

トピラマートの概要

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性の概要

協和醗酵工業株式会社

略号一覧表

本資料に用いた略号又は略称は次のとおりである。

略号 (略称)	解説
AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	無限大時間までの AUC
CL_R	腎クリアランス
CL/F	見かけの全身クリアランス
C_{max}	最高血漿中濃度
CPS	複雑部分発作
CT	コンピュータ断層撮影
FAS	最大の解析対象集団
FDA	米国食品医薬品局
ICH	薬事規制のハーモナイゼーションに関する国際会議 (医薬品許認可のための調和に関する国際会議)
ILAE	国際抗てんかん連盟
ITT	Intention-To-Treat
KW-6485	トピラマート (-)-2,3:4,5-Di- <i>O</i> -isopropylidene- β -D-fructopyranose sulfamate
MedDRA/J	ICH 国際医薬用語集日本語版
MEG	脳磁図
MES	最大電撃けいれん
MRI	磁気共鳴断層撮影
MRT	平均滞留時間
PET	陽電子放射断層撮影
PL	プラセボ
PPS	治験実施計画書に適合した対象集団
QOL	生活の質
SPECT	単光子放出コンピュータ断層撮影
SPS	単純部分発作
SGTC	二次性全般化強直間代発作
TPM	トピラマート
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間
$t_{1/2}$	消失半減期
WHO	世界保健機構

抗てんかん薬略号一覧表

本資料に用いた抗てんかん薬の略号は次のとおりである。

略号	抗てんかん薬
CBZ	カルバマゼピン
CLB	クロバザム
CZP	クロナゼパム
NZP	ニトラゼパム
PB	フェノバルビタール
PHT	フェニトイン
PRM	プリミドン
VPA	バルプロ酸
ZNS	ゾニサミド

目次

2.7.3 臨床的有効性の概要	5
2.7.3.1 背景及び概観	5
2.7.3.2 個々の試験結果の要約	11
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析	27
2.7.3.3.1 試験対象集団	27
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討	34
2.7.3.3.2.1 海外臨床試験の外挿について	34
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較	75
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析	91
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性	99

2.7.3 臨床的有効性の概要

2.7.3.1 背景及び概観

本剤の有効性評価は、前期第Ⅱ相試験その1（試験 No. 9204）、前期第Ⅱ相試験その2（試験 No. 9305）、後期第Ⅱ相用量検討試験（試験 No. 9406）、およびプラセボを対照とした第Ⅲ相比較試験（試験 No. 9809）の4試験により行った。

これら有効性評価に用いた臨床試験では、後期第Ⅱ相用量検討試験を推奨用量範囲に対する用量検討試験、第Ⅲ相比較試験を中心推奨用量に対する有効性検証試験とし、用法・用量設定の上で重要な試験と位置付けた。

第Ⅲ相比較試験は、検証試験として実施するとともに、国内臨床試験成績に海外臨床試験成績を外挿し補完するために医薬品機構との相談を経て、米国のピボタルである用量設定試験（試験 No. YD 試験、以下 YD 試験）をブリッジング対象試験とした有効性の類似性も検討した。その結果、第Ⅲ相比較試験の成績は、主要評価項目でプラセボに対し有意に優り、かつ副次評価項目もそれを支持する結果であったが、YD 試験に匹敵する有効性は得られなかった。申請前相談 [REDACTED] において、[REDACTED]

[REDACTED] との見解を受け、患者背景による調整を行い、レスポンド率での試験間の差が-9.9%から-5.3%まで縮小したが、それ以上の一致性は得られなかったため、1 用量の比較ではこれ以上の有効性に関する類似性の根拠を示すことは困難と考え、有効性評価を国内臨床試験成績で行うものとした。

したがって、米国にて用量設定を目的として行われたピボタル試験である低用量～中用量の YD 試験および中用量～高用量での用量設定試験（試験 No. YE、以下 YE 試験）の2試験の有効性データは参考資料とした。

また、長期投与時の有効性は、何れの試験も先行する試験からの延長投与試験であり、国内では第Ⅱ相長期投与試験（試験 No. 9407）および第Ⅲ相比較試験延長投与（試験 No. 9809 long）により評価し、海外での米国延長投与試験（試験 No. YKT、YKP）を参考に示した。

各試験の試験方法の概要を表 2.7.3.1-1 に示した。

表 2.7.3.1-1 試験方法

項目	国内				海外（参考）	
	第Ⅱ相			第Ⅲ相	第Ⅱ/Ⅲ相	
	前期第Ⅱ相 試験その 1	前期第Ⅱ相 試験その 2	後期第Ⅱ相 用量検討試験	第Ⅲ相比較試験	用量設定試験	
試験 No.	9204	9305	9406	9809	YD	YE
試験デザイン	非盲検試験			二重盲検比較試験	二重盲検比較試験	
対象	全般/部分てんかん			部分てんかん	部分てんかん	
選択基準	2 回以上/月 18～64 歳 原則 2 剤以内 (PHT, PB, PRM, CBZ, VPA, ZNS, ESM)			4 回以上/4 週 18～64 歳 2 剤以内 (PHT, PB, PRM, CBZ, VPA, ZNS, CLB, NZP, CZP)	12 回以上/12 週	
発作頻度					18～65 歳	
年齢					2 剤以内 (PHT, PB, CBZ, VPA, PRM)	
抗てんかん薬						
投与量(mg/日)	100～400	200～600	100～600	400	200, 400, 600	600, 800, 1000
漸増間隔	4 週ごと	2～4 週ごと		1 週ごと	1 週ごと	
試験期間						
観察期	4～8 週			12 週	12 週	
投与期間	16 週	12 週	20 週	15 週	16 週	18 週
有効性評価						
主要評価項目	最終全般改善度、概括安全度、有用度			発作発現頻度減少率	発作発現頻度減少率	
副次評価項目	発作頻度改善度、発作重症度、精神症状改善度、脳波改善度			レスポンス率、SGTC 発現頻度減少率、他	レスポンス率、SGTC 発現頻度減少率、最終全般改善度、患者の印象評価、他	

第Ⅱ相の 3 試験は、既存の抗てんかん薬で少なくとも 2 年以上にわたる治療によっても発作を平均 2 回以上/月の頻度で反復している難治性てんかん患者を対象に、規定の抗てんかん薬 2 剤以内を併用可能とした上で本剤を漸増付加投与する以下の 3 試験を実施した。

前期第Ⅱ相試験その 1 では、難治性部分てんかん患者 39 例を対象に、本剤 100 mg/日から投与を開始し、4 週ごとに 100 mg/日ずつ最大 400 mg/日まで、効果が不十分で、かつ増量を阻害する副作用の発現がみられない場合は効果が認められるまで増量し、漸増期間を含めて 16 週投与した。前期第Ⅱ相試験その 2 では、難治性てんかん患者（部分てんかん患者 14 例および全般てんかん患者 4 例）を対象に、本剤 200 mg/日から投与を開始し、2～4 週ごとに 200 mg/日ずつ最大 600 mg/日まで、効果が不十分で、かつ増量を阻害する副作用の発現がみられない場合は効果が認められるまで増量し、漸増期間を含めて 12 週投与した。後期第Ⅱ相用量検討試験では、難治性てんかん患者（部分てんかん患者 104 例および全般てんかん患者 7 例）を対象に、本剤 100 mg/日から投与を開始し、忍容性があれば発作の消失まで 2～4 週ごとに 200、400、600 mg/日まで増量し、用量固定期を 8 週として投与した。これら第Ⅱ相の 3 試験では、発作分類は国際抗てんかん連盟(ILAE)による「てんかん発作の臨床・脳波分類(1981 年)」に準拠した。

第Ⅲ相比較試験は、中心推奨用量と推察される本剤 400 mg/日のプラセボに対する有効性の検証を目的とするとともに、主として海外の長期投与試験の成績を利用するために、YD 試験をブリッジング対象試験としたブリッジング試験の位置付けで行った。医薬品機構との対面相談（第Ⅱ相終了時相談：平成 ■ 年 ■ 月 ■ 日医機治発第 ■ 号、および個別相談：平成 ■ 年 ■ 月 ■ 日医機治発第 ■ 号）の結果を踏まえて、YD 試験における実施計画書の

主要な部分を同様に設定した。その結果、観察期 12 週における発作発現頻度が平均 4 回以上/4 週、かつ観察期の無発作期間が 21 日以内の部分てんかん患者 127 例を対象として、規定の抗てんかん薬 2 剤以内を併用可能とした上でプラセボまたは本剤 400 mg/日を二重盲検法にて投与した。本剤投与群では、本剤 100 mg/日から投与を開始し、漸増期を 3 週として、1 週ごとに 100、200、400 mg/日と強制漸増した。用量固定期は両群ともに 12 週、有効性評価期は漸増期および用量固定期の合計 15 週とした。発作分類は ILAE による「てんかん発作の臨床・脳波分類(1981 年)」に準拠した。

以下に、本剤の有効性評価に用いた臨床試験に関する試験方法概要を示した。さらに参考として海外で実施されたピボタルである用量設定試験の YD、YE 試験、およびその延長投与試験である YKT、YKP 試験について示した。

1. 第Ⅱ相試験（試験 No. 9204、9305、9406）

第Ⅱ相は、前期第Ⅱ相試験その 1、前期第Ⅱ相試験その 2、および後期第Ⅱ相用量検討試験の 3 試験により、本剤の有効性および安全性を多施設共同非盲検法により実施した。

健康成人を対象とした第Ⅰ相にて、単回投与試験で本剤 50～400 mg/回の用量範囲で血漿中濃度が用量依存的な上昇を示し、かつ消失半減期が約 30 時間とほぼ一定であったこと、また反復投与試験（1 日 2 回）では投与開始 5 日目に定常状態に達し消失半減期に遅延する傾向が認められなかったことから、規定の抗てんかん薬の服用回数が 1 日 2～3 回でありコンプライアンスも考慮して、用法は 1 日 2 回の経口投与とした。

投与量は、前期第Ⅱ相試験その 1 では、第Ⅰ相の反復投与試験で検討され忍容性に問題が認められなかった 100 mg/日を開始用量とし、単回投与試験で忍容性が確認された 400 mg/日を最高到達用量とした。前期第Ⅱ相試験その 2 では、前期第Ⅱ相試験その 1 の中間成績より、本剤 400 mg/日までの用量で忍容性に問題が認められなかったため、YD 試験で本剤 600 mg/日の有効性が検証されていたことを参考に、19■■年■■月の世話人会で、発作が頻発している患者における至適投与量への到達期間の短縮を目的として、開始用量を 200 mg/日とし、漸増法による忍容性の十分な確認がなされることを条件に最高到達用量を 600 mg/日とした。後期第Ⅱ相用量検討試験では、前期第Ⅱ相の 2 試験での成績より、発作頻度改善度の改善率(中等度改善以上)がその 1 で 47.1%(全例部分てんかん)、その 2 で 46.7%(部分てんかんでは 58.3%)と本剤 600 mg/日までの用量における有効性が推察されたこと、および因果関係が否定できない有害事象は投与初期に発現し、副作用による中止率がその 1 での 10.5%に対しその 2 で 22.2%と高かったことから、YD、YE 試験の成績を参考に、開始用量 100 mg/日とし最高到達用量を 600 mg/日とした。

漸増間隔は、各漸増用量での評価判定期間および患者の来院間隔を考慮して、4 週ごととした。しかしながら、前期第Ⅱ相試験その 2 以降では、発作が頻発している患者では評価判定期間として 2 週で判断可能であるとし、2～4 週ごとの漸増間隔とした。

漸増基準は、前期第Ⅱ相の 2 試験では安全性に問題がなく効果が得られるまで増量、後期第Ⅱ相用量検討試験では忍容性があれば発作の消失まで増量する任意漸増法で行われた。

有効性の評価指標は、抗てんかん薬の治験で一般的に用いられた評価項目とし、主要評

価項目として最終全般改善度、副次評価項目として発作頻度改善度、発作重症度、精神症状改善度、脳波改善度を採用した。

2. 第Ⅲ相比較試験

第Ⅲ相比較試験は、既存の抗てんかん薬に本剤を付加投与したときの有効性および安全性を検討するプラセボ対照の多施設共同二重盲検比較試験である。

難治性部分てんかん患者が対象であるため、実薬対照では過去に対照の薬剤を服用した経験がある可能性が高く、その有効性が予測できることから、対照薬はプラセボとした。

投与回数は、第Ⅱ相の3試験と同様に、1日2回経口投与とした。

投与量は、後期第Ⅱ相用量検討試験の結果より、海外の臨床試験および承認用量を参考として設定した。後期第Ⅱ相用量検討試験の成績は、本剤 600 mg/日までの検討用量範囲で、部分てんかん患者では、最終全般改善度の改善率（中等度改善以上）が 41.1%、発作頻度改善度の改善率（中等度改善以上）が 37.9%であり、また用量固定期でみた終了時用量別の発作頻度改善度の改善率および各用量別の発作発現頻度（平均）の推移から 600 mg/日の用量での効果の増強が示されなかったと判断し、400 mg/日が中心推奨用量であると考えた。また、米国における承認時の推奨用量は、YD、YE 試験の成績より、200 mg/日では有効性が検証されなかったこと、400 mg/日以上用量で有効性が検証され、かつ 600 mg/日以上用量での効果の増強が認められなかったことから、最小の検証有効用量である 400 mg/日とされた。これらの状況から、本剤の投与量を開始用量 100 mg/日とし、以降 1～2 週ごとに増量する強制漸増法を用い、中心推奨用量と示唆された 400 mg/日を検証用量として設定した。

有効性評価は、抗てんかん薬による治療が発作発現の抑制を主目的としていることから、発作発現頻度を直接的な評価指標とした評価項目を有効性の評価に採用した。主要評価項目としててんかん発作発現頻度減少率、副次評価項目としてレスポンス率、SGTC 発現頻度減少率等を採用した。

3. 米国ピボタル試験（試験 No. YD、YE 試験）（参考資料）

米国で実施されたピボタルである用量設定試験は、トピラマートの低～中用量群で実施された YD 試験および中～高用量群で実施された YE 試験の 2 試験である。これら 2 試験は、既存の抗てんかん薬の治療によっても発作を平均 12 回以上/12 週の頻度で反復している難治性部分てんかん患者を対象として、既存の抗てんかん薬に本剤を付加投与したときの有効性および安全性を検討したプラセボ対照の多施設共同二重盲検比較試験である。

