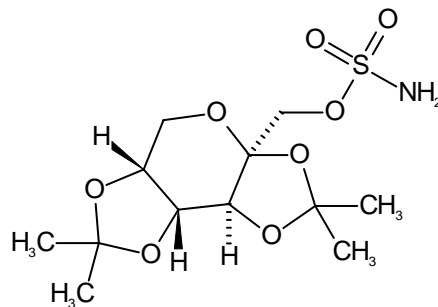
審査報告書

平成 19 年 3 月 22 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]	トピナ、トピナ錠 50mg、同 100mg
[一般名]	トピラマート
[申請者名]	協和醸酵工業株式会社
[申請年月日]	平成 16 年 7 月 28 日
[剤型・含量]	1 錠中にトピラマート 50 mg 又は 100 mg を含有する錠剤
[申請区分]	医療用医薬品(1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]	



分子式： $C_{12}H_{21}NO_8S$

分子量：339.36

化学名：

(日本名) (-)-2,3:4,5-ジ-*o*-イソプロピリデン-β-D-フルクトピラノース
スルファマート

(英名) (-)-2,3:4,5-Di-*o*-isopropylidene-β-D-fructopyranose sulfamate

[特記事項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第三部

審査結果

平成 19 年 3 月 22 日

[販売名] トピナ、トピナ錠 50mg、同 100mg

[一般名] トピラマート

[申請者名] 協和醸酵工業株式会社

[申請年月日] 平成 16 年 7 月 28 日

[審査結果]

提出された資料から、本剤のてんかんの部分発作における他の抗てんかん薬との併用療法に対する有効性及び安全性は示されているものと考え。なお、本剤は、低用量から投与し、患者の症状を見ながら漸増する薬剤であり、傾眠、めまい等の発現に注意し適切に用量を調節することが重要であると考えており、投与開始におけるより緩徐に漸増した場合の本剤の有効性及び安全性については、製造販売後に臨床試験を実施して検討することが必要と考える。また、本剤投与時には、代謝性アシドーシス、乏汗症及び高熱、続発性閉塞隅角緑内障、尿路結石等の重大な副作用や体重減少、心血管系の有害事象等の発現について注視する必要があり、製造販売後調査等の中でさらに検討が必要と考える。

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

[効能・効果] 他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作（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、成人にはトピラマートとして 1 回量 50 mg を 1 日 1 回又は 1 日 2 回の経口投与で開始する。以後、1 週間以上の間隔をあけて漸増し、維持量として 1 日量 200～400mg を 2 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 600mg までとする。

審査報告(1)

平成 19 年 1 月 29 日作成

・申請品目

[販売名]	トピナ、トピナ錠 50、同 100(申請時)
[一般名]	トピラマート
[申請者名]	協和醸酵工業株式会社
[申請年月日]	平成 16 年 7 月 28 日
[剤型・含量]	1 錠中にトピラマート 50 mg 又は 100 mg を含有する錠剤
[申請時効能・効果]	てんかんの部分発作(単純部分発作、複雑部分発作、二次性全般化強直間代発作)における他の抗てんかん薬への付加療法
[申請時用法・用量]	通常、成人にはトピラマートとして 1 日量 100mg を 2 回の分割経口投与から開始し、以後、1 週間以上の間隔をあけて漸増する。通常 1 日量 200~400mg まで漸増し、1 日 2 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 600mg までとする)。

・提出された資料の概略及び審査の概略

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(機構)からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

1. 起原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

トピラマート(本薬)は、19■年に米国■■■■社にて合成された fructopyranose 骨格に sulfamate 構造を有する化合物である。

海外においては、1981 年に米国国立衛生研究所(NIH)国立神経疾患・脳卒中研究所(NINDS)の ADD(Antiepileptic Drug Development)プログラムで評価され、19■年より毒性試験及び薬物動態試験が開始されている。19■年から米国で臨床試験が開始され、1995 年 7 月に英国で最初に承認された。2006 年 7 月現在、米国、英国等 102 ヶ国で、部分てんかん患者のトピラマート付加療法として承認され、さらに 68 ヶ国で小児の部分発作、Lennox-Gastaut 症候群及び全般性強直間代発作の適応でも承認されている。

本邦においては、19■年より非臨床試験の一部を開始し、19■年■月より臨床試験を開始した。今般申請者は、てんかんの部分発作における他の抗てんかん薬への付加療法に対する有効性及び安全性が確認されたとして、製造承認申請を行った。

なお、製剤の販売名について、含量を明確に記載するよう申請者に求めたところ、申請者は「トピナ錠 50mg、同 100mg」と変更すると説明し、機構は了承した。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

原薬(トピラマート)は、fructopyranose 骨格に sulfamate 構造を有する新規の化合物である。性状は白色の結晶であり、その他の物理的・化学的性質として、溶解性、吸湿性、溶液の pH、融点、熱分析、解離定数、分配係数、結晶多形及び旋光性について検討されている。その結果、原薬の溶解性には pH 依存性があること、原薬には吸湿性がないこと、結晶多形は認められず、保存中に結晶形は変化しないこと、また、旋光性を示すことが明らかとなっている。

原薬は、A* 社 [] 又は B* 社 [] により製造される。原則的には A* 社の原薬を製剤製造に使用し、B* 社の原薬は A* 社の原薬が入手できない場合の代替品として用いる予定となっている。現行製造法は、Step 1: [] の調製、Step 2: [] の合成、Step 3: []、Step 4: [] の 4 工程よりなり、[] が [] とされ、[] について管理値が設定されている。原薬は、現行法で製造される以前は、異なる [] 種の合成方法 ([]) により製造されており、米国で実施された初期の臨床試験及び全ての安全性試験には [] による合成法で製造された原薬が、また、米国で実施された後期の臨床試験、申請者が実施した安全性試験及び臨床試験には現行法により製造された原薬が使用された。現行法による原薬と [] による原薬の物理的・化学的性質は同様であり、また、両者の不純物プロファイルには相違が認められるが、急性毒性試験の結果から現行法特有の不純物の有無による毒性学的な差異はないと考えられている。また、申請者は、原薬が 2 社で製造されることについて、A* 社と B* 社とでは、[]、[]、[] の管理値、中間体の管理値及び最終製品の規格値が異なるが、本質的には同じ製造法であり両社で製造される原薬に品質の差はないと説明している。

原薬の化学構造は、元素分析、紫外吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル (IR)、質量スペクトル、核磁気共鳴スペクトル ($^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$) 及び X 線結晶構造解析により確認されている。なお、原薬は 4 個の不斉炭素を有するが、これらはいずれも、原薬合成の出発原料類縁物質 * の骨格である [] 由来の不斉炭素であり、合成過程において立体構造が保持されることから、原薬中に光学異性体は含有していないと考えられている。また、不純物として、類縁物質、分解経路、[]、残留溶媒及び無機化合物 (重金属及び強熱残分) について検討されている。

原薬の規格及び試験方法として、性状 (外観)、確認試験 (IR)、旋光度、純度試験 (重金属、[]、類縁物質)、水分 (水分測定法)、強熱残分、含量 (液体クロマトグラフ法 < HPLC 法 >) が設定されている。純度試験の類縁物質としては、類縁物質 *、類縁物質 * (副生成物)、その他個々及び総量についてそれぞれ規格値が設定されており、類縁物質 * については、安全性試験が実施された (「3. 非臨床に関する使用 () 毒性試験成績の概要」の項参照)。なお、純度試験 (ヒ素、類縁物質 * < 副生成物 >、残留溶媒)、微生物限度試験についても検討されたが、規格及び試験方法には設定されていない。

原薬の安定性試験として、実生産スケールで製造された原薬について、長期保存試験 (25 /60%RH/暗所/PE 袋/36 ヶ月)、加速試験 (40 /75%RH/暗所/PE 袋/6 ヶ月、又は 30 /60%RH/暗所/PE 袋/12 ヶ月) 及び苛酷試験 (温度 < 50 /暗所/ガラス瓶 (開栓) /3 ヶ月、又は 60 /暗所 /ガラス瓶 (開栓) /30 日 >、湿度 < 25 /90%RH/暗所/ガラス瓶 (開栓) /3 ヶ月 >、光 < 25

/60%RH/D65 ランプ (1000 lx) /ガラスシャーレ (曝光又は遮光) /60 日 >) が実施され、性状 (外観)、色差、融点、確認試験、旋光度、XXXXXXXXXX、類縁物質 (HPLC 法)、類縁物質 (薄層クロマトグラフ法 < TLC 法 >)、水分、微生物限度試験及び定量が試験項目であった。その結果、長期保存試験において、試験に供された 3 ロットのうち 1 ロットにおいて 30 ヶ月保存時に色差にやや変化が認められた。当該ロットは、36 ヶ月保存時には外観の白色から淡褐色への変化、純度試験における XXXXXXXXXX の生成 < HPLC 法 >、また類縁物質として新たなスポットの出現 < TLC 法 >、融点の低下、水分増加、含量のわずかな低下を示すなど、明確な品質の変化が認められた。また、加速試験 (40 /75%RH) においては、試験に供された 3 ロット全てで 4 ヶ月保存時に明確な品質の変化が認められた。そこで、中間的条件による加速試験 (30 /60%RH) が実施されたが、3 ロットのうち 1 ロットにおいて 12 ヶ月保存時に離間比較ではほとんど気づかないレベルの色差の変化が認められた他は、いずれの試験項目においてもほとんど変化は認められなかった。なお、長期保存試験と中間的条件による加速試験において色差に変化が認められたのは同一のロットであった。苛酷試験については、50 では 2 ヶ月で、60 では 10 日で褐色の粒子が認められ、60 ではさらに経時的な変色の進行が認められた。50 ではその他の試験項目において変化は認められなかったが、60 では 30 日で融点の低下、XXXXXXXXXX の生成、TLC 法で分解生成物の検出及び含量低下が認められた。試験成績について、申請者は、原薬は湿度及び光に対しては安定であるが、温度に対してはやや不安定であると説明した上で、気密容器中で通常の流通条件下においては長期間安定であると推定し、長期保存試験において 30 ヶ月保存時までには試験に供されたいずれのロットも良好な品質を保持したとして有効期間を 30 ヶ月と設定している。

(2) 製剤

製剤は、原薬、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX により構成される錠剤を XXXXXXXXXX により XXXXXXXXXX した後、XXXXXXXXXX により XXXXXXXXXX を施している。乾燥剤入りの PTP/アルミオーバーラップ包装又は乾燥剤入りのポリエチレンボトル包装が施される包装形態となっており、50 mg 錠及び 100 mg 錠が申請されている。

使用される添加剤は、原薬との安定性を指標とした配合性の評価により決定された。いずれも日局又は医薬品添加物規格収載品であり、新規添加剤は使用されていない。なお、日局品の混合物である XXXXXXXXXX については、別紙規格として設定されている。

50 mg 錠 2 錠と 100 mg 錠 1 錠については、ヒトにおける生物学的同等性が確認され (「 4 . 臨床に関する資料 () 生物薬剤学及び関連する分析法の概要 」 の項参照) また、溶出試験による比較においても、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 13 年 5 月 31 日付医薬審発第 786 号 厚生労働省医薬局審査管理課長通知)における同等性の判定基準に適合している。さらに、100 mg 錠と海外市販錠剤 (Topamax[®] 100 mg 錠) についても「後発医薬品の生物学的同等性ガイドライン」における同等性の判定基準に適合することが確認されている。

製剤はいずれも ██████████ で製造される予定である。製造工程は、██████████、██████████、██████████、██████████、██████████、██████████、██████████、██████████及び██████████の各工程からなり、██████████工程及び██████████工程が██████████工程として位置付けられている。██████████工程では██████████の██████████が、██████████工程では██████████、██████████及び██████████が工程検査項目とされている。

製剤の規格及び試験方法として、50 mg 錠、100 mg 錠とも、性状（外観）確認試験（TLC 法）質量偏差試験、溶出試験（溶出試験法第 2 法）及び含量（HPLC 法）が設定されており、審査の過程で純度試験（██████████）が追加された。製剤中に認められた類縁物質はすべて原薬に由来するものであり、製剤化に伴う新たな分解生成物は認められていない。

製剤の安定性試験として、50 mg 錠、100 mg 錠とも、PTP 包装（10 錠/シート）の 10 シート/アルミ袋＜乾燥剤入り＞（PTP/AL 袋）包装品及び 500 錠入りポリエチレンボトル＜乾燥剤入り＞（PE ボトル）包装品について、長期保存試験（25 /60%RH/暗所、39 ヶ月）加速試験（40 /75%RH/暗所、6 ヶ月）苛酷試験（湿度＜25 /90%RH/暗所、3 ヶ月＞）が実施された。また、ガラス瓶（開栓）保存による苛酷試験（温度＜50 /暗所、3 ヶ月又は 60 /暗所、30 日＞、湿度＜25 /90%RH/暗所、3 ヶ月＞）、ガラスシャーレ保存による苛酷試験（光、25 /60%RH、D 65 ランプ＜曝光又は遮光、50 日＞及び白色蛍光ランプ＜曝光又は遮光、91 日＞）が実施され、性状（外観）色差、確認試験（TLC 法）純度試験＜██████████（HPLC 法）類縁物質（HPLC 法及び TLC 法）＞、水分、硬度、溶出試験、微生物限度試験及び定量が試験項目であった。なお、承認後には実生産スケールで製造された最初の 3 ロットを用いた長期保存試験及び加速試験が実施される予定である。試験の結果について、申請者は、製剤は温度及び湿度に対して安定で、光に対しては、D65 ランプを用いた苛酷試験では僅かに変化が認められたが、使用時を想定した白色蛍光ランプ下では安定であったと説明している。また、本品の PTP/AL 袋包装品及び PE ボトル包装品は、長期保存試験（39 ヶ月）及び加速試験（6 ヶ月）で安定であったことから、有効期間は 3 年と設定されている。

< 審査の概略 >

審査の過程で機構は、原薬の水分規格値が考慮の必要が無いと考えられる要因を含めて設定されていたこと、また、類縁物質の規格値が米国規格より高く設定されていたことからそれぞれ変更するよう申請者に求めた。その結果、水分規格値については適切に変更され、類縁物質の規格値については米国での規格と同様に変更された。また、原薬及び製剤の安定性試験において試験項目とされている「色差」の評価基準についても記載整備が行われた。

機構は、原薬が 2 社により製造され、両社の ██████████ の規格設定が異なることから、██████████の違いが製剤の品質に影響を及ぼす可能性について申請者に説明を求めた。

申請者は、██████████全体として両社の原薬に大きな差は認められていないこと、また、それぞれの原薬を用いた製剤の溶出挙動及び長期保存試験の結果を比較したところ、大きな差は認められなかったことから、原薬における両社の規格値の差異が製剤の品質（溶出性及び安定性）に影響を及ぼす可能性はないと判断したことを説明した。

機構は、原薬の長期保存試験において、試験に供された3ロットのうち1ロットにおいて30ヶ月保存時に色差にやや変化が認められたことについて、有効期間を30ヶ月と設定するにあたり品質上問題ないか申請者に説明を求めた。

申請者は、当該ロットについては、30ヶ月保存時のサンプリング日は製造日から起算すると47ヶ月経過しており、それよりも保存期間が10ヶ月以上短かった他のロット（原薬製造日から起算して36ヶ月及び37ヶ月経過）については変化が認められていないことを説明した。

機構は、原薬の安定性試験に供された3ロットのうち1ロットのみ明確な品質の変化が認められた理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、当該ロットが他の2ロットより製造日が約1年古いロットであったことを挙げ、製造日から安定性試験実施までの期間における差異がロット間での差として生じたものと考えていることを説明した。なお申請者は、承認後は製造日起算で原薬を管理し、製造日以降、有効期間である30ヶ月を超えて使用することはないことを併せて説明した。

機構は、製剤の有効期間について、原薬の有効期間が30ヶ月であることを踏まえ、製剤の有効期間（3年間）について原薬の製造日からの通算日数を考慮する必要性がないか申請者に説明を求めた。

申請者は、製造日から26ヶ月を経過した原薬を用い製造した製剤について、実施した長期保存試験成績（3年間）において安定であったことから、原薬が適切に保管/管理され、有効期間内に製剤の製造に使用される限り、製剤は有効期間内（3年間）において安定と考えることを説明した。

機構は、製剤の苛酷試験（光）において、曝光条件と遮光条件とで試験成績に相違が認められたこと、また、曝光条件において白色蛍光ランプとD65ランプとで試験項目が異なっていたことについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、曝光サンプル（白色蛍光ランプ及びD65ランプ）で認められた██████に重なるピークは、プラセボ錠でも検出されており、処方として一般的に用いられる添加剤（██████）由来の分解物であることが確認されていること、その他の試験項目においては曝光サンプルと遮光サンプルとで大差は認められなかったことを説明した。また申請者は、使用時を想定した条件である白色蛍光ランプにおける試験項目については、より過酷な条件であるD65ランプでの試験成績を踏まえ主要項目を選択し評価したため相違が生じたことを説明した。

機構は、以上について了承し、原薬及び製剤について設定された規格及び試験方法、並びに、保存条件及び有効期間について妥当であると判断した。

3．非臨床に関する資料

（ ）薬理試験成績の概要

< 提出された資料の概略 >

（1）効力を裏付ける試験

1）抗けいれん作用

最大電撃けいれん (MES) に対する作用 (4.2.1.1-1~3)

マウスを用いた MES 試験の一部、マウスにおける反復投与試験は参考資料として提出されている (参考資料 4.2.1.1-12~15)。

MESモデルは臨床における強直間代発作に相当すると考えられている。ラットを用いたMES試験において、本薬(単回経口投与(p.o.))は強直性伸展けいれんを抑制した(ED_{50} : 11.6 mg/kg)。この ED_{50} を既存抗てんかん薬と比較すると、ゾニサミド(11.3 mg/kg)と同程度、カルバマゼピン(5.6 mg/kg)より高く、フェニトイン(31.2 mg/kg)及びバルプロ酸ナトリウム(370.4 mg/kg)よりも低かった。また、マウスを用いたMES試験における本薬(p.o.)の抗けいれん作用の ED_{50} は18.46~66 mg/kgであり、この ED_{50} を既存抗てんかん薬と比較すると、フェニトイン又はそのナトリウム塩(9.04~11.6 mg/kg)及びカルバマゼピン(16.4~28 mg/kg)よりも高い傾向にあったが、ゾニサミド(25.9~54 mg/kg)とは同程度であった。

MES試験における本薬の抗けいれん作用は、経口投与後1時間以内に発現し、マウスでは投与後4時間、ラットでは投与後6時間まで持続した。

神経学的中毒作用と抗けいれん作用の関係について本薬及び類薬の保護係数 [(協調運動能低下作用又は正向反射消失作用の ED_{50}) / (MES試験における ED_{50})] から検討された。協調運動能及び正向反射を指標としたとき、本薬の保護係数はマウスではそれぞれ9.29及び31.1、ラットではいずれも>116であり、アセタゾラミドよりも小さい又は同程度であったが、フェノバルビタールナトリウムよりも大きく、フェニトインナトリウム及びカルバマゼピンよりも大きい又は同程度であった。

本薬の反復投与による耐性形成についてMES試験により検討したところ、マウスでは本薬(160 mg/kg/日、腹腔内投与(i.p.))の抗けいれん作用に対する耐性が確認され(1日1回、5日間の反復投与終了から48時間後に実施)、その強度はアセタゾラミドと同程度(溶媒反復投与群と比較して約50%の ED_{50} の上昇)であったが、アセタゾラミドよりも短時間で消失した。また、ラットでは本薬(30 mg/kg/日、p.o.)の耐性の形成は認められず(1日1回、14日間反復投与終了から24時間後に実施)、アセタゾラミドの反復投与によってのみ ED_{50} の上昇傾向が認められた。

電撃けいれん閾値に対する作用 (参考資料 4.2.1.1-14)

マウスにおいて本薬(70 mg/kg、p.o.)はフェニトイン、カルバマゼピン及びゾニサミドと同様にけいれん誘発電流閾値に影響しなかった。

化学物質誘発けいれんに対する作用 (4.2.1.1-2)

化学物質誘発けいれんモデルは臨床における間代発作に相当すると考えられている。マウスにおける化学物質(ペンチレンテトラゾール、ピクロトキシン及びビククリン)誘発けいれんに対して、フェニトインナトリウム、カルバマゼピン及びアセタゾラミドと同様に、本薬は抑制作用を示さなかった。

扁桃核キンドリングモデルに対する作用 (4.2.1.1-4)

扁桃核キンドリングモデルは臨床における部分発作に相当すると考えられている。ラット扁桃核キンドリング試験において、本薬(p.o.又はi.p.)はけいれん発作の重篤度を軽減し、けい

れん発作、扁桃核及び大脳皮質後発射の持続時間を短縮した。本薬のけいれん発作及び後発射の持続時間に対するED₅₀は経口投与で 7.09 ~ 7.39 mg/kg、腹腔内投与で 10.4 ~ 13.9 mg/kgであった。フェニトイン (i.p.) 及びカルバマゼピン (i.p.) もけいれん発作及び後発射の持続時間を短縮し、各薬物のED₅₀はそれぞれ本薬の約 5.6 ~ 6.9 倍及び約 2.5 ~ 3.1 倍であった。

遺伝性てんかんモデルに対する作用 (4.2.1.1-5、参考資料 4.2.1.1-18)

DBA/2 マウスに対する作用は参考資料として提出されている。

自然発症てんかんラット (SER) において、本薬 (20 及び 40 mg/kg、i.p.) は強直性けいれんを抑制し、海馬におけるグルタミン酸濃度をそれぞれ約 50 % 及び約 65 % 低下させた。また、本薬 (p.o.) は DBA/2 マウス (21 ~ 22 日齢) の音刺激による間代性けいれん及び強直性けいれんを抑制し (ED₅₀はそれぞれ 8.6 mg/kg 及び 3.5 mg/kg)、12.5 mg/kg 以上では強直性けいれんとその後の死亡を完全に抑制した。

その他のけいれんモデルに対する作用 (参考資料 4.2.1.1-19, 20)

本薬 (p.o.) は一過性全脳虚血を負荷したラットにおける聴原性の疾走発作、間代性けいれん及び強直性伸展けいれんを抑制し、ED₅₀はそれぞれ 36.1、13.0 及び 8.2 mg/kg であった。また、本薬 (i.p.) は出生後低酸素負荷ラットにおける急性期発作の頻度及びカイニン酸誘発けいれんを抑制した (それぞれ本薬 5 ~ 30 mg/kg 及び 30 mg/kg)。

代謝物及び不純物の抗けいれん作用 (4.2.1.1-6)

ラット又はヒトの血漿、尿又は糞中に検出される代謝物 M2 及び M5、
■ 原薬中に不純物として含まれる類縁物質 * を用いてマウス MES 試験を行ったところ、M2 は 300 mg/kg (p.o.) において抗けいれん作用を示したが、M5 及び類縁物質 * はそれぞれ 200 及び 400 mg/kg (p.o.) においても抗けいれん作用を示さなかった。

以上から申請者は、本薬は抗けいれん作用を有し、その作用プロファイルはフェニトイン、カルバマゼピン及びゾニサミドに類似しており、本薬の抗けいれん作用は主に発作の伝播抑制を介して発現する可能性が示唆されること、代謝物及び不純物が本薬の抗けいれん作用に寄与している可能性は低いと考えられることを説明した。

2) 作用機序

電位依存性ナトリウムチャネル (VDSC) 抑制作用 (4.2.1.1-7)

ラット初代培養海馬錐体細胞において、本薬 (10 ~ 100 µmol/L) は脱分極パルスによる持続的な頻回発火を抑制した。

電位依存性 L 型カルシウムチャネル (L 型 VDCC) 抑制作用 (4.2.1.1-8)

ラット海馬歯状回顆粒細胞 (スライス標本) において、本薬 (10 及び 50 µmol/L) は脱分極パルスによって誘発される電位依存性 L 型カルシウム電流を抑制した。本薬の作用発現には投与後 10 ~ 15 分を要し、10 分間の洗浄によっても完全には回復しなかった。

AMPA/カイニン酸型グルタミン酸受容体機能抑制作用 (4.2.1.1-9)

ラット初代培養海馬錐体細胞において、本薬はカイニン酸によって誘発される内向き電流を

抑制した。その抑制作用は本薬投与後 10 分以内に生じる早い作用（第 1 相抑制）と投与 10～20 分後から生じる遅い作用（第 2 相抑制）の 2 相性を示し、それぞれの IC_{50} は 1.6 及び 0.7 $\mu\text{mol/L}$ であった。また、本薬によるカイニン酸誘発内向き電流抑制作用は、洗浄によっても完全には回復しなかった。なお、本薬は NMDA 誘発内向き電流に対して 200 $\mu\text{mol/L}$ まで影響しなかった（4.2.1.1-7）。

GABA 存在下における GABA_A 受容体機能増強作用（4.2.1.1-10）

マウス初代培養小脳顆粒細胞において、本薬単独（10 $\mu\text{mol/L}$ ）ではクロライドイオン流入に影響を及ぼさなかったが、本薬（10 $\mu\text{mol/L}$ ）は GABA との併用により、GABA_A 受容体を介したクロライドイオン流入を促進した。

炭酸脱水酵素阻害作用（4.2.1.1-11、参考資料 4.2.1.1-21）

本薬はヒト赤血球炭酸脱水酵素（ α 、 β 及び γ 型）に対して阻害作用を示し、その K_i 値はそれぞれ 90、5～9 及び 6 $\mu\text{mol/L}$ であった。一方、アセタゾラミドの K_i 値は 0.04～1 $\mu\text{mol/L}$ の範囲であった。また、両化合物の β 型アイソザイムに対する阻害作用はいずれも弱かった。