投与回数は、海外での第Ⅰ相の単回および反復投与試験の結果より、開始用量 100 mg/日のみ 1 日 1 回とし、以降の漸増用量では 1 日 2 回投与とされた。

投与量は、第Ⅰ相の単回および反復投与試験、初期検討試験（試験 No. YC）、および臨床薬理試験により設定された。健康男性成人を対象とした海外での第Ⅰ相の単回投与試験では、800 mg/日以上用量では、有害事象発現率が上昇し、またその程度も増悪する傾向が認められた。また、先行する初期検討試験（試験 No. YC）では、部分てんかん患者を対

象とし、既存の抗てんかん薬への付加療法により、開始用量 100 mg/日を 2～3 週投与し、以降 2～3 週ごとに 200 mg/日ずつ増量する漸増法により、1200 mg/日までの用量範囲での忍容性に問題は認められなかった。臨床薬理試験においても、1200 mg/日までの用量で忍容性に問題は認められなかった。したがって、トピラマートの投与量は、開始用量を 100 mg/日とし、以降 1～2 週ごとに増量する強制漸増法により、目標用量として 200～1000 mg/日に設定された。その内、目標用量は、YD 試験では低用量～中用量の 200、400、600 mg/日、YE 試験では中用量～高用量の 600、800、1000 mg/日の 3 用量群としてそれぞれ設定された。

有効性の評価指標は、主要評価項目として、成人および小児における抗てんかん薬に対する臨床評価のための FDA ガイドライン (FDA-3110) で推奨されたてんかん発作発現頻度減少率が採用された。また、副次評価項目として、レスポnder率、SGTC 発現頻度減少率、最終全般改善度、患者の印象評価が採用された。

4. 長期投与試験

長期投与試験は、図 2.7.3.1-1 に示したとおり、国内および海外ともに先行した臨床試験終了後に継続投与へ移行した症例を対象とした延長投与試験である。

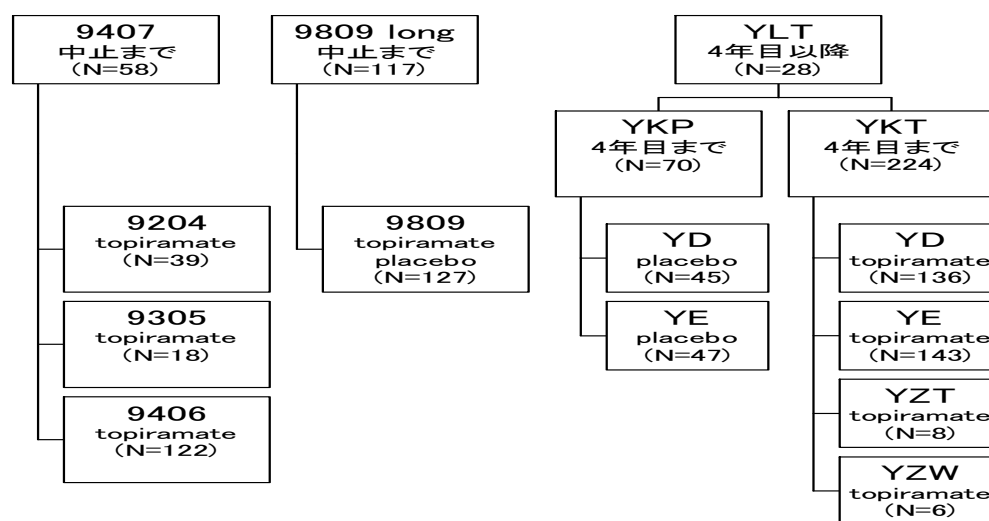


図 2.7.3.1-1 難治性部分てんかん患者における長期投与試験

国内での長期投与試験は、第Ⅱ相長期投与試験（試験 No. 9407）および第Ⅲ相比較試験延長投与（試験 No. 9809 long）の 2 試験である。なお、国内での長期投与試験は、一部の症例で現在も投与継続中であるが、第Ⅱ相長期投与試験では 20 年 月 日時点、第Ⅲ相比較試験延長投与では最終症例の比較試験期の終了日である 20 年 月 日時点での集積データに基づき記載した。

長期投与試験の対象は、先行した臨床試験と同様であり、第Ⅱ相長期投与試験では難治性てんかん患者、また第Ⅲ相比較試験延長投与では難治性部分てんかん患者であった。

最高用量は、先行の臨床試験で有効性および安全性が確認された 600 mg/日を上限とし

た。

試験期間は、中止基準に該当しない限り、患者の希望に基づき、治験担当医師の判断により継続できるものとした。

有効性は、第Ⅱ相長期投与試験では延長投与移行後 4 年目までの各時点の最終全般改善度、発作重症度、発作発現頻度改善度、精神症状、脳波改善度、第Ⅲ相比較試験延長投与では延長投与移行後 6 ヶ月以上経過した症例の発作発現頻度減少率および発作発現頻度の推移により評価した。

米国延長投与試験（試験 No. YKT、YKP）は、難治性部分てんかん患者を対象として、トピラマート 1600 mg/日までの用量範囲における有効性および安全性が検討された。有効性は、発作発現頻度の推移、無発作期間、最終全般改善度、患者印象評価により評価された。なお、米国延長投与試験（試験 No. YKT、YKP）は、米国申請時に提出された試験報告書（データ打ち切り日：19■■年■■月■■日時点）に基づき記載した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

難治性部分てんかん患者を対象として、既存の抗てんかん薬にトピラマートを付加投与したときの有効性および安全性の成績について以下に要約を示した。また、その詳細については、付録 2.7.6 個々の試験のまとめに概要補遺として示した。

米国のピボタルである用量設定試験（試験 No. YD、YE）およびその延長投与試験（試験 No. YKT、YKP）を参考に示した。さらに、その他の海外における重要な臨床試験として、初回申請時に FDA へ提出された難治性部分てんかん患者を対象とした抗てんかん薬への付加療法での比較試験（試験 No. Y1、Y2、Y3、YF/YG）および米国漸増法検討試験（試験 No. TPS-TR）、ならびに初回承認後に実施されたプラセボ対照比較試験である欧州他漸増法検討試験（試験 No. 119）について、その成績の概要も併せて示した。

1. 前期第Ⅱ相試験その 1（試験 No. 9204）^[5.3.5.2-2]

成人の難治性てんかん患者を対象に、既存の抗てんかん薬への付加療法として、本剤 100～400 mg/日の有効性および安全性を任意漸増法により検討した。

観察期に登録された 39 例が治験薬の投与を開始し、本剤投与開始 2 日目に副作用がなく同意撤回された 1 例を完全除外し、また本剤の服薬期間不足の 3 例および服薬状況不良の 1 例を有効性評価から除外し 34 例（全例部分てんかん）で有効性を評価した。

中止例は、38 例中 6 例（15.8%）に認められ、その内副作用によるものは 4 例（10.5%）に認められた。

最終全般改善度の改善率（中等度改善以上）は、41.2%（34 例中 14 例）であった。発作頻度改善度の改善率（中等度改善以上）は、47.1%（34 例中 16 例）であった。

因果関係が否定できない有害事象（以下、副作用）の発現率は、34.2%（38 例中 13 例）であった。初発時用量別の副作用発現率は、100 mg/日で 21.1%（38 例中 8 例）、200 mg/日で 3.0%（33 例中 1 例）、300 mg/日で 6.3%（32 例中 2 例）、400 mg/日で 9.1%（22 例中 2 例）であった。開始時用量とされた 100 mg/日での主な副作用は、「眠気」3 件、「倦怠感」2 件であった。副作用の程度は、軽度あるいは中等度であり、高度のものはなかった。

死亡例は、当該試験終了後の継続投与中の 1 例（入浴中の溺れ）に認められ、本剤との因果関係は否定された。

因果関係を問わない臨床検査値異常は 76.3%（38 例中 29 例）に認められ、そのうち因果関係の否定できない臨床検査値異常は 31.6%（38 例中 12 例）であった。

概括安全度の安全率（ほぼ安全以上）は、78.9%（38 例中 30 例）であった。また、有用度の有用率（有用以上）は、42.1%（38 例中 16 例）であった。

以上の結果より、本剤は、100～400 mg/日の用量範囲で、成人の難治性てんかん患者に対する既存の抗てんかん薬への付加療法として、有効性および安全性が確認された。なお、その 1 での中間成績から、海外臨床試験の情報を参考に、前期第Ⅱ相試験その 2 を実施することが決定された。

2. 前期第Ⅱ相試験その2（試験 No. 9305）^[5.3.5.2-3]

成人の難治性てんかん患者を対象に、既存の抗てんかん薬への付加療法として、本剤 200～600 mg/日における有効性及び安全性を任意漸増法により検討した。

観察期に登録された 18 例が治験薬の投与を開始し、完全除外例はなく、本剤の服薬期間不足の 3 例を有効性評価から除外した結果、有効性解析対象例は 15 例（部分てんかん 12 例、全般てんかん 3 例）となった。

中止例は、18 例中 5 例（27.8%）に認められ、その内副作用によるものは 4 例（22.2%）に認められた。

最終全般改善度の改善率（中等度改善以上）は、全体で 40.0%（15 例中 6 例）であり、その内部分てんかんでは 50.0%（12 例中 6 例）であった。発作頻度改善度の改善率（中等度改善以上）は、全体で 46.7%（15 例中 7 例）、部分てんかんでは 58.3%（12 例中 7 例）であった。

副作用発現率は 38.9%（18 例中 7 例）であった。初発時用量別の副作用発現率は、200 mg/日で 16.7%（18 例中 3 例）、400 mg/日で 28.6%（14 例中 4 例）、600 mg/日で 0.0%（8 例中 0 例）であった。副作用は、「眠気」（1 件）、「頭痛」（1 件）等の中枢神経系のものが主なものであった。副作用の程度は、軽度あるいは中等度であり、高度のものはなかった。

重篤な有害事象の発現は認められなかった。

因果関係を問わない臨床検査値異常は 61.1%（18 例中 11 例）に認められ、そのうち因果関係の否定できない臨床検査値異常は 16.7%（18 例中 3 例）であった。

概括安全度の安全率（ほぼ安全以上）は、全体で 72.2%（18 例中 13 例）であった。また、有用度の有用率（有用以上）は、全体で 33.3%（18 例中 6 例）であった。

以上の結果より、本剤は、200mg～600 mg/日の用量範囲で、成人の難治性てんかんに対する既存の抗てんかん薬への付加療法として、有効性及び安全性が確認された。前期第Ⅱ相試験その1およびその2の成績から、海外臨床試験の成績を参考に、後期第Ⅱ相用量検討試験を実施することが決定された。

3. 後期第Ⅱ相用量検討試験（試験 No. 9406）^[5.3.5.2-1]

16 才以上の難治性てんかん患者を対象に、既存の抗てんかん薬への付加療法として、本剤 100～600 mg/日における有効性、安全性および至適用量を任意漸増法により検討した。

観察期に登録された 125 例の内、投与開始前に同意を撤回した 2 例および選択基準に合致しなかった 1 例を除き、122 例が治験薬の投与を開始した。その内、副作用がなく、かつ本剤の服薬期間不足の 7 例、服薬不規則の 2 例、選択基準違反の 1 例の計 10 例を完全除外とした。さらに、副作用があり、かつ本剤の服薬期間不足、服薬不規則、観察期間不足、および用量違反の計 10 例を除外した結果、有効性解析対象例は 102 例（部分てんかん 95 例、全般てんかん 7 例）となった。

中止例は、111 例中 36 例（32.4%）に認められ、その内有害事象によるものは 24 例（21.6%）であった。

最終全般改善度の改善率（中等度改善以上）は、全体で 40.2%（102 例中 41 例）、部分

てんかんでは 41.1% (95 例中 39 例) であった。

発作頻度改善度の改善率 (中等度改善以上) は、全体で 37.3% (102 例中 38 例)、部分てんかんでは 37.9% (95 例中 36 例) であった。用量固定期の症例に限定すると、全体で 44.9% (89 例中 40 例)、部分てんかんでは 45.2% (84 例中 38 例) であった。

また、用量固定期における用量別発作頻度改善度の改善率 (中等度改善以上) は、部分てんかん患者では、本剤 100 mg/日で 66.7% (6 例中 4 例)、200 mg/日で 80.0% (10 例中 8 例)、300 mg/日で 25.0% (4 例中 1 例)、400 mg/日で 57.9% (19 例中 11 例)、600 mg/日で 31.1% (45 例中 14 例) であった。また、各用量別の発作発現頻度 (平均±標準偏差) では、観察期の 14.1 ± 27.3 回/4 週に対し、200 mg/日で 13.8 ± 26.9 回/4 週、400 mg/日で 11.7 ± 19.4 回/4 週、600 mg/日で 11.6 ± 17.2 回/4 週と推移した。これら用量別の有効性では、400 mg/日に比べ 600 mg/日の用量で効果の増強を示唆する結果が示されなかった。しかしながら、この結果は、本剤に反応しない症例ほど最高用量まで増量される任意漸増法の分析としては不十分な方法に基づいていたため、漸増期の有効性データを含めて用量反応性を検討する追加解析をさらに行った。図 2.7.3.2-1 に示すように、100 mg/日投与時の累積分布曲線は、レスポndaーと判定されるてんかん発作発現頻度減少率 50%前後の付近において、減少率の低い患者が相対的に多いことを意味する左側にシフトしていることから発作の抑制効果が 200 mg/日以上用量より弱いことが推察された。

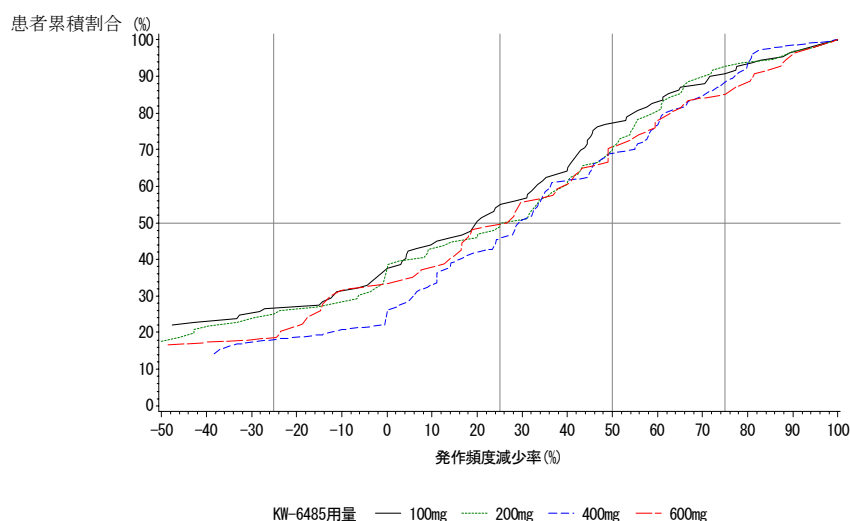


図 2.7.3.2-1 部分てんかん患者での 1 日用量別てんかん発作頻度減少率累積分布

図 2.7.3.2-2 に示すように、発作頻度改善度で「中等度改善」以上を示す発作頻度が 50% 以上減少した症例の割合であるレスポndaー率は、100 mg/日で 22.3% (112 例中 25 例)、200 mg/日で 33.0% (97 例中 32 例)、400 mg/日で 30.4% (79 例中 24 例)、600 mg/日で 29.1% (55 例中 16 例) であり、200 mg/日以上用量ではほぼ一定であった。