以上から申請者は、本薬が複数の作用機序を併せ持ち、これらの作用が複合的に機能することで抗てんかん作用を発現する可能性が示唆されたことを説明した。

（2）副次的薬理試験

神経保護作用、アロディニア抑制作用、遺伝性肥満動物における作用及び各種受容体、チャネル、取り込み部位に対する結合及び酵素阻害作用の一部は参考資料として提出されている。

1）神経保護作用（参考資料 4.2.1.1-20）

本薬（30 mg/kg、i.p.）は出生後低酸素負荷ラットにおけるカイニン酸への過感受性形成を抑制し、その結果カイニン酸誘発神経細胞死を抑制した。

2）アロディニア抑制作用（参考資料 4.2.1.2-3）

本薬（30 mg/kg、p.o.）はラット脊髄神経結紮モデル（Kim SH & Chung JM, *Pain*, 50: 355-363, 1992）において、アロディニアを抑制した。

3）遺伝性肥満動物における作用（参考資料 4.2.1.2-4）

本薬（15 及び 60 mg/kg/日、p.o.）の 28 日間反復投与は遺伝性肥満ラット（Zucker ラット）において体重増加抑制、摂餌量低下及び体脂肪増加抑制作用を示した。

4）各種受容体、チャネル、取り込み部位に対する結合及び酵素阻害作用（4.2.1.2-1,2、参考資料 4.2.1.2-5,6）

カテコールアミン、グルタミン酸、GABA 等の各種神経伝達物質受容体及びトランスポーター、又はイオンチャネルに対する結合及びホスホジエステラーゼ等各種細胞内酵素活性に対する作用を検討したところ、本薬 100 $\mu\text{mol/L}$ において受容体では AMPA、ヒスタミン H₂、IP₃ 及び

セロトニン 5-HT₁、取り込み部位ではアデノシン、ドパミン（ヒト型組換え体）及びGABA、酵素ではホスホジエステラーゼ、（ヒト）及びタンパク質リン酸化酵素（PKC-β1、ヒト型組換え体）において作用が認められた。上記の受容体及び取り込み部位に対して認められた結合阻害は最大で 32 %、酵素阻害作用は最大で 37 %であった。本薬 100 μmol/Lにおいても明らかな阻害作用が認められなかったことから、本薬の各種受容体、チャネル、取り込み部位に対する結合阻害作用及び酵素阻害作用は弱いものと考えられている。

（3）安全性薬理試験

1）安全性薬理コアバッテリー試験（GLP 試験）(4.2.1.3-1～3)

安全性薬理試験ガイドライン（平成 13 年 6 月 21 日 医薬審発第 902 号）に準拠して実施された。

中枢神経系に対する作用として、ラットにおいて本薬（100 mg/kg 以上、p.o.）により歩行失調及び正向反射の低下等、鎮静作用に基づくと考えられる症状が主に認められた。これらの諸症状は投与後 1～2 時間をピークとし、その後は回復又は回復傾向を示した。1000 mg/kg（p.o.）の投与においても 6 時間まで中枢神経抑制作用の持続が認められたが、投与 24 時間後には回復した。また、本薬（100 mg/kg、p.o.）はイヌにおいて体温に影響を及ぼさなかった。

心血管系に対する作用として、イヌに本薬（10、30 又は 100 mg/kg、p.o.）を投与すると、投与 30 分後をピークとする心拍数の増加が認められ、100 mg/kg 群では投与 2 時間後に有意な心拍数の増加が認められたが、投与 6 時間後には回復した。なお、心拍数に対する影響には大きな個体差が認められ、10 mg/kg 投与時においても明らかな心拍数の増加（投与前値と比較して 100 拍/分以上の増加）を示した個体（4 匹中 1 匹）が認められた。また、心電図において本薬の投与による心拍数増加に伴う変化として考えられる QT 間隔の短縮が認められた。さらに、本薬は 300 μmol/L まで hERG-1 外向き電流を阻害しなかった。なお、心筋組織を用いた電気生理学的試験においても 100 μmol/L で活動電位及び膜電流に対する作用を示さなかった（参考資料 4.2.1.3-12）。

呼吸系に対する作用として、本薬（10 mg/kg 以上、p.o.）の投与により、一過性の呼吸数増加（投与後 1.5 時間には回復）、酸素分圧の増加傾向、血液 pH の低下傾向、血液中 HCO₃⁻ 濃度の低下が認められたが、二酸化炭素分圧及び動脈血酸素飽和度に影響は認められなかった。

2）一般薬理試験（非 GLP 試験）(4.2.1.3-4～7、参考資料 4.2.1.3-10～16)

本試験の資料は一部参考資料として提出された。

ラットにおいて、安全性薬理コアバッテリー試験と同様に、本薬（100 mg/kg 以上、p.o.）により伏臥等、鎮静作用に基づくと考えられる症状を認めた。また、マウス及びラットにおいて、それぞれ本薬 3 及び 300 mg/kg 以上の経口投与により麻酔/睡眠増強作用が発現した。

正常体温について、ラットにおいて本薬（p.o.）30 mg/kg 投与 1 時間後と 1000 mg/kg 投与 2～4 時間後において、体温は低下又は低下傾向を示したが、100 及び 300 mg/kg 投与では体温低下は認められなかった。

循環器系に対する作用は評価手法により異なる反応が認められた。ラットにおいて、カテーテル法による検討では本薬(1000 mg/kg、p.o.)の投与により軽度の血圧低下と心拍数減少作用が認められた。一方、テレメトリー法による検討では、本薬(30 mg/kg以上、p.o.)の投与により軽度な血圧上昇作用を示し、300 mg/kgの投与により心拍数増加が認められた。

消化器系に対して、本薬(300 mg/kg以上、p.o.)によりラットの胃粘膜下出血を発現したが、300 mg/kgでの胃粘膜下出血は、陽性対照薬アスピリン 200 mg/kgと比較して同程度以下の作用であった。また、本薬(1000 mg/kg、p.o.)はマウスにおいて腸管輸送能を抑制し、ラットにおいて胃液pHを軽度上昇させ、血中ガストリン濃度を上昇させた。

水及び電解質代謝に対して、本薬(p.o.)により、ラットでは10 mg/kgから尿pHの上昇と血清Cl⁻の増加、100 mg/kgから尿排泄量増加、尿中Na⁺及びK⁺排泄の増加が認められた。また、血液系に対して本薬(100 mg/kg以上、p.o.)によりラットの血液pHの低下が認められた。腎機能に対しては、本薬(3.1 mg/kg以上、静脈内持続投与)により腎血流量が減少し、HCO₃⁻排泄量が増加した。

さらに、本薬は点眼では作用が認められなかったが、10 mg/kg以上の静脈内投与時にはウサギの眼圧低下が認められた。その他、本薬は1000 µmol/Lで骨吸収抑制作用を示した。

なお、体性神経系、自律神経系及び平滑筋系に対して本薬の影響は認められなかった。

以上から申請者は、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対して生命維持に影響を及ぼすような作用は認められなかったが、マウスでは麻酔/睡眠増強作用、ラットでは尿pH上昇及び血清Cl⁻増加が、臨床用量(600 mg/日)投与時より低い血漿中濃度を示す用量で発現したことから、臨床において、麻酔薬との併用時睡眠時間を延長する可能性及び尿pHの上昇によりリン酸カルシウムが析出し結石が発生する可能性が考えられること、一般薬理試験で認められた循環器系に対する作用で、評価手法における作用の相違については、カテーテル法による検討が血圧測定用カテーテル植込みの翌日に実施され、動物の回復が十分ではなかったことに起因すると推察されることを説明した。

(4) 薬力学的薬物相互作用試験

1) 既存抗てんかん薬との併用効果(4.2.1.4-1~4)

マウスMES試験において、本薬と既存抗てんかん薬(フェニトインナトリウム、カルバマゼピン、フェノバルビタールナトリウム、バルプロ酸(divalproex Na)、アセタゾラミド、ゾニサミド及びクロバザム)との併用により、相乗的又は相加的な抗けいれん作用が認められた。

2) アセタゾラミドとの交差耐性(参考資料4.2.1.1-15)

マウスMES試験において、アセタゾラミドによる耐性が形成されたマウスにおいて、本薬の抗けいれん作用のED₅₀は変化しなかったことから、本薬のMES抑制作用に対する炭酸脱水酵素阻害作用の寄与が小さいことが示唆された。

< 審査の概略 >

(1) 本薬の作用機序について

機構は、本薬の抗けいれん作用には、複数の機序(VDSC抑制、 L型VDCC抑制、 AMPA/カイニン酸型グルタミン酸受容体機能抑制、 GABA存在下におけるGABA_A受容体機能増強及び 炭酸脱水酵素阻害作用)が関与していると考えられているが、それぞれの作用機序を示す用量と抗けいれん作用を示す用量とを比較し、臨床効果に最も寄与している機序が何かについて考察するよう申請者に求めた。

申請者は、汎用される抗けいれん作用評価系の1つであるラットMES試験において、本薬 2.5 ~ 40 mg/kg (p.o.) 投与による抗けいれん作用、血漿中薬物濃度、脳内薬物濃度及び各作用機序が発現する用量(濃度) の関係について検討したところ、本薬(2.5 又は 5 mg/kg) を経口投与したときに抗MES作用は認められないか又は非常に弱いものであるが、これらの投与量における本薬の脳内濃度は 2.7 ~ 5.0 $\mu\text{mol/L}$ と推定され、炭酸脱水酵素阻害作用(及び 型: K_i 値 < 0.2 $\mu\text{mol/L}$) 及びAMPA/カイニン酸型グルタミン酸受容体機能抑制作用(IC_{50} < 2 $\mu\text{mol/L}$) が十分発現する範囲であると考えられることから、これらの機序が主である可能性は低いと考えられること、一方、ラットMES試験におけるED₅₀(11.6 mg/kg) に近い 10 mg/kg では、本薬の脳内濃度が 10 $\mu\text{mol/L}$ 程度と推定され、この濃度では本薬のVDSC抑制、L型VDCC抑制及びGABA存在下におけるGABA_A受容体機能増強作用が発現していると考えられることを説明した。その上で申請者は、本薬は薬物動態学的薬物相互作用を受けにくく、作用機序の異なる複数の既存の抗てんかん薬と併用効果を示したことから、本薬単独で抗MES作用を示す場合にも、各作用機序が複合的に作動し得るものと考えられ、炭酸脱水酵素阻害作用及びAMPA/カイニン酸型グルタミン酸受容体機能抑制作用についても、他の作用機序が発現する用量では相互に抗けいれん作用を増強することで本薬の抗MES作用の発現に寄与している可能性があり、各々の作用機序が本薬の抗けいれん作用にどの程度寄与しているかについては明確ではないが、けいれん発作型や病態によりその程度は異なっているものと推察され、本薬の複数の作用機序間における相加/相乗的な効果が最大作用発現には重要であると考えられることを説明した。

機構は、本薬の主な作用機序については現時点で明確にはなっていないが、提示されている複数の作用機序が本薬の抗てんかん作用に寄与していると考えることについて特に否定するものではなく、現時点で示されている考察は妥当なものであると判断した。

(2) 安全性について

1) 麻酔薬との併用により麻酔時間の延長が認められる可能性について

機構は、一般薬理試験を踏まえ、本薬と麻酔薬との併用により麻酔作用が増強される可能性について、臨床試験成績を踏まえて説明し、注意喚起の必要性について申請者の見解を求めた。

申請者は、国内臨床試験(270 例) において麻酔薬の使用が確認された症例は、国内第 相 比較試験(9809 試験) の症例 17-2 (注射用チオペンタールナトリウム、処方理由: 発作改善) 及び 27-2 (注射用チアミラールナトリウム、処方理由: クラスタ発作に対する処置) の 2 例であり、27-2 は本剤投与開始前の観察期に 1 回のみ使用され、17-2 は本剤投与開始 3 日前及び

4日後の2回の使用であったが、併用時の傾眠は認められておらず、また、9809試験で本剤と中枢抑制薬であるバルピツール酸誘導体とが併用された症例(プラセボ群8例、本剤群10例、計18例)における傾眠の発現について検討したところ、プラセボ群においてプラセボ投与中に発作頻発に対しフェノバルビタール注*が1回投与された1例(症例3-4、併用時の傾眠発現なし)及び本剤群において本剤の中止後漸減中にてんかん発作に対しフェノバルビタール注*が1回投与された1例(症例27-1、併用時の傾眠発現なし)を除き、残りの16例ではすべて選択基準において規定された経口抗てんかん薬(フェノバルビタール又はプリミドン)が併用されていたが、傾眠の発現率について明らかな差は認められなかったことを説明した。一方で申請者は、国内臨床試験で最も高率に発現した有害事象は「傾眠」[32.2%(87/270例)、因果関係の否定できない有害事象は25.2%(68/270例)]であり、臨床的には中枢抑制作用が認められていること、非臨床試験における麻酔/睡眠増強作用はラットで300 mg/kg (p.o.) C_{max} : 75.9 µg/mL (4.2.1.3-9))以上で発現し(4.2.1.3-7)臨床における最高1日量である600 mg/日投与時の血漿中濃度[10.85 µg/mL (5.3.5.2-1)]の約7倍の血漿中濃度となる用量以上で発現していたが、マウスでは3 mg/kg (p.o.)で発現し(4.2.1.3-4)マウスに10 mg/kg (p.o.)投与時の C_{max} が5.21 µg/mL (4.2.1.3-8)であることを踏まえると、臨床用量においても麻酔/睡眠増強作用が発現する可能性があるため、本剤と麻酔薬を含む中枢抑制薬(バルピツール酸誘導体等)との併用時に睡眠時間が延長する可能性は否定できず、当該事項について添付文書で注意喚起することが適切と考える旨を説明した。

機構は、以上について了承した。

2) 心血管系に及ぼす影響について

機構は、安全性薬理試験において本薬の経口投与により100拍/分以上の心拍数増加が認められている個体(4匹中1匹)が存在したことから、ヒトにおける安全性について考察するよう申請者に求めた。

申請者は、イヌに本薬を経口投与したとき、投与30分後をピークとする心拍数の増加が認められたが、個体差が認められており、個体番号CPWAGEでは、10、30及び100 mg/kg経口投与後30分において、それぞれ投与前30分値に対して100.6、103.6及び128.2拍/分の大きな心拍数の増加が認められたが、他の個体については100 mg/kg経口投与時に個体番号CPWAJBで43.0拍/分、CPWAJEで67.1拍/分の心拍数の増加が認められたものの、30 mg/kg以下では最大でも約20拍/分程度の増加であった(溶媒投与群では最大で60拍/分程度の心拍数の変動(増加)が認められている)こと、イヌに本薬10、30及び100 mg/kgを経口投与したとき、投与1.5時間後の本薬の血漿中濃度はそれぞれ9.4、26及び66 µg/mLであり(参考資料4.2.1.3-10)臨床における血漿中濃度(600 mg/日投与時の血漿中濃度の平均値: 10.85 µg/mL)と比較すると、10 mg/kg投与時とほぼ同様、100 mg/kg投与時の約1/6倍であり、本薬の臨床使用時に心拍数増加が認められる可能性は低いと考えていることを説明した。

機構は、臨床用量における血漿中濃度とほぼ同等の血漿中濃度が認められる用量(10 mg/kg)において、4匹中1匹の動物で100拍/分以上の心拍数の増加が認められていることから、臨床

においても心拍数の増加等に関連した有害事象が認められる可能性があり、国内外臨床試験成績等を踏まえてさらに検討する必要があると考える(「4. 臨床に関する資料()有効性及び安全性試験成績の概要」の項参照)。

()薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

主としてラット及びイヌにおける吸収、分布、代謝、排泄、胎児移行性及び乳汁移行性に関する試験、薬物相互作用に関する試験成績などが提出された。

トピラマート(本薬)のラット血漿中未変化体濃度は、ガスクロマトグラフ/マススペクトロメトリー法(GC/MS)(定量下限: 0.5 µg/mL)、水素炎イオン化検出ガスクロマトグラフ法(GC-FID)(定量下限: 1.0 µg/mL)又は液体クロマトグラフ/マススペクトロメトリー法(LC/MS)(定量下限: 0.01 µg/mL)で、イヌ血漿中未変化体濃度は、GC-FID(定量下限: 0.2~0.5 µg/mL)によりバリデートされた方法で測定された。¹⁴C標識化合物を用いた試験は、液体シンチレーションカウンタ(検出限界: 未設定又はブランク試料の測定値の1又は2倍)により測定された。代謝物は高速液体クロマトグラフ法及び薄層クロマトグラフ法により分画した後に測定され、組織分布はオートラジオグラフ法及び摘出法により測定された。

なお、非臨床薬物動態試験において本薬を経口投与する際には、水、0.5%カルボキシメチルセルロース(CMC)液、5%ブドウ糖液若しくは生理食塩液の溶液、0.3若しくは0.5%CMC液の懸濁液、ゼラチンカプセル又は混餌という形態で投与され、いずれの投与形態においても速やかかつほぼ完全に吸収された。静脈内投与では5%ブドウ糖液又は生理食塩液が用いられているため、投与形態及び溶媒による体内動態への影響はないと考えられている。

薬物動態パラメータは、特に記載のない限り平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されている。

(1) 吸収

雄性ラットに本薬 10~200 mg/kgを単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度は投与 0.6~1.0 時間後に最高血漿中濃度(C_{max})(8.4~120 µg/mL)に達し、消失半減期($t_{1/2}$)1.6~3.3 時間で1相性に消失した。 C_{max} 及び血漿中濃度-時間曲線下面積($AUC_{0-\infty}$)は10~200 mg/kgの範囲で非線形は認められず、血漿中濃度は投与量に概ね比例して増大すると考えられている(4.2.2.2-1)。

雄性ラットに本薬 1~200 mg/kgを単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度は投与 0.6~1.8 時間後に C_{max} (0.6~227 µg/mL)に達し、 $t_{1/2\alpha}$ 2.1~2.9 時間、 $t_{1/2\beta}$ 14.4 ± 5.0 時間で1相性又は2相性(200 mg/kg投与群のみ)に消失した。 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は1~200 mg/kgの範囲で非線形は認められず、血漿中濃度は投与量に概ね比例して増大すると考えられている(4.2.2.2-2)。

雄性ラットに¹⁴C標識体(本薬)10~200 mg/kgを単回経口投与したとき、血漿中放射能濃度は投与 0.5~0.9 時間後に C_{max} (9.4~185 µg eq./mL)に達し、 $t_{1/2\alpha}$ 1.7~2.9 時間、 $t_{1/2\beta}$ 6.1~30.1 時間で2相性に消失した。また、血液中放射能濃度は投与 0.6~0.9 時間後に C_{max} (18.4~183 µg eq./mL)に達し、 $t_{1/2\alpha}$ 2.9~3.9 時間、 $t_{1/2\beta}$ 47.4~61.6 時間で2相性に消失した。血液/血漿中濃度

比は血液中濃度の上昇に伴い低下し、200 mg/kgでは C_{max} 付近において血球への移行が飽和していると考えられている(4.2.2.2-3)。

雄性イヌに本薬 10~200 mg/kgを単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度は投与 0.5~4.0 時間後に C_{max} (7.5~147 $\mu\text{g/mL}$)に達し、200 mg/kgでは t_{max} が4時間と吸収の遅延が認められた。 $t_{1/2}$ は2.7~3.1時間で1相性に消失した。 C_{max} /投与量(0.74~0.96 $\mu\text{g/mL}/(\text{mg/kg})$)に有意差は認められなかったが、 $AUC_{0-\infty}$ /投与量において、10 mg/kg投与時(4.09 \pm 0.63 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}/(\text{mg/kg})$)は200 mg/kg投与時(8.08 \pm 1.46 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}/(\text{mg/kg})$)と比較して有意に低値を示し、 $AUC_{0-\infty}$ は投与量の増加率以上の増加が認められた(4.2.2.2-5)。

雄性イヌに ^{14}C 標識体(本薬)40 mg/kgを単回経口投与したとき、血漿中放射能濃度は投与 1.0 \pm 0.7 時間後に C_{max} (56.5 \pm 5.5 $\mu\text{g eq.}/\text{mL}$)に達し、 $t_{1/2\alpha}$ 3.0 \pm 0.5 時間、 $t_{1/2\beta}$ 25.1 \pm 8.2 時間で2相性に消失した(4.2.2.2-3)。

雄性ラットに本薬 10 mg/kgを単回静脈内投与したとき、 $t_{1/2}$ は1.5 \pm 0.2 時間であった。血漿中未変化体の $AUC_{0-\infty}$ は23.8 \pm 3.4 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であり、本薬 10 mg/kgを単回経口投与したときの $AUC_{0-\infty}$ (27.0 \pm 5.6 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)(4.2.2.2-1)より算出した生物学的利用率(BA)は113.2%であった(4.2.2.2-4)。

雄性イヌに本薬 10 mg/kgを単回静脈内投与したとき、 $t_{1/2}$ は3.1 \pm 0.9 時間であった。血漿中未変化体の $AUC_{0-\infty}$ は57.8 \pm 19.1 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であり、本薬 10 mg/kgを単回経口投与したときの $AUC_{0-\infty}$ (40.9 \pm 6.3 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)(4.2.2.2-5)より算出したBAは70.7%であった(4.2.2.2-5)。

雄性ラットに ^{14}C 標識体(本薬)40 mg/kg/日を21日間反復経口投与したとき、血漿中放射能濃度は投与 0.8 \pm 0.3 時間後に C_{max} (35.5 \pm 3.7 $\mu\text{g eq.}/\text{mL}$)に達し、 $t_{1/2\alpha}$ 2.4 \pm 0.1 時間、 $t_{1/2\beta}$ 64.0 \pm 35.3 時間で2相性に消失した。 AUC_{0-24} は149 \pm 12 $\mu\text{g eq.}\cdot\text{h/mL}$ であった。同週齢の雄性ラットに ^{14}C 標識体(本薬)40 mg/kgを単回経口投与したときの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ と大きな差は認められなかったことから、反復経口投与による体内動態の変化はないと考えられている(4.2.2.2-3)。

雌雄イヌに本薬 10~150 mg/kg/日を15日間反復経口投与したとき、血漿中未変化体濃度は投与 1.1~2.4 時間後に C_{max} (10.3~145.2 $\mu\text{g/mL}$)に達し、 $t_{1/2}$ は2.0~3.8時間で1相性に消失した。 AUC_{0-24} は54.4~858.1 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であり、単回投与時(t_{max} 1.4~3.9 時間、 C_{max} 9.2~137.7 $\mu\text{g/mL}$ 、 $t_{1/2}$ 2.6~3.7 時間、 $AUC_{0-\infty}$ 50.7~1131.0 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)と比較して、反復経口投与による体内動態の変化はないと考えられている。また、薬物動態パラメータに性差は認められなかった(4.2.2.2-6)。

消化管を結紮した雄性ラットに ^{14}C 標識体(本薬)10 mg/kgを消化管ループ内投与し、投与1時間後の消化管内残放射能を検討したとき、胃での吸収率は4.2%とほとんど吸収されなかったが、十二指腸及び小腸の上部、中部、下部では90.3~99.1%と高い吸収率を示した(4.2.2.2-7)。

なお、本薬投与後の消失が1又は2相性を示し、試験間及び投与量間で異なる結果が得られた理由は、投与形態(放射標識の有無)や血漿中濃度の測定法(感度)に基づく定量可能な時間範囲の相違であると考えられている。

(2) 分布

雄性ラットに ^{14}C 標識体(本薬)40 mg/kgを単回経口投与し、全身への分布をオートラジオグ

ラフ法にて測定したとき、投与 15 分～1 時間後では消化管内容物、肝臓及び膀胱内尿に高い放射能が検出された。白色脂肪、脳、精巣及び眼球中放射能濃度は血液中濃度より低く、他の組織では血液中濃度と同程度であった。投与 24 時間後では腸内容物及び前立腺に高い放射能が検出された。鼻腔粘膜、皮膚、胃粘膜、肺、腎臓、下顎腺、骨髄、肝臓、包皮腺及び副腎に血液中と同程度の低濃度の放射能が認められ、心臓、眼球及び精嚢にはほとんど放射能は検出されなかった(4.2.2.2-3)。

雄性ラットに¹⁴C標識体(本薬)40 mg/kgを単回経口投与し、組織内放射能濃度を摘出法にて測定したとき、投与 30 分後に大部分の組織で最高濃度を示し、胃及び膀胱で高い放射能濃度が検出された(血漿中濃度の 3.7 及び 1.7 倍)が、大脳及び小脳内濃度は血漿中濃度の約 1/2 であった。投与 24 時間後では大腸及び血液(それぞれ血漿中濃度の 42 倍及び 8.8 倍)で高い放射能が検出された。投与 72 時間後ではいずれの組織の濃度も最高濃度の 1.4 %以下に減少した(4.2.2.2-3)。

雄性ラットに¹⁴C標識体(本薬)40 mg/kgを 21 日間反復経口投与したとき、大部分の組織において投与回数に伴う組織内濃度の上昇が認められたが、白色脂肪を除いて 21 日目までに定常状態に達した。投与 24 時間後の組織内放射能濃度は、投与 21 日目では初回投与時と比較して白色脂肪で 4.4 倍を示したが、その他の組織では 3 倍以下であった。投与 21 日目では単回投与時と比較して、24 時間以降の消失がやや緩徐であったが、投与 72 時間後にはいずれの組織濃度も最高濃度の 5.5 %以下であった(4.2.2.2-3)。

雄性ラットに¹⁴C標識体(本薬)10 mg/kgを単回経口投与し、放射能の脳内への移行について検討したとき、投与 30 分後と 1 時間後の放射能濃度はほぼ同程度であり、4 時間後には放射能濃度は減少した。脳の広範な部位への分布が認められたが、dorsal 3rd ventricle (D3V)、側脳室(LV)、外側中隔核(LS)及び脳梁(CC)で高い分布が認められた(4.2.2.3-1)。

*in vitro*において¹⁴C標識体(本薬)1 及び 100 µg/mL添加後の血漿タンパク結合率を測定したとき、雄性ラット血漿では 12.5~15.2 %、雄性イヌ血漿では 6.5 ~ 11.0 %であった(4.2.2.2-3)。

雄性ラットに¹⁴C標識体(本薬)40 及び 200 mg/kg並びに雄性イヌに 40 mg/kgを単回経口投与したとき、血漿タンパク結合率は、投与 30 分後で 9.8 ~ 19.1 %、投与 24 時間後で 62.5 ~ 67.7 %であり、時間経過に伴い増加した。また、得られた血漿をエタノール抽出したところ、ラット及びイヌで 99.4 及び 97.5 %の放射能が検出されたことから、本薬の血漿タンパクへの結合は可逆的であると推察されている(4.2.2.2-3)。

*in vitro*においてマウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルに¹⁴C標識体(本薬)を低濃度(1.41 ~ 6.54 µg/mL)及び高濃度(31.2 ~ 342 µg/mL)添加し、血球への移行について検討したとき、低濃度添加後では 76.8 ~ 97.9 %であったが、高濃度添加後では 30.9 ~ 52.0 %と移行率が低下した。ラット及びイヌ血液を用いた結合解析の結果、血球には高親和性で低容量の結合部位と低親和性で高容量の 2 つの結合部位が存在し、31.8 ~ 64.3 µmol/L以上の血液中濃度で高親和性の結合部位が飽和し、血球への移行が飽和すると推察されている(4.2.2.3-2)。

雄性ラットに¹⁴C標識体(本薬)40 mg/kg/日を最長 21 日間反復経口投与及び雄性イヌに 40 mg/kgを単回経口投与したとき、血液/血漿中濃度比は投与 4 時間後までラット 1.2 ~ 1.6、イヌ

1.0～1.1 と一定であったが、投与 24 時間後ではラット 6.7～8.3、イヌ 4.4 ± 0.8 に増加し、血球への移行率が上昇した。また、ラットでは投与回数による血球移行の変化は認められなかった(4.2.2.2-3)。

妊娠 19 日目のラットに¹⁴C標識体(本薬) 40 mg/kgを単回経口投与したとき、胎児の各組織に母体血漿中濃度とほぼ同程度の放射能が認められ、胎児への放射能分布率は投与量の 0.61 % 以下であった。胎児組織内濃度は母体血漿中濃度と同様に消失することから、本薬が胎児組織に残存する傾向はないものと考えられている(4.2.2.2-3)。

授乳期ラットに¹⁴C標識体(本薬) 40 mg/kgを単回経口投与したとき、乳汁中濃度は血漿中濃度の 0.07～0.73 倍であり、乳汁中の $t_{1/2}$ は 6.3 ± 0.9 時間と速やかであったことから本薬は長期にわたり乳汁中に残留することはないと考えられている(4.2.2.2-3)。

(3) 代謝

雌雄ラットに¹⁴C標識体(本薬) 90 mg/kgを単回経口投与したとき、投与 7 時間後までの血漿中未変化体は全体の 69.7～106.0 % であり、大部分が未変化体として検出され代謝物として M1 (水酸化体)、M2 (水酸化体) 及び M4 (加水分解体) が 5 % 未満の割合で認められた。投与 7 時間後までの血漿中代謝物の組成比に性差は認められなかった(4.2.2.4-1、4.2.2.5-1)。

雌雄イヌに¹⁴C標識体(本薬) 40 mg/kgを単回経口投与したとき、血漿中未変化体の割合(雌雄併合)は投与 30 分～4 時間後までは 80 % 以上であったが、その後は経時的に減少し、24 時間後では 34 % であった。代謝物として M1、M2 及び M4 が 5 % 未満の割合で認められた(4.2.2.4-1、4.2.2.4-2)。

雌雄ラットに¹⁴C標識体(本薬) 90 mg/kgを単回経口投与したとき、投与 24 時間後までの放射能の累積尿中排泄率は、雄性及び雌性でそれぞれ 63.2 及び 78.7 %、未変化体の尿中排泄率はそれぞれ 30.0 及び 67.3 % であった。雄性では尿中代謝物として M1 (5.7 %)、M4 (7.3 %) が排泄され、M2、M5 (加水分解体) 及び M6 (脱スルファモイル体) が 3.2 % 未満の割合で認められた。雌性では M1、M2、M4 及び M5 が 4.0 % 未満の割合で認められた。また、投与 24 時間後までの放射能の累積糞中排泄率は雄性及び雌性でそれぞれ 16.7 及び 2.9 %、未変化体の糞中排泄率はそれぞれ 0.8 及び 0.9 % であり、雌雄ともに糞中代謝物として M1、M2、M3、M4 及び M5 が 3.0 % 未満の割合で認められた(4.2.2.4-1、4.2.2.5-1)。

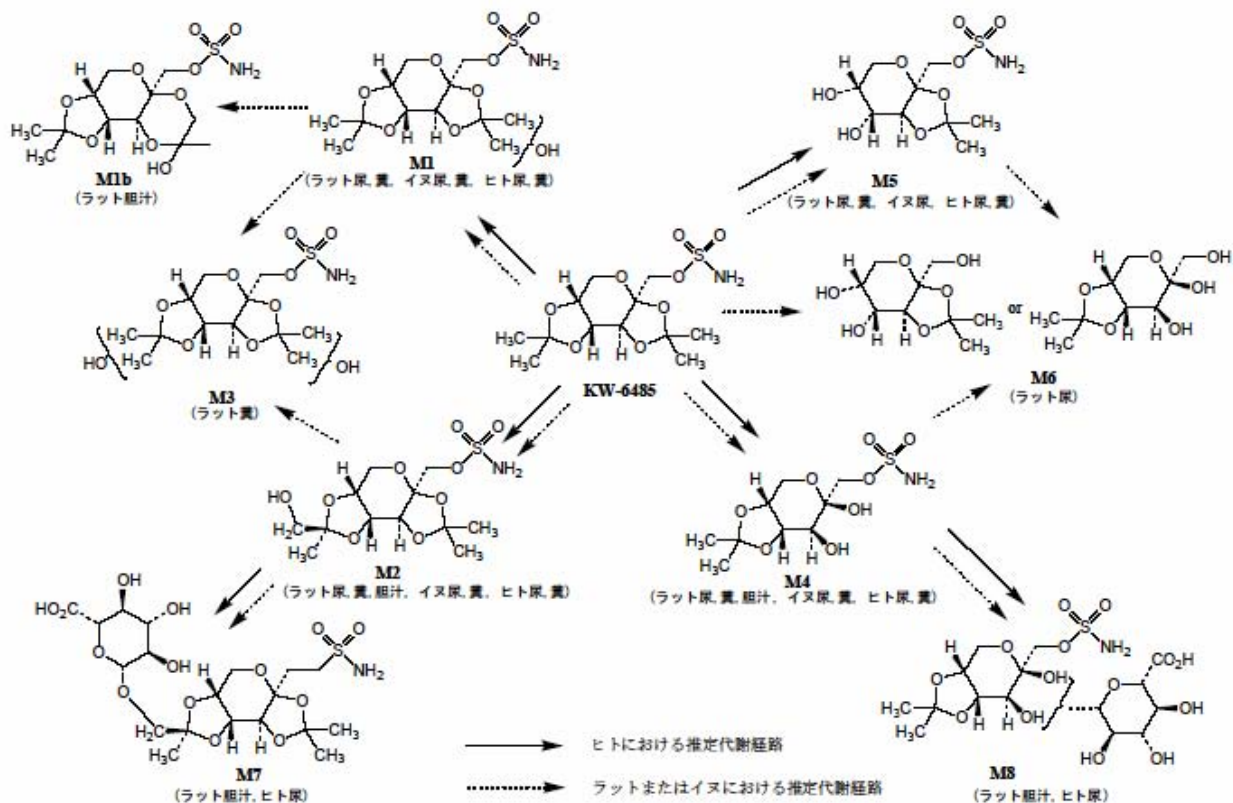
雌雄イヌに¹⁴C標識体(本薬) 40 mg/kgを単回経口投与したとき、投与 24 時間後までの放射能の累積尿中排泄率(雌雄併合)は 82.7 %、未変化体の尿中排泄率は 23.2 % であった。尿中代謝物として M1 (11.8 %)、M2 (10.3 %)、M4 (16.5 %) 及び M5 (4.2 % 未満) が認められた。また、投与 24 時間後までの放射能の累積糞中排泄率は 4.6 %、未変化体の糞中排泄率は 1.2 % であり、糞中代謝物として M1、M2、及び M4 が 0.9 % 未満で認められた(4.2.2.4-1)。

胆管カニュレーションを施した雄性ラットに¹⁴C標識体(本薬) 10 及び 200 mg/kgを単回経口投与したとき、投与 48 時間後までの放射能の累積尿中排泄率はそれぞれ 70.5 及び 86.1 %、未変化体の尿中排泄率はそれぞれ 21.0 及び 30.0 % であった。主な尿中代謝物として M4 が 19.0 及び 39.9 % 排泄され、M7 及び M8 (M2 及び M4 のグルクロン酸抱合体) が 9.2 % 以下の割合で認

められ、90 mg/kg単回経口投与時（4.2.2.4-1、4.2.2.5-1）と異なる結果となったが、90 mg/kg投与時では、M7 及びM8 は分解によりM2 及びM4 として算出されている可能性が考えられている。主な胆汁中代謝物として 10 mg/kg投与時でM7 及びM8 がそれぞれ 14.2 及び 17.0 %、200 mg/kg投与時でそれぞれ 1.6 及び 10.6 %が認められ、用量の増加に伴い減少した。投与 48 時間後までの放射能（未変化体、M7 及びM8 の合計）の累積胆汁中排泄率は 10 及び 200 mg/kgでそれぞれ 31.7 及び 13.4 %、未変化体の胆汁中排泄率は 0.5 及び 1.2 %であった。尿中及び胆汁中のM2 + M7 の排泄率は用量の増加に伴い減少し、M4 + M8 の排泄率は増加したことから、用量の増加に伴い未変化体からM2（水酸化体）生成の代謝経路からM4（加水分解体）生成の代謝経路へ変化していると考えられている。また、10 mg/kg投与時では、尿中及び胆汁中のM7 + M8 の排泄率の合計は 41.8 %、アグリコンであるM2 + M4 の合計は 25.0 %に対し、200 mg/kg投与時では、M7 + M8 の合計は 19.8 %、M2 + M4 は 44.0 %であったことから、グルクロン酸抱合に飽和が生じていると考えられている（4.2.2.4-3）。

図 本薬の推定代謝経路

雌雄ラットに本薬 30 ~ 750 mg/kg/日を 1 週間反復経口投与したとき、雌雄ともに最終投与 24 時間後に CYP2B1/2、CYP2E1 及び CYP3A1/2 の誘導が認められ、雄性ではさらに CYP1A1/2、



CYP2A1 の誘導が認められたが、これらの誘導効果の程度は陽性対照群（フェノバルビタール 80 mg/kg/日）と比較して軽微であった（4.2.2.4-4）。

雌雄ラットに本薬 750 mg/kg/日を 2 週間反復経口投与したとき、雄性では溶媒対照群と比較して、チトクロム P450、7-エトキシマリノ *O*-脱エチル化酵素活性及びモルヒネグルクロン酸転移酵素活性が有意に増加し、雌性ではさらに肝重量、肝ミクロソームタンパク及びベンゾ

ピレン水酸化酵素活性が有意に増加した。また、雄性では体重が有意に減少した(4.2.2.4-5)。

ラット CYP (2C11、2C12、3A1 及び 3A2) 発現系マイクロソームを用いてラットにおける代謝物生成能の性差の要因について検討した結果、本薬 25 µmol/L、反応時間 2 時間での代謝物の生成率はそれぞれ 12.6、2.5、5.7 及び 24.7 % であり、CYP2C11 及び CYP3A2 において高値を示した(4.2.2.4-6)。

その他、ラットを用いた胆汁中及び乳汁中代謝物の同定試験(参考資料: 4.2.2.4-7)、肝臓及びその他の組織(肺、腎臓及び小腸)における *in vitro* 代謝試験(参考資料: 4.2.2.4-9)、*in vitro* 代謝阻害試験(参考資料: 4.2.2.4-10)、反復投与後の肝代謝酵素に対する影響を検討した試験(参考資料: 4.2.2.4-10、参考資料: 4.2.2.4-11)が提出されている。

(4) 排泄

雄性ラットに 10~200 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 168 時間後までの放射能の累積尿中及び糞中排泄率はそれぞれ 62.9~84.8 及び 19.0~35.5 % であり、投与量の増加に伴い尿中排泄率は増加し、糞中排泄率は減少した。投与 24 時間後までに投与放射能の 85.7 % 以上が排泄された。また、¹⁴C 標識体(本薬) 40 mg/kg/日を 21 日間反復経口投与したとき、最終投与 168 時間後までの放射能の累積尿中及び糞中排泄率はそれぞれ 59.0 ± 2.2 及び 35.0 ± 3.9 % であり、反復経口投与による体内動態への影響はないと考えられている(4.2.2.2-3)。

雌雄ラットに¹⁴C 標識体(本薬) 90 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 96 時間後までの放射能の累積尿中排泄率は雄性及び雌性でそれぞれ 69.4 ± 10.6 及び 87.9 ± 6.2 %、累積糞中排泄率はそれぞれ 26.6 ± 3.7 及び 6.4 ± 2.8 % であった。性差がみられた原因は、雄性では雌性より代謝能が高いため、尿中へ主に排泄される未変化体の比率が低下し、糞中へ排泄される代謝物の比率が増加したことによると考えられている(4.2.2.5-1)。

雄性イヌに¹⁴C 標識体(本薬) 40 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 168 時間後までの放射能の累積尿中排泄率は 88.5 ± 3.3 %、糞中排泄率は 5.8 ± 1.5 % であった(4.2.2.2-3)。

胆管カニュレーションを施した雄性ラットに¹⁴C 標識体(本薬) 10~200 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 48 時間後までの放射能の累積胆汁中排泄率は 20.2~48.3 %、尿中排泄率は 47.0~73.7 % であり、用量の増加に伴い胆汁中排泄率が減少し、尿中排泄率が増加した(4.2.2.2-3)。

雄性ラットに¹⁴C 標識体(本薬) 40 mg/kg を単回経口投与し、投与 12 時間後までに排泄された胆汁を別の雄性ラットに十二指腸内投与したとき、投与 48 時間後までに胆汁中に 45.8 ± 3.9 %、尿中に 33.7 ± 9.9 % が排泄された。この結果から胆汁中に排泄された未変化体又は代謝物は約 80 % が再吸収され、腸肝循環していると考えられている(4.2.2.2-7)。

(5) 薬物動態学的相互作用

雌性ラットにプロベネシド 100 mg/kg を 1 日 3 回腹腔内投与し、本薬 60 mg/kg を単回経口投与したとき、プロベネシド併用時では本薬単独投与時に比べ、 C_{max} が約 61 %、 AUC_{0-24} が約 55 % 低下し、 CL/F は約 2.1 倍増加した。プロベネシド併用により本薬の吸収率、尿中代謝物組成及

び糸球体濾過量は変化せず、腎クリアランス (CL_r) が約 1.5 倍増加したことから、プロベネシドが本薬の腎における再吸収を阻害することにより CL/F が増加したと考えられている (4.2.2.6-1)。

雄性ラットに本薬 10 mg/kg 及びゾニサミド 40 mg/kg を単回経口投与したとき、ゾニサミド併用により本薬の薬物動態パラメータに有意な変化はみられなかった。一方、ゾニサミド 10 mg/kg 及び本薬 20 mg/kg を単回経口投与したとき、本薬併用によりゾニサミドの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ が約 1.3 倍増加し、 CL/F が約 75 % に減少した。また、血漿中非結合型ゾニサミドの C_{max} は約 1.2 倍増加したが、その他の薬物動態パラメータには有意な変化は認められなかった (4.2.2.6-2)。

雄性ラットにフェニトイン 100 mg/kg/日又はカルバマゼピン 25 mg/kg/日を 8 日間反復経口投与後、本薬 30 mg/kg を単回経口投与したとき、フェニトイン前投与により本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24} は溶媒対照群の約 26 及び 36 % に減少し、 CL/F は約 2.9 倍増加した。本薬のヒトにおける代謝には CYP3A4 が関与していることから、フェニトインによる酵素誘導が原因と考えられている。一方、カルバマゼピン前投与では本薬の C_{max} が溶媒対照群の約 69 % に減少したが、 AUC_{0-24} 及び CL/F には有意な差は認められなかった。なお、本薬の単回経口投与によるフェニトイン及びカルバマゼピン体内動態への影響は認められなかった (参考資料: 4.2.2.6-3)。

(6) その他の薬物動態試験

雌雄自然発症てんかんラット (SER) に本薬 20 mg/kg を単回腹腔内投与したとき、 $t_{1/2}$ は雄性で 3.2 時間、雌性で 3.9 時間、 CL/F は雄性で 0.21 L/h/kg、雌性で 0.09 L/h/kg であり、正常雌雄ラットに本薬 15 mg/kg を単回静脈内投与後の $t_{1/2}$ 及び CL (参考資料: 4.2.2.2-8、参考資料: 4.2.2.2-9) と差は認められず、正常ラットと代謝及び排泄能は変わらないと考えられている (4.2.2.7-1)。

< 審査の概略 >

(1) 本薬の脳移行性とヒトにおける安全性について

機構は、本薬は中枢において効果を発揮する薬剤であるが、脳への移行及び蓄積に起因した副作用が発現する可能性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、ラットに ^{14}C 標識体 (本薬) 40 mg/kg を 21 日間反復経口投与したときの大脳内放射能濃度は、21 日目の投与 24 時間後で $0.49 \pm 0.05 \mu\text{g eq./g}$ であり、血漿中濃度 ($0.56 \pm 0.06 \mu\text{g eq./mL}$) に比して低く推移し、かつ投与回数による蓄積が認められていないこと (4.2.2.2-3) 及びヒト脳脊髄液中と血漿中の非結合型濃度はほぼ同様であることが報告されており (Christensen J et al, *Ther Drug Monit*, 23: 529-535, 2001) 脳内濃度が血漿中濃度に比して顕著に高くなることに起因する安全性上の問題はないと考えていることを説明した。

機構は、血液脳関門に発現する P-糖タンパク質を介した相互作用を生じる可能性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、Caco-2 細胞を用いた膜透過性の検討から、本薬 20 ~ 2000 $\mu\text{mol/L}$ では頂端膜から

基底膜及び基底膜から頂端膜の見かけの透過係数はともに約 25×10^{-6} cm/s であり、輸送担体の関与はないと考えられたこと、P-糖タンパク質の阻害剤であるペラパミル (100 μ mol/L) 添加時に本薬 (20 μ mol/L) の輸送は阻害されなかったこと及び本薬はP-糖タンパク質の基質であるパクリタキセル*の輸送を 100 μ mol/L まで阻害しなかったことから、本薬はP-糖タンパク質の基質ではなく、また、P-糖タンパク質による担体輸送を阻害する可能性も低く、P-糖タンパク質を介した相互作用を生じる可能性は非常に低いと考えられたことを説明した。

機構は、ラットの大脳、小脳及び下垂体並びに血漿及び血液において、投与初期を除いて投与回数の増加に伴う組織内濃度の増加は認められなかったこと、国内 (9203) 及び海外 (YB) の臨床試験においても反復投与後の血漿中濃度はそれぞれ投与 5 及び 14 日後には定常状態に達すること、本薬は代謝の影響を受けにくく、血漿中濃度が顕著に増加する相互作用は認められていないことから、本薬の脳移行及び蓄積による副作用が臨床上大きな問題になる可能性は低いと考えられるが、中枢関連の有害事象の発現状況等については、臨床試験の成績を踏まえて判断する必要があると考える (「4. 臨床に関する資料 () 有効性及び安全性試験成績の概要」の項参照)。

() 毒性試験成績の概要

< 提出された資料の概略 >

(1) 単回投与毒性 (4.2.3.1-1~5)

単回投与毒性試験は、マウス、ラット、イヌを用いて実施された。

マウス経口投与では、1000、1500、2250、2750及び3375 mg/kgが投与された。死亡例が投与当日から投与後5日 (大部分は投与当日から投与後1日) にかけて認められ、概略の致死量は雌雄ともに2000 mg/kg よりも高い用量であった。全投与群で自発運動の低下等、3375 mg/kg以外で運動失調、1500 mg/kg以上で正向反射の消失及び2750 mg/kg以上で間代性けいれんが認められた。

マウス腹腔内投与では、500、610、750、1125及び1700 mg/kgが投与された。死亡例が投与後1日から5日 (大部分は投与後2日) にかけて認められ、概略の致死量は雄で610 mg/kg、雌で500 mg/kgであった。500 mg/kg以上で自発運動の低下等、610 mg/kg以上で正向反射の消失が認められた。これらの変化は投与後 1 時間以内に発現し、投与後2日以降には認められなかった。剖検を実施した11例のうち、610 mg/kgの雄1例に脳髄膜のうっ血、1125 mg/kgの雄2例及び1700 mg/kgの雄1例に腹部膨満が認められた。

ラット経口投与では、1500、2250、2750、3375及び4220mg/kgが投与された。死亡例が投与後1日から3日 (大部分は投与後1日から2日) にかけて認められ、概略の致死量は雌雄ともに2000 mg/kg よりも高い用量であった。1500 mg/kg以上で自発運動の低下等、2250 mg/kg以上で間代性けいれん等、2250及び3375 mg/kgで振戦が認められた。剖検を実施した3375 mg/kgの雌雄各2例のうち、雄2例及び雌1例に脳髄膜のうっ血が認められた。

ラット腹腔内投与では、750、1125、1400、1700及び2550 mg/kgが投与された。死亡は投与当日から投与後2日 (大部分は投与後数時間以内と投与後1日) にかけて発現し、概略の致死量は

雄で1700 mg/kg、雌で1125 mg/kgであった。750 mg/kg 以上で自発運動の低下等、1125 mg/kg 以上で間代性けいれん等が認められた。剖検を実施した2550 mg/kgの雄2例及び1700 mg/kgの雌3例において、脳髄膜のうっ血が全例で認められた。

マウス、ラットでの経口投与において、死亡例は2000 mg/kgよりも高い用量で認められ、投与経路に関わらず、死亡例ではけいれん、又は剖検では脳髄膜にうっ血が認められていることから、死因は大量投与による呼吸抑制等の中枢に対する抑制的効果又はけいれんに伴った呼吸困難によるものと推察されている。

イヌ経口投与では、270及び400 mg/kgが投与された。死亡は認められず、概略の致死量は雌雄とも求めることができなかった。両投与群の雄に運動失調等が認められた。さらに400 mg/kgの雄に軽度から中程度の間歇的な間代性けいれん等、雌に運動失調が認められた。

(2) 反復投与毒性 (4.2.3.2-1~9)

反復投与毒性試験は、ラット、イヌを用いて経口投与により実施された。

ラット3ヶ月間投与では、10、90及び750 mg/kg/日が投与された。750 mg/kg/日で運動失調(後肢)等が認められた。10 mg/kg/日以上で体重増加抑制、90 mg/kg/日以上で飲水量増加が認められた。90 mg/kg/日以上で雄でT4の減少、同群の雌で尿素窒素の増加、750 mg/kg/日で総タンパクの増加等が認められた。尿検査では、10 mg/kg/日以上で雌でNa減少等、90 mg/kg/日以上で雄で亜硝酸塩陽性例の増加等が認められた。750 mg/kg/日で肝臓重量の増加が認められ、病理組織学的検査では90 mg/kg/日以上で肝細胞の小葉中心帯性腫大が認められ、酵素誘導作用に関連した変化と考えられている。また、90 mg/kg/日以上で膀胱の移行上皮過形成、750 mg/kg/日で腎盂の移行上皮過形成が認められた。飲水量の増加と膀胱の移行上皮過形成を除く変化は4週間の休薬により回復性が認められた。無毒性量は10 mg/kg/日未満と推定されている。

ラット12ヶ月間反復投与では、1、7、40及び240 mg/kg/日が投与された。7 mg/kg/日以上で雄及び40 mg/kg/日以上で雌で自発運動の低下(40 mg/kg/日以上では投与期間終了時まで)等が認められた。40 mg/kg/日以上で雌及び240 mg/kg/日の雄で体重増加抑制が認められ、一時的な摂餌量減少が認められている。飲水量では40 mg/kg/日以上で雌及び240 mg/kg/日の雄で投与期間中に増加が認められた。7 mg/kg/日以上で雌で無機リンの増加等、240 mg/kg/日の雄で尿素窒素の増加等が認められた。尿検査では、1 mg/kg/日以上で雌でNa減少等、240 mg/kg/日の雄で亜硝酸塩陽性例の増加等が認められた。剖検所見では240 mg/kg/日で肝臓の肥大が認められ、器官重量では40 mg/kg/日以上で雌及び240 mg/kg/日の雄で肝臓の重量増加が認められた。40 mg/kg/日以上で雌及び240 mg/kg/日の雄で肝細胞腫大及び膀胱の移行上皮過形成、40 mg/kg/日以上で雌で腺胃の腺頸部増殖細胞帯の過形成等、240 mg/kg/日の雌で肺の泡沫細胞蓄積例の増加が認められた。7 mg/kg/日以下の用量で観察された一般状態の変化は、極めて軽度であり投与期間終了時には消失した。また、7 mg/kg/日以下で認められた尿中の電解質の変動は、本薬の薬理作用の一つである炭酸脱水酵素阻害作用に関連した変化と推定され、尿路上皮に病理組織学的異常が認められず、毒性学的に意義の低い変化と考えられ、無毒性量は7 mg/kg/日と判断されている。