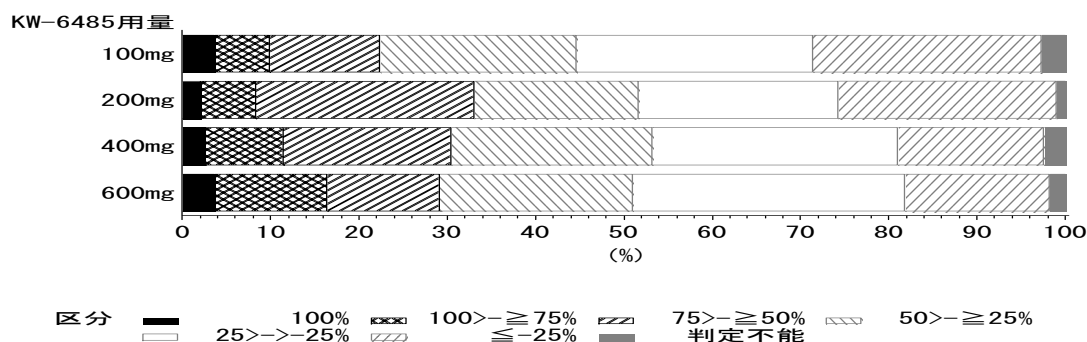


図 2.7.3.2-2 部分てんかん患者の1日投与量別発作頻度改善度

また漸増時最高到達用量別のレスポンド率は、最高到達用量 200、400 mg/日の症例では、有効性あるいは安全性の理由で最高用量 600 mg/日まで到達できなかったものの、用量とともにレスポンド率が増加していることが確認された。最高到達用量 600 mg/日の最大用量まで到達できた症例では、100 mg/日から 200 mg/日への漸増によってレスポンド率の増加が確認されたが、200 mg/日以上用量では明らかなレスポンド率の増加は認められなかった。しかしながら「著明改善」であった症例の占める割合では、100 mg/日で 6.0%、200 mg/日で 5.8%、400 mg/日で 9.6%、600 mg/日で 17.3%であり、200 mg/日以上用量で用量の増加に伴う効果の増大が確認された。

有害事象発現率は 67.2% (122 例中 82 例) であり、その内因果関係の否定できない副作用発現率は 57.4% (122 例中 70 例) であった。器官別大分類に従い分類した副作用発現率は、「精神障害」、「臨床検査」が 26.1%、「全身性障害」が 20.7%、「中枢および末梢性神経系障害」が 15.3%であった。基本語での主な副作用発現率は、「傾眠」が 18.9%、「倦怠感」、「体重減少」が 7.4%、「浮動性めまい」が 6.6%であった。また、「体重減少」は 7.4%に認められたが、程度が高度ものはなかった。

因果関係を問わない臨床検査値異常は 82.8% (122 例中 101 例) であり、そのうち因果関係の否定できない臨床検査値異常は 23.8% (122 例中 29 例) に認められたが、その内高度であったものは CK 上昇 1 例 (189 IU/L→453 IU/L)、好中球数増多 1 例 (5000 /mm³ (好中球比率 45.5%) →13200 /mm³) (好中球比率 78.5%) であった。

死亡例は認められなかった。その他の重篤な有害事象は 5 例 (膀胱癌 1 例、左下肢痛 1 例、脊椎骨折 1 例、副睾丸炎 1 例、被害関係妄想 1 例) に認められ、その内「被害関係妄想」のみ本剤との因果関係が否定されなかった。

概括安全度の安全率 (ほぼ安全以上) は、全体で 72.1% (111 例中 80 例) であった。また、有用度の有用率 (有用以上) は、全体で 33.6% (110 例中 37 例) であった。

以上の結果から、本剤は、100～600 mg/日の用量範囲で、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、有効性および安全性が確認された。また、最高到達用量 600 mg/日では 400 mg/日からの増量による効果の増強を示唆する結果が得られなかったことから、YD、YE 試験の成績を参考に 400mg/日が中心推奨用量であると推察した。

さらに、追加解析の結果より、100 mg/日より 200 mg/日以上での用量でレスポonder率の増加が認められたことから、200 mg/日が最少有効用量であることが示唆された。患者が本剤のレスポonderか否かは 400 mg/日までの用量で確認でき、本剤に反応する患者では 600mg/日までの用量を使用することによって効果の増大が期待できることが示唆された。

4. 第Ⅲ相比較試験（試験 No. 9809）^[5.3.5.1-1]

成人の難治性部分てんかん患者を対象に、強制漸増法による既存の抗てんかん薬への付加療法として、目標用量の本剤 400 mg/日における有効性および安全性をプラセボ対照の二重盲検平行群間比較法により検討した。

観察期に登録された 159 例の内、無作為化され治験薬の投与が開始されたのは、プラセボ群（以下、PL 群）での 65 例および本剤 400mg/日群（以下、TPM400mg/日群）での 62 例の計 127 例であった。その内、TPM400mg/日群での選択基準違反による 1 例を除外し、有効性解析対象例（Full Analysis Set : FAS）は PL 群の 65 例および TPM400mg/日群の 61 例での 126 例で行った。

中止例は、PL 群では 65 例中 2 例（3.1%）、TPM400mg/日群では 62 例中 8 例（12.9%）に認められた。有害事象による中止例は、PL 群で 1 例（1.5%）、TPM400mg/日群で 4 例（6.5%）に認められた。

有効性の結果を表 2.7.3.2-1 に示した。

表 2.7.3.2-1 第Ⅲ相比較試験における有効性評価成績

評価項目	PL 群 (N=65)	TPM 群 (N=61)	
		400mg/日	P 値
主要評価項目			
発作発現頻度減少率 ^{a, b)}	13.70%	33.40%	0.006
副次的評価項目			
レスポonder率(%) ^{c)}	13.8%	32.8%	0.019
SGTC 発現頻度減少率 ^{a, b, d)}	0.00%	73.30%	0.032

a) 中央値

b) Wilcoxon の 2 標本検定

c) Fisher の直接確率法

d) SGTC が観察期あるいは投与後に発現した症例を対象とした（PL 群 17 例、TPM400mg/日群 14 例）

主要評価項目のてんかん発作発現頻度減少率（中央値）は、TPM400mg/日群の 33.40%に対し PL 群では 13.70%であり、400mg/日群が PL 群に比べ有意な減少を示した（ $p=0.006$ ）。

副次評価項目のレスポonder率は、TPM400mg/日群の 32.8%（61 例中 20 例）に対して PL 群では 13.8%（65 例中 9 例）であり、400mg/日群が PL 群に比べ発作を改善した症例の割合が有意に高かった（ $p=0.019$ ）。また、部分発作の中で最も高度である SGTC 発現頻度減少率（中央値）は、TPM400mg 群の 73.30%に対し PL 群は 0.00%であり、400mg/日群が PL 群に比べに有意な減少を示した（ $p=0.032$ ）。

有害事象発現率は、TPM400mg/日群では 95.2%（62 例中 59 例）であり、PL 群では 87.7%（65 例中 57 例）であった。器官別大分類に従い分類した主な有害事象発現率は、TPM400mg/

日群と PL 群でそれぞれ、「神経系障害」が 66.1%、47.7%、「臨床検査」が 51.6%、38.5%、「胃腸障害」が 46.8%、32.3%、および「感染症および寄生虫症」が 46.8%、38.5%であった。基本語での主な有害事象発現率は、TPM400mg/日群と PL 群でそれぞれ、「鼻咽頭炎」が 37.1%、24.6%、「傾眠」が 33.9%、24.6%、および「感覚減退」が 24.2%、4.6%であった。高度であった有害事象は、「傾眠」、「幻覚」、「無力症」の 3 件に認められ、何れも治験薬との因果関係が否定されなかった。

死亡例は、PL 群での重篤な有害事象である「肺の悪性新生物」の 1 例で投与中止後に認められた。その他の重篤な有害事象は、PL 群で 2 例（てんかん 1 例、肺の悪性新生物 1 例）、TPM400mg/日群で 3 例（胸痛・振戦 1 例、無力症 1 例、ジストニー・筋緊張亢進・筋力低下 1 例）の計 5 例に認められ、何れも治験薬との因果関係が否定されなかった。

器官別大分類に従い分類した「臨床検査」は、TPM400mg/日群では 62 例中 32 例（51.6%）、PL 群では 65 例中 25 例（38.5%）であったが、主なものは「血中リン減少」、「白血球数減少」、「尿沈渣陽性」の 4.8%であり、殆どが軽度であり高度のものはなかった。

以上の結果より、本剤は、400 mg/日の用量で、成人の難治性部分てんかん患者に対する抗てんかん薬の付加療法として、てんかん発作発現頻度減少率、レスポonder率、および SGTC 発現頻度減少率の各項目でプラセボより優っており有効な薬剤であることが検証された。また、本剤は、400 mg/日の用量で特に問題となる有害事象の発現もなく、有用な薬剤であることが確認された。

5. 米国ピボタル試験（低用量群）（試験 No. YD：参考資料）^[5.3.5.1-2]

成人の難治性部分てんかん患者を対象として、既存の抗てんかん薬への強制漸増法による付加療法にて、目標用量のトピラマート 200、400 および 600mg/日投与群（以下 TPM200mg/日群、TPM400mg/日群、TPM600mg/日群）の各用量における有効性および安全性をプラセボ対照の二重盲検平行群間比較法により検討された。

観察期に登録された 223 例の内、無作為化され治験薬の投与が開始されたのは、PL 群で 45 例、TPM200mg/日群で 45 例、400mg/日群で 45 例、600mg/日群で 46 例の計 181 例であり、有効性解析対象例（Intention-To-Treat：ITT）は 181 例であった。

中止例は、PL 群では 45 例中 5 例（11%）、TPM200mg/日群で 45 例中 4 例（9%）、400mg/日群で 45 例中 5 例（11%）、600mg/日群で 46 例中 7 例（15%）に認められた。有害事象による中止例は、PL 群で 3 例（7%）、TPM200mg/日群で 2 例（4%）、400mg/日群で 4 例（9%）、600mg/日群で 6 例（13%）に認められた。

有効性の結果を表 2.7.3.2-2 に示した。

表 2.7.3.2-2 YD 試験における有効性評価成績

評価項目	PL 群 (N=45)	トピラマート群					
		200mg/日 (N=45)	P 値	400mg/日 (N=45)	P 値	600mg/日 (N=46)	P 値
主要評価項目							
発作発現頻度減少率 ^{a, b)}	13.1%	29.6%	0.051	47.8%	0.007	44.7%	<0.001
副次的評価項目							
レスポンス率(%) ^{c)}	17.8%	26.7%	0.620	46.7%	0.013	45.7%	0.027
SGTC 発現頻度減少率 ^{a, d)}	1.3%	61.7%	–	100.0%	–	88.8%	–

a) 中央値

b) two-factor ANOVA on ranks with type III sums of squares

c) Cochran-Mantel-Haenszel test

d) SGTC は、観察期に発現した症例を対象とした（プラセボ群 14 例、トピラマート 200mg 群 14 例、400mg 群 15 例、600mg 群 13 例）

てんかん発作発現頻度減少率(中央値)は、PL 群の 13.1%に対し、TPM200mg/日群が 29.6%、400mg/日群が 47.8%、600mg/日群が 44.7%であった。TPM400、600mg/日群では PL 群に比べ有意な減少が示された ($p=0.007$ 、 <0.001)。TPM200mg/日群では、有意差は認められなかった ($p=0.051$)。

レスポンス率は、PL 群の 17.8% (45 例中 8 例) に対し、TPM200mg/日群が 26.7% (45 例中 12 例)、400mg/日群が 46.7% (45 例中 21 例)、600mg/日群が 45.7% (46 例中 21 例) であった。TPM400、600mg/日群では PL 群に比べ発作を改善した症例の割合が有意に高かった ($p=0.013$ 、 0.027)。TPM200mg/日群では有意差は認められなかった ($p=0.620$)。

さらに、部分発作の中で最も高度である SGTC 発現頻度減少率 (中央値) は、PL 群の 1.3% に対し、TPM200mg/日群が 61.7%、400mg/日群が 100.0%、600mg/日群が 88.8%であり、TPM 群全体では PL 群に比べ有意な減少が示された ($p=0.003$)。

有害事象発現率は、PL 群では 87% (45 例中 39 例) であり、TPM200、400mg/日群では全例、600mg/日群では 91% (46 例中 42 例) であった。器官別大分類に従い分類した主な有害事象発現率は、PL 群、TPM200、400、600mg/日群でそれぞれ、「中枢神経系障害」が 58%、82%、82%、87%、「全身性障害」が 49%、64%、58%、57%、および「胃腸障害」が 33%、44%、36%、46% であった。基本語での主な有害事象発現率は、プラセボ、TPM200、400、600mg/日群でそれぞれ、「浮動性めまい」が 22%、36%、33%、35%、「認知機能障害」が 4%、20%、20%、35%、および「失調」が 11%、16%、27%、26%であった。これらの有害事象は、用量依存的な発現率の上昇は認められなかったが、「認知機能障害」では TPM600mg/日群で他の用量群に比べ高い発現率であった。また、「頭痛」および「眼振」以外の有害事象は PL 群に比べ高い発現率であった。なお、殆どの有害事象は、程度が軽度あるいは中等度のものであった。

死亡例は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、TPM400mg/日群の 2 例 (脳血管障害 1 例、人格障害 1 例) に認められたが、トピラマートとの因果関係は全て否定された。

臨床検査、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。

以上の結果より、トピラマートは、400～600 mg/日の用量範囲で、成人の難治性部分てんかん患者に対する既存の抗てんかん薬の付加療法として、多くの有効性評価項目で PL 群に比べ有意に優っており、有効性が検証された。また安全性についても問題ないことが確

認められた。なお、200 mg/日は最小有効用量である可能性が示唆され、400 mg/日以上では用量依存的な効果の増強が示されなかった。

6. 米国ピボタル試験（高用量群）（試験 No. YE：参考資料）^[5.3.5.1-3]

成人の難治性部分てんかん患者を対象として、既存の抗てんかん薬への強制漸増法による付加療法にて、目標用量のトピラマート 600、800 および 1000 mg/日の各用量における有効性及び安全性がプラセボ対照の二重盲検平行群間比較法により検討された。

観察期に登録された 242 例の内、無作為化され治験薬の投与が開始されたのは、PL 群で 47 例、TPM600mg/日群で 48 例、800mg/日群で 48 例、1000mg/日群で 47 例の計 190 例であり、有効性解析対象例（ITT）は 190 例であった。

中止例は、PL 群では 47 例中 3 例（6%）、TPM600mg/日群で 48 例中 11 例（23%）、800mg/日群では 48 例中 9 例（19%）、1000mg/日群で 47 例中 13 例（28%）に認められた。有害事象による中止例は、PL 群で 1 例（2%）、TPM600mg/日群で 10 例（21%）、800mg/日群で 5 例（10%）、1000mg/日群で 8 例（17%）に認められた。

有効性の結果を表 2.7.3.2-3 に示した。

表 2.7.3.2-3 YE 試験における有効性評価成績

評価項目	PL 群 (N=47)	トピラマート群					
		600mg/日 (N=48)	P 値	800mg/日 (N=48)	P 値	1000mg/日 (N=47)	P 値
主要評価項目							
発作発現頻度減少率 ^{a, b)}	1.2%	40.7%	<0.001	41.0%	<0.001	37.5%	<0.001
副次的評価項目							
レスポンス率 ^{c)} (%)	8.5%	43.8%	<0.001	39.6%	0.001	38.3%	0.001
SGTC 発現頻度減少率 ^{a, d)}	40.3%	65.5%	—	44.4%	—	78.0%	—

a) 中央値

b) two-factor ANOVA on ranks with type III sums of squares

c) Cochran-Mantel-Haenszel test

d) SGTC は、観察期に発現した症例を対象とした（プラセボ群 17 例、トピラマート 600mg 群 12 例、800mg 群 17 例、1000mg 群 11 例）

てんかん発作発現頻度減少率（中央値）は、PL 群の 1.2%に対し、TPM600mg/日群で 40.7%、800mg/日群で 41.0%、1000mg/日群で 37.5%であり、各 TPM 群で PL 群に比べ有意な減少が示された（ $p < 0.001$ ）。

レスポンス率は、PL 群の 8.5%（47 例中 4 例）に対し、TPM600mg/日群で 43.8%（48 例中 21 例）、800mg/日群で 39.6%（48 例中 19 例）、1000mg/日群で 38.3%（47 例中 18 例）であり、各 TPM 群で PL 群に比べ発作を改善した症例の割合が有意に高かった（ $p \leq 0.001$ ）。

部分発作の中で最も高度である SGTC 発現頻度減少率（中央値）は、PL 群の 40.3%に対し、TPM600mg/日群で 65.5%、800mg/日群で 44.4%、1000mg/日群で 78.0%であり、TPM 群全体では PL 群に比べ有意差は示されなかった（ $p = 0.165$ ）。

有害事象発現率は、PL 群では 94%（47 例中 44 例）であり、TPM600mg/日群では 100%、800mg/日群では 98%（48 例中 47 例）、1000mg/日群では 100%であった。器官別大分類に従い分類した主な有害事象発現率は、PL 群、TPM600、800、1000mg/日群でそれぞれ、「中枢神経系

障害」が 55%、90%、90%、89%、「全身性障害」が 53%、75%、60%、62%、および「特殊感覚障害」が 19%、44%、42%、51%であった。基本語での主な有害事象発現率は、PL 群、TPM600、800、1000mg/日群でそれぞれ、「無力症」が 9%、38%、25%、28%、「認知機能障害」が 6%、42%、52%、34%、「錯乱状態」が 9%、21%、21%、28%、「浮動性めまい」が 15%、35%、35%、38%、「頭痛」が 28%、31%、27%、17%、「神経過敏」が 9%、25%、31%、21%、「眼振」が 13%、10%、21%、26%、「傾眠」が 13%、13%、31%、32%、「視覚障害」が 11%、17%、29%、30%であった。有害事象のうち、「眼振」、「傾眠」、「視覚障害」では用量依存的な発現率の上昇が認められた。「眼振」および「傾眠」は、TPM600mg/日群では PL 群と同程度の発現率であった。また「無力症」、「認知機能障害」、「錯乱状態」、「浮動性めまい」、および「神経過敏」は、用量に関係なく PL 群に比べ高い発現率であった。なお、殆どの有害事象は、程度が軽度あるいは中等度のものであった。

死亡例は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、PL 群で 1 例（損傷）、TPM600mg/日群で 1 例（損傷）、および 1000mg/日群での 2 例（腹痛 1 例、呼吸困難 1 例）に認められ、その内「損傷」を除き、治験薬との因果関係が否定されなかった。

臨床検査、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。

以上の結果より、トピラマートは、600～1000 mg/日の用量範囲で、成人の難治性部分てんかん患者に対する併用抗てんかん薬の付加療法として、てんかん発作発現頻度減少率（中央値）、レスポonder率、最終全般改善度ならびに患者の印象評価の改善率（良い以上）が PL 群に比べ有意に優っていることが示され、有効性が検証された。また、安全性についても問題ないことが確認された。なお、トピラマート 600 mg/日以上では、用量依存的な効果の増強が示されず、かつ一部の有害事象で発現率が高くなることが示唆された。

7. 長期投与試験

長期投与試験は、第Ⅱ相長期投与試験、第Ⅲ相比較試験延長投与、および米国延長投与の 2 試験の計 4 試験であり、全て先行する試験からの延長投与試験である。

延長投与試験は、成人の難治性部分てんかん患者を対象として、既存の抗てんかん薬への付加療法として、トピラマートの長期投与時の有効性および安全性を検討した。

1) 第Ⅱ相長期投与試験（試験 No. 9407） [5.3.5.2-4、5.3.5.2-4.2]

第Ⅱ相試験に参加した難治性てんかん患者において、先行の試験を完了し継続投与が望ましいと判断された 58 例を対象として、本剤 100～600 mg/日の長期投与における有効性および安全性を検討した。先行する第Ⅱ相試験から移行した症例は、前期第Ⅱ相の 10 例および後期第Ⅱ相用量検討試験の 48 例の計 58 例であった。なお、当該試験は継続中であり、20■年■月■日時点を超えた最初の来院時点（最終症例：20■年■月■日）までの成績をまとめたものである。

中止例は、58 例中 46 例（79.3%）であり、症状の悪化による中止例は 5 例（8.6%）に認められた。また、有害事象による中止例は 6 例（10.3%）であった。

最終全般改善度の改善率（中等度改善以上）は、1年目で49.0%（51例中25例）、2年目で61.9%（42例中26例）であった。発作頻度（平均）は、投与開始前では11.66回/4週、長期投与移行後では2.95～5.02回/4週であった。

治験薬との因果関係を問わない有害事象（臨床検査値異常を含む）は、89.7%（52/58例）に認められた。因果関係の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）に認められ、主な事象は傾眠10例（17.2%）、体重減少8例（13.8%）、浮動性めまい7例（12.1%）であった。本剤に特徴的な有害事象として、体重減少の他に、「腎・尿路結石」が4例（6.9%）に認められた。

高度の事象は8例（肝の悪性新生物、溺死、頭部損傷、下肢骨折、損傷・自殺企図・腹部損傷、幻覚・妄想性障害(被害型)、肋骨骨折、胆管結石）に認められ、自殺企図、腹部損傷、幻覚、妄想性障害(被害型)および胆管結石については、治験薬との因果関係が否定されなかった。また、頭部損傷、溺死以外の事象は処置により消失または軽快した。

死亡例は頭部損傷（階段から転落による頭部外傷、脳内出血）および溺死の2例で認められたが、いずれの症例も因果関係は否定された。その他の重篤な有害事象は、19例に認められ、このうち胆石症、腸炎、腹部損傷・自殺企図、幻覚・妄想性障害(被害型)、胆管結石および白内障の6例で因果関係が否定されなかったが、処置により消失または軽快した。

臨床検査、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。

以上の結果より、本剤は、100～600 mg/日の用量範囲で、難治性部分てんかん患者に対する既存の抗てんかん薬の付加療法として、2年以上投与しても効果の持続が示され、投与を妨げる副作用の発現も殆ど認められなかったことから、長期投与においても有用な薬剤であることが示唆された。

2) 第Ⅲ相比較試験延長投与（試験 No. 9809 long） [5.3.5.2-5、5.3.5.2-5.2]

第Ⅲ相比較試験に参加した難治性部分てんかん患者において、先行の試験で TPM400mg/日群に割付けられた62例およびPL群に割付けられ先行の試験を完了し継続投与が望ましいと判断された63例の計125例を対象として、本剤 100～600mg/日の長期投与における有効性および安全性を検討した。有効性評価対象症例は、選択基準違反による1例を除く124例であった。なお、当該試験は継続中であるため、20■年■月■日時点データをデータカットオフとして成績をまとめたものである。

中止例は、125例中74例(59.2%)であり、てんかん発作の悪化によるものは1例に認められた。有害事象による中止例は27例(21.6%)に認められた。

てんかん発作発現頻度（中央値）は、「投与開始～6ヵ月目」では39.40%(124例)、「6ヵ月目～1年目」では43.65%(102例)、「1年目～2年目」では47.15%(36例)であった。また、レスポンス率(%)は、「投与開始～6ヵ月目」が34.7%(43/124例)、「6ヵ月目～1年目」が42.2%(43/102例)、「1年目～2年目」は、44.4%(16/36例)であった。てんかん発作発現頻度（中央値）は、「観察期」では14.35回/4週（124例）、「投与開始～6ヵ月目」では8.65回/4週(124例)、「6ヵ月目～1年目」では7.90回/4週(102例)、「1

年目～2年目」では9.50回/4週(36例)であった。

治験薬との因果関係を問わない有害事象は、100% (125/125例) の症例に発現した。

因果関係の否定できない有害事象は97.6% (122/125例) に認められ、主な事象は、体重減少58例(46.4%)、傾眠56例(44.8%)、浮動性めまい32例(25.6%)、感覚減退、無食欲および大食症候群各22例(17.6%)、頭痛19例(15.2%)、倦怠感18例(14.4%)、血中重炭酸塩減少16例(12.8%)、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加15例(12.0%)、複視、腹痛の各14例(11.2%)、易刺激性13例(10.4%)であった。本剤に特徴的な有害事象として、体重減少の他、腎/尿路結石が3.2% (4/125例) に認められた。なお、殆どの有害事象は程度が軽度から中等度であった。

死亡例は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、治験薬投与中の25例および治験薬投与終了後の2例の計27例に認められた。これらのうち、治験薬との因果関係が否定されなかったものは、13例(胸痛・振戦、無力症、ジストニー・筋緊張亢進・筋力低下、幻覚(幻聴)、てんかん精神病、浮動性めまい、関節拘縮、脱水・足骨折、深部静脈血栓症、皮膚裂傷、くも膜下出血の各1件、てんかんの3件)に認められたが、いずれも治験薬中止や他剤処方などの処置により回復または軽快した。

臨床検査、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。

以上の結果より、本剤は、100～600 mg/日の用量範囲で、難治性部分てんかん患者に対する既存の抗てんかん薬の付加療法として、長期間投与しても部分発作の抑制効果が持続することが示唆され、また発現頻度が上昇する有害事象も殆ど認められなかったことから、長期投与しても有用な薬剤であることが推察された。

3) 米国トピラマート群延長投与試験(試験No. YKT) [5.3.5.2-6]

先行する試験(YD、YE、YZT、YZW試験)に参加し、TPM群に割付けられた難治性部分てんかん患者において、先行する試験の比較試験期を完了し継続投与が望ましいと判断された224例を対象として、トピラマート100～1600 mg/日での延長投与後4年目までの長期投与における有効性および安全性が検討された。なお、本成績は米国FDAの初回申請時に作成された試験報告書に基づき、19■■年■■月■■日のデータカットオフ時点での成績である。

中止例は224例中121例(54%)に認められ、効果不十分による中止例が36例(16%)に認められた。また、有害事象による中止例は46例(21%)に認められた。

てんかん発作発現頻度(中央値)は、1ヵ月目で7.55回/4週(114例)、6ヵ月目で4.00回/4週(197例)、12ヵ月目で2.95回/4週(174例)、18ヵ月目で3.20回/4週(140例)、24ヵ月目で2.00回/4週(115例)、36ヵ月目で2.52回/4週(73例)であった。

有害事象発現率は99%以上(224例中223例)であった。器官別大分類に従い分類した主な有害事象発現率は、「中枢神経系障害」が95%、「全身性障害」が83%、および「特殊感覚障害」、「呼吸器系障害」が59%であった。基本語での主な有害事象発現率は、「頭痛」が50%、「認知機能障害」が49%、および「上気道感染」が43%であった。また、特徴的な有害事象として、

「体重減少」が 223 例中 52 例（23%）に認められた。なお、殆どの有害事象は、程度が軽度あるいは中等度のものであった。

死亡は、5 例（突然死 2 例、肺塞栓症 1 例、癌 1 例、溺死 1 例）に認められ、その内「突然死」2 例および「肺塞栓症」1 例でトピラマートとの因果関係が否定されなかった。その他の重篤な有害事象は、8 例（損傷 1 例、昏睡 1 例、基底細胞癌 1 例、妄想症 1 例、うつ病・自殺企図 2 例、うつ病 1 例、自殺企図 1 例）に認められ、その内「損傷」1 例を除き、トピラマートとの因果関係が否定されなかった。

臨床検査では、臨床上問題となる変動は認められなかった。

以上の結果より、トピラマートは、100～1600 mg/日の用量範囲で、難治性部分てんかん患者に対する既存の抗てんかん薬への付加療法として、長期投与時の忍容性が認められ、トピラマートを長期投与しても有用な薬剤であることが示唆された。