イヌ3ヶ月間反復投与では、10、40及び150 mg/kg/日が投与された。40 mg/kg/日以上雄で体重増加抑制、150 mg/kg/日の雌で体重減少が認められた。150 mg/kg/日で赤血球数等の軽度な減少等が認められた。40 mg/kg/日以上で総タンパクの軽度な減少等、150 mg/kg/日でアルブミン/グロブリン比 (A/G比) の軽度な低下等が認められた。尿検査では、10 mg/kg/日以上でpH上昇等が認められた。40 mg/kg/日以上雄で肝臓重量の増加が認められた。また、150 mg/kg/日投与群の雄においても有意差は認められなかったが同様な変化が認められた。10 mg/kg/日以上で認められた尿pH上昇は、本薬の薬理作用の一つである炭酸脱水酵素阻害作用に関連した変化と推定され、尿路上皮に病理組織学的異常が認められなかったことから、毒性学的に意義の低い変化と考えられており、無毒性量は10 mg/kg/日と判断されている。

イヌ12ヶ月間反復投与では、10、30及び100 mg/kg/日が投与された。10 mg/kg/日の雌及び100 mg/kg/日の雄で嘔吐の増加が認められた。有意差は認められなかったが、100 mg/kg/日では体重増加抑制を示す個体が認められた。100 mg/kg/日の雌では投与期間の後半に摂餌量の減少が認められた。100 mg/kg/日で赤血球数の減少等が認められた。10 mg/kg/日以上で血清中Cl⁻の増加、100 mg/kg/日でアルカリフォスファターゼ (ALP) の上昇等が認められた。100 mg/kg/日では投与期間中を通じてA/G比の低下が認められた。尿検査では有意差は認められなかったが、10 mg/kg/日以上でpHの上昇が認められた。100 mg/kg/日で肝臓の対体重比重量の増加が認められた。雌では10 mg/kg/日で嘔吐の増加が認められたが、30及び100 mg/kg/日では認められていないこと、血清中電解質の変動及び尿pHの上昇は、本薬の薬理作用の一つである炭酸脱水酵素阻害作用に関連した変化と推察され、血清電解質の変動は軽度であり、尿pH上昇に伴う尿路上皮の病理組織学的異常も認められなかったことから、いずれも毒性学的に意義の低い変化と考えられており、無毒性量は30mg/kg/日と判断されている。

(3) 遺伝毒性試験 (4.2.3.3.1-1 ~ 2, 4.2.3.3.2-1)

遺伝毒性試験は、細菌を用いた復帰突然変異試験、CHL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考えられている。

(4) がん原性試験

がん原性試験はマウス、ラットを用いて混餌経口投与にて実施された。

マウスでは、20、75及び300 mg/kg/日が24ヶ月間投与された。300 mg/kg/日の雌で膀胱に平滑筋肉腫と診断された病変の増加が観察されたが、病理専門家のピアレビューでは膀胱の悪性腫瘍の増加は認められず、当該病変はマウス特有の増殖性変化と診断されたことから、臨床上問題となるものではないと考えられている。非腫瘍性変化として、75 mg/kg/日以上で肝臓の小葉中心帯性肝細胞腫大、胃の腺頸部増殖細胞帯の過形成及び過形成性膀胱炎等が認められたが、肝臓の変化は薬物代謝酵素誘導に関連した変化、胃、膀胱の過形成変化は本薬の炭酸脱水酵素阻害作用に関連した変化と考えられている (4.2.3.4.1-2)。

ラットでは、20、45及び120 mg/kg/日が104 ~ 105週間投与された。本薬に関連する腫瘍性変化は認められなかった。非腫瘍性変化として、全投与群の雄及び45 mg/kg/日以上雄で肝臓に

小葉中心帯性の肝細胞腫大、全投与群の雌及び120 mg/kg/日の雄で腎盂に結石の発生増加及び腎盂移行上皮の過形成、45 mg/kg/日以上で胃の腺頸部増殖細胞帯過形成等の発生増加が観察された。胃及び腎臓の変化は本薬の炭酸脱水酵素阻害作用に関連した変化並びに肝臓の小葉中心帯性肝細胞腫大は本薬の薬物代謝酵素誘導作用に関連した変化と考えられている(4.2.3.4.1-5)。

(5) 生殖発生毒性

生殖発生毒性はラット、ウサギを用いて経口投与にて実施された。

ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験について、雄投与試験では、0.2、8、25及び100 mg/kg/日が投与された。25及び100 mg/kg/日で投与開始後6週以降に体重増加抑制が認められた。無毒性量は親動物の一般毒性学的影響に関しては8 mg/kg/日、親動物の生殖に及ぼす影響、次世代の発生に関する影響については100 mg/kg/日と判断されている。雌投与試験では、0.2、8、25及び100 mg/kg/日が投与された。100 mg/kg/日で交配前期間に体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められた。妊娠13日の帝王切開において、0.2及び100 mg/kg/日で黄体数、着床数の有意な減少が認められたが、0.2 mg/kg/日における変化は8、25 mg/kg/日において同様の変化が認められなかったことから、本薬の影響ではないと判断されている。無毒性量は親動物の一般毒性学的影響、生殖に及ぼす影響、次世代の発生に関する影響のいずれについても25 mg/kg/日と判断されている(4.2.3.5.1-1,2)。

胚・胎児発生に関する試験について、ラットを用いた試験では、0.2、2.5、30及び400 mg/kg/日が投与された。母動物への影響として、30 mg/kg/日以上で摂餌量の減少、400 mg/kg/日でふらつき等が認められた。次世代に及ぼす影響として、400 mg/kg/日の胎児で右前肢の欠指等、出生児で右前肢の欠指等の発現頻度が増加し、催奇形作用が認められた。この他30 mg/kg/日以上で胎児体重の減少や出生児の体重増加抑制、400 mg/kg/日で胎児の骨化遅延、出生児の下顎切歯の歯芽萌出遅延等の発育に及ぼす影響が認められた。無毒性量は親動物の一般毒性学的影響に関しては2.5 mg/kg/日、親動物の生殖に及ぼす影響に関しては400 mg/kg/日、次世代の発生に関する影響については2.5 mg/kg/日と判断されている。妊娠19日のラットに¹⁴C標識体(本薬)40 mg/kg/日を経口投与した場合、母体血漿中濃度とほぼ同程度の放射能濃度で胎児中に分布することが確認されている(4.2.2.2-3)ことから、胎児への毒性学的影響には本薬の子宮内暴露が関与しているものと考えられている(4.2.3.5.2-1)。

ウサギを用いた試験では、10、35及び120 mg/kg/日が投与された。母動物に及ぼす影響として死亡が35 mg/kg/日で2/13例、120 mg/kg/日で7/18例に発現した。死亡例のうち35 mg/kg/日の1例、120 mg/kg/日の3例に流産が認められた。死亡動物では連続7日以上摂餌廃絶が共通して認められた。剖検の結果、35 mg/kg/日の1例と120 mg/kg/日の3例で消化管粘膜の出血や潰瘍などが認められた。120 mg/kg/日で軽度のふらつき、体重増加抑制等、35 mg/kg/日以上で摂餌量減少、有意ではないが10及び35 mg/kg/日で体重増加抑制が認められた。次世代に及ぼす影響として120 mg/kg/日で胎児死亡率の上昇、骨格異常(胸椎配列異常等)、内部異常を有する胎児の発現率の上昇が認められ、催奇形作用が示唆された。無毒性量は親動物の一般毒性学的影響に関しては10 mg/kg/日未満、親動物の生殖に及ぼす影響に関しては120 mg/kg/日、次世代の発

生に関する影響については35 mg/kg/日と判断されている(4.2.3.5.2-2,3)。

ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では、2、20及び200 mg/kg/日が投与された。母動物に及ぼす影響として200 mg/kg/日の1例で死亡が認められた。同群では、体重増加抑制、摂餌量減少が死亡例以外でも認められた。次世代に及ぼす影響として200 mg/kg/日で出生児の授乳期間中の生存率低下、発育分化検査での眼瞼開裂遅延が、2 mg/kg/日以上で体重増加抑制、20 mg/kg/日以上で肝臓重量の減少が認められた。無毒性量は親動物の一般毒性的影響に関しては20 mg/kg/日、親動物の生殖に及ぼす影響に関しては200 mg/kg/日、次世代の発生に関する影響については2 mg/kg/日未満と判断されている(4.2.3.5.3-1,2)。本試験にて、2 mg/kg/日以上で出生児の体重増加抑制が認められたため、無毒性量を求めるために0.5及び1 mg/kg/日が設定され、追加試験が実施された。また、乳汁を介した影響を確認するために出生児体重に明らかな変化が認められる200 mg/kg/日を投与された母動物と溶媒を投与された母動物の間で出生児を交換する乳母哺育群も設定され、0.5、1及び200 mg/kg/日が投与された。出生児に及ぼす影響として200 mg/kg/日で4日生存率の低下及び体重増加抑制が認められた。1 mg/kg/日でも出生児のごく軽度な体重増加抑制が離乳後(生後3~5週齢)に認められた。一方、乳母哺育により200 mg/kg/日を投与された母動物から生まれた出生児を溶媒が投与された乳母で哺育した場合、生後の出生児体重の伸びは順調であった。また、溶媒を投与された母動物から生まれた出生児を200 mg/kg/日が投与された乳母で哺育した場合には、授乳期間中の出生児体重の伸びは顕著に抑制された。以上より次世代の発生に関する無毒性量は0.5 mg/kg/日であると判断されている。妊娠19日のラットに¹⁴C標識体(本薬)の40 mg/kg/日を経口投与した場合、母体血漿中濃度とほぼ同程度の放射能濃度で胎児中に分布し、さらに授乳期間中のラットに投与した場合は、母動物の血漿中濃度をやや下回る濃度で乳汁中に移行することが確認されている(4.2.2.2-3)ことから、分娩時における出生児の低体重や授乳期間中における体重増加抑制には、児への本薬の子宮内暴露及び経乳汁暴露が関与しているものと考えられている(4.2.3.5.3-3)。

(6) その他の毒性試験

抗原性試験について、マウス/ラット受身皮膚アナフィラキシー試験、モルモット受身皮膚アナフィラキシー試験、モルモット能動性全身アナフィラキシー試験は陰性であり、本薬に対する抗体産生は認められなかった(4.2.3.7-1,2)。

依存性試験について、アカゲザルバルビタール退薬症候抑制試験では、バルビタールの退薬症候に対する抑制はないと判定されている。薬物混餌法によるラット身体依存形成試験では、休薬期間中に体重と摂餌量に減少は認められず、一般症候においても明らかな退薬症候は認められなかった。アカゲザル胃内連続自己投与試験では、強化効果は認められなかった(4.2.3.7.4-1)。

不純物の毒性試験は、原薬及び製剤中に含まれる不純物と分解物のうち、安全性の確認が必要な閾値(原薬: 0.15%、製剤: 0.2%)を上回る 類縁物質 *(原薬の規格値 %以下)について検討された。ラット単回投与試験では、雄に1500、2250、2750及び3250 mg/kg、

雌に1000、1750、2250及び2750 mg/kgが投与された。死亡は投与後1日から3日（大部分は投与後1日）にかけて発現し、概略の致死量は2000 mg/kgよりも高い用量であった。すべての用量で虚脱等、2250 mg/kg以上の雄と1750 mg/kg以上の雌で呼吸数の減少等、2250 mg/kg以上の雄と1000 mg/kg以上の雌で呼吸深度の増加が認められた。ラット2週間反復投与試験では、100、300及び1000 mg/kg/日が投与された。いずれの投与群においても死亡や一般状態の異常等は認められなかった。100 mg/kg/日以上以上の雄で総コレステロールの減少、300 mg/kg/日以上以上の雌で血清中Naの増加等、1000 mg/kg/日で総タンパクの増加が認められたがいずれも軽度な変化であった。300 mg/kg/日以上で肝臓重量の増加等が認められ、薬物代謝酵素誘導に関連した変化と推定されている。これらの変化は本薬投与群でも同様に認められたが、その程度は本薬より弱いものであった。細菌を用いた復帰突然変異試験では、突然変異誘発作用はないと考えられている。CHL細胞を用いた染色体異常試験では、染色体異常誘発作用はないと考えられている（4.2.3.7.6-1～4）。

< 審査の概略 >

機構は、本薬の炭酸脱水酵素阻害作用と催奇形性について、当該所見が発現する機序の説明を申請者に求めた。

申請者は、本薬は炭酸脱水酵素阻害作用を有する薬剤であることから、代表的な炭酸脱水酵素阻害剤であるアセタゾラミド又はその誘導体の塩酸ドルゾラミドを妊娠動物に投与して得られた胎児の異常所見と本薬の異常所見とを比較すると、ラット胎児では右前肢の欠指、ウサギ胎児では胸椎や肋骨の異常がこれらの薬物にほぼ共通して認められ、本薬投与で発現した胎児の異常は、同作用に起因する変化である可能性が考えられることを説明した。また申請者は、アセタゾラミドを妊娠マウスに投与すると、炭酸脱水酵素阻害作用により母動物、胎児ともにアシドーシスを惹起すること、及びアセタゾラミドに加えて Na^+/H^+ 対抗輸送阻害剤であるアミロライドを妊娠マウスに投与すると、胎児の細胞内pHがさらに低下し、胎児異常（前肢の欠指）の発現頻度が増加し、アセタゾラミドの催奇性に胎児細胞内pH低下の関与が示唆されていることが報告（Scott WJ et al, *Toxicol Appl Pharmacol*, 103: 238-254, 1990）されている旨を説明した。その一方で申請者は、脊椎動物の胎児の四肢、脊椎の発生に必要な位置情報を提供するタンパクとして、ソニックヘッジホッグ（Shh）が知られており（Büscher D et al, *Mech Dev*, 62: 175-182, 1997; Echelard Y et al, *Cell*, 75: 1417-1430, 1993）、妊娠9.5日のマウスにアセタゾラミドを投与し、得られたマウス胎児の肢芽におけるShh発現に対するアセタゾラミドの影響を検討した結果、肢芽におけるShh発現がアセタゾラミド投与によってより早期に消失し、軸後性（第5指を中心とした）の欠指が発現したとの報告（Bell SM et al, *Mech Dev*, 88: 147-157, 1999）があること、肢芽におけるShhの発現は四肢の前後軸を決定し、その異所性の発現は肢芽の発生異常を惹起することが報告（Büscher D et al, *Mech Dev*, 62: 175-182, 1997）されていることから、Shhの早期消失が軸後性の欠指発現の原因となった可能性が考えられ、脊椎発生におけるShh発現へのアセタゾラミドの影響に関する報告はないが、脊椎においてもShh発現異常が肢芽同様に脊椎の発生異常を惹起する可能性が考えられることについても説明した。以上から申請者は、

本薬が胎児の細胞内pHを低下させ、さらに胎児の肢芽及び脊椎の発生に關与するShhの発現に影響し、四肢及び脊椎の発生異常を惹起した可能性が考えられることを説明した。

機構は、がん原性試験でみられた胃頸部増殖細胞帯過形成及び膀胱移行上皮過形成の発現メカニズムについて、申請者に考察を求めた。

申請者は、胃の頸部増殖細胞帯過形成について、マウス及びラットの胃粘膜では、表層上皮細胞及び壁細胞に炭酸脱水酵素が分布することが知られていること、壁細胞からの酸分泌は、炭酸脱水酵素阻害剤であるアセタゾラミドで抑制されることより、壁細胞からの酸分泌には同酵素が關与していると考えられており、本薬も炭酸脱水酵素阻害作用を有することからアセタゾラミドと同様な作用を有するものと考えられることを説明した上で、本薬の壁細胞からの酸分泌抑制に關連する変化として、ラット胃液分泌検討試験(4.2.1.3-5)において、1000 mg/kg投与で胃液pHの上昇が認められており、血中ガストリンの上昇も認められたが、オメプラゾール等の胃酸分泌抑制剤でも血中ガストリンの上昇が認められることから、本薬で認められた同変化も胃液pHの上昇に關連した変化と考えられていること、一方、胃粘膜の腸クロム親和様細胞はガストリン受容体を有しており、ガストリン刺激を介した同細胞からの増殖因子放出が胃粘膜の増殖に關与することが報告されている(Fukui H et al, *Gastroenterology*, 115: 1483-1493, 1998)ことから、本薬投与においても胃液pH上昇に關連した血中ガストリンの上昇が腸クロム親和様細胞からの増殖因子の放出を促し、増殖細胞帯過形成に關与したものと推察していることを説明した。なお、炭酸脱水酵素阻害剤である塩酸ドルゾラミドのラット53週間反復投与毒性試験においても同様な胃粘膜過形成は認められており、オメプラゾール及びランソプラゾールの反復投与においても、血中ガストリン上昇を伴う同様な病変が報告されているが、胃粘膜の頸部増殖細胞帯過形成は、イヌ反復経口投与毒性試験では認められていないこと、ヒトの胃粘膜にもラット同様に炭酸脱水酵素が分布することが報告されているが、臨床で血中ガストリンの上昇及び頸部増殖細胞帯過形成は認められていないことから、げっ歯類で認められた頸部増殖細胞帯過形成は、同種特有の変化であると考えられることを説明した。

また、申請者はラットにおける膀胱移行上皮過形成は、アセタゾラミド、塩酸ドルゾラミド等の炭酸脱水酵素阻害作用を有する薬物でも報告されており、病変の発現には、同酵素阻害に基づく尿性状の変化、すなわち尿中Na及び尿pHの上昇が關与していると考えられていること、本薬のラット膀胱粘膜過形成回復性検討試験(4.2.3.7.3-1)では、上記薬物と同様な尿性状の変化が確認されていることから、本薬で認められる膀胱粘膜の変化も、炭酸脱水酵素阻害に基づく尿性状の変化に起因するものと推察されたことを説明した。さらに申請者は、尿性状変化に起因すると考えられる尿路結石が認められていることについて、ラットではウラシル投与により形成される結石により、膀胱移行上皮の過形成が誘発されることが知られている(Shirai T et al, *Cancer Res*, 49: 378-383, 1989)ことから、本薬投与で認められた移行上皮過形成についても、結石による物理的刺激が關与している可能性が考えられるが、結石発現率と移行上皮過形成発現率が完全には対応していないことから、結石のみが移行上皮過形成の原因ではなく、移行上皮過形成の発現には、結石による物理的刺激に加えて、尿中Na及び尿pHの上昇による刺激も關与していると考えていることを説明した。その上で申請者は、塩酸ドルゾラミドを用いたイ

又及びサルの反復投与毒性試験では、尿電解質の変化が認められるものの、膀胱移行上皮の変化は認められないとの報告 (Gordon LR et al, *基礎と臨床*, 28: 1251-1283, 1994) があること、ウサギ、イヌ及びサルにアセタゾラミド等を最大耐量で反復投与した場合においても、膀胱移行上皮に異常は認められていない (Durand-Cavagna G et al, *Fundam Appl Toxicol*, 18: 137-143, 1992) こと、本薬のイヌ反復投与毒性試験では、3ヶ月及び12ヶ月間のいずれにおいても、10 mg/kg/日以上で尿pHの上昇が認められたが、膀胱移行上皮の変化は認められなかったことから、げっ歯類で認められた膀胱移行上皮過形成は、同種特有の変化である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、毒性に関しては特段の問題はないと判断した。

4. 臨床に関する資料

() 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

< 提出された資料の概略 >

バイオアベイラビリティに関する評価資料として米国で実施された試験 (5.3.1.1-2: MS-174)、食事の影響に関する評価資料として国内試験 (5.3.1.1-1: 9102) 及び本薬の含量の異なる製剤間での生物学的同等性試験の評価資料として国内試験 (5.3.1.2-1: 9808) が提出された。ヒト血漿中未変化体濃度はGC-FID法又はGC/MS法、ヒト血液中及び尿中未変化体濃度はGC-FID法によりバリデートされた方法で測定された。GC-FID法の定量下限は、血漿中で0.2 ~ 0.5 µg/mL、血液中で0.2 ~ 0.25 µg/mL、尿中で0.5 ~ 5.0 µg/mL、及びGC/MS法の定量下限は0.1 ~ 0.2 µg/mLであった。¹⁴C標識体を用いた試験は液体シンチレーションカウンタにより測定された (検出限界: 未設定)。薬物動態パラメータは、特に記載のない限り平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されている。

(1) バイオアベイラビリティ (5.3.1.1-2: MS-174)

外国人健康成人男性 21 例 (薬物動態評価例数: 5 又は 6 例) を対象として、本薬 100 mg錠 1 錠及び本薬 100 mg水溶液を単回経口投与し、相対的バイオアベイラビリティを交叉比較法にて検討したとき、それぞれのAUC_{0-∞}から算出した相対的バイオアベイラビリティは 82 %であった。なお、本試験では、休薬期間を過ぎても本薬が検出されたことから解析は第 1 期の成績を用いて行われている。

(2) 食事の影響 (5.3.1.1-1: 9102)

日本人健康成人男性 7 例 (薬物動態評価例数: 7 例) を対象として、本薬 100 mg錠 1 錠を単回経口投与し、食事 (低脂肪食; 総エネルギー406 kcal、総エネルギーに占める脂質のエネルギーの割合約 10 %) が本薬投与後の薬物動態に及ぼす影響を交叉比較法で検討したとき、食後 (30 分) 投与時のt_{max} (3.6 ± 1.5 時間) は空腹時投与後 (1.5 ± 1.2 時間) と比較して有意に延長した。食後投与時のC_{max} (1.80 ± 0.15 µg/mL) は空腹時投与後 (2.01 ± 0.37 µg/mL) の約 90 %とやや低く、投与 30 分及び 1 時間後の血漿中濃度は有意に低かったが、AUC_{0-∞}はほぼ同じであったことから、本薬においては食事による吸収の遅延がみられるものの、吸収率には食事の影響はな

いと考えられている。

(3) 生物学的同等性 (5.3.1.2-1: 9808)

日本人健康成人男性 20 例 (薬物動態評価例数: 20 例) を対象として、絶食時に本薬 50 mg錠 2 錠及び 100 mg錠 1 錠を単回経口投与し、両製剤の生物学的同等性を交叉比較法にて検討したとき、100 mg錠 1 錠投与後に対する 50 mg錠 2 錠投与後の C_{max} 及び AUC_{0-72} の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は、それぞれ 1.007 [0.911, 1.113] 及び 0.945 [0.894, 0.998] で、90%信頼区間が 0.8~1.25 の範囲内であることから、本薬 50 mg錠 2 錠と 100 mg錠 1 錠の間で生物学的同等性が確認された。

() 臨床薬理の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、国内で健康成人を対象に実施された第 相試験 (5.3.3.1-1: 9101、5.3.3.1-2: 9203)、患者を対象とした前期第 相試験 (5.3.5.2-2: 9204、5.3.5.2-3: 9305)、後期第 相試験 (5.3.5.2-1: 9406)、第 相長期投与試験 (5.3.5.2-4: 9407)、第 相試験 (5.3.5.1-1: 9809)、第 相長期投与試験 (5.3.5.2-5: 9809long)、海外で健康成人を対象に実施された第 相試験 (5.3.3.1-3: MS-210、5.3.3.1-4: YB)、マスバランスに関する試験 (5.3.3.1-5: MS-177)、特別な集団に関する試験 (5.3.3.3-1: MS-191A、5.3.3.3-2: MS-221、5.3.3.3-3: MS-209、5.3.3.3-4: TOPMAT-PHI-362)、健康成人及び患者を対象とした薬物相互作用試験 (5.3.3.4-1: MS-215、5.3.3.4-2: MS-216、5.3.3.4-3: MS-218、5.3.3.4-4: MS-219、5.3.3.4-5: MS-220、5.3.3.4-6: TOPMAT-PHI-369、5.3.3.4-7: TOPMAT-PHI-384、5.3.3.4-8: TOPMAT-PHI-365、5.3.3.4-9: TOPMAT-PHI-374、5.3.3.4-10: TOPMAT-PHI-367、5.3.3.4-11: TOPMAT-PHI-377、5.3.3.4-12: TOPMAT-PHI-381、5.3.3.4-13: TOPMAT-PHI-390) などの結果が提出された。その他、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験も提出された。薬物動態パラメータは、特に記載のない限り平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されている。

(1) ヒト生体試料における試験成績

^{14}C 標識体 (本薬) の血液中濃度 0.5~200 $\mu g/mL$ における *in vitro* (限外ろ過法) でのヒト血漿タンパク結合率は 15~41% であり、血液中濃度の上昇に伴って低下した。結合解析の結果、高親和性部位 (結合定数: $1.31 \times 10^7 (mol/L)^{-1}$ 、結合部位濃度: 0.0486 $\mu mol/L$) 及び低親和性部位 (結合定数: $1.48 \times 10^3 (mol/L)^{-1}$ 、結合部位濃度: 189 $\mu mol/L$) が存在すると考えられている (5.3.2.1-1: 10338)。

^{14}C 標識体 (本薬) 1、10 及び 50 $\mu g/mL$ における *in vitro* でのヒト血漿中非結合型分率 (f_u) は 75.9~79.4% であり、バルプロ酸ナトリウム (VPA) 500 $\mu g/mL$ 添加時では 86.4~88.8% と有意に増加し、互いの臨床用量 (本薬 10 $\mu g/mL$ 、VPA 100 $\mu g/mL$) においても有意に増加した。一方、 ^{14}C 標識体 (VPA) 10、100 及び 500 $\mu g eq./mL$ の f_u はそれぞれ 7.24、13.7 及び 53.9% であり、本薬 50 $\mu g/mL$ を添加時でもそれぞれ 7.09、13.3 及び 53.3% とほとんど変化は認められなかった。

(5.3.2.2-2: 10851)。また、カルバマゼピン、フェニトイン及びアセタゾラミドの併用は、本薬の血漿タンパク結合への影響は認められず(5.3.2.2-4: 10609)、本薬とゾニサミドは互いの血漿タンパク結合に影響を及ぼさないと考えられている(5.3.2.2-3: 12192)。