4) 米国プラセボ群延長投与試験（試験 No. YKP） [5.3.5.2-7]

先行する試験（YD、YE 試験）に参加し、プラセボ群に割付けられた難治性部分てんかん患者において、先行する試験の比較試験期を完了し継続投与が望ましいと判断された 70 例を対象として、トピラマート 100～1600 mg/日での延長投与後 4 年目までの長期投与における有効性および安全性が検討された。なお、本成績は米国 FDA の初回申請時に作成された試験報告書に基づき、19■■年■■月■■日のデータカットオフ時点での成績である。

中止例は 70 例中 35 例（50%）に認められ、効果不十分によるものが 11 例（16%）に認められた。また、有害事象による中止例は 12 例（17%）に認められた。

てんかん発作発現頻度（中央値）は、1 ヶ月目で 6.00 回/4 週（64 例）、6 ヶ月目で 6.00 回/4 週（61 例）、12 ヶ月目で 3.03 回/4 週（53 例）、18 ヶ月目で 3.00 回/4 週（49 例）、24 ヶ月目で 2.05 回/4 週（41 例）、36 ヶ月目で 2.15 回/4 週（26 例）であった。

有害事象発現率は 99%（70 例中 69 例）であった。器官別大分類に従い分類した主な有害事象発現率は、「中枢神経系障害」が 91%、「全身性障害」が 86%、および「胃腸障害」が 64%であった。基本語での主な有害事象発現率は、「頭痛」が 66%、「認知機能障害」が 49%、および「浮動性めまい」が 43%であった。また、特徴的な有害事象として、「体重減少」が 70 例中 13 例（18.6%）に認められた。なお、殆どの有害事象は、程度が軽度あるいは中等度であった。

死亡例は認められなかった。その他の重篤な有害事象は 2 例（損傷 1 例、人格障害 1 例）に認められ、その内「人格障害」がトピラマートとの因果関係が否定されなかった。

臨床検査では、臨床上問題となる異常変動は認められなかった。

以上の結果より、トピラマートは、100～1600 mg/日の用量範囲で、難治性部分てんかん患者に対する既存の抗てんかん薬への付加療法として、長期投与時の忍容性が認められ、長期投与しても有用な薬剤であることが示唆された。

8. その他の海外臨床試験（参考資料）

難治性部分てんかんを対象に、既存の抗てんかん薬への付加療法として、初回申請資料として提出された米国ピボタル試験以外の比較試験について、試験成績の要約を示した。

また、用法・用量に関連する漸増法検討試験についても示した。

比較試験を開始する前に、難治性部分てんかん患者を対象に、既存の抗てんかん薬への付加療法として、本剤の有効性及び安全性を検討するために、非盲検法での米国初期検討試験（試験 No. YC）が行なわれた。

YC 試験では、開始用量 100 mg/日を 2～3 週投与し、200 mg/日へ増量して 2～3 週投与した後、50～100 mg/日を 1～2 週毎に上限 1600 mg/日あるいは最大耐用量まで漸増して、その用量を固定用量として 8 週投与された。その結果、てんかん発作発現頻度減少率（中央値）は 44.2%であり、発作の抑制効果に対するトピラマートの有効性が示唆された。

健康男性成人を対象とした第 I 相での単回投与試験および反復投与試験により薬物動態パラメータおよび忍容性が確認され、初期検討試験での成績等を含め、米国ピボタルの YD、YE 試験を含め以下に示すその他の比較試験が順次計画され、実施された。その他の比較試験および漸増法検討試験について表 2.7.3.2-4 に示した。

1) 欧州比較試験（試験 No. Y1） [参考 5.3.5.1-4]

成人の難治性部分てんかん患者を対象として、既存の抗てんかん薬への強制漸増法による付加療法にて、目標維持用量の TPM400mg/日群における有効性及び安全性がプラセボ対照の二重盲検平行群間比較法により検討された。

てんかん発作発現頻度減少率（中央値）は、PL 群の 1.1%に対し TPM400mg/日群で 40.7%であったが、TPM400mg/日群で PL 群に比べ有意な減少が示されなかった（ $p=0.065$ ）。また、レスポnder率は、PL 群の 8%（24 例中 2 例）に対し TPM400mg/日群で 35%（23 例中 8 例）であり、TPM400mg/日群が PL 群に比べ発作を改善した症例の割合が有意に高かった（ $p=0.033$ ）。有害事象は、PL 群の 24 例中 18 例（75%）に対し TPM400mg/日群で 23 例中 20 例（87%）に認められ、基本語での主な有害事象は「傾眠」、「倦怠感」、「視覚異常」であった。

2) 欧州比較試験（試験 No. Y2） [参考 5.3.5.1-5]

成人の難治性部分てんかん患者を対象として、既存の抗てんかん薬への強制漸増法による付加療法にて、目標維持用量の TPM600mg/日群における有効性及び安全性がプラセボ対照の二重盲検平行群間比較法により検討された。

その結果、てんかん発作発現頻度減少率（中央値）は、PL 群の-12.2%に対し TPM600mg/日群で 46.4%であり、TPM600mg/日群で PL 群に比べ有意な減少が示された（ $p=0.004$ ）。また、レスポnder率は、PL 群の 10%（30 例中 3 例）に対し TPM600mg/日群で 47%（30 例中 14 例）であり、TPM600mg/日群で PL 群に比べ発作を改善した症例の割合が有意に高かった（ $p=0.001$ ）。

有害事象は、PL 群の 30 例中 22 例（73%）に対し TPM600mg/日群で 30 例中 25 例（83%）に認められ、基本語での主な有害事象は「頭痛」、「浮動性めまい」、「傾眠」であった。

3) 欧州比較試験（試験 No. Y3） [参考 5.3.5.1-6]

成人の難治性部分てんかん患者を対象として、既存の抗てんかん薬への強制漸増法による付加療法にて、目標維持用量の TPM800mg/日群における有効性および安全性がプラセボ対照の二重盲検平行群間比較法により検討された。

その結果、てんかん発作発現頻度減少率（中央値）は、PL 群の-17.8%に対し TPM800mg/日群で 35.8%であり、TPM800mg/日群で PL 群に比べ有意な減少が示された（ $p=0.001$ ）。また、レスポンス率は、PL 群の 0%（28 例中 0 例）に対し TPM800mg/日群で 43%（28 例中 12 例）であり、TPM800mg/日群で PL 群に比べ発作を改善した症例の割合が有意に高かった（ $p=0.001$ ）。

有害事象は、PL 群の 28 例中 24 例（86%）に対し TPM800mg/日群で 28 例中 28 例（100%）に認められ、主な有害事象は「無力症」、「頭痛」、「体重減少」、「集中困難」であった。

4) 米国比較試験（試験 No. YF/YG）【参考 5.3.5.1-7】

成人の難治性部分てんかん患者を対象として、単剤療法中のカルバマゼピン（CBZ）あるいはフェニトイン（PHT）への強制漸増法による付加療法にて、目標維持用量の TPM1000mg/日群における有効性および安全性がプラセボ対照の二重盲検平行群間比較法により検討された。

その結果、てんかん発作発現頻度減少率（中央値）は、PL 群の 1.2%に対し TPM1000mg/日群で 50.8%であり、TPM1000mg/日群で PL 群に比べ有意な減少が示された（ $p<0.001$ ）。また、レスポンス率は、PL 群の 19%（42 例中 8 例）に対し TPM1000mg/日群で 52%（167 例中 86 例）であり、TPM1000mg/日群で PL 群に比べ発作を改善した症例の割合が有意に高かった（ $p<0.001$ ）。

有害事象は、PL 群の 42 例中 39 例（93%）に対し TPM1000mg/日群で 167 例中 160 例（96%）に認められ、主な有害事象は「傾眠」、「浮動性めまい」、「倦怠感」、「頭痛」であった。

5) 米国漸増法検討試験（試験 No. TPS-TR）【参考 5.3.5.1-9】

米国漸増法試験は、第Ⅲb 相として市販後臨床試験の位置付けで実施された試験である。成人の難治性部分てんかん患者を対象に、既存の抗てんかん薬への付加療法でのトピラマート 400 mg/日までの漸増法について、比較試験で用いられた漸増法群（rapid 漸増群；開始用量 100 mg/日、以降 100-200 mg/日/週毎に増量）とより緩徐な漸増法群（slow 漸増群；開始用量 50 mg/日、以降 50 mg/日/週毎に増量）の 2 つの漸増法に対する忍容性および有効性が二重盲検平行群間比較法により検討された。

てんかん発作発現頻度減少率（中央値）の推移では、rapid 漸増群、slow 漸増群でそれぞれ、投与開始 22 日目時点では 53.6%に対し 50.6%、投与開始 36 日目時点では 43.8%に対し 50.4%、最終来院時点では 33.3%に対し 42.0%であった。

トピラマートの治療を変更（減量、一時中断、中止）した有害事象の累積発現頻度に対するカプラン・マイヤー推定量は、slow 漸増群で rapid 漸増群に比べ有意に減少した（ $p=0.048$ ）。有害事象による一時中断あるいは中止した症例の割合でも、slow 漸増群の 95 例中 10 例に対し rapid 漸増群で 93 例中 20 例であり、slow 漸増群が rapid 漸増群に比

べ有意に減少した ($p=0.040$)。

トピラマートの付加療法において、slow 漸増法は、rapid 漸増法に比べ効果が減弱することなく、患者にとって忍容性がある漸増法であると結論付けられた。

6) 欧州他漸増法検討試験 (試験 No. 119) [参考 5.3.5.1-8]

欧州他漸増法検討試験は、市販後に実施された臨床試験である。成人の難治性部分てんかん患者を対象に、既存の抗てんかん薬への付加療法でのトピラマート 200 mg/日までの漸増法について、市販後に用いられた緩徐な漸増法群 (slow 漸増群; 開始用量 50 mg/日、以降 50 mg/日/週毎に増量) と、より緩徐な漸増法群 (slower 漸増群; 開始用量 25 mg/日、以降 25 mg/日/週毎に増量) の 2 つの漸増法に対する忍容性および有効性がプラセボ対照の二重盲検平行群間比較法により検討された。

てんかん発作発現頻度減少率 (中央値) は、PL 群の 20% に対し、slow 群が 52%、slower 群が 36% であり、TPM 群全体では 44% であった。TPM 群全体では、PL 群に比べ有意な減少が示された ($p<0.001$)。しかしながら、slow 群と slower 群との両群間では有意差は認められなかった ($p=0.065$)。

レスポンス率は、PL 群の 24% (91 例中 22 例) に対し、slow 群が 51% (83 例中 42 例)、slower 群が 39% (85 例中 33 例) であり、TPM 群全体では 45% (168 例中 75 例) であった。TPM 群全体では、PL 群に比し発作を改善した症例が有意に多かった ($p<0.001$)。しかしながら、slow 群と slower 群との両群間では有意差は認められなかった ($p=0.071$)。

有害事象の発現率は、PL 群の 63% (92 例中 58 例) に対し、slow 群が 72% (86 例中 62 例)、slower 群が 71% (85 例中 60 例) であり、TPM 群全体では 71% (171 例中 122 例) であった。有害事象により治療が制限された症例はほとんどなく、また slow 群と slower 群との間では有害事象の発現傾向に明らかな差は認められなかった。

有害事象のために治験薬減量や治験薬中止などに至った症例は、PL 群で 5 例 (5%)、slow 群で 8 例 (9%)、slower 群で 9 例 (11%) であった。その内、治験を中止した症例は PL 群で 2 例 (2%)、slow 群で 6 例 (7%)、slower 群で 7 例 (8%) であった。

トピラマートは、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、200 mg/日での有効性が検証され、安全性についても問題ないことが確認された。また、低用量から開始してより緩徐に漸増した場合でも、通常の漸増法と比べて有効性は同等である可能性が示唆された。

**表 2.7.3.2-4 難治性部分てんかん患者を対象とした抗てんかん薬への付加療法
でのその他の比較試験（初回 FDA 申請時資料）および漸増法検討試験**

試験 No.	実施国 (施設数)	デザイン	投与量 (mg/日)	対象例数	年齢（歳） 平均値±SD	有効性 主要評価項目
Y1	欧州 (4 施設)	プラセボ対照二重 盲検平行群間比較	PL 群	24	32.6±11.1	発作発現頻度 減少率
			TPM400 群	23	35.4±14.0	
Y2	欧州 (6 施設)	プラセボ対照二重 盲検平行群間比較	PL 群	30	32.9±11.71	発作発現頻度 減少率
			TPM600 群	30	32.9±9.21	
Y3	欧州 (4 施設)	プラセボ対照二重 盲検平行群間比較	PL 群	28	34.7±11.29	発作発現頻度 減少率
			TPM800 群	28	39.7±11.09	
YF/YG	米国 (23 施設)	プラセボ対照二重 盲検平行群間比較	PL 群	42	33.6±10.34	発作発現頻度 減少率
			TPM1000 群	167	35.1±9.95	
TPS-TR	米国 (16 施設)	二重盲検平行群間 漸増法比較	各群：TPM400 Rapid 漸増群	93	38±11	発作発現頻度 減少率
			Slow 漸増群	95	37±10	
119	欧州他 (28 施設)	二重盲検平行群間 漸増法比較	各群：TPM200 PL 群	92	35.9±11	発作発現頻度 減少率
			Slow 漸増群	86	36.5±11	
			Slower 漸増群	85	37.0±11	

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

有効性の評価に用いた非盲検試験である前期第Ⅱ相試験その1（試験 No. 9204）、前期第Ⅱ相試験その2（試験 No. 9305）、後期第Ⅱ相用量検討試験（試験 No. 9406）、および第Ⅲ相比較試験（試験 No. 9809）における試験対象集団について記載した。さらに、米国のピボタルである用量設定試験の YD、YE 試験についても重要な海外の比較試験として参考に記載した。

1. 症例の内訳

1) 比較試験 [5.3.5.1-1~3]

比較試験における症例の内訳を表 2.7.3.3.1-1 に示した。

第Ⅲ相比較試験では、難治性部分てんかん患者を対象として、観察期に登録された患者 159 例の内、無作為化され治験薬の投与が開始されたのは、PL 群での 65 例および TPM400mg/日群での 62 例の計 127 例であった。その内、TPM400mg/日群での選択基準違反の 1 例を除外し、有効性解析対象例（FAS）は PL 群の 65 例および TPM400mg/日群の 61 例での 126 例であった。中止例は、PL 群では 65 例中 2 例（3%）、TPM400mg/日群では 62 例中 8 例（13%）であった。

一方、海外臨床試験の YD 試験では、難治性部分てんかん患者を対象として、観察期に登録された患者 223 例の内、無作為化され治験薬の投与が開始されたのは、PL 群で 45 例、TPM200mg/日群で 45 例、400mg/日群で 45 例、600mg/日群で 46 例の計 181 例であった。有効性評価で除外された症例はなく、有効性解析対象例（ITT）は 181 例であった。中止例は、PL 群で 45 例中 5 例（11%）、TPM200mg/日群で 45 例中 4 例（9%）、400mg/日群で 45 例中 5 例（11%）、600mg/日群で 46 例中 7 例（15%）に認められた。

また、YE 試験では、難治性部分てんかん患者を対象として、観察期に登録された患者 242 例の内、無作為化され治験薬の投与が開始されたのは、PL 群で 47 例、TPM600mg/日群で 48 例、800mg/日群で 48 例、1000mg/日群で 47 例の計 190 例であった。有効性評価で除外された症例はなく、有効性解析対象例（ITT）は 190 例であった。中止例は、PL 群で 47 例中 3 例（6%）、TPM600mg/日群で 48 例中 11 例（23%）、800mg/日群で 48 例中 9 例（19%）、1000mg/日群で 47 例中 13 例（28%）に認められた。

第Ⅲ相比較試験と YD、YE 試験を比較すると、観察期に治験薬投与開始基準等を満たさず脱落した症例の割合は何れも約 20%と同様であった。TPM 群での中止率は、第Ⅲ相比較試験の 13%に対し YD 試験で 9~15%、YE 試験で 19~28%であり、第Ⅲ相比較試験と YD 試験では同様であったが、YE 試験（高用量）では中止率が高かった。また効果不十分による中止は、YE 試験での TPM800mg/日群の 2 例のみに認められた。

表 2.7.3.3.1-1 症例の内訳（比較試験）

項目	国 内		海 外（参考）							
	第Ⅲ相		第Ⅱ/Ⅲ相							
試験 No.	9809		YD				YE			
観察期登録例	159		223				242			
観察期脱落例	32		42				52			
投与例	127		181				190			
投与量群 (mg/日)	PL	TPM400	PL	TPM200	TPM400	TPM600	PL	TPM600	TPM800	TPM1000
有効性解析対象例	65	61	45	45	45	46	47	48	48	47
安全性解析対象例	65	62	45	45	45	46	47	48	48	47
完了例	63 (97)	54 (87)	40 (89)	41 (91)	40 (89)	39 (85)	44 (94)	37 (77)	39 (81)	34 (72)
中止例	2 (3)	8 (13)	5 (11)	4 (9)	5 (11)	7 (15)	3 (6)	11 (23)	9 (19)	13 (28)
有害事象	1 (2)	4 (6)	3 (7)	2 (4)	4 (9)	6 (13)	1 (2)	10 (21)	5 (10)	8 (17)
効果不十分 ^{a)}	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (4)	0 (0)
患者希望	1 (2)	3 (5)	1 (2)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	2 (4)
その他	0 (0)	1 (2)	1 (2)	1 (2)	1 (2)	1 (2)	2 (4)	0 (0)	2 (4)	3 (6)

()内は安全性解析対象例に対する症例の割合 (%) を示した

2) 非盲検試験^[5.3.5.2-1~3]

国内臨床試験における症例の内訳を表 2.7.3.3.1-2 に示した。

前期第Ⅱ相試験その 1 では、難治性てんかん患者を対象として、観察期に登録された患者 39 例が治験薬の投与を開始し、本剤投与開始 2 日目に副作用がなく同意撤回された 1 例を完全除外し、さらに本剤投与開始 28 日未満の 3 例および服薬不規則の 1 例を有効性評価から除外した結果、有効性解析対象例は 34 例（全例部分てんかん）であった。中止例は、38 例中 6 例（15.8%）に認められ、その内発作の悪化によるものは 2 例（5.3%）に認められた。

前期第Ⅱ相試験その 1 では、難治性てんかん患者を対象として、観察期に登録された患者 18 例が治験薬の投与を開始し、完全除外例はなく、本剤投与開始 28 日未満の 3 例を有効性評価から除外した結果、有効性解析対象例は 15 例（部分てんかん 12 例、全般てんかん 3 例）であった。中止例は、18 例中 5 例（27.8%）に認められ、その内発作の悪化によるものは 1 例（5.6%）に認められた。

後期第Ⅱ相用量検討試験では、難治性てんかん患者を対象として、観察期に登録された患者 125 例の内、122 例が治験薬の投与を開始した。その内、副作用がなく、かつ投与開始 28 日未満の 7 例、服薬不規則の 2 例、選択基準違反の 1 例の計 10 例を完全除外とした。さらに、服薬期間 28 日未満、服薬不規則、観察期間違反、あるいは用量違反の計 10 例を除外した結果、有効性解析対象例は 102 例（部分てんかん 95 例、全般てんかん 7 例）となった。中止例は、111 例中 36 例（32.4%）に認められ、その内発作の悪化によるものは 5 例（4.5%）に認められた。

表 2.7.3.3.1-2 症例の内訳（非盲検試験）

項目	国 内		
	第Ⅱ相		
試験 No.	9204	9305	9406
観察期登録例	39	18	125
観察期脱落例	0	0	3
投与開始例	39	18	122
解析対象例			
有効性解析対象例	34	15	102
安全性解析対象例	38	18	111
完了例	32 (84)	13 (72)	75 (68)
中止例	6 (16)	5 (28)	36 (32)
有害事象 ^{a)}	4 (11)	4 (22)	24 (22)
発作の悪化	2 (5)	1 (6)	5 (5)
患者希望	0 (0)	0 (0)	3 (3)
その他	0 (0)	0 (0)	4 (4)

()内は安全性解析対象例に対する症例の割合(%)を示した

a)9204、9305試験では副作用による中止例数を示した

2. 患者背景

1) 比較試験

比較試験における有効性解析対象例での患者背景を表 2.7.3.3.1-3 に示した。

人口統計学的項目における患者背景は、第Ⅲ相比較試験では、TPM 群でみると、男性が 50.8% (61 例中 31 例)、年齢(平均)が 31.9 歳であった。

海外臨床試験で、同様に TPM 群でそれぞれ、YD 試験では 78.7% (136 例中 107 例)、37.1 歳、YE 試験では 83.2% (143 例中 119 例)、35.4 歳であり、YD、YE 試験は第Ⅲ相比較試験と比べると男性の占める割合および平均年齢が高かった。なお、YD、YE 試験で男性の占める割合が高かったのは、女性は閉経もしくは妊娠が不可能な患者に限定したことによるものと考えられた。

てんかんの重症度に関連する患者背景は、第Ⅲ相比較試験では、TPM 群でみると、観察期にみられた発作型別の集計では CPS が 91.8% (61 例中 56 例)と最も多く、観察期発作発現頻度(中央値)が 15.20 回/4 週、抗てんかん薬の 2 剤併用が 82.0% (61 例中 50 例)であった。

海外臨床試験で、同様に TPM 群でそれぞれ、YD 試験では 91.9% (136 例中 125 例)、11.15 回/4 週、65.4% (136 例中 89 例)、YE 試験では 89.5% (143 例中 128 例)、11.70 回/4 週、57.3% (143 例中 82 例)であり、YD、YE 試験は第Ⅲ相比較試験と比べ観察期の発作型では CPS のあった症例の割合が最も多い点で同様であったが、併用薬剤数および観察期発作発現頻度では低かった。重症度に関連する患者背景の項目において、第Ⅲ相比較試験は観察期発作発現頻度および抗てんかん薬の使用剤数が比較的多かったことから、海外臨床試験に比べ重症度が重くなる方へシフトしている可能性があった。

表 2.7.3.3.1-3 患者背景（比較試験）

背景	試験	国内		海外（参考）			
		9809		YD		YE	
		TPM 群	PL 群	TPM 群	PL 群	TPM 群	PL 群
	例数	61	65	136	45	143	47
性別	男	31 (50.8%)	32 (49.2%)	107 (78.7%)	36 (80.0%)	119 (83.2%)	33 (70.2%)
	女	30 (49.2%)	33 (50.8%)	29 (21.3%)	9 (20.0%)	24 (16.8%)	14 (29.8%)
	p 値	¹⁾ 1.000		¹⁾ 1.000		¹⁾ 0.061★	
年齢 (歳)	平均値	31.9	32.4	37.1	36.2	35.4	35.0
	標準偏差	10.3	11.7	10.9	11.6	11.4	10.5
	p 値	²⁾ 0.965		²⁾ 0.555		²⁾ 0.967	
身長 (cm)	例数	61	65	136	45	142	47
	平均値	164.53	163.51	173.51	173.91	175.21	172.34
	標準偏差	9.12	8.75	9.31	9.85	9.16	12.06
	p 値	²⁾ 0.499		²⁾ 0.755		²⁾ 0.164	
体重 (kg)	例数	61	65	136	45	143	47
	平均値	61.83	61.58	79.71	78.05	81.82	74.83
	標準偏差	15.30	12.51	17.06	17.33	18.61	15.83
	p 値	²⁾ 0.733		²⁾ 0.674		²⁾ 0.021★	
観察期 てんかん 発作型 (重複有)	SPS	40 (65.6%)	36 (55.4%)	66 (48.5%)	21 (46.7%)	69 (48.3%)	19 (40.4%)
	p 値	[*] 1)0.277		[*] 1)0.865		[*] 1)0.401	
	CPS	56 (91.8%)	59 (90.8%)	125 (91.9%)	36 (80.0%)	128 (89.5%)	42 (89.4%)
	p 値	[*] 1)1.000		[*] 1)0.050★		[*] 1)1.000	
	SGTC	14 (23.0%)	14 (21.5%)	42 (30.9%)	14 (31.1%)	40 (28.0%)	18 (38.3%)
	p 値	[*] 1)1.000		[*] 1)1.000		[*] 1)0.203	
観察期 発作発現 頻度 (回/4 週)	平均値	35.97	27.48	29.25	15.99	29.34	18.24
	標準偏差	63.24	37.64	56.39	16.10	43.81	25.91
	中央値	15.20	13.00	11.15	10.00	11.7	9.3
	min-max	4.0-350.7	4.0-225.7	1.0-437.8	4.0-73.7	2.3-305.0	4.3-131.7
	p 値	²⁾ 0.617		²⁾ 0.142★		²⁾ 0.133★	
併用抗 てんかん 薬剤数	0~<4	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	6 (4.2%)	0 (0.0%)
	4~	61 (100%)	65 (100%)	135 (99.3%)	45 (100%)	137 (95.8%)	47 (100%)
	p 値	—		¹⁾ 1.000		¹⁾ 0.339	
併用抗 てんかん 薬剤数	1 剤	11 (18.0%)	9 (13.8%)	47 (34.6%)	16 (35.6%)	61 (42.7%)	25 (53.2%)
	2 剤	50 (82.0%)	56 (86.2%)	89 (65.4%)	29 (64.4%)	82 (57.3%)	22 (46.8%)
	p 値	¹⁾ 0.628		¹⁾ 1.000		¹⁾ 0.239	

*：それぞれの発作型の有無で検定

1) Fisher の直接確率法

2) Wilcoxon の 2 標本検定

★：p<0.15

2) 国内臨床試験

国内臨床試験における有効性解析対象例での患者背景を表 2.7.3.3.1-4 に示した。

国内臨床試験における有効性評価対象例での人口統計学的項目の患者背景は、男性が 48.0~61.8%、年齢（平均）が 30.1~31.9 歳の範囲であり、試験間で差はなかった。

てんかん分類では、試験全体で占める割合は、全般てんかんが 4.7%（212 例中 10 例）、部分てんかんが 95.3%（212 例中 202 例）であり、部分てんかん患者が殆どを占めていた。解剖学的局在では、部分てんかんの側頭葉てんかんが全体に占める割合は、試験全体で 63.2%（212 例中 134 例）と最も多かった。観察期に発現した発作型では、CPS が発現した症例の割合は、試験全体で 85.8%（212 例中 182 例）であり、部分てんかんでは殆どの患者が CPS を有していた。観察期発作発現頻度では、4 回以上/4 週の発作頻度を有する症例の占める割合は、試験全体で 84.9%（212 例中 180 例）であり、殆どの症例は平均して週 1 回

以上の発作を有するものであった。抗てんかん薬の薬剤数では、2 剤併用例が占める割合は、試験全体で 70.8% (212 例中 150 例)、3 剤併用例で 11.8% (212 例中 25 例)、4 剤併用例で 0.9% (212 例中 2 例) であり、殆どの症例が 2 剤以上の多剤併用例であった。

表 2.7.3.3.1-4 患者背景 (国内臨床試験)

背景	試験	第Ⅱ相			第Ⅲ相	国内全体
		9204	9305	9406	9809	
					TPM群	
	例数	34	15	102	61	212
性別	男	21 (61.8%)	8 (53.3%)	49 (48.0%)	31 (50.8%)	109 (51.4%)
	女	13 (38.2%)	7 (46.7%)	53 (52.0%)	30 (49.2%)	103 (48.6%)
年齢 (歳)	平均値	31.7	30.1	30.2	31.9	30.9
	標準偏差	9.1	9.7	10.7	10.3	10.2
	min-max	13-53	18-47	14-61	18-59	13-61
解剖学的 局在	側頭葉	26 (76.5%)	8 (53.3%)	60 (58.8%)	40 (65.6%)	134 (63.2%)
	前頭葉	6 (17.6%)	1 (6.7%)	16 (15.7%)	10 (16.4%)	33 (15.6%)
	頭頂葉	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (2.0%)	4 (6.6%)	6 (2.8%)
	後頭葉	1 (2.9%)	0 (0.0%)	2 (2.0%)	3 (4.9%)	6 (2.8%)
	多葉	0 (0.0%)	2 (13.3%)	2 (2.0%)	4 (6.6%)	8 (3.8%)
	特定不能	1 (2.9%)	1 (6.7%)	13 (12.7%)	0 (0.0%)	15 (7.1%)
	全般性	0 (0.0%)	3 (20.0%)	7 (6.9%)	0 (0.0%)	10 (4.7%)
発病年齢 (歳)	平均値	14.72	10.11	11.48	12.46	12.18
	標準偏差	10.59	8.68	8.09	9.80	9.10
罹病期間 (年)	平均値	17.54	20.44	19.19	19.85	19.20
	標準偏差	10.35	11.32	9.29	10.56	9.95
観察期 てんかん 発作型 (重複有)	SPS	9 (26.5%)	3 (20.0%)	28 (27.5%)	40 (65.6%)	80 (37.7%)
	CPS	30 (88.2%)	12 (80.0%)	84 (82.4%)	56 (91.8%)	182 (85.8%)
	SGTC	3 (8.8%)	0 (0.0%)	19 (18.6%)	14 (23.0%)	36 (17.0%)
観察期	平均値	13.37	18.91	20.15	35.97	23.53
	標準偏差	15.51	15.82	65.28	63.24	57.44
発作発現 頻度 (回/4週)	中央値	7.50	16.00	6.80	15.20	9.00
	min-max	2.0-60.8	4.0-57.0	1.5-616.0	4.0-350.7	1.5-616.0
	0~<4	7 (20.6%)	0 (0.0%)	25 (24.5%)	0 (0.0%)	32 (15.1%)
	4~	27 (79.4%)	15 (100%)	77 (75.5%)	61 (100%)	180 (84.9%)
併用抗 てんかん 薬剤数	1剤	4 (11.8%)	1 (6.7%)	19 (18.6%)	11 (18.0%)	35 (16.5%)
	2剤	25 (73.5%)	13 (86.7%)	62 (60.8%)	50 (82.0%)	150 (70.8%)
	3剤	4 (11.8%)	1 (6.7%)	20 (19.6%)	0 (0.0%)	25 (11.8%)
	4剤	1 (2.9%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	2 (0.9%)