^{14}C 標識体(本薬)の低濃度(2及び4 $\mu\text{g}/\text{mL}$)における血液/血漿中濃度比(B/P)は、ゾニサミド40及び100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 添加時に有意に低下したが、本薬の推定臨床用量(通常量200~400 mg/日、最大量600 mg/日)での予測血液中濃度8~12 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 及び30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ では、本薬8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ にゾニサミド100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 添加時を除いて有意な低下は認められなかった。解析の結果、血球には高親和性部位(結合定数: $2.96 \times 10^6 (\text{mol}/\text{L})^{-1}$ 、結合部位濃度: 31.25 $\mu\text{mol}/\text{L}$)及び低親和性部位(結合定数: $3.77 \times 10^2 (\text{mol}/\text{L})^{-1}$ 、結合部位濃度: 4197 $\mu\text{mol}/\text{L}$)が存在し、ゾニサミドは高親和性部位のみを阻害定数(K_i)1.70 $\mu\text{mol}/\text{L}$ で阻害すると考えられている。一方、本薬はゾニサミドの血球移行に影響を及ぼさなかった(5.3.2.2-3: 12192)。

^{14}C 標識体(本薬)5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ のB/Pは2.13であり、アセタゾラミド150 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 添加時に1.03と有意に低下した。また、カルバマゼピン(45 $\mu\text{g}/\text{mL}$)、フェニトイン(75 $\mu\text{g}/\text{mL}$)及びVPA(500 $\mu\text{g}/\text{mL}$)添加時では本薬の血球移行に影響を及ぼさなかったことから、本薬の高い血球移行性は赤血球膜上の炭酸脱水酵素への結合によると考えられている(5.3.2.2-4: 10609)。

12種のチトクロムP450(CYP)発現系(パキユロウイルス系)ミクロソームを用いて ^{14}C 標識体(本薬、0.5及び2 $\mu\text{mol}/\text{L}$)のヒト代謝に関与する分子種について検討した結果、CYP3A4+b₅による代謝物が8.7~9.4%に認められ、その他CYP1A1、CYP2C8、CYP2C9及びCYP2C19による代謝が僅かに認められた(5.3.2.2-6: ■-2604-2)。

8種のCYP分子種の特異的基質を用い、ヒト肝ミクロソームにおいて本薬(0.25~100 $\mu\text{mol}/\text{L}$)によるCYP分子種の活性阻害について検討した結果、本薬は100 $\mu\text{mol}/\text{L}$ でCYP2B6及びCYP2A6をそれぞれ27.7及び17.7%程度阻害したが、他の分子種には影響しなかった(5.3.2.2-1: DM01362)。また、本薬300及び900 $\mu\text{mol}/\text{L}$ ではCYP2C19をそれぞれ11.0及び28.6%阻害したことが報告されている(参考資料5.3.2.2-9: 505011)。

13種のCYP分子種の特異的基質を用い、ヒトCYP発現系(リンパ芽球様細胞系)ミクロソームにおいて ^{14}C 標識体(本薬、2~200 $\mu\text{mol}/\text{L}$)によるCYP分子種の活性阻害について検討した結果、本薬は200 $\mu\text{mol}/\text{L}$ でCYP2D6-Valを33.1%程度阻害したが、他の分子種には大きな影響は及ぼさなかった(5.3.2.2-5: ■-2604)。

ヒト肝ミクロソームを用い、クロバザム(5 $\mu\text{mol}/\text{L}$)及びゾニサミド(250 $\mu\text{mol}/\text{L}$)の代謝に及ぼす本薬の影響を検討した結果、本薬はクロバザム及びゾニサミド代謝に対し、それぞれ100及び1000 $\mu\text{mol}/\text{L}$ までの用量で阻害しなかった(5.3.2.2-7: 11989、5.3.2.2-8: 12138)。

ヒトorganic anion transporter(hOAT)及びヒトorganic cation transporter(hOCT)発現細胞を用い、hOAT及びhOCTの基質輸送に対する本薬の阻害作用を検討した結果、本薬はhOAT3及びhOCT1を阻害したが、 IC_{50} 値はそれぞれ624.4及び1063 $\mu\text{mol}/\text{L}$ であり、その阻害能は非常に弱いものと考えられている(5.3.2.3-1: ■-030、5.3.2.3-2: ■-073)。

(2) 健康成人における検討

<日本人における成績>

日本人健康成人男性 33 例(各群 本剤 6 例 + プラセボ 1~2 例)を対象に、本剤 25、50、100、200、300 及び 400 mg を空腹時に単回経口投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは下表のとおりであった(25 mg では定量限界未満が多かったため、薬物動態パラメータは一部未算出)。血漿中未変化体濃度の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は投与量の増加に伴い増加し、50~400 mg の範囲で線形性を示した。 t_{max} は 0.8~3.0 時間、 CL/F は 1.3~1.6 L/h であり、投与量によらずほぼ一定であった。 $t_{1/2}$ は 25.3~46.7 時間であり、50 mg (46.7 ± 10.9 時間) を除いては約 30 時間とほぼ一定であった。

表 本剤単回経口投与後の血漿中薬物動態パラメータ (平均値 ± 標準偏差)

用量 (mg)	C_{max} (µg/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC (µg·h/mL)	CL/F (L/h)	VD_{ss}/F (L)
25	0.25 ± 0.03	2.4 ± 1.6	-	1.7 ± 2.2 ^{a)}	-	-
50	0.84 ± 0.25	1.4 ± 0.9	46.7 ± 10.9	40.9 ± 7.7	1.26 ± 0.26	80.80 ± 11.70
100	2.12 ± 0.39	2.0 ± 1.4	30.9 ± 6.2	76.2 ± 15.1	1.36 ± 0.27	56.77 ± 6.59
200	5.10 ± 0.47	0.8 ± 0.3	25.3 ± 2.2	159.1 ± 17.5	1.27 ± 0.13	44.65 ± 4.89
300	6.20 ± 2.04	2.3 ± 1.4	28.9 ± 7.4	222.0 ± 65.0	1.55 ± 0.81	68.53 ± 59.42
400	8.27 ± 1.27	3.0 ± 1.1	28.5 ± 4.3	315.2 ± 47.0	1.29 ± 0.17	51.27 ± 5.80

a) AUC_{0-t} (n=6)

また、血液中未変化体濃度の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は投与量の増加率に比べ小さな割合で増加した。血液/血漿中濃度の $AUC_{0-\infty}$ 比は投与量の増加に伴って低下した(2.4~12.8)。 $t_{1/2}$ は 63.4~114.7 時間であり、血漿と比較して延長した。累積尿中未変化体排泄率の平均値(%)は、投与 96 時間後までで 35.1~59.2 % であり、投与量の増加に伴い増加する傾向が認められた(5.3.3.1-1: 9101)。

日本人健康成人男性 8 例(本剤 6 例、プラセボ 2 例)を対象に、本剤 50 mg を 1 日 2 回(12 時間毎)13 日間反復経口投与(第 1 日目単回投与、第 5~16 日目反復投与、第 17 日目 1 日 1 回)したとき、血漿中未変化体濃度は投与 5 日以降に定常状態に達した。最終投与 12 時間後の血漿中未変化体濃度は単回投与時の 12 時間値と比較して約 5.2 倍上昇した。 $t_{1/2}$ 及び t_{max} に有意な変化は認められなかった。血液中未変化体濃度は投与 3 日以降に定常状態に達した。最終投与 12 時間後の血液中未変化体濃度は単回投与時と比較して約 1.7 倍上昇したが、血漿中の蓄積率(約 5)より小さく血球移行が飽和したと考えられている。最終投与後の $t_{1/2}$ は 77.2 ± 7.7 時間であり、単回投与時(95.3 ± 4.2 時間)と比較して有意に短縮したが、その差は 20 % であり大きな差ではないと考えられている。また、最終投与後の t_{max} は 1.7 ± 1.0 時間であり、単回投与時(3.3 ± 0.5 時間)と比較して有意に短縮した。累積尿中未変化体排泄率の平均値(%)は、反復投与開始時から投与 408 時間後までで 54.7 ± 2.5 % であり、投与 4~5 日後に定常状態に達した(5.3.3.1-2: 9203)。

<外国人における成績>

外国人健康成人男性 27 例(薬物動態評価例数: 各投与量 24 例)を対象に、本剤 100、200 及び 400 mg を空腹時に単回経口投与したとき、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は投与量の増加に伴い増加し、100~400 mg の範囲で線形性を示した。 t_{max} は 1.8~2.4 時間、 CL/F は 1.5~1.6 L/h であり、投与量によらずほぼ一定であった。100 及び 200 mg の $t_{1/2}$ はそれぞれ 37.1 ± 12.5 及び 32.8 ± 8.2 時間

であり、400 mgの $t_{1/2}$ (28.9 ± 5.1 時間) は 100 mgに対して有意に短縮した。また、血液中未変化体濃度の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は投与量の増加率に比して小さな割合で増加した。血液/血漿中濃度の $AUC_{0-\infty}$ 比は投与量の増加に伴って低下した(3.4~8.4)。 $t_{1/2}$ は79.3~94.2時間であり、血漿と比較して延長した(5.3.3.1-3: MS-210)。

外国人健康成人男性 42 例(各投与量 本剤 10 例、プラセボ 4 例)を対象に、本剤 50 及び 100 mgを 1 日 2 回(12 時間毎)15 日間反復経口投与(第 1 日目単回投与、第 3~16 日目 1 日 1 回、第 17~30 日目 1 日 2 回、第 31 日目 1 日 1 回)したとき(200 mgの 1 日 2 回反復投与も計画されていたが、プラセボ群の 1 例に生じた有害事象により第 3~23 日目まで 1 日 1 回反復投与に変更)、1 日 1 回反復投与後の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は投与量の増加に伴い増加した。 $t_{1/2}$ は 19.8~21.0 時間、 t_{max} は 2.7 時間及び CL/F は 28.5~31.6 mL/minであり、投与量によらずほぼ一定であった。1 日 2 回反復投与後(第 31 日目投与後)の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は投与量の増加に伴い増加した。本剤 50 及び 100 mgの $t_{1/2}$ はそれぞれ 21.8 ± 3.6 及び 20.6 ± 2.4 時間、 t_{max} は 1.9 ± 0.9 及び 3.0 ± 2.0 時間、及び CL/F は 27.5 ± 6.4 及び 31.0 ± 7.9 mL/minであり、2 群間に有意な差は認められなかった。また、累積尿中未変化体排泄率の平均値(%)は、最終投与後 12 時間まででそれぞれ 63.7 ± 12.0 及び 52.3 ± 9.0 %であった(5.3.3.1-4: YB)。

外国人健康成人男性 6 例を対象に、 ^{14}C 標識体(本薬)100 mg(水溶液)を空腹時に単回経口投与したとき、投与 10 日後までの放射能の累積尿中排泄率は 80.6 ± 4.3 %であり、そのうち 59.3 ± 4.7 %が未変化体であった。投与 5 日後までの累積糞中排泄率は 0.7 ± 0.3 %であった。また、投与 2 及び 24 時間後の血漿中未変化体の割合はそれぞれ 90.3 及び 85.4 %であったことから、本薬はほとんど代謝を受けずに排泄されると考えられている。なお、血漿中には代謝物としてM1(水酸化体)、M4及びM5(いずれも加水分解体)が 5 %未満の割合で認められ、尿中にはその他M2(水酸化体)並びにM7及びM8(M2及びM4のグルクロン酸抱合体)がいずれも 2.5 %未満の割合で、糞中にはM1、M2、M4及びM5がいずれも 0.03 %未満の割合で認められた(5.3.3.1-5: MS-177)。

(3) 患者における検討

国内臨床試験(前期第 相 5.3.5.2-2: 9204、5.3.5.2-3: 9305、後期第 相 5.3.5.2-1: 9406、第 相 5.3.5.1-1: 9809、長期 5.3.5.2-4: 9407)で得られた本薬血漿中濃度データ(男性 125 名、女性 116 名、総時点数 1700<男性: 834 時点、女性: 866 時点>)を基に、母集団薬物動態(PPK)解析が実施された。その結果、 $CL/F(L/h) = 2.10 \times (\text{体重}(kg)/60)^{0.602} + 0.0134 \times \text{年齢}(歳)$ 、 $V/F(L) = 1.05 \times \text{体重}(kg)$ 、 $ka(h^{-1}) = 1.09$ というモデルが構築され、 CL/F に影響を及ぼす要因として体重及び年齢が同定された。

また、実際に国内臨床試験で併用された薬剤ごとに血漿中濃度が検討され、本剤の併用によりフェニトインの血漿中濃度増加、カルバマゼピンの血漿中濃度減少などが確認されている。

(4) 内因性要因の検討

1) 腎機能の影響

種々の腎機能障害を有する外国人被験者 17 例（薬物動態評価例数: 14 例、男性 9 例、女性 5 例）を対象に、本剤 100 mg を空腹時に単回経口投与し、クレアチニンクリアランス（ CL_{CR} ）により中等度（ CL_{CR} : 30 ~ 69 mL/min/1.73 m²）及び重度（ CL_{CR} : < 30 mL/min/1.73 m²）に分けて評価した結果、中等度及び重度腎機能障害者は、性別、体重、年齢を対応させた健康成人 15 例（薬物動態評価例数: 14 例、男性 9 例、女性 5 例）と比較して $AUC_{0-\infty}$ は有意に増加（約 1.8 ~ 2.2 倍程度）、 $t_{1/2}$ は有意に延長（約 1.5 ~ 1.9 倍程度）、 CL/F 及び CL_r は有意に減少（ CL/F : 約 0.5 倍、 CL_r : 0.2 ~ 0.5 倍）し、96 時間後までの尿中排泄量も有意に減少した（5.3.3.3-1: MS-191A）。

末期腎機能障害を有し血液透析を受けている外国人男性患者 8 例（薬物動態評価例数: 6 例）を対象に、本剤 100 mg を空腹時に単回経口投与し、投与 32 時間後から 400 mL/min で 3 時間透析したとき、透析中の CL/F は 123.5 ± 15.7 mL/min であり、透析を行っていないときの CL/F （ 10.8 ± 3.4 mL/min）と比較して約 12 倍高値を示し、透析 3 時間後の血漿中濃度は透析開始時と比較して約半分に減少した（5.3.3.3-2: MS-221）。

2) 肝機能の影響

中等度及び重度（Child-Pugh score 5 ~ 9）の肝機能障害を有する外国人患者 5 例（男性 2 例、女性 3 例）を対象に、本剤 100 mg を空腹時に単回経口投与したとき、肝機能障害患者は、性別、体重、年齢を対応させた健康成人 6 例と比較して CL/F が 26.2 % 減少し、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 28.9 及び 29.2 % 増加した。 CL/F の減少は主に CL_r の減少（49.0 %）のためと考えられているが、 CL_{CR} は肝機能障害患者と健康成人でほぼ同様であり、肝機能障害患者で CL_r が減少した原因は不明である（5.3.3.3-3: MS-209）。

3) 年齢の影響

外国人健康高齢者（65 ~ 81 歳）及び健康成人（18 ~ 38 歳）各 16 例（男性 8 例、女性 8 例）を対象に、本剤 100 mg を空腹時に単回経口投与したときの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、健康高齢者で、それぞれ 2.5 ± 0.8 µg/mL 及び 92.7 ± 15.3 µg·h/mL、健康成人で、それぞれ 2.0 ± 0.7 µg/mL 及び 74.2 ± 14.1 µg·h/mL であり、高齢者では成人に比べそれぞれ 23.4 及び 25.0 % 高値を示した。 $t_{1/2}$ は健康成人（ 32.8 ± 7.3 時間）に比べ健康高齢者（ 37.0 ± 5.9 時間）で延長し、 t_{max} は加齢の影響を受けなかった。健康高齢者における血漿中濃度の増加は CL/F 及び CL_r の減少（20.5 及び 19.4 %）のためであると考えられ、クリアランスの減少は女性で大きかった。一方、体重及び体表面積で基準化した CL/F 及び CL_r においては健康高齢者及び健康成人ともに性差は認められなかった（5.3.3.3-4: TOPMAT-PHI-362）。

4) 日本人及び外国人における薬物動態の比較（5.3.3.3-5）

日本人及び外国人における薬物動態を比較するために、健康成人男性を対象に、本剤 100、200 及び 400 mg を単回投与した国内試験（5.3.3.1-1: 9101）及び海外試験（5.3.3.1-3: MS-210）の成績が比較された。その結果、日本人の平均血漿中濃度は外国人と比較して高く推移し、 C_{max} （100 mg 投与時: 約 1.33 倍、200 mg 投与時: 約 1.46 倍）及び $AUC_{0-\infty}$ （400 mg 投与時: 約 1.15

倍)において有意差が認められた。この理由として、日本人(48.2~77.2 kg)と外国人(63.5~86.2 kg)の体重差による分布容積の違いが考えられたため、体重で補正したところ C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ における日本人と外国人での差は小さくなることが確認された(ただし、200 mg投与時の C_{max} については、体重補正後でも日本人で有意に高値であった)。なお、低用量における本薬の消失が日本人と外国人で大きく異なった原因は、定量下限が日本(0.2 µg/mL)と外国人(0.5 µg/mL)で異なる上に、外国では定量下限未満はすべて0としてデータを扱っているのに対して、日本では過半数以上のサンプルで定量下限未満であった場合は平均値を算出していないためであると考えられている。

また、本剤50 mg 1日2回反復投与の最終投与後の血漿中濃度を国内試験(5.3.3.1-2: 9203)及び海外試験(5.3.3.1-4: YB)で比較すると、 C_{max} で差異はなく、 AUC_{0-12} では外国人に比べ日本人で有意に高値(約1.29倍)であったが、体重補正後には有意差は認められなかった。さらに、日本人の $t_{1/2}$ は外国人と比較して有意に延長(約1.26倍)していたが、それぞれの $t_{1/2}$ の範囲は21.8~32.5及び15.2~27.2時間であり、大きく異なるものではないと考えられている。

(5) 薬物動態学的薬物相互作用

1) フェニトイン(5.3.3.4-1: MS-215)

フェニトイン単剤(130~300 mg 1日2回又は360~480 mg 1日1回)で治療中の外国人部分でてんかん患者12例(男性7例、女性5例)に本剤を反復経口投与し、本薬がフェニトインの薬物動態に及ぼす影響及びフェニトインが本薬の薬物動態に及ぼす影響が検討された。フェニトイン3週間単独投与後、併用期間として本剤100、200及び400 mgをそれぞれ1日2回2週間ずつ反復投与(計6週間、各用量の第1~3日目はそれぞれ100、300及び600 mg/日)し、併用期間終了後フェニトインを1週間に25%ずつ減量後、本剤400 mg(又は最大忍容用量)が1日2回2週間単独投与された。なお、併用期間中、フェニトインの投与量を変更しないことと設定された。

本薬がフェニトインの薬物動態に及ぼす影響

フェニトインの血漿中総濃度及び非結合型濃度を単独投与後及び本剤併用時で比較した結果、定常状態における AUC (AUC_{ss})は12例中6例ではほとんど変化せず($\pm 13\%$ 以内)、残りの6例では AUC_{ss} が併用時に約25%増加したが、この変動はフェニトイン体内動態の個体内変動(CYP2Cの変動)、フェニトインの投与回数の違い及び濃度測定のばらつきによるものであり、本薬はフェニトインの薬物動態に影響を及ぼさないと考えられている。

フェニトインが本薬の薬物動態に及ぼす影響

本薬の薬物動態を単独投与時及び併用時(それぞれ本薬400mg 1日2回投与)で比較したとき、併用時では単独投与時と比較して CL/F が2.4倍増加し、平均血漿中濃度は41.4%に減少した。この原因は、フェニトインにより本薬の代謝酵素が誘導されたためと考えられ、申請者は、フェニトインを併用している患者でフェニトインを減量又は中止する場合には、本薬の用量調節が必要な場合もあると考えられることを説明した(なお、当該事項については、添付文書の「併用注意」の項で注意喚起されている)。

2) カルバマゼピン (5.3.3.4-2: MS-216)

カルバマゼピン単剤 (300 ~ 800 mg 1日3回) で治療中の外国人部分てんかん患者 12 例 (男性 4 例、女性 8 例) に本剤を反復経口投与し、本薬がカルバマゼピンの薬物動態に及ぼす影響及びカルバマゼピンが本薬の薬物動態に及ぼす影響が検討された。本剤は、カルバマゼピン 3 週間単独投与後、併用期間として本剤 100、200 及び 400 mg を 1日2回 2週間ずつ反復投与 (計 6 週間、各用量の第 1 ~ 3 日目はそれぞれ 100、300 及び 600 mg/日) し、併用期間終了後カルバマゼピンを 1 週間に 25 % ずつ減量後、本剤 400 mg (又は最大忍容用量) が 1日2回 2週間単独投与された。なお、併用期間中、カルバマゼピンの投与量を変更しないことと設定された。

本薬がカルバマゼピンの薬物動態に及ぼす影響

カルバマゼピンの血漿中総濃度を単独投与時及び本薬併用時で比較した結果、カルバマゼピンの血漿中総濃度に有意な変動は認められず、本薬はカルバマゼピンの薬物動態に影響を及ぼさないと考えられている。

カルバマゼピンが本薬の薬物動態に及ぼす影響

本薬の薬物動態を単独投与時及び併用時で比較した結果、併用時では AUC_{0-12} 、 C_{max} 及び平均血漿中濃度 (C_{avr}) 及び最低血漿中濃度 (C_{min}) (いずれも 100 mg 1日2回に基準化) は単独投与時の 62 ~ 72 % に低下した。また、併用時では CL/F 及び腎外クリアランス (CL_{NR}) は 2 ~ 3 倍増加したが、 CL_r は影響を受けなかった。併用時の尿中排泄率は単独投与時の約 72 % 以下であった。この原因として、併用時の CL_{NR} の増加は、カルバマゼピンとの併用により代謝クリアランスが増加したためであると考えられ、申請者は、カルバマゼピンを併用している患者でカルバマゼピンを減量又は中止する場合には、本薬の用量調節が必要な場合もあると考えられることを説明した (なお、当該事項については、添付文書の「併用注意」の項で注意喚起されている)。

3) バルプロ酸 (5.3.3.4-3: MS-218)

バルプロ酸単剤 (500 ~ 2250 mg 1日2回) で治療中の外国人部分てんかん患者 12 例 (男性 6 例、女性 6 例) に本剤を反復経口投与し、本薬がバルプロ酸の薬物動態に及ぼす影響及びバルプロ酸が本薬の薬物動態に及ぼす影響が検討された。本剤は、バルプロ酸 3 週間単独投与後、併用期間として本剤 100、200 及び 400 mg を 1日2回 2週間ずつ反復投与 (計 6 週間、各用量の第 1 ~ 3 日目はそれぞれ 100、300 及び 600 mg/日) し、併用期間終了後バルプロ酸を 1 週間に 25 % ずつ減量後、本薬 400 mg (又は最大忍容用量) が 1日2回 2週間単独投与された。なお、併用期間中、バルプロ酸の投与量を変更しないことと設定された。

本薬がバルプロ酸の薬物動態に及ぼす影響

バルプロ酸の血漿中濃度を単独投与後及び本薬併用時で比較した結果、併用時において AUC_{0-12} 及び C_{avr} はそれぞれ 7.8 ~ 11.3 及び 7.7 ~ 11.8 % 低下し、 CL/F は 7.8 ~ 13.3 % 増加したが、 C_{max} 、 C_{min} 及び尿中排泄率に有意な変動は認められなかった。

バルプロ酸が本薬の薬物動態に及ぼす影響

本薬の薬物動態を単独投与後及び併用時で比較した結果、 AUC_{0-12} 、 C_{max} 、 C_{avr} 及び C_{min} （いずれも 100 mg 1 日 2 回に基準化）は併用後で約 15 % 低下した。また、併用時では CL/F が有意に増加（約 15%）したが、 CL_T 、 CL_{NR} 及び尿中排泄率に併用による影響は認められなかった。バルプロ酸の併用により本薬の体内動態が変動した原因として、吸収の減少等が考えられているが、これらの変動は臨床的意義を持つものではないと考えられている。

4) ジゴキシシン (5.3.3.4-4: MS-219)

外国人健康成人男性 12 例を対象に、1 日目にジゴキシシン (0.6 mg) を単独投与後 6 日間休薬し、本剤 (8 日目 100 mg、9~17 日目 200 mg) を単独又はジゴキシシン (15 日目 0.6 mg) と併用経口投与したとき、併用時におけるジゴキシシンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、単独投与時と比較してそれぞれ 15.8 及び 12.0 % 低下、 CL/F は 13 % 増加した（なお、当該事項については、添付文書の「併用注意」の項で注意喚起されている）。 t_{max} 及び $t_{1/2}$ に有意な変動は認められなかった。

5) メトホルミン (5.3.3.4-6: TOPMAT-PHI-369)

外国人健康成人 25 例（完了例 18 例、男性 17 例、女性 1 例）を対象に、メトホルミン (500 mg 1 日 2 回) 反復投与時の薬物動態に及ぼす本薬 (100 mg 1 日 2 回) の影響が検討された。用法・用量は、メトホルミンを第 1~9 日目 500 mg 1 日 2 回、第 10 日目 500 mg 1 日 1 回投与し、本剤を第 4 日目 50 mg 1 日 2 回、第 5 日目 75 mg 1 日 2 回、第 6~9 日目 100 mg 1 日 2 回、第 10 日目 100 mg 1 日 1 回投与することと設定された。本剤併用時ではメトホルミンの C_{max} 及び AUC_{0-12} がそれぞれ 18.0 及び 25.1 % 増加し、 CL/F が 20.4 % 減少した（なお、当該事項については、添付文書の「併用注意」の項で注意喚起されている）。 t_{max} （中央値）に有意な変動は認められなかった。