3. 投与量と投与期間

1) 比較試験

強制漸増法で行われた比較試験における目標用量への到達率を表 2.7.3.3.1-5 に示した。

治験薬の投与が開始された症例における目標用量への到達率は、第Ⅲ相比較試験では PL 群の 95%に対し TPM400mg/日群で 85%であった。

海外臨床試験では、YD 試験で PL 群の 84%に対し TPM 群の 200、400、600 mg/日でそれぞれ 91%、84%、65%、YE 試験で PL 群の 85%に対し TPM 群の 600、800、1000 mg/日でそれぞれ 60%、65%、47%であった。

第Ⅲ相比較試験は、YD 試験の同一目標用量の 400 mg/日と同様の到達率であった。しかしながら、海外臨床試験においては、目標用量への強制漸増法にもかかわらず、TPM600mg/日群以上では 65%以下の到達率であり、TPM1000mg/日群で 47%と最も悪い到達率を示し、TPM400mg/日群と TPM600mg/日群以上との間に忍容性の差が示唆された。

表 2.7.3.3.1-5 固定期での目標用量到達率（比較試験）

投与群	国 内	海 外 (参考)	
	第Ⅲ相	第Ⅱ/Ⅲ相	
	9809	YD	YE
	目標用量到達 例数 (%)	目標用量到達 例数 (%)	目標用量到達 例数 (%)
PL	62/65 (95%)	38/45 (84%)	40/47 (85%)
TPM200mg/日群	-	41/45 (91%)	-
TPM400mg/日群	52/62 (84%)	38/45 (84%)	-
TPM600mg/日群	-	30/46 (65%)	29/48 (60%)
TPM800mg/日群	-	-	31/48 (65%)
TPM1000mg/日群	-	-	22/47 (47%)

比較試験における投与期間を表 2.7.3.3.1-6 に示した。

投与日数（平均値）は、第Ⅲ相比較試験では PL 群の 106.9 日に対し TPM400mg/日で 98.9 日であった。

海外臨床試験では、YD 試験で PL 群の 108.9 日に対し各 TPM 群で 108.0～116.0 日、YE 試験で PL 群の 126.7 日に対し各 TPM 群で 112.7～129.2 日であった。

設定された試験期間は、第Ⅲ相比較試験では 15 週（105 日）、YD 試験では 16 週（112 日）、YE 試験では 18 週（126 日）であることを考慮すると、試験間で設定された試験期間に対する平均投与日数の割合は同様であった。

表 2.7.3.3.1-6 投与期間（比較試験）

投与日数 day (日)			海外							
	第Ⅲ相		第Ⅱ/Ⅲ相							
	9809		YD				YE			
	PL 群	TPM(mg/日)	PL 群	TPM(mg/日)			PL 群	TPM(mg/日)		
		400		200	400	600		600	800	1000
例数	65	62	45	45	45	46	47	48	48	47
平均値	106.9	98.9	108.9	116.0	108.0	110.9	126.7	112.7	129.2	114.4
標準偏差	8.9	26.8	28.7	31.3	32.9	41.0	26.9	49.5	35.7	41.0
中央値	106.0	106.0	113.0	119.0	114.0	113.0	128.0	127.0	133.0	127.0
範囲	63-127	15-127	14-141	1-177	6-150	2-189	22-189	1-189	39-203	14-166

day：投与終了日－投与開始日+1

2) 非盲検試験（国内）

非盲検試験における投与期間を表 2.7.3.3.1-7 に示した。

第Ⅱ相の 3 試験では、いずれも強制漸増法ではないが、投与期間（平均値）は、前期第Ⅱ相試験その 1、その 2、および後期第Ⅱ相用量検討試験でそれぞれ、113.5 日、72.9 日、125.8 日であった。

表 2.7.3.3.1-7 投与期間（非盲検試験）

投与日数 day (日)	国内		
	第Ⅱ相		
	9204	9305	9406
例数	38	18	122
平均値	113.5	72.9	125.8
標準偏差	44.8	33.8	61.9
中央値	113.0	84.0	141.0
範囲	3-204	3-113	1-288

day：投与終了日－投与開始日+1

4. 市販後に予想される患者集団との差異

てんかんの重症度に関連する項目では、国内臨床試験の対象患者での罹病期間（平均）が 19.20 年となっている。これは 2 回以上/4 週あるいは 4 回以上/4 週の発作発現頻度を有する難治性てんかん患者を選択した影響であると考えられ、市販後に予想される患者集団（以下、市販後患者集団）では一般に 2 年以上継続的に治療しても臨床発作が抑制されなかった難治例と言われているてんかん患者も対象となることが想定される。また国内臨床試験の対象患者では、週単位で発作を発現する患者の割合が 84.9%、併用抗てんかん薬剤数が 2 剤以上の多剤併用率が 83.5%と殆どを占めており、市販後患者集団では発作発現頻度でより少ない患者も対象となる可能性があるものの、併用薬剤数では多剤併用療法を用いられている現状と明らかな差はないと考えられる。さらに、精神遅滞を合併する患者では、実施計画書上の規定で重度の精神遅滞患者を除外しており、より重度の精神遅滞患者への投与も想定される。これらてんかんの重症度に関連する精神遅滞を除く各項目での差異は、市販後患者集団の方がより重症度で軽度な部分てんかん患者も含まれることが類推される。なお、精神遅滞を合併している患者では、より重度な部分てんかん患者も含まれることが想定される。

人口統計学的項目では、性別、身長、体重の各項目において、実施計画書上で規定した項目はなく、市販後患者集団と明らかな差はないと考えられる。しかしながら、年齢では実施計画書上の規定を 65 歳未満としており、市販後患者集団での高齢者への投与が想定される。高齢者については、国内での投与経験はないが、臨床薬理試験での薬物動態の結果から、腎機能の低下による影響以外に特に注意する必要は認められていない。

高齢者を除く特殊集団でも、市販後患者集団において、腎機能障害および肝機能障害の合併症を有する患者への投与も想定される。海外では、臨床薬理試験での薬物動態の結果から、これら患者では投与量の調節が必要な場合もあるとされている。

以上より、市販後患者集団は、てんかん重症度に関連する項目（罹病期間、観察期発作発現頻度、精神遅滞の重症度）、および人口統計学的項目（高齢者）に国内臨床試験の対象患者集団との差異が認められることが予想される。なお、国内臨床試験での部分集団における患者背景因子別で検討された項目では、有効性に明らかな差が認められていない（2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 参照）。

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 海外臨床試験の外挿について

1. 臨床データパッケージ

国内での申請に必要な臨床データパッケージは、国内の臨床試験での成績に加え、海外臨床試験の外挿による、特に症例数の面から長期投与時の海外安全性データによる補完が必要であると考え、海外臨床試験を外挿することを計画した。計画に際して

後期第Ⅱ相試験を行なった。これら助言を踏まえ、本剤の有効性を検証することを目的としたプラセボ対照の第Ⅲ相比較試験において、米国のピボタル試験の1つである YD 試験との類似性を検討することとした。

第Ⅲ相比較試験の成績は、YD 試験と同様に主要評価項目で PL 群に対し有意に優り、かつ副次評価項目もそれを支持する結果であった。しかし、YD 試験に匹敵する有効性は得られなかったことから、申請前相談において、その後、第Ⅲ相比較試験と YD 試験における有効性の差について、副次評価項目のレスポンド率を用いて、背景因子による調整を試みた結果、試験間の差が-9.9%から-5.3%まで縮小した。しかしながら、1用量での比較では類似性の判断は困難との申請前相談での助言を踏まえると、ブリッジング対象である YD 試験の有効性データを用量設定の補強資料として外挿することに問題が残ると考えられた。

一方、第Ⅲ相比較試験での安全性の成績は、同一用量の 400 mg/日では、有害事象の主な発現頻度、種類、および重篤・重要な有害事象において、YD 試験との間で明らかな違いが認められなかった。また、有効性の調整で考慮した背景因子の差異が両試験の安全性データの結果に明らかな影響を及ぼすものではないと考えられ、海外の長期投与試験での安全性データを外挿することに問題はないと判断した。

また、本邦で実施した第Ⅰ相の単回投与試験と海外で実施された相対 BA 試験である単回投与試験（試験 No. MS-210）の比較の結果、血漿中濃度は外国人に比べ日本人で高く推移したが、体重の違いに起因すると考えられ、日本人と外国人の薬物動態に明らかな差が認められなかった（2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 参照）。

したがって、薬物動態に本邦および欧米で明らかな差は認められず、かつ同一用量での安全性で明らかな差が認められなかったことから、安全性データを充実させる意味から、YD、YE 試験からの継続投与である米国延長投与試験（試験 No. YKT、YKP）および YD、YE 試験における延長投与試験の移行前の安全性データを含め外挿し、国内の長期投与時の安全性データに補完することとした。また、海外で実施された MS-210 試験、薬物相互作用試験、および特殊集団（高齢者、腎・肝機能障害）の試験を外挿し、国内の臨床薬理試験に補完することとした。

以上のことから、「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について」（医

薬審第 672 号、平成 10 年 8 月 11 日) で定義された完全な臨床データパッケージとして、本剤の承認申請における臨床データパッケージを表 2.7.3.3.2.1-1 に示した。

表 2.7.3.3.2.1-1 本邦での臨床データパッケージ

項目	国内評価資料	海外評価資料 (外挿資料)	海外参考資料
臨床薬理試験	健康成人 単回投与試験 (9101) 反復投与試験 (9203) 食事の影響試験 (9102) 生物学的同等性試験 (9808)	単回投与試験 (MS-210) 反復投与試験 (YB) バイオアベイラビリティ試験 (MS-174) マスバランス試験 (MS-177) 薬物相互作用試験 (MS-219, TOPMAT-PHI-365, TOPMAT-PHI-367, TOPMAT-PHI-369, TOPMAT-PHI-377, TOPMAT-PHI-381, TOPMAT-PHI-384, TOPMAT-PHI-390)	単回投与試験 (YA) 食事の影響試験 (MS-211, MS-214) 生物学的同等性試験 (MS-212, MS-213)
	患者	薬物相互作用試験 (MS-215, MS-216, MS-218, MS-220, TOPMAT-PHI-374)	薬物相互作用試験 (YZL, YZW, YZT, YC, TOPMAT-PHI-356, TOPMAT-PHI-389)
	特殊集団	年齢別 (高齢/非高齢者)・性別投与試験 (TOPMAT-PHI-362) 腎機能障害患者投与試験 (MS-191A) 血液透析患者投与試験 (MS-221) 肝機能障害患者投与試験 (MS-209)	—
第Ⅱ相	探索試験 前期第Ⅱ相試験その 1 (9204, 100-400 mg) 前期第Ⅱ相試験その 2 (9305, 200-600 mg) 用量設定試験 後期第Ⅱ相用量検討試験 (9406, 100-600 mg)		米国初期検討試験 YC 試験 (200-1600 mg) 欧州比較試験 Y1 試験 (P vs 400 mg) Y2 試験 (P vs 600 mg) Y3 試験 (P vs 800 mg)
第Ⅲ相	用量検証試験 第Ⅲ相比較試験 (Pvs 400mg) (9809)	米国ビOTAL試験 (安全性データ) YD 試験 (P vs 400), 200, 600 mg YE 試験 (P vs 600, 800, 1000 mg)	米国ビOTAL試験 (有効性データ) YD 試験 (P vs 400), 200, 600 mg YE 試験 (P vs 600, 800, 1000 mg) 米国比較試験 YF/YG 試験 (P vs 1000 mg) 漸増法検討試験 TPS-TR 試験 (米国) 119 試験 (欧州他)
長期投与	第Ⅱ相長期投与試験 (9407) 第Ⅲ相長期投与試験 (9809 long)	米国延長投与試験 YKT, YKP 試験	延長投与試験 YET, YEP 試験 (欧州) YF/YG 延長投与試験 (米国) YC0/YC02 試験 (米国)

二重囲線の試験：類似性の検討

完全な臨床データパッケージに含めた米国延長投与試験の外挿可能性について検討した結果を以下に示した。

国内と海外での臨床試験成績の類似性を検討する前提として、内因性民族的要因である薬物特性および外因性民族的要因について検討した。その結果、本剤は、薬物動態パラメータが線形を示したこと、代謝の影響を余り受けないこと、生物学的利用率が高いこと、食事の影響を受けないこと、ならびにタンパク結合率が高くないことから、内因性民族的要因を受け難い薬物特性を有していると考えられた (2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 参照)。