6) ノルエチンドロン及びエチニルエストラジオール

健康成人における検討 (5.3.3.4-7: TOPMAT-PHI-384)

外国人健康成人女性 48 例（カルバマゼピン併用例 12 例を含む）及び外国人肥満女性 12 例を対象に、ノルエチンドロン (1 mg) /エチニルエストラジオール (0.035 mg) 配合剤反復経口投与時の薬物動態に及ぼす本薬の影響が検討された。用法・用量は、配合剤 1 錠を 3 週間単独投与した後にプラセボを 1 週間投与し（サイクル 1）、引き続いて本剤 50、100 及び 200 mg/日と配合剤 1 錠を 3 週間併用した後に 1 週間プラセボを投与することと設定された（サイクル 2）。配合剤単独投与後と併用時でノルエチンドロン及びエチニルエストラジオールの t_{max} （中央値）、 C_{max} 、 AUC_{0-7} 及び CL/F を比較すると、いずれにおいても併用による有意な影響は認められなかった。また、外国人肥満女性においても配合剤単独投与後と本薬 200 mg/日併用時でいずれのパラメータにも有意な変動は認められなかった。

てんかん患者における検討 (5.3.3.4-5: MS-220)

バルプロ酸単剤で治療中の外国人てんかん女性患者 12 例を対象に、ノルエチンドロン (1 mg) /エチニルエストラジオール (0.035 mg) 配合剤反復投与時の薬物動態に及ぼす本薬の影響が検

討された。用法・用量は、サイクル1~4(1サイクル28日間)にバルプロ酸375~1250 mg 1日2回及びノルエチンドロン(1 mg)/エチニルエストラジオール(0.035 mg)配合剤1錠を反復経口投与し、それぞれのサイクルで本剤0、100、200及び400 mgを1日2回投与(各サイクルの第1~3日目はそれぞれ100、300及び600 mg/日)することと設定された。本剤非併用時と併用時でノルエチンドロンの薬物動態パラメータに有意な変動は認められなかった。一方、エチニルエストラジオールでは本剤800 mg/日併用時の C_{max} 及び AUC_{0-24} が単独投与時と比較してそれぞれ25.3及び30.0%減少し、 CL/F が32.9%増加したが、 t_{max} 、 $t_{1/2}$ 及び k_e に有意な変動は認められなかった。以上から申請者は、本剤とエチニルエストラジオールを含有する経口避妊薬の併用時には経口避妊薬の効果が減弱する可能性があることを説明した(なお、当該事項については、添付文書の「併用注意」の項で注意喚起されている)。なお、健康成人女性を対象とした試験と結果の相違がみられた理由は、併用された本薬の用量が異なったためであると考えられている。

7) リチウム (5.3.3.4-8: TOPMAT-PHI-365、5.3.3.4-9: TOPMAT-PHI-374)

健康成人における検討

外国人健康成人男女12例を対象に、炭酸リチウム300 mgを1日3回反復経口投与時の薬物動態に及ぼす本薬の影響が検討された。本剤(50~100 mg: 1日2回)の併用により、リチウムの CL/F 及び CL_r は、それぞれ21.7%及び15.6%増加した。なお、血清中リチウム濃度(C_{max} 及び AUC_{0-8})はいずれも約20%低下したが、有意差は認められなかった。

双極性障害患者における検討

一定用量の炭酸リチウムで単独治療されている外国人双極性障害患者32例を対象に、リチウムの薬物動態に及ぼす本薬の影響が検討された。本剤低用量(200 mg/日)併用時では影響が認められなかったが、本剤高用量(600 mg/日)併用時では、血清中リチウム濃度の C_{max} 及び AUC_{0-12} はそれぞれ26.9%及び26.4%増加し有意差が認められた(なお、当該事項については、添付文書の「併用注意」の項で注意喚起されている)。

8) リスペリドン (5.3.3.4-10: TOPMAT-PHI-367)

外国人健康成人男女13例を対象に、リスペリドン2 mgを単回経口投与時の薬物動態に及ぼす本薬の影響が検討された。本剤(50~100 mg: 1日2回)の併用により、リスペリドンの C_{max} 及び AUC_0 はそれぞれ29%及び23%有意に低下した(なお、当該事項については、添付文書の「併用注意」の項で注意喚起されている)。また、双極性障害患者や統合失調症患者を対象とした試験でも同様の結果が認められた(参考資料5.3.3.4-19)。

9) アミトリプチリン (5.3.3.4-11: TOPMAT-PHI-377)

外国人健康成人男女18例を対象に、アミトリプチリン25 mg/日を反復経口投与時の薬物動態に及ぼす本薬の影響が検討された。本剤(25~100 mg: 1日2回)の併用により、アミトリプチリンの C_{max} 及び AUC_{0-24} はそれぞれ12%及び13%増加した。しかしながら、アミトリプチリ

ン単独投与時の血清中アミトリプチリン濃度が他の被験者よりも極めて低値を示した症例が 1 例認められ、この症例を除いて解析した場合には、アミトリプチリンの C_{max} 及び AUC_{0-24} は単独投与時と本剤併用時でほぼ同様であった(なお、当該事項については、添付文書の「併用注意」の項で注意喚起されている)。

10) ヒドロクロロチアジド (5.3.3.4-12: TOPMAT-PHI-381)

外国人健康成人男女 25 例を対象に、ヒドロクロロチアジド 25 mg/日を反復経口投与時の薬物動態に及ぼす本薬の影響が検討された。本剤(64~96 mg: 1日2回)の併用により、ヒドロクロロチアジドの薬物動態に影響は認められなかったが、本薬の C_{max} 及び AUC_{0-12} は、ヒドロクロロチアジドとの併用によりそれぞれ 27%及び 29%増加した(なお、当該事項については、添付文書の「併用注意」の項で注意喚起されている)。

11) ピオグリタゾン (5.3.3.4-13: TOPMAT-PHI-390)

外国人健康成人男女 62 例を対象に、ピオグリタゾン 30 mg/日を反復経口投与時の薬物動態に及ぼす本薬の影響が検討された。本剤(16~96 mg: 1日2回)の併用により、ピオグリタゾンの C_{max} に影響は認められなかったが、 AUC_{0-24} は 15%有意に低下し、 CL/F は 18%有意に増加した(なお、当該事項については、添付文書の「併用注意」の項で注意喚起されている)。なお、ピオグリタゾンは、本薬の薬物動態に影響を及ぼさなかった。

また、フェノバルビタール、プリミドン(参考資料 5.3.3.4-16)及びプロベネシド(参考資料 5.3.3.4-18)についても本薬との併用による影響が検討されたが、併用により本薬又は併用薬の薬物動態に影響を及ぼさないと考えられている。

<審査の概略>

(1) 臨床推奨用量の反復投与時の体内動態について

機構は、日本人における反復投与時の体内動態は 50 mg 1日2回(100 mg/日)を健康成人に投与した試験のみであり、臨床推奨用量である 200 及び 400 mg/日における体内動態が検討されていないことから、外国人での単回投与試験の結果から反復投与時の血中動態を予測することが可能であるか確認し、日本人に反復投与した際の薬物動態をシミュレートして、比較考察するよう申請者に求めた。

申請者は、外国人について、海外での単回投与試験(5.3.3.1-3: MS-210)の結果から 1 コンパートメントモデルを構築し、この推定値を利用した反復投与時のシミュレーションの結果、実測値(5.3.3.1-4: YB)とほぼ同様であったことが確認されたこと、その上で、同様の手順で日本人に 100、200 及び 400 mgを単回投与した結果(5.3.3.1-1: 9101)から反復投与時の薬物動態をシミュレートすると、100 mg/日(50 mgを 1日2回)での実測値(5.3.3.1-2: 9203)とほぼ一致することが確認されたこと、そこで、このモデルを利用し日本人に 400 mg/日を反復投与した際の血漿中濃度推移をシミュレートし、外国人でのシミュレーション結果と比較したとこ

る、日本人における血漿中濃度は外国人より高く推移したが(400 mg/日投与時 C_{max} : 約 1.1 倍、 $AUC_{0-\infty}$: 約 1.2 倍)日本人及び外国人とも反復投与 5 日目に定常状態に達すると考えられたこと、血漿中濃度の差異については、体重補正(日本人 62.9 kg、外国人 74.0 kg)によりほぼ消失したことから、人種が異なっても体重が同じであれば同様の体内動態を示すと考えられたことを説明した。また申請者は、女性では血漿中濃度が男性よりも高かったが、この差についても体重差により説明可能であり、実施したPPK解析ではCL/Fに及ぼす要因として、体重と年齢のみが同定されたこと、ノンコンパートメントモデルを採用した場合にも同様の結果が得られたこと、本薬は 400 mgまで薬物動態が線形性を有していること(5.3.3.1-1: 9101)、経口投与後ほとんど未変化体として排泄されること(5.3.3.1-5: MS-177)、バイオアベイラビリティが高いこと(5.3.1.1-2: MS174)、食事による影響は少ないと考えられること(5.3.1.1-1: 9102)、ヒト血漿中タンパク結合率は高くないこと(5.3.2.2-2: 10851)などの特徴を有しており、民族的要因の影響を受けにくい薬剤であると考えられることを併せて説明した。

さらに申請者は、国内外の試験で 400 mg/日投与時の安全性に特に明確な差は認められておらず、体重別に有効性及び安全性を検討した場合には、国内外とも 60 kg 未満の患者で有害事象発現率が高い傾向が認められたが、発現時における用量別の有害事象発現率に国内外で大きな差異はなく、いずれも 200 mg/日以上用量で発現率が高いという結果であったこと、本剤は低用量から開始し、漸増法により患者ごとに至適用量まで増量される薬剤であることから、薬物動態で認められた差異が特に臨床上問題となる可能性は低いと考えられることを説明した。

機構は、本剤の薬物動態は民族的要因の影響を受けにくい特性であると考えられ、反復投与時のシミュレーション結果、本剤は低用量から患者の状態を見ながら徐々に増量するという使用方法が前提であることなどを踏まえると、薬物動態で認められた差異が特に臨床的に問題となる可能性は低いと判断する。なお、本剤投与時の安全性については、製造販売後調査でさらに検討する必要があると考える。

(2) 血中濃度モニタリング (TDM) の必要性について

機構は、フェニトイン、カルバマゼピン、バルプロ酸など、抗てんかん薬には必要に応じて TDM を行う薬剤が多いが、本剤についても同様に TDM を実施する必要があるか、申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤は通常用量である 200 mg 以上の用量で投与量と有効性及び有害事象発現率の間に相関性は認められておらず、100 mg/日から開始して、個々の患者ごとに症状を観察しながら増量し至適用量が決定されるため、特に TDM を行う必要はないと考えており、米国及び英国でも TDM は必要ない薬剤として位置づけられていることを説明した。

機構は、これまでの国内外での臨床試験結果から、本薬の有効性及び安全性は必ずしも投与量と相関しておらず、血漿中濃度に基づいて投与設計を行うことは困難であると考えられること、低用量から開始し臨床症状を観察しながら用量調節を実施することで、リスクを低減することは可能と考えられることから、本剤について常時 TDM を実施する必要はないと考えるが、

フェニトインやカルバマゼピン等の投与を中止した際等、本薬の血漿中濃度の増加が予想される場合には、患者の臨床症状の変化について十分に注意する必要があると考える。

() 有効性及び安全性試験成績の概要

< 提出された資料の概略 >

有効性に関する評価資料として国内第 相試験3試験 (5.3.5.2-2: 9204、5.3.5.2-3: 9305及び5.3.5.2-1: 9406)、第 相試験 (5.3.5.1-1: 9809) の成績が、参考資料として、米国 / 相試験2試験 (5.3.5.1-2: YD及び5.3.5.1-3: YE) の成績等が提出された。

(1) 国内における臨床試験成績

1) 第 相試験

本剤 (25、50、100及び200 mg錠) 空腹時単回経口投与時における安全性及び体内動態の検討 (5.3.3.1-1: 試験番号9101 < 19 年 月 ~ 19 年 月 >)

日本人健康成人男性 (目標症例数32例) を対象に、本剤 (25、50、100及び200 mg錠) 単回経口投与時の安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照単盲検試験が実施された。用法・用量は、4群 [A ~ C群及び追加群、1群8例 (本剤投与6例、プラセボ投与1~2例)] に分け、空腹時に初回投与量として本剤25 mg又はプラセボを単回経口投与後、A群 (25 mg及び100 mg又はプラセボ)、B群 (50 mg及び200 mg又はプラセボ)、C群 (400 mg又はプラセボ) 及び追加群 (300 mg又はプラセボ) に2週間以上の間隔を空けて順次増量投与すると設定された。なお、200 mg投与群の1例に強い精神身体症状を発現したため、400 mg投与前に300 mg群を追加した。実薬を投与した例数は25例であった (薬物動態は「() 臨床薬理の概要」の項参照)。

総投与症例数33例 (プラセボを含むのべ症例数45例) 全例が安全性解析対象であった。400 mg投与群1例で発熱 (投与後36時間) による中止例が認められた。

精神身体症状 (被験者による精神身体症状調査表と医師による個人調査表の統合結果) は、本剤投与群100% (25/25例)、プラセボ投与群88.9% (8/9例) に認められ、主な事象は、眠気 (25、50及び200 mg群各6/6例、100及び400 mg群各5/6例、300 mg群4/6例、プラセボ群8/9例)、頭がぼっとする (200、300 mg群各5/6例、400 mg群6/6例、プラセボ群6/9例) 等であり、400 mg群では、しびれる及び体感がだるいが6/6例、頭が重い、のぼせる、四肢がだるい、めまい、ふらつき、立ちくらみ及び脱力感が5/6例に認められた。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。なお、本試験で因果関係は判定されなかった。

臨床検査では、AST (GOT) 増加1例 (プラセボ投与群)、AST (GOT) 及びALT (GPT) 増加1例 (25 mg投与群)、尿潜血反応陽性1例 (100 mg投与群)、白血球増加1例 (400 mg投与群) が認められたが、事後検査で全て正常域に回復した。尿pHは50 mg以上の投与群で用量依存的に増加したが、pH8を超えた変動は認められなかった。400 mg投与群で尿量の増加、100 mg以上の投与群で尿中Na及びK排泄の増加が認められた。

バイタルサインでは、400 mg投与群の1例で認められた感冒による発熱以外に問題のある変化は認められなかった。

以上より申請者は、本剤400 mgまでの忍容性が確認されたが、400 mg投与群では、精神身体症状の発現頻度及び重症度が増加したことから注意が必要と考える旨を説明した。

本剤(100 mg錠)単回経口投与時における食事の影響及び空腹時投与における本剤の全血中濃度の推移の検討(5.3.1.1-1: 試験番号9102<19■年■月~19■年■月>)

日本人健康成人男性(目標症例数8例)を対象に、本剤(100 mg錠)単回投与時の食事の影響を検討するため1剤2期非盲検交叉比較試験が実施された。用法・用量は、本剤100 mgを空腹時又は食後30分に経口投与し、休薬期間は2週間以上と設定された(薬物動態は「()生物薬剤学及び関連する分析法の概要」の項参照)。

総投与症例数7例全例が安全性解析対象であった。治験中止例は認められなかった。

精神身体症状(被験者による精神身体症状調査表及び医師による個人調査表の統合結果)は空腹時投与で71.4%(5/7例)、食後投与で85.7%(6/7例)に認められ、主な事象は空腹時投与で頭がぼっとする(5/7例)、ねむけ(4/7例)、食後投与で頭がぼっとする及びねむけ(各6/7例)であった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。なお、本試験では因果関係は判定されなかった。

臨床検査ではALT(GPT)増加が1例に認められたが事後検査において回復した。バイタルサインに問題のある変化は認められなかった。

以上より申請者は、安全性については、食後及び空腹時で臨床的に問題となる有害事象は認められず、食事の影響はないと考える旨を説明した。

本剤(50 mg錠)反復経口投与時における安全性及び体内動態の検討(5.3.3.1-2: 試験番号9203<19■年■月~19■年■月>)

日本人健康成人男性(目標症例数8例)を対象に、本剤(50mg錠)反復経口投与時の安全性及び薬物動態を検討するためプラセボ対照単盲検試験が実施された。用法・用量は、1日目に朝食後本剤(50 mg錠)又はプラセボ1錠を経口投与後3日間休薬し、5日目から13日間、12時間毎に1日2回(朝夕食後:最終投与日は朝のみ)本剤又はプラセボ1錠を反復経口投与すると設定された(薬物動態は「()臨床薬理の概要」の項参照)。

総投与症例数8例(本剤投与群6例、プラセボ投与群2例)全例が安全性解析対象であり、治験中止例は認められなかった。

精神身体症状(被験者による精神身体症状調査表及び医師による個人調査表の統合結果)は、本剤群83.3%(5/6例)、プラセボ群100%(2/2例)に認められ、主な事象は本剤群でねむけ及び本が読めない(各4/6例)、頭がぼっとする、鼻がつまる及び体感がだるい(各3/6例)、プラセボ群では、ふらつき、体感がだるい、顔がほてる、脱力感、ねむけ(各2/2例)であり、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。なお、本試験では因果関係は判定されなかった。

臨床検査では、本剤投与群1例でCPK、LDH、AST(GOT)の増加が認められたが、後に正常に回復した。また、CPK、総ビリルビン、AST(GOT)及びClの増加が認められた。尿検査では、本剤投与群3例に軽度の尿タンパク陽性が認められ、単回投与時と同様に尿量及び尿中

電解質排泄増加も認められたが、反復投与によるさらなる増加は認められなかった。

自発的眠気度・睡眠調査、生理学的検査及びバイタルサインに問題のある変化は認められなかった。

以上より申請者は、本剤50 mgを1日2回13日間反復経口投与したときの忍容性は良好と考える旨を説明した。

本剤（50 mg錠）と本剤（100 mg錠）の生物学的同等性試験（5.3.1.2-1: 試験番号9808 < 20■年■月 ~ 20■年■月 >）

健康成人男性（目標症例数20例）を対象に、本剤（50 mg錠）2錠と本剤（100 mg錠）1錠の生物学的同等性を検証するため、2剤2期非盲検交叉比較試験が実施された。用法・用量は本剤50 mg錠2錠又は本剤100 mg錠1錠を第1期又は第2期に空腹時に単回経口投与し、休薬期間は10日間以上と設定された（薬物動態は「（ ）生物薬剤学及び関連する分析法の概要」の項参照）。

総投与症例20例全例が安全性解析対象であり、治験中止例は認められなかった。

有害事象は50 mg錠2錠投与時で65.0 %（13/20例）、100 mg錠 1錠投与時で65.0 %（13/20例）に認められ、これら全例で因果関係が否定できない有害事象が認められたが、製剤間での差異はなく、主な事象はぼんやり35.0 %（各7/20例）及び眠気（50mg錠: 35.0 %（7/20例）、100mg錠: 30.0 %（6/20例））及び手足のしびれ（感）15.0 %（各3/20例）であった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

臨床検査値異常変動は、ビリルビン値上昇、直接ビリルビン上昇及び白血球減少（症）各1例であったが、白血球減少（症）1例を除き因果関係は否定された。

バイタルサイン、心電図及び眼科的検査に临床上問題となる異常は認められなかった。

以上より申請者は、本剤50 mg錠2錠と本剤100 mg錠1錠は生物学的に同等であり、安全性に問題はないと考える旨を説明した。

2) 第 相試験

前期第 相試験その1（5.3.5.2-2: 試験番号9204 < 19■年■月 ~ 19■年■月 >）

既存の抗てんかん薬で十分なてんかん発作の抑制が得られない部分てんかん及び全般てんかん患者（目標症例数40例）を対象に、本剤（50 mg及び100 mg錠）100 ~ 400 mg/日を他の抗てんかん薬と併用した時の有効性及び安全性を検討するため、多施設共同非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は100 mg/日（朝・夕2回に分服）より開始し、発作の完全消失が認められた場合は同用量維持、効果不十分で安全性が確認された場合は4週毎100 mg/日ずつ効果が認められるまで増量し、最高用量は400 mg/日、投与期間は16週間投与と設定された。

総投与症例数39症例のうち、患者本人の希望により2日目から投与中止し、有害事象も発現しなかった1例を除く38例（全例部分てんかん患者）が安全性解析対象であり、有害事象発現のため中止した3例及び服薬不良1例を除く34例が有効性解析対象であった。

本試験では特に主要評価項目は設定されていないが、発作の完全消失例は8.8 %（3/34例）に認められ、投与前と比較し発作頻度50 %以上の減少例（完全消失例を含む）は47.1 %（16/34

例)、不変は29.4 % (10/34例)、悪化は23.5 % (8/34例)であった。投与終了時の投与量は400 mgが22/34例と多く、そのうち中等度以上改善と評価された症例は29.4 % (10/22例)であった。最終全般改善度における著明改善及び中等度改善の割合は41.2 % (14/34例)であった。

有害事象は39.5 % (15/38例)で認められたが、死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。なお、本治験終了後の継続提供中(本剤600 mg/日投与)に入浴中の溺れで死亡例1例が認められたが、因果関係は否定されている。治験中止症例は6例認められ、副作用の発現による中止4例(頭痛、頻尿・倦怠感、体重減少・記憶障害・傾眠、精神的機能障害・倦怠感各1例、いずれも因果関係は否定されていない)、症状悪化による中止2例であった。因果関係が否定できない有害事象は34.2 % (13/38例)に認められ、主な事象は、傾眠4例、倦怠感、体重減少、運動緩慢、精神的機能障害及び感覚減退各2例等であった。

臨床検査値異常は76.3 % (29/38例)に認められ、因果関係が否定できない事象は31.6 % (12/38例)に認められた。主な事象はALP増加及びγ-GTP上昇各3例、好中球減少2例等であった。生理学的検査等は実施されていない。

以上より申請者は、本剤100～400 mg/日投与により、有効性が示唆され、安全性上も特に問題は無いと考えられる旨を説明した。

前期第 相試験その2 (5.3.5.2-3: 試験番号9305 < 19■■年■■月～19■■年■■月 >)

既存の抗てんかん薬で十分な発作抑制が得られない部分てんかん及び全般てんかん患者(目標症例数15例)を対象に、本剤(50 mg及び100 mg錠)200～600 mg/日を他の抗てんかん薬と併用した時の有効性及び安全性を検討するため、多施設共同非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は200 mg/日(朝・夕2回に分服)より開始し、発作の完全消失が認められた場合は同用量維持、効果不十分で安全性が確認された場合は2～4週毎に200 mg/日ずつ効果が認められるまで増量し、最高用量は600 mg/日、投与期間は12週間と設定された。

総投与症例数18症例(部分てんかん患者14例及び全般てんかん患者4例)全例が安全性解析対象であり、有害事象発現による中止2例と症状悪化による中止1例を除く15例が有効性解析対象であった。

本試験では特に主要評価項目は設定されていないが、発作の完全消失例は13.3 % (2/15例)、投与前と比較し発作頻度50 %以上の減少例(完全消失例を含む)は46.7 % (7/15例)、不変は40.0 % (6/15例)、悪化は13.3 % (2/15例)であった。最終全般改善度における著明改善及び中等度改善の割合は40.0 % (6/15例)であった。

有害事象は55.6 % (10/18例)で認められたが、死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。治験中止症例は5例に認められ、因果関係が否定できない有害事象による中止4例(過換気、傾眠・易刺激性、無食欲及び大食症候群・運動緩慢、加速歩行・悪心・頭痛各1例)、症状悪化による中止1例であった。因果関係が否定できない有害事象は38.9 % (7/18例)に認められ、その事象は体重減少2例、悪心、運動緩慢、加速歩行、頭痛、無食欲及び大食症候群、易刺激性、記憶障害、傾眠及び過換気各1例であった。

臨床検査値異常は61.1 % (11/18例)に認められ、因果関係が否定できない事象は16.7 % (3/18

例)であり、主な事象は白血球数減少、好中球減少、単球増加、 γ -GTP上昇、CPK上昇、Cl上昇各1件であった。

以上より申請者は本剤200～600 mg/日投与により、有効性が示唆され、安全性上も特に問題はないと考えられる旨を説明した。

後期第 相試験 (5.3.5.2-1: 試験番号9406 < 19■■年■■月 ~ 19■■年■■月 >)

既存の抗てんかん薬で発作の抑制が不十分で、併用抗てんかん薬が2剤以内の部分てんかん及び全般てんかん患者(目標症例数120例)を対象に本剤(50 mg及び100 mg錠)100～600 mg/日を他の抗てんかん薬と併用した時の有効性、安全性及び至適用量を検討するため、多施設共同非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、治験開始前の抗てんかん薬の用法・用量を変更せずに8週間(発作頻度が明らかに多い症例は4週間)経口投与後(観察期間)、100 mg/日(朝・夕2回に分服)より開始し、発作消失まで、4週間毎(発作頻度が明らかに多い症例は2～4週間毎)に200 mg/日、400 mg/日、600 mg/日(最高用量)まで漸増し(増量期間)、最終用量を8週間継続経口投与(固定期)すると設定された。併用抗てんかん薬の用法・用量の変更は不可であったが、治験担当医の判断によるてんかん発作抑制のためのジアゼパムの非経口投与及び効果判定を妨げない範囲での不眠に対するベンゾジアゼピン系薬剤の頓用は可能と設定された。向精神薬以外の併用禁止薬は設定されなかった。

総投与症例数122症例のうち、併用薬の選択基準違反の10例、有害事象発現がなく臨床検査未実施であった1例の計11例を除く111例(部分てんかん患者104例、全般てんかん患者7例)が安全性解析対象であり、さらに投与期間不足等の10例を除く102例(部分てんかん患者95例、全般てんかん患者7例)が有効性解析対象であった。

有効性評価項目である発作頻度改善度は全体で完全消失10.8%(11/102例)であり、中等度改善以上37.3%(38/102例)、部分てんかん患者では完全消失11.6%(11/95例)を含む中等度改善以上37.9%(36/95例)、全般てんかん患者では完全消失はなく、中等度改善以上28.6%(2/7例)であった。また、最終全般改善度は中等度改善以上は全体で40.2%(41/102例)、部分てんかん患者で41.1%(39/95例)、全般てんかん患者で28.6%(2/7例)の有効率であった。

有害事象(臨床検査値異常を含む)は67.2%(82/122例)に認められ、有害事象による中止が24例(傾眠3例、倦怠感2例、心気症、膀胱がん、幻聴・妄想・激越、無食欲及び大食症候群・体重減少、不快気分・悪心、精神症状、浮動性めまい、浮動性めまい・倦怠感・体重減少、四肢痛、浮動性めまい・無食欲及び大食症候群、浮動性めまい・無食欲及び大食症候群・視覚障害、感覚減退・精神的機能障害・精神緩慢・傾眠、感覚減退、関係念慮・希死念慮を有するうつ病・傾眠・抑うつ気分、倦怠感・判断力低下・傾眠、被害妄想、精神的機能障害・傾眠、倦怠感・無力症、無食欲及び大食症候群各1例、うち心気症、膀胱がん、四肢痛の3例は因果関係が否定されている)であった。本治験による死亡例はなく、重篤な有害事象は5例(膀胱がん、四肢痛、脊椎骨折、精巣上体炎、被害妄想の各1例)に認められ、被害妄想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い有害事象(臨床検査値異常を含む)は57.4%(70/122例)で認められ、主な事象は、傾眠23例、倦怠感、体重減少各9例、浮動性め

まい8例、無食欲及び大食症候群、血中P減少、血中Cl増加各7例等であった。

以上より申請者は、本剤100～600 mg/日投与により、部分発作に対する有効性が示唆され、安全性上も特に問題はないことが確認されたと考える旨を説明した。

3) 第 相試験 (5.3.5.1-1: 試験番号9809 < 20■■年■■月～20■■年■■月 >)

併用抗てんかん薬2剤以内の部分てんかん患者(目標症例数122例)に対する付加療法として、本剤400 mg/日投与時の有効性及び安全性を検討するため、多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。用法・用量は、治験開始前の抗てんかん薬の用法・用量を変更せずに12週間経口投与後(観察期)、プラセボ錠又は本剤100 mg/日(朝・夕2回に分服)より開始し、1週間毎に200 mg/日、400 mg/日(規定用量)又は最高耐用量まで漸増後(増量期:計3週間)、プラセボ錠、本剤400 mg/日又は最高耐用量(200 mg/日～400 mg/日)を12週間継続経口投与(固定期)すると設定された。ただし、有害事象発現時には、2週間毎又は100 mg毎の漸増方法も可、併用抗てんかん薬の用法・用量は変更不可と設定されたが、二重盲検期での有害事象発現による減量を1回のみ可能と設定された。また、規定以外の経口抗てんかん薬(スルチアム、エトスクシミド、アセタゾラミド、メタルピタール、エトイン、トリメタジオン、アセチルフェネトライド、臭素製剤)炭酸脱水素酵素阻害剤、炭酸脱水素酵素抑制薬、紫胡加竜骨牡蛎湯は併用禁止、抗不安薬、抗うつ薬、メジャーランキライザー、鎮静薬に分類される向精神薬の常用は禁止、有効性評価に影響を与える可能性のある脳外科手術等の併用療法は禁止すると設定された。

総投与症例数127例(プラセボ群65例、本剤群62例)全例が安全性解析対象であり、選択基準違反の本剤群1例(規定以外の発作あり)を除く126例(プラセボ群65例、本剤群61例)が有効性解析対象(FAS: Full Analysis Set)であった。投与中止例は10例(プラセボ群2例、本剤群8例)に認められ、内訳は有害事象による中止5例(プラセボ群1例、本剤群4例)、患者希望4例(プラセボ群1例、本剤群3例)及びその他(規定以外の発作あり)1例(本剤群)であった。

主要評価項目であるFASにおける治験薬投与期(開始から中止/終了まで)でのてんかん発作発現頻度減少率の中央値及び範囲は、プラセボ群13.7%及び-102.2～82.3%(平均値9.34%)に対し本剤群33.4%及び-178.3～96.6%(平均値27.47%)であり、プラセボ群に比して本剤群で有意な減少が認められた(p=0.006、Wilcoxonの順位和検定)。

有害事象(臨床検査値異常を含む)は、プラセボ群で87.7%(57/65例)、本剤群で95.2%(59/62例)に認められた。死亡例は本試験中では認められなかったが、試験中止76日後に悪性新生物による死亡1例(プラセボ群)が認められた。重篤な有害事象は、本剤群で3例(胸痛・振戦、無力症、ジストニー・筋緊張亢進・筋力低下各1例、いずれも因果関係は否定されていない)、プラセボ群で2例(てんかん、肺の悪性新生物各1例、てんかんについては因果関係が否定されていない)の計5例に認められた。因果関係が否定できない有害事象(臨床検査値異常を含む)は本剤群80.6%(50/62例)、プラセボ群58.5%(38/65例)に認められ、主な事象は下表のとおりであった。なお、この他因果関係が否定できない臨床検査値異常として、白血球数減少(本剤群4例)等も認められた。

因果関係が否定できない有害事象	プラセボ群(58.5%、38/65例)	本剤群(80.6%、50/62例)
-----------------	---------------------	-------------------

傾眠	15.4 % (10例)	30.6 % (19例)
浮動性めまい	4.6 % (3例)	17.7 % (11例)
体重減少	6.2 % (4例)	16.1 % (10例)
感覚減退	3.1 % (2例)	17.7 % (11例)
頭痛	7.7 % (5例)	12.9 % (8例)
無食欲及び大食症候群	1.5 % (1例)	14.5 % (9例)
倦怠感	3.1 % (2例)	11.3 % (7例)
易刺激性	1.5 % (1例)	11.3 % (7例)

バイタルサイン、心電図検査、眼科検査等において、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、発作コントロール不十分な症候性局在関連性てんかんの部分発作抑制に対し、本剤の有効性が検証され、安全性上も特に問題はないと考える旨を説明した。

4) 長期投与試験

前・後期第 相試験からの長期継続投与試験 (5.3.5.2-4: 試験番号9407<19■年■月~20■年■月(データカットオフ日: ■月■日)>)

前期第 相試験における治験終了後継続投与中の患者及び後期第 相試験において本剤の有用性が認められ継続投与が必要と判断された患者(目標症例数40例)を対象に、本剤を長期投与した時の安全性と有効性を検討するため、多施設共同非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、原則として第 相試験で有用性の認められた用量(100~600 mg/日、1日2回、朝・夕分服)を継続投与するが、本試験中に効果不十分と判定された場合は、600 mg/日を上限として適宜増量、有害事象が発現した場合は適宜減量又は中止することと設定された。

総投与症例数58例(前期第 相試験からの移行例10例、後期第 相試験からの移行例48例)全例が安全性解析対象であり、最終全般改善度が不採用の7例を除く51例が有効性解析対象であった。データカットオフ日までの中止症例は42例であり、その内訳は症状悪化5例、有害事象発現2例、患者の受診がない12例、服薬拒否3例、その他(効果不十分、転院・転居、他の治療を試すため等)30例であった。

本試験では特に主要評価項目は設定されていないが、最終全般改善度の「中等度改善」以上改善と判定された割合は、1年目が49.0%(25/51例)、2年目が61.9%(26/42例)、3年目が85.2%(23/27例)、4年目が95.8%(23/24例)、5年目が84.2%(16/19例)であり、発作頻度(平均値)は、本剤投与開始前で11.66回/4週間、長期投与試験移行後3ヶ月毎で2.95~5.02回/4週間であり、全投与期間を通して大きな変動は認められなかった。

有害事象(臨床検査値異常を含む)は89.7%(52/58例)に認められ、死亡例が1例(階段からの転落による頭部損傷)認められたが、因果関係は否定されている。重篤な有害事象は14例(体重減少・不眠症・抑うつ気分・不安・胆石症、悪心・無食欲及び大食症候群・感覚減退、発熱・頭痛、自殺企図、神経症、頭部損傷・脳震盪・擦過傷、肋骨骨折、肋骨骨折・胆管結石、顔面骨骨折、てんかん、てんかん・痔核、顔面損傷、てんかん重積状態、幻覚・妄想各1例)に認められ、胆石症及び胆管結石については因果関係が否定されていない。また、有害事象による中止・中断例5例(頭部損傷、浮動性めまい、頭痛、悪心・倦怠感、尿路結石各1例)のうち、浮動性めまい1例については因果関係ありと判定されている。因果関係が否定できない有

害事象（臨床検査値異常を含む）は72.4 %（42/58例）で認められ、主な事象は傾眠9例、体重減少8例、浮動性めまい6例等であった。その他、因果関係が否定できない臨床検査値異常として、 γ -GTP増加9例、尿沈渣異常8例、ALP増加7例、白血球数減少及びCl増加各6例等が認められた。なお、バイタルサイン等において、臨床上問題となる変化は認められなかった。

以上から、申請者は本剤を長期服用した時の有効性が示され、安全性上も特に問題はないと考える旨を説明した。

第 相試験の継続投与試験（5.3.5.2-5: 試験番号9809 long < 20■年■月 ~ 20■年■月（データカットオフ日: ■月■日） >）

第 相試験において、延長投与期への移行を希望し、治験責任（分担）医師が延長投与を妥当と判断した部分でてんかん患者（目標症例数は設定されていない）を対象に長期経口投与した時の本剤の安全性等を検討するため、多施設共同非盲検非対照試験（第 相試験からの延長投与準備期については、プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験）が実施された。用法・用量は第 相試験で割り付けられた本剤又はプラセボ錠を二重盲検下で8週間継続経口投与（延長投与準備期）し、さらに二重盲検下でプラセボ群は本剤を1週間毎に漸増投与、本剤群は同様の手順でプラセボ錠を付加投与（移行延長期: 3週間、両群が同錠数ずつ内服するよう漸増）し、全ての患者が非盲検下で本剤400 mg/日を投与（延長期: 医師が必要と判断した場合は600 mg/日まで増量可能）すると設定された。併用抗てんかん薬は規定した種類のうち2剤以内、炭酸脱水酵素阻害剤（ジクロフェナミド、メタゾラミド）、炭酸脱水酵素抑制薬及び延長移行期開始後1年間は柴胡加竜骨牡蛎湯を併用禁止、常用禁止薬として向精神薬が設定された。

総投与症例数117例のうち、第 相試験のデータカットオフ時点で中止又は投与6ヶ月超過したプラセボ群からの移行例30例及び本剤群62例の計92例が安全性解析対象であり、選択基準違反の1例を除外した91例が有効性解析対象であった。中止例は32例（有害事象の発現12例、患者の希望11例、その他9例）であった。

有効性については、てんかん発作発現頻度（中央値）は観察期14.50回/4週であったが、投与開始後2年目まで9.00 ~ 9.50回/4週であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、98.9 %（91/92例）に認められた。死亡例は認められなかったが、重篤な有害事象は10例（深部静脈血栓症、心筋梗塞、皮膚裂傷、上気道感染、胸痛・振戦、てんかん・痔核手術、錯乱状態・妄想・拒食・幻覚、無力症、てんかん・喘息、ジストニー・筋緊張亢進・筋力低下）に認められた。因果関係が否定できない有害事象（臨床検査値異常を含む）は88.0 %（81/92例）で認められ、主な事象は、傾眠35例、体重減少23例、浮動性めまい19例、感覚減退17例、頭痛15例、無食欲及び大食症候群12例、倦怠感及び複視各11例、腹痛10例等であった。その他、因果関係が否定できない臨床検査値異常として、P減少5例、白血球数減少及び γ -GTP増加各4例が認められた。

バイタルサイン、心電図検査等において、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、本剤を長期服用した時の有効性が示され、安全性上も特に問題はないと考える旨を説明した。

(2) 海外臨床試験

・米国プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験 (5.3.5.1-2: 試験番号YD<19■年■月~19■年■月>)

併用抗てんかん薬が2剤以下の難治性部分てんかん患者(目標症例180例)を対象として、既存の抗てんかん薬に対する付加療法として本剤(200、400、600 mg/日)を投与した時の有効性及び安全性を検討するため、多施設共同無作為化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、12週間の観察期の後、4群(プラセボ群、200 mg/日群、400 mg/日群及び600 mg/日群)に分け、1週目本剤100 mg錠又はプラセボ錠を1錠朝1回、2週目は本剤100 mg錠又はプラセボ錠を1回1錠1日2回(2錠/日)経口投与し、3週目以降は1週毎に1錠/回ずつ増量(漸増期: 200 mg/日群及び400 mg/日群は、各投与量に達した以降の増量分はプラセボ錠を追加)後、固定期として同一量を12週間経口投与すると設定された。

総投与症例数181例(プラセボ群45例、200 mg/日群45例、400 mg/日群45例及び600 mg/日群46例)全例が安全性及び有効性の解析対象(ITT: Intention-To-Treat)であった。

主要評価項目である治験薬投与期間でのてんかん発作発現頻度減少率(中央値)は、プラセボ群13.1%(-87.7~97.9%)に対し本剤200 mg/日群29.6%(-186.5~88.7%)、400 mg/日群47.8%(-107.5~100%)及び600 mg/日群44.7%(-58.7~100%)であり、400 mg/日群及び600 mg/日群では、プラセボ群に比して発作発現頻度の有意な減少(投与群、施設とその交互作用を因子とした分散分析、それぞれ $p=0.007$ 、 $p<0.001$)が認められたが、200 mg/日群では有意差が認められなかった($p=0.051$)。

有害事象(臨床検査値異常を含む)は、プラセボ群で86.7%(39/45例)、200 mg/日群100%(45/45例)、400 mg/日群100%(45/45例)及び600 mg/日群91.3%(42/46例)に認められた。死亡例はなく、重篤な有害事象(臨床検査値異常を含む)は2例(400 mg/日群: 脳血管障害、人格障害)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い有害事象は、プラセボ群71.1%(32/45例)、本剤200 mg/日93.3%(42/45例)、400 mg/日群88.9%(40/45例)及び600 mg/日群91.3%(42/46例)であり、主な事象は下表のとおりであった。

投与量	プラセボ群	200 mg/日	400 mg/日	600 mg/日
発現率(%)	71.1%(32/45例)	93.3%(42/45例)	88.9%(40/45例)	91.3%(42/46例)
浮動性めまい	22.2%(10例)	33.3%(15例)	28.9%(13例)	30.4%(14例)
傾眠	8.9%(4例)	26.7%(12例)	26.7%(12例)	28.3%(13例)
頭痛	13.3%(6例)	22.2%(10例)	17.8%(8例)	17.4%(8例)
失調	11.1%(5例)	17.8%(8例)	22.2%(10例)	21.7%(10例)

バイタルサイン、心電図検査、眼科検査等において、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、成人の難治性部分てんかん患者に対する他の抗てんかん薬への付加療法として、本剤200~600 mg/日投与での有効性が検証され、安全性についても特に問題はないと考える旨を説明した。

<審査の概略>

(1) 本剤の臨床的位置付けと本治験での投与対象について

機構は、本剤の臨床的位置付けについて、海外での状況を踏まえて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、2000～2001年に米国のてんかん専門医へのコンセンサス調査の結果(Karceski S et al, *Epilepsy & Behavior*, 2: A1-A50, 2001)より、米国では症候性局在関連性てんかん(症候性部分てんかん)に対する初期単剤治療(カルバマゼピン及びフェニトイン)の第1選択薬への付加投与薬剤として本剤は位置付けられていること、単剤で使用する場合は初期単剤治療の第1～第2選択薬としても位置付けられていることから、米国では本剤は付加投与薬として早期に選択される薬剤であることを説明し、国内第 相比較試験において、フェノバルピタール(PB)、フェニトイン(PHT)、プリミドン(PRM)、カルバマゼピン(CBZ)、クロナゼパム(CZP)、バルプロ酸ナトリウム(VPA)、ゾニサミド(ZNS)、ニトラゼパム(NZP)及びクロバザム(CLB)のいずれか1～2剤と併用したとき、プラセボと比して有意に発作発現頻度が減少したこと、単剤投与については、国内における投与経験がないことから、本邦において本剤は、部分てんかんに対する他の抗てんかん薬への付加薬剤の第1選択薬の1つとして位置付けられると考えていることを説明した。

機構は、本剤の効能・効果が部分てんかん発作における他の抗てんかん薬への付加療法であることから、併用抗てんかん薬剤の種類、薬剤数等が本剤の有効性に及ぼす影響について考察するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験における併用抗てんかん薬別のレスポンド率¹⁾は下表のとおりであり、併用率の高いCBZ併用例で34.6%(47/136例)、PHT併用例で29.6%(34/115例)他の併用抗てんかん薬でも30%前後のレスポンド率を示していたこと、海外臨床試験における本剤群

表 併用抗てんかん薬別レスポンド率(国内臨床試験)

併用薬 ¹⁾	対象例数	レスポンド例数	レスポンド率(%)
PHT	115	34	29.6
PB	24	7	29.2
PRM	13	2	15.4
CBZ	136	47	34.6
VPA	54	19	35.2
ZNS	47	12	25.5
CZP	8	2	25.0
CLB	12	6	50.0

でのレスポンド率は36.7～47.1%で、併用する抗てんかん薬による明確な差は認められなかったことを説明した。また申請者は、国内臨床試験では、PRM併用例でレスポンド率が15.4%(2/13例)と低く、明確な理由は不明であるが、類似の薬効を示すPB併用群でのレスポンド率は29.2%(7/24例)であること、海外臨床試験でのレスポンド率は、PRM併用例で47.1%(16/34例)、類似の薬効を示すPB併用例で36.7%(11/30例)と同様の有効性が認められていたこと、国内外とも安全性に特に問題はなかったことから、認められた差異が臨床上問題となる可能性は低いと考えていることを説明した。

さらに申請者は、併用抗てんかん薬の薬剤数による影響については、下表のとおりであるが、併用抗てんかん薬が1剤におけるレスポンド率では、各抗てんかん薬の症例数が少なく比較は困難であると考えられたこと、併用抗てんかん薬が2剤以上の多剤併用例におけるレスポ

¹⁾ 併用薬剤数を問わず、各抗てんかん薬の併用があればカウント(重複あり)

表 併用抗てんかん薬別レスポンス率（国内臨床試験）
（単剤併用又は多剤併用別）

本剤群全体	併用薬 ²⁾	対象例数	レスポンス例数	レスポンス率 (%)
		PHT	9	2
	PHT+	106	32	30.2
	PB	2	1	50.0
	PB+	22	6	27.3
	CBZ	17	9	52.9
	CBZ+	119	38	31.9
	VPA	3	1	33.3
	VPA+	51	18	35.3
	その他	5	1	20.0

ダース率では、VPA+ 35.3 %（18/51例）、CBZ+ 31.9 %（38/119例）、PHT+ 30.2 %（32/106例）及びPB+ 27.3 %（6/22例）であり、併用する抗てんかん薬による明確な差は認められなかったことを説明した。

以上から申請者は、本剤は併用する抗てんかん薬の種類によらず発作抑制

効果が期待でき、本剤を付加投与する場合に、有効性の観点では特別な判断基準は必要ないと考えられること、安全性については、PHT併用時にPHTの血中濃度上昇による有害事象の発現に注意することを除き、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、国内臨床試験において、併用抗てんかん薬が2剤の被験者が最も多く、また、罹患期間が2年未満の被験者が含まれていることから、申請効能・効果における投与対象と国内臨床試験における被験者に相違がないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、罹病期間2年未満で組入れられた患者は、9406試験（5.3.5.2-1）における1例のみ（罹患期間1年9ヶ月、観察期の発作回数6回/月）であり、発作の推移から症例検討会において「難治例である」と判断されていること、旧厚生省清野班の研究報告（山口成良ら、厚生省精神・神経疾患研究委託費（元指-1）、平成3年度研究報告書、清野班、251-256、1992）では、「難治群でも投与薬剤数は平均3剤以下であり多剤併用の傾向は少ない」とされ、独立行政法人国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センターでの難治てんかんにおける薬物治療の検討（荒木武尚ら、神経内科、54: 459-464、2001）では、発作頻度が入院前と比較して50 %以上軽減を認めた症例における使用抗てんかん薬の薬剤数は、入院時が平均2.96剤、退院時が2.23剤であったことより、本剤を含めて3剤併用が主であった国内臨床試験における患者群は、申請効能・効果の患者群と類似しているものと考えていることを説明した。

機構は、提出された臨床試験成績から、他の抗てんかん薬で十分な効果が得られていない部分てんかん患者に対し、本剤を付加投与したときの有効性を評価することは可能と考えるが、国内臨床試験では、本剤を含めて3剤併用時の有効性及び安全性が主に評価されており、本剤を含む2剤併用又は4剤以上併用時の有効性及び安全性は十分に検討されていないと考えられることから、併用薬数及び併用薬の種類による本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響については、製造販売後調査でさらに検討すべきと考える。

（2）本剤の用法・用量設定について

1）至適用量の妥当性について

機構は、国内第 相試験（5.3.5.1-1: 9809）ではプラセボと本剤400 mgの1用量のみの検討であり、任意漸増法で行なわれた国内第 相試験（5.3.5.2-3: 9305、5.3.5.2-1: 9406）の結果からは、

²⁾ PHT: PHT 単剤併用、PHT+: PHT2 剤以上で併用、PB、CBZ、VPA についても同様。PHT+、PB+、CBZ+、VPA+間では重複あり。

多くの症例が600 mg/日まで増量されていることから、日本人で厳密な用量設定試験を実施せずに、200～400 mgを至適用量と判断したことの妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、海外での用量設定試験（5.3.5.1-2: YD（プラセボ、200、400及び600mg/日群）及び5.3.5.1-3: YE（プラセボ、600、800及び1000mg/日群））で発作発現頻度及びレスポonder率は、本剤400 mg/日以上用量でプラセボ群と比較し有意差が認められており、600 mg/日以上で中枢神経系の有害事象の発現頻度増加が認められたことから、米国では当初400 mg/日の用量のみで承認されており（1996年）、国内第 相試験計画時（19■-19■年）には、海外臨床試験との比較可能性及び本剤が難治性てんかん患者を対象としており、国内での組入れ症例数が限られているという実施可能性を考慮し、プラセボ及び400 mg 1用量での比較試験を実施し、本剤400 mg/日における有効性が検証されたことを説明した。その上で申請者は、後期第 相試験（5.3.5.2-1: 9406）での部分てんかん患者全例を対象として、用量固定期における用量別に発作頻度減少率、レスポonder率（発作頻度が50 %以上減少した症例の割合）、発作頻度改善度について追加解析を実施し、有効性は200 mg/日以上用量でほぼ一定と考えられたこと（例えばレスポonder率: 100 mg/日群22.9 %（25/109例）、200 mg/日群33.3 %（32/96例）、400 mg/日群31.2 %（24/77例）、600 mg/日群29.6 %（16/54例））を述べ、有効性の観点からは200～600 mg/日の範囲で有効であるが、安全性を考慮すると、本剤の通常推奨用量としては200～400 mg/日と設定することが適切と判断したことを説明した。なお申請者は、後期第 相試験で600 mg/日が投与されて初めて発作頻度が50 %以上消失した症例が19.2 %（10/52例: 発作消失2例、75 %以上消失5例及び50 %以上消失3例）存在し、安全性についても減量等により対応可能な事象のみが認められており、本剤は難治性てんかん患者を対象とし、低用量から忍容性を確認しながら増量する薬剤であることから、最高用量としては600 mg/日と設定することが適切と判断したことを説明した。

2) 本剤の漸増法について

機構は、海外では本剤の投与開始に際して、有害事象を低減させるため、より低用量から漸増する投与方法（slow漸増法（50 mg/日で開始）及びslower漸増法（25 mg/日で開始））が主流となっているが、国内臨床試験はrapid漸増法（100 mg/日で開始）で実施されていることから、国内外での本剤の用法・用量の差異を説明し、slow漸増法又はslower漸増法を国内でも設定する必要がないか、申請者の見解を求めた。

申請者は、まず海外での経緯について、以下のように説明した。

海外ではrapid漸増法（開始用量100 mg/日、1週毎に200 mg/日、400 m/日と増量）を用法・用量として1995年7月に英国で最初に承認されたが、市販後臨床試験の位置付けのTPS-TR試験（参考資料5.3.5.1-9）においてslow漸増法（開始用量50 mg/日とし、1週毎に50 mg/日ずつ増量）が検討され、その結果、有効性の指標である最終来院時点における発作発現頻度減少率（中央値）はrapid漸増法33.3 %、slow漸増法42.0 %とほぼ同様であったが、有害事象発現率はrapid漸増法で95.7 %（89/93例）、slow漸増法88.4 %（84/95例）とslow漸増法で低い傾向にあり、本剤の治療変更（中止、中断又は減量）を必要とするまでの期間を考慮した有害事象発現率（rapid漸増

法群: 37.6 % (35/93例)、slow漸増法群: 25.3 % (24/95例)、一般化Wilcoxon検定 $p=0.048$)、本剤を中止又は中断した有害事象発現率 (rapid漸増法群: 21.5 % (20/93例)、slow漸増法群: 10.5 % (10/95例)、 χ^2 検定 $p=0.040$) は、いずれもslow漸増法群で有意に低く、この結果が米国での承認前に提示され、米国ではslow漸増法により1996年12月に承認され、その後順次既承認国での用法・用量は英国も含めてslow漸増法に変更された。slow漸増法以外にもslower漸増法 (開始用量25 mg/日とし、1週毎に25 mg/日ずつ増量) について、てんかん専門家により検討された結果 (French JA et al, *Epilepsia*, 38: 96, 1997、Perucca E, *Br J Clin Pharmacol*, 42: 531-543, 1996、Bourgeois BFD, *Arch Neurol*, 55: 1181-1183, 1998) が公表され忍容性が確認されたことから、これらの結果を根拠として米国では2000年5月にslow漸増法に加えslower漸増法についても添付文書に明記され、他の主要国でも同様の改訂が実施された。さらに本剤200 mg/日をslow又はslower漸増法で投与するプラセボ対照比較試験 (5.3.5.1-8: 119) が19■年から海外で実施され、20■年■月に成績が取りまとめられており、添付文書改訂の根拠とはなっていないが、200 mg/日群での発作頻度減少率 (中央値: 44 %) はプラセボ群 (20 %) よりも有意に高く、slowとslower群では特に有意な差は認められず (slow群52 %、slower群36 %)、有害事象についてはslowとslower群で大きな差異はなく、slower法についても忍容性のある漸増法であることが確認された。この成績に基づき、米国では2003年5月に推奨用量が400 mg/日の1用量から200 ~ 400 mg/日へと変更された。海外市販後調査で、本剤の漸増法として、米国ではslower漸増法41 % (245/596例)、slow漸増法50 % (299/596例) 及びrapid漸増法9.7 % (58/596例) (Kanner AM et al, *Epilepsy & Behavior*, 4: 548-552, 2003)、英国ではslower漸増法42.0 % (181/431例)、slow漸増法31.6 % (136/431例)、rapid漸増法26.5 % (114/431例) (Mula M et al, *Epilepsia*, 44: 659-663, 2003) であり、slow又はslower漸増法が一般的な投与方法として定着している旨が報告されている。

次に申請者は、slow又はslower漸増法を国内で設定する必要性について、以下のように説明した。

slow又はslower漸増法はrapid漸増法に比して、投与初期の有害事象発生を低減できる可能性があるが、有効性の観点では、薬効発現までに時間を要すると考えられる³⁾。国内第 相試験 (5.3.5.1-1: 9809) ではrapid漸増法により実施したが、特に臨床上重大な問題は認められておらず、組入れ症例が4例以上の国内臨床試験実施施設の治験責任医師に調査したところ、slow漸増法では目標用量到達までに時間がかかり、小刻みに増量すると服薬の混乱を招き、効果がなないと考えて患者が服薬を中止する場合もあることから、本邦ではrapid漸増法が標準的な漸増法になるとの見解が得られている。したがって、本邦ではrapid漸増法を用法・用量として記載し、海外臨床試験成績も踏まえてより緩徐な漸増法については、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項で記載し注意喚起する。

³⁾ 本剤 200 mg/日を維持用量として、rapid及びslow漸増法により投与した場合の血漿中濃度をシミュレーションしたところ、定常状態に達するまでの期間はrapid漸増法で約 20 日、slow漸増法で約 50 日との結果があるが、TPS-TR試験における発作頻度減少率の推移 (投与 22 日目における発作頻度減少率 (中央値) rapid群: 53.6 %、slow群: 50.6 %) では、2 つの漸増法間で差異は認められていない。

機構は、上記1)及び2)に関して、後期第 相試験は非盲検下で任意漸増法により実施された試験であり、このようなデザインから得られた成績に基づき至適用量を設定することは適切ではないと考えており、申請者が実施した追加解析結果(任意漸増における各用量投与時の群間比較)等も適切ではなく、十分に説得力のあるデータが提示され及び適切な解釈が行われているとは言い難く、本来、用量設定試験は固定用量で実施すべきであり、今後の臨床開発においては留意する必要があると考える。しかしながら、国内第 相試験では、400 mg/日での有効性が検証されており、日本人においても、400 mg/日を推奨用量として位置付けるためのデータは得られていると考える。

また機構は、海外では投与早期の有害事象発現を低減させるため、slow及びslower漸増法が検討されており、slow漸増法とslower漸増法では安全性の観点から差異は認められていないが、これらのより緩徐な漸増法を用いた場合にも200 mg/日の有効性は確認されていること、国内第 相試験で有害事象の発現により中止・中断されたのは6.5%(4/62例)であるが、検討された症例数も少なく、日本人患者において本剤投与初期のリスクを低減させるためには、このrapid漸増法のみでは不十分な場合もあると考えられることから、より緩徐な漸増法についても、本邦で考慮することが適切と考える。

以上を踏まえ機構は、後期第 相試験が実施された時期(19■年)を考慮し、国内第 相試験の結果から、本剤の通常推奨用量を200~400 mg/日と設定すること、国内試験及び海外臨床試験結果から、本剤投与初期の漸増法としては、rapid漸増法以外にも、slow又はslower漸増法があることを添付文書で明記することが適切であると考え。また機構は、最大用量について、海外臨床試験成績(5.3.5.1-2: YD及び5.3.5.1-3: YE)から本剤600 mg/日以上用量で有害事象が増加する可能性があるが、国内臨床試験の結果からは低用量から徐々に増量する場合においては、600 mg/日までの用量を投与することは可能と考えられ、多くの有害事象は投与初期6ヶ月以内に認められていること、本剤が難治性てんかん患者を対象としていること、海外では800 mg/日以上が最大用量として設定されていること等を踏まえると、600 mg/日を本邦における最大用量として設定することは可能と考える。なお、漸増法の違いが有効性及び安全性に及ぼす影響については製造販売後に検討すべきと考える。

(3) 本剤の安全性について

1) 本剤に特徴的な有害事象について

機構は、代謝性アシドーシス、続発性閉塞隅角緑内障、尿路結石、及び 乏汗症について、これまでの発現状況、リスク因子等について整理して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外の臨床試験⁴⁾(国内: 9204、9305、9406、9407、9809、9809long、海外: YD、YE、YKT、YKP)及び海外市販後⁵⁾の状況を各事象について整理して、以下のように説明した。

⁴⁾ 集積期間 国内臨床試験: 19■年■月■日~20■年■月■日(直近のデータロック日)、海外臨床試験: 19■年■月■日~19■年■月■日

⁵⁾ 集積期間 P SUR: 1995年7月18日(国際誕生日)~20■年■月■日(直近のデータロック日)、CIOMS: 19■年■月■日(申請者が導入元から情報入手を開始した日)~20■年■月■日(直近のデータロック日)

代謝性アシドーシス

治療中のどの時点においても発現する可能性はあるが、通常は本剤投与早期の段階で発現し、腎疾患、重度の呼吸障害、てんかん重積状態、下痢、手術、ケトン食療法や薬剤等のアシドーシスを引き起こしやすい状態や治療を受けている患者に生じる危険性が高いと考えられる。国内臨床試験において発現例はないが、海外臨床試験では0.3%（1/349例）で認められている。海外市販後では、PSURにおいて186件報告されており、推定発現率⁶⁾は4.0件/10万人年と算定されている。なお、CIOMSでは122件が報告されている。当該事象に起因すると思われる症状が認められた場合は必要に応じて重碳酸イオン濃度の測定を行い、本剤の減量又は中止をすることが必要である。

続発性閉塞隅角緑内障

多くは本剤投与開始後1ヶ月以内に発現する。国内外の臨床試験で発現例はないが、海外市販後では、PSURにおいて322件報告されており、推定発現率は6.9件/10万人年と算定されている。なお、CIOMSでは231件が報告されている。当該事象が認められた場合には、本剤投与をできるだけ早期に中止し、眼圧を低下させる等の適切な処置を行うことが必要である。

尿路結石

本剤の炭酸脱水酵素阻害作用によるクエン酸塩の尿中排泄量減少と尿pH値の上昇により、結石の形成を促し、結石形成の既往歴、腎結石症及び高Ca尿症の家族歴は腎結石症の危険因子になると考えられ、本剤と他の炭酸脱水酵素阻害剤との併用又はケトン食療法中の患者への投与は避ける必要がある。国内臨床試験では2.2%（6/270例）、海外臨床試験では2.3%（8/349例）で認められた。海外市販後では、PSURにおいて347件報告されており、推定発現率は7.4件/10万人年と算定されている。なお、CIOMSでは238件が報告されている。腎結石が発現した70%（30/43例）が本剤による治療開始から2年以内に発現したとの報告（Wasserstein A et al, *Abstract published in Epilepsia* ; 36: S153, 1995）もあり、十分に水分を摂取しながら投与し、患者の観察を十分に行なう必要がある。

乏汗症

乏汗に伴う体温上昇が主に小児に発現している。国内臨床試験で発現例はないが、発熱については5.6%（15/270例）で認められている。また、海外臨床試験では、0.6%（2/349例）で乏汗症が認められている。海外市販後では、PSURにおいて187件報告されており、推定発現率は4.0件/10万人年と算定されている。なお、CIOMSでは81件が報告されている。海外では死亡例も報告されており、本剤投与中は発汗減少や体温上昇についての十分な観察を行い、高温環境下をできるだけ避け、水分を十分補給すること等を指導することが重要である。

以上を踏まえ申請者は、主な副作用について患者に説明し、異常が認められた場合は医師に連絡するよう指示する旨を添付文書の使用上の注意の「重要な基本的注意」の項で記載し、注意喚起すると説明した（なお、これら個々の事象については、「重要な基本的注意」の項で既に記載され、注意喚起されている）。

⁶⁾ 全世界の販売数量から推定された投与症例数 ■■■ 万人年から算出（この項目における他の推定発現率も同様）

機構は、これらの有害事象について国内臨床試験では重篤な有害事象として認められていないが、眼痛を訴えた3例（9407試験2例、9809long試験1例）には眼科的検査が行われていない等、十分評価されていないと考えられる症例も認められたこと、これらの事象については対処が遅れることにより不可逆的な結果に至る場合もあると考えられることから、本剤投与中にはこれらの事象の発現に十分に注意し、適切に対応する必要があると考えており、製造販売後調査においても、さらに検討すべきと考える。

2) 体重減少及び神経性無食欲症と神経性大食症について

機構は、本剤の有害事象として多く認められている体重減少について、その発生機序、無食欲及び大食症候群との関連性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、無食欲及び大食症候群との有害事象名について、MedDRA読み替え前の医師記載用語では「Anorexia Nervosa」（神経性無食欲症）及び「Bulimia Nervosa」（神経性大食症）の発現ではなく、全て食欲不振に関するものであったこと、本剤投与による体重減少の発現機序は不明であること、無食欲及び大食症候群と判断された症例は、国内臨床試験（9204、9305、9406、9407、9809、9809long）で12.2%（33/270例）、海外臨床試験（YD、YE、YKT及びYKP）で16.9%（59/349例）で認められ、海外市販後における推定発現率⁷⁾は6.0件/10万人年と算定されていること、一方、体重減少は、国内臨床試験で18.5%（50/270例）、海外臨床試験で20.1%（70/349例）で認められており、海外市販後における推定発現率⁷⁾は13.3件/10万人年と算定されていることを説明した。

また申請者は、国内臨床試験について、食欲不振と体重減少の発現の有無で体重減少量を層別した結果は下表のとおりであり、食欲不振の有無で特に大きな差異はなく、体重減少量と食欲不振との間で何らかの関係は示唆されなかったこと、体重減少発現と用量との間にも一定の傾向は認められなかったことを説明した。

食欲不振 ¹⁾	体重減少 ²⁾	例数	対象例数 ³⁾	体重減少量（kg） ⁴⁾	
				平均値	標準偏差
あり	あり	14	14	4.11	3.93
	なし	22	21	1.27	3.89
なし	あり	36	36	4.47	3.52
	なし	198	184	1.22	3.16

投与前値は投与開始前の直近の測定値、投与終了時の値は長期試験も含めた試験期間の中で最も遅く測定された値

- 1) MedDRA/Jの基本語（無食欲・大食症候群）又は記載語としての「食欲不振」の発現有無
- 2) MedDRA/Jの基本語（体重減少）の発現有無
- 3) 投与前、投与終了時ともに体重測定値のある例数
- 4) 投与前 - 投与終了時（kg）

さらに申請者は、体重減少と甲状腺機能亢進症や耐糖能異常の関連について、国内外での臨床試験（619例）で、血糖、HbA1c、甲状腺ホルモン等の代謝異常マーカーは測定していないが、有害事象として耐糖能障害、甲状腺機能亢進症の発現は認められておらず、これらの事象が体重減少の原因である可能性は低いと考えていることを説明した。

⁷⁾：最新のPSUR（1995年7月18日（国際誕生日）～20■■年■■月■■日（直近のデータロック日））に基づくもので、全世界の販売数量から推定された投与症例数■■■■万人年から算出

機構は、食欲不振と体重減少で層別した体重減少量には大きな差異はないものの、食欲不振の有無における体重減少例の割合などから、本剤服用による食欲不振が体重減少の一因である可能性は否定できず本剤の投与にあたっては、患者の状態を十分に観察し投与する必要があると考える。また、本剤は長期に服用することが想定されることから、長期服用時の体重減少と食欲不振との関連については、製造販売後調査において、さらに検討する必要があると考える。

3) 有害事象に関する国内外の差異について

機構は、本剤の有害事象発現率を比較すると全体的には海外で高い傾向が認められているが（有害事象発現率：国内での全臨床試験：78.5%（212/270例）、海外での全臨床試験：99.4%（347/349例））、これらの差異が認められた理由を考察し、主な個々の事象についても同様であるか、申請者に検討を求めた。

申請者は、国内外で臨床試験の実施時期が異なっており、有害事象の収集方法も試験毎で異なっていたことから直接的な比較は困難であるため、同様のデザインで実施された国内第 相試験（5.3.5.1-1: 9809）と海外YD試験（5.3.5.1-2）の結果を比較考察した結果、発現率に10%以上の差異が認められた事象は下表のとおりであったことを述べた。

器官別大分類	国内9809試験					海外YD試験				
	本剤群 (400mg/日群)		プラセボ群		オッズ比 TPM/PL	本剤群 (400mg/日群)		プラセボ群		オッズ比 TPM/PL
	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)		発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	
対象例数	62	-	65	-	-	45	-	45	-	-
有害事象発現例数	59	95.2	57	87.7	2.76	45	100	39	86.7	
眼障害	10	16.1	10	15.4	1.06	14	31.1	7	15.6	2.45
胃腸障害	30	48.4	21	32.3	1.96	14	31.1	15	33.3	0.90
感染症及び寄生虫症	25	40.3	22	33.8	1.32	1	2.2	0	0.0	
臨床検査	32	51.6	23	35.4	1.95	2	4.4	0	0.0	
神経系障害	34	54.8	24	36.9	2.07	39	86.7	30	66.7	3.25

その上で申請者は、国内では胃腸障害、感染症及び寄生虫症、臨床検査に分類される事象が高いと考えられたこと、しかしながら、国内で感染症及び寄生虫症として分類された事象のほとんどが鼻咽頭炎（39/47例）であり、医師記載用語としては感冒、風邪、感冒症状などが該当し、発現率は本剤群とプラセボ群で同様で（本剤群37.1%、プラセボ群24.6%）、いずれも因果関係が否定されていること、臨床検査については、国内では有害事象として取上げていたが、海外では有害事象として取り扱うか否かは医師の判断に委ねられており、これらの違いが影響したと考えられることを説明した。また申請者は、胃腸障害については、腹痛、下痢等が国内で多く認められたが、因果関係が否定できない有害事象発現率では国内外で差はなく（国内9809: 16.1%、海外YD: 22.2%）、いずれの事象も回復していたこと、それ以外の事象として、眼障害については、複視、視覚障害等が海外で多く認められ、その程度も海外で高いと考えられたが、いずれの事象も回復していたこと、神経系障害については、眼振が海外で、感覚減退等が国内で多く認められたが、眼振については併用抗てんかん薬の副作用として知られており、国内では治験薬投与前から発現していた事象と認識されていたと考えられること、感覚減退については海外で錯感覚として同様の発現率が認められていること、それ以外の事象についても

類似した用語を統合すると国内外での発現率には大きな差異はなかったこと、治療を必要とする事象の発現率は国内で低かったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、認められた国内外での差異が臨床的に問題となる可能性は低いと考えること、本剤を使用する際に患者の症状を十分に観察し、本剤の減量、休薬等の処置を適切に実施すれば、本剤投与時のリスクが臨床上問題となる可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、以上について了承するが、本剤の安全性については、製造販売後調査の中で引き続き検討する必要があると考える。

4) 心血管系有害事象への影響及び突然死について

機構は、海外において、心筋梗塞及び心房細動等の心血管系有害事象による死亡例が報告されていることから、本剤と心疾患の関連性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、非臨床試験において、不整脈の惹起を示唆する結果は得られていないこと、健康成人を対象とした国内第 相試験において、心電図及び心拍数への影響は認められなかったこと、国内第 相試験及び第 相試験(9204、9305、9406、9407、9809、9809long)において、心臓障害の有害事象は、1.9%(5/270例、心筋梗塞1例、動悸3例及び洞不全症候群1例、心筋梗塞を除き全て軽度)で認められたが、動悸1例を除き因果関係は否定され、心筋梗塞1例についても本剤投与継続中に軽快しており、国内第 相試験(5.3.5.1-1:9809)における心電図検査で、臨床上問題となるような変化は認められていないこと、海外臨床試験(YD、YE、YKT、YKP)で心臓障害の発現率は3.4%(12/349例)、心臓障害の海外市販後における推定発現率⁸⁾は5.5件/10万人年と算定されていることなどを述べ、現時点で、本剤により心血管系の有害事象が引き起こされるリスクは低いと考えると説明した。

機構は、米国添付文書において本剤と突然死の関連性について記載されているが、海外での市販後調査等を踏まえ、本剤と突然死の関連性について申請者に説明を求めた。

申請者は、てんかん患者で認められる突然死(Sudden Unexpected Death in Epilepsy: SUDEP)は、良好な状態にあったてんかん患者が、明らかな死因が特定されず、突然死亡することと定義されており(Nashef L, *Epilepsia*, 38: 6-8 1997)、てんかん患者は潜在的に原因不明の突然死を発現するリスクを有すること、国内臨床試験では認められておらず、海外臨床試験では0.6%(2/349例)で認められているが、突然死の海外市販後における推定発現率は0.7件/10万人年と算定されていることを述べ、現時点では本剤と突然死の関連性を強く示唆するデータはないと判断していると説明した。

機構は、以上について了承するが、本剤の安全性については、製造販売後調査の中で引き続き検討する必要があると考える。

・ 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

⁸⁾ 最新のP SUR(1995年7月18日(国際誕生日)~20 年 月 日(直近のデータロック日))に基づくもので、全世界の販売数量から推定された投与症例数 万人年から算出

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、一部に不適合があった（一部臨床試験での治験実施計画書からの逸脱等）が、提出された資料に基づき審査を行うことについては支障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（9101、9102、9203、9808、9204、9305、9406、9407、9809 及び 9809long）に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、検査の未実施、症例報告書の記載不備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。

．総合評価

提出された資料から、本剤のてんかんの部分発作における他の抗てんかん薬への付加療法に対する有効性及び安全性は示されているものと考ええる。なお、本剤は、低用量から投与し、患者の症状を見ながら漸増する薬剤であり、傾眠、めまい等の発現に注意し適切に用量を調節することが重要であると考ええる。また、本剤の安全性については、製造販売後調査の中でさらに検討する必要があり、特に代謝性アシドーシス、乏汗症及び高熱、続発性閉塞隅角緑内障、尿路結石等の重大な副作用や体重減少、心血管系の有害事象等の発現について注視する必要があると考ええる。

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 19 年 3 月 16 日

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. 本剤の漸増法について

機構は、国内臨床試験結果では、100 mg を開始用量とした場合に投与初期に臨床的に大きな問題となる有害事象は特に認められていないものの、検討された症例数は十分とは言えず、海外ではより緩徐に漸増した方が忍容性が高いという臨床試験結果が得られていること、海外では、より緩徐な漸増法が用法・用量として設定されており、一般的な漸増法として定着していると考えられること、安全性に関わる事項で、専門委員からも緩徐な漸増法について注意喚起すべきとのコメントがあったことなどを踏まえると、国内の用法・用量においても、現状の製剤で対応可能な緩徐な漸増法について記載することが適切と判断し、申請者に検討を求めた。

申請者は、添付文書の「用法・用量」については、1 回量 50 mg を 1 日 1 回又は 1 日 2 回の経口投与で開始する旨を記載し、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項については、海外において、slow 漸増法で開始した場合に、投与初期の有害事象発現率が低下したとの報告がある旨を記載すると説明した。

また機構は、slow 漸増法及び slower 漸増法が日本人患者においても有用な漸増法であることを検討すべきと考え、臨床試験の実施について計画するよう申請者に求めた。

申請者は、まず slow 漸増法と rapid 漸増法を用いて、至適用量に到達する前の漸増段階における安全性を検討する臨床試験を製造販売後に実施すると説明した。また、slower 漸増法については、海外臨床試験(119 試験)で、slow 漸増法と比較して投与 1-4 週間の漸増段階で発作頻度減少率が有意に低かったこと(中央値: slow 漸増法 44.60 % vs slower 漸増法 27.27 %)、安全性については、有害事象の発現頻度及び中止割合で差が認められていないことから、slow 漸増法と rapid 漸増法の製造販売後臨床試験により slow 漸増法の有用性が確認された時点で実施する予定であることを説明した。

さらに機構は、slower 漸増法を検討する上で、本剤 [] を開発する必要があると考えており、今後の計画について申請者に対応を求めた。

申請者は、slow 漸増法と slower 漸増法を比較する臨床試験では、本剤 [] を用いる予定であり、slower 漸増法の有用性が明らかになれば、本剤 [] についても承認取得に向け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、上記臨床試験を速やかに実施し、収集された情報を適切に臨床現場に提供する必要があると考える。

2. 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、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、代謝性アシドーシス、続発性閉塞隅角緑内障、尿路結石、乏汗症、体重減少、食欲及び活動性の変化、眼障害、胃腸障害、神経系障害、心血管系有害事象、突然死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よう申請者に求めた。

申請者は、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、症例数の確保が困難であると考えられることから、本剤の市販直後調査の実施状況、同種同効薬の販売実績等を考慮した上で、本剤の使用実態に見合った可能な限り最大の調査症例数を設定したいと考えていること、また、長期特定使用成績調査に関しては、使用成績調査の投与期間が終了した症例を移行させて、引き続き長期使用時の安全性等について検討すること、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を説明した。

機構は、以上について了承するが、使用成績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。

3．現在継続中の長期投与試験の最新状況について

機構は、現在継続中の長期投与試験（9407 試験及び 9809 long 試験）について、直近の期間までのデータを提示するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

9407 試験については、19■年■月■日から 20■年■月■日（データカットオフ：前回は 20■年■月■日）までに収集されたデータに基づき新たに解析を行った結果、有害事象は 84.5 %（49/58 例）で認められた。また、因果関係が否定できない有害事象は 62.1 %（36/58 例）であり、主な事象は傾眠 15.5 %（9/58 例）、尿沈渣陽性 13.8 %（8/58 例）、血中 Cl 増加、尿中血陽性、血中 ALP 増加及び浮動性めまいが各 8.6 %（5/58 例）等であった。前回のデータカットオフ以降に、死亡は溺死 1 例、重篤な有害事象は 8 例で認められたが、溺死については、入浴中の発作によるものと考えられ、因果関係は否定されている。また、因果関係が否定できない重篤な有害事象は、腸炎、腹部損傷及び自殺企図、幻覚及び妄想性障害（被害型）、白内障の 4 例 6 件であった。また、データカットオフ以降 20■年■月■日までに新たな重篤な有害事象は報告されていない。

9809 long 試験については、20■年■月■日から 20■年■月■日（データカットオフ：前回は 20■年■月■日）までに収集されたデータに基づき新たに解析を行った結果、有害事象は 100.0 %（125/125 例）で認められた。また、因果関係が否定できない有害事象は 97.6 %（122/125 例）であり、主な事象は、体重減少 46.4 %（58/125 例）、傾眠 43.2 %（54/125 例）、浮動性めまい 25.6 %（32/125 例）、食欲不振及び感覚鈍麻が各 17.6 %（22/125 例）、頭痛 15.2 %（19/125 例）、倦怠感 14.4 %（18/125 例）、血中重炭酸塩減少 12.8 %（16/125 例）、 γ -GTP 増加 12.0 %（15/125 例）、複視 11.2 %（14/125 例）等であった。前回のデータカットオフ以降に死亡はなく、重篤

な有害事象は 18 例で認められたが、因果関係が否定できない重篤な有害事象は、幻覚(幻聴)、てんかん精神病、浮動性めまい、関節拘縮、脱水及び足骨折、くも膜下出血、てんかん各 1 例の計 7 例 8 件であった。また、データカットオフ以降 20■■年■■月■■日までに新たな重篤な有害事象は、8 例で認められたが因果関係が否定できない事象は、代謝性アシドーシス、うつ病、異常行動及びてんかんの 3 例 4 件であった。

以上を踏まえ申請者は、臨床検査値異常やバイタルサインに関しても新たな傾向は認められず、9809 long 試験では、今回の集計で頻度が増加していたものの、主な有害事象の種類は同様で、その程度もほとんどが軽度又は中等度で、重度な事象が増加する傾向は認められなかったことから、今回の集計結果について臨床上問題となる事象は認められず、新たな注意喚起等はないと考える旨を説明した。

機構は、以上について了承するが、本剤の安全性等については、製造販売後調査等の中で引き続き検討が必要と考える。

その他、機構は、体重減少について、添付文書の「重要な基本的注意」の項で記載し注意喚起することなどについて申請者に対応を求め、関連する記載が変更された。

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備した上で、本剤を承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は 8 年、原体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、成人にはトピラマートとして 1 回量 50mg を 1 日 1 回又は 1 日 2 回の経口投与で開始する。以後、1 週間以上の間隔をあけて漸増し、維持量として 1 日量 200～400mg を 2 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 600mg までとする。 |