外因性民族的要因について、国内と海外で比較した結果を以下に示した。

1) 外因性民族的要因の比較

外因性民族的要因として、部分てんかん患者における診断基準、疫学調査、治療薬剤、臨床試験の実施方法に対する国内と欧米での相違について検討した。

(1) 診断基準

てんかんは、基底に遺伝と脳器質障害を含む多彩な病因をもち、自発性かつ反復性の発作を主徴とし、脳波検査による発作性放電により証明される焦点部位の機能異常が多彩な発作症状をもたらす疾患あるいは症候群である¹⁾。病因は、特発性てんかんの遺伝素因（内因）および症候性てんかんの発病に先行する脳器質障害（外因）に大別される。脳器質障害は、出産前後の周生期脳障害（頭蓋内出血、仮死分娩による低酸素脳症など）、脳腫瘍、頭部外傷、脳炎、脳血管障害など、個々の進行性でない器質性疾患によるものである。また発作は部分発作および全般発作に大別される。これら診断は、世界各国共通で、発作の内容、画像診断（CT、MRI、PET、SPECT、MEG）、脳波検査等により行われている。

分類基準については、各種の異なった基準が用いられ、用語と定義に混乱が生じていた。そのため、ILAE の分類と用語のための専門委員会によって統一的な分類基準が提示された。その分類基準は、てんかん発作の分類として「てんかん発作の臨床・脳波分類（1981 年）²⁾」、またてんかん症候群の分類として「てんかん、てんかん症候群および発作関連疾患の分類（1989 年）³⁾」により規定され、国内を含め世界各国で幅広く使用されているのが現状である^{4)~6)}。これら分類において、部分てんかんは、症候群分類では特発性（年齢に関連して発病）、症候性、潜因性（症候性と思われるが現在の診断技術では原因が特定できないもの）に分けられ、発作型分類では単純部分発作（SPS）、複雑部分発作（CPS）、二次性全般化強直間代発作（SGTC）の 3 つに大別されている。

(2) てんかんの疫学調査

海外先進国における疫学調査⁷⁾での有病率および年間発病率を表 2.7.3.3.2.1-2, 3 に示した。

海外先進国における疫学調査の結果では、てんかん有病率（人口 1000 人あたり）は、約 4.8~7.8 人とされている。米国のミネソタのロチェスターでの有病率では 6.8 人、スカンディナビア半島およびバルト海諸国では小児で 3.6~5.3 人、成人で 5.5 人、6.3 人である。また、オーストラリアは小規模な調査ではあるが有病率は 7.5 人であった。有病率は、欧州、北米、オーストラリアで差がなく、成人で約 7 人、小児で少し低い傾向であった。

一方、国内における疫学調査の結果では、岡山県での小児（年齢 10 歳未満）を対象とした調査報告⁸⁾での有病率が 8.2 人、米子市での全年齢を対象とした調査報告⁹⁾での有病率が 4.4 人であった。

表 2.7.3.3.2.1-2 先進国におけるてんかん有病率

国名 (年度)	有病率 (1000 人あたり)	調査対象 (年齢)	症例数
ポーランド, 1974	7.8 人	全年齢	33
イタリア, 1983	6.2 人	全年齢	278
イタリア, 1991	5.1 人	全年齢	51
デンマーク, 1986	7.6 人	全年齢	333
アイスランド, 1999	4.8 人	全年齢	428
米国, 1986	6.8 人	全年齢	160
米国, 1991	6.8 人	全年齢	383
オーストラリア, 1985	7.5 人	全年齢	35
フィンランド, 1989	6.3 人	成人	1233
スウェーデン, 1992	5.5 人	成人	713
スウェーデン, 1996	4.2 人	小児 (0~16 歳)	155
ノルウェー, 2000	5.3 人	小児 (6~12 歳)	205
フィンランド, 1997	3.9 人	小児 (0~15 歳)	329
リトアニア, 1997	4.3 人	小児 (0~15 歳)	378
エストニア, 1999	3.6 人	小児 (0~19 歳)	560
イタリア, 1987	4.5 人	小児 (5~14 歳)	178
スペイン, 1991	3.7 人	小児 (6~14 歳)	124
米国, 1978	5.7 人	小児 (6~16 歳)	23
米国, 1983	4.7 人	小児 (0~19 歳)	1159

先進国におけるてんかんの年間発病率（人口 10 万人あたり）は、米国、フランス、デンマーク、およびスウェーデンでは約 50 人であった。英国でも約 50 人となっているが、単一発作を有する患者を含めた場合には、年間発病率が 60~80 人と高い率を示した。先述の岡山県での調査結果によると、小児での年間発病率は 145.0 人であり、海外の成人でのものに比べやや高いものであった。

表 2.7.3.3.2.1-3 先進国におけるてんかんの年間発病率

国名 (年度)	年間発病率 (10 万人あたり)	調査対象 (年齢)	症例数
デンマーク, 1986	43 人	全年齢	118
フランス ^{a)} , 1990	44 人	全年齢	494
アイスランド, 1996	47 人	全年齢	42
スウェーデン ^{a)} , 1996	56 人	成人 (>16 歳)	160
スイス ^{a)} , 1997	46 人	全年齢	176
英国, 2000	46 人	全年齢	31
米国, 1993	48 人	全年齢	275
米国, 1999	52 人	全年齢	157

a) 単一発作を有する患者も含めた

てんかん患者に占める難治性てんかん患者の割合は、難治性の定義により一定ではないが、海外の報告^{10), 11)}では約 30%とされ、国内の報告¹²⁾でも約 25%と同様の傾向であった。

(3) 部分てんかん患者の治療

難治性てんかんの治療法は、薬物治療、外科的治療（焦点部位切除術、脳梁離断術、他）、

ケトン食療法、精神療法、行動療法等である。最も一般的に用いられる治療法は、薬物治療であり、抗てんかん薬を主薬剤として、抗うつ薬、抗精神病薬等を補助的薬剤として使用する。これらの治療法は、国内と欧米ではほぼ共通のものである。

薬物治療の主となる抗てんかん薬^{13)~16)}は、副作用のリスクを回避するため、第一選択薬剤の単剤療法により適剤および適量を検討し、不十分な場合には第一選択薬剤を基本として2剤以上の併用療法を考慮するのが標準的治療法と考えられている。第一選択薬剤として用いられる主薬剤として、部分てんかん患者では、カルバマゼピン (CBZ)、フェニトイン (PHT)、ゾニサミド (ZNS)、バルプロ酸 (VPA) であり、表 2.7.3.3.2.1-4 に示すとおり、国内より海外の方が推奨用量の幅が広く、また推奨用量の下限では同様の用量となっているが上限では全体に海外の方が高いものとなっている。しかしながら、これら薬剤の有効血中濃度で比較すると、国内と海外で明らかな差は認められなかった。

表 2.7.3.3.2.1-4 国内と海外における主な抗てんかん薬の推奨用量

薬剤名	国 内		海 外	
	推奨用量	有効血中濃度	推奨用量	有効血中濃度
CBZ	600mg/日	6~12 μ g/mL	400~1600mg/日	4~12 μ g/mL
PHT	200~300mg/日	10~20 μ g/mL	200~400mg/日	10~20 μ g/mL
ZNS	200~400mg/日	10~40 μ g/mL	200~500mg/日	7~30 μ g/mL
VPA	400~1200mg/日	50~100 μ g/mL	500~2500mg/日	50~100 μ g/mL

国内で特有のてんかん治療に使用される薬剤として、漢方製剤があるが、補助的に使用される場合が多く、使用も限定的である。一方、海外では、国内で開発中の新世代のトピラマート、ラモトリジン、ガバペンチン、レベチラセタム等の新規抗てんかん薬が標準的な治療薬として近年使用されており、薬剤の選択肢が広がっている点で本邦と異なっている。これら新世代の抗てんかん薬は、旧来からの主な抗てんかん薬と比べ、忍容性に優れているとされている。

難治性てんかん患者に対する抗てんかん薬の使用薬剤数は、国内および海外で単剤療法化が推奨されている背景があるものの、国内での荒木¹⁷⁾らの検討では、薬剤の調整により平均 2.96 剤から 2.23 剤へ薬剤の単純化が可能であったと報告しており、国内では多剤併用が選択される場合が多いことが推察される。

以上のことから、国内の抗てんかん薬による治療は、海外に比べ、薬剤の選択幅が狭く、かつ多剤併用の可能性が高いことが推察される。国内では、主な抗てんかん薬の使用は、個々の患者の忍容性を確認しながら至適投与量まで漸増していくが、安全性の面を重視し、有効血中濃度範囲を考慮した上で、高用量での単剤療法よりも、より低用量での多剤併用療法を用いることが多いと想定される。一方、海外でも、有効血中濃度範囲を考慮して個々の至適投与量まで漸増されるが、有効性の面を重視し、低用量での多剤併用療法より高用量での単剤療法を選択されることが想定され、国内と海外での抗てんかん薬の推奨用量の上限に差がみられた原因の一つであると推察された。これらの状況から、本剤の有効性評価に関しては、規定の抗てんかん薬への付加療法として本剤を評価するため、国内と海外

で抗てんかん薬の使用実態を考慮する必要があるものと類推された。

2. 類似性の検討に用いた試験の設定根拠

1) 薬物動態試験

第Ⅰ相の単回投与試験（試験 No. 9101）では、トピラマート 25～400 mg を単回経口投与し、安全性および薬物動態を検討した。欧米で実施された単回投与時の薬物動態を検討した試験は、単回投与試験（試験 No. YA）および相対的 BA 試験である単回投与試験（試験 No. MS-210）が挙げられる。これら海外で実施された単回投与試験間において、薬物動態パラメータに差は認められなかった。

したがって、日本人と外国人の薬物動態を比較するにあたり、第Ⅰ相の単回投与試験とほぼ同様の用量（100～400 mg/回）で実施された MS-210 試験を類似性の検討に用いる試験として選定し、薬物動態パラメータの比較を行うこととした（2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析の項 参照）。

2) 部分てんかん患者を対象とした臨床試験

後期第Ⅱ相用量検討試験の成績では、本剤 600 mg/日までの用量範囲での有効性が認められたが、600 mg/日への増量による効果の増強が示されなかった。このことから、米国のピボタルである YD、YE 試験の結果から通常用量は 400 mg/日として承認されたことを参考に、第Ⅲ相比較試験は日本人においても中心推奨用量と推察された 400 mg/日での検証試験とした。

国内の第Ⅲ相比較試験と比較可能な海外臨床試験は、成人の部分てんかん患者を対象とした比較試験 7 試験の内、プラセボ対照の検証試験ではない米国漸増法検討試験（試験 No. TPS-TR）を除く 6 試験が候補に挙げられる。これら検証的比較試験において、TPM400mg/日群を設定した試験は、YD 試験および欧州用量検証試験（試験 No. Y1）であったが、Y1 試験は症例数が 23 例と少ないことから、第Ⅲ相比較試験との類似性を検討する試験は、米国のピボタル試験の 1 つであり用量設定試験として実施された YD 試験を選定した。

この選定結果を基に、

について、医薬品機構との
を行った。その結果、
が確認された。の結果を踏まえ、
について、個別相談（）を
行った。その際、
された。
。
。その結果、第Ⅲ
相比較試験は、
以下のような内容を助言された。

これら医薬品機構における[]を踏まえ、[]第Ⅲ相比較試験の[]上記の助言のうち、複数用量群の設定については、後期第Ⅱ相用量検討試験の結果および海外での用量設定試験の結果から再度検討を行い、400 mg/日の1用量とした。すなわち、後期第Ⅱ相用量検討試験では、600 mg/日までの用量範囲での有効性が認められたが、600 mg/日の発作頻度改善度の改善率（中等度改善以上）は400 mg/日より低く600 mg/日の用量での効果の増強が認められなかった。また、米国の用量設定試験では、600 mg/日以上で用量で効果の増強が認められず、また200 mg/日の用量で有効性が検証されなかった。これらを踏まえ、400 mg/日が日本人においても推奨用量であると推察した。したがって、第Ⅲ相比較試験での対象に合致する患者集団が少ないことを考慮し、最も重要な中心推奨用量400 mg/日の1用量での検証試験とした。

以上の経緯より、第Ⅲ相比較試験をブリッジング試験と位置付け、選定したYD試験との有効性および安全性に関する類似性を中心推奨用量の1用量にて検討することとした。

第Ⅲ相比較試験の結果は、主要評価項目のてんかん発作発現頻度減少率がプラセボより有意に優っていたこと、副次評価項目もそれを支持した結果であったことから、YD試験との類似性を検討する基準を満たしていると考え、医薬品機構との[]

[]指摘を受けた。

これら医薬品機構における助言を踏まえると、有効性に関する類似性を主張することは困難と考えるが、ブリッジング試験として実施した経緯から、第Ⅲ相比較試験とYD試験での有効性および安全性の類似性の検討結果を以下に示した。

3. 第Ⅲ相比較試験と YD 試験の比較

第Ⅲ相比較試験および YD 試験について、試験成績の概略を示した。

1) 試験方法の比較

第Ⅲ相比較試験および YD 試験について、主な試験方法を表 2.7.3.3.2.1-5 に示した。

表 2.7.3.3.2.1-5 第Ⅲ相比較試験および YD 試験の主な試験方法の比較

項目	9809 (国内)	YD (米国)	備考
試験方法	プラセボ対照二重盲検平行群間比較試験	プラセボ対照二重盲検平行群間比較試験	
目的	難治性部分てんかん患者に対して併用抗てんかん薬 1-2 剤に付加投与したときの本剤の有効性及び安全性をプラセボと比較検討する。	難治性部分てんかん患者に対する付加療法として、トピラマート 200、400、600mg/日を投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較検討する。	
対象	部分てんかん	部分てんかん	
選択基準	部分発作を有する患者（二次性全般化強直間代発作を含む）	部分発作を有する患者（二次性全般化強直間代発作を含む）	
	18 歳以上 64 歳以下の患者	18 歳以上 65 歳までの患者	
	観察期組入れ前 5 年以内に焦点性てんかん性脳波所見がみられた患者	観察期組入れ前 5 年以内に焦点性てんかん性脳波所見がみられた患者	
	規定の抗てんかん薬 (PHT、PB、PRM、CBZ、VPA、 <u>ZNS、CZP、NZP、CLB</u>) を 2 剤以内服用している患者	規定の抗てんかん薬 (CBZ、PHT、VPA、PB、PRM) を 2 剤以内服用している患者 (<u>VPA 単剤例は除く</u>)	第Ⅲ相比較試験では、YD 試験で規定された薬物と同様な位置付けの薬剤 (ZNS、CZP、NZP、CLB) を追加規定した。
	観察期の発作発現頻度が平均して 4 回以上/4 週の患者	観察期の発作発現頻度が平均して 12 回以上/12 週の患者	
	治験薬投与前に CT、MRI、 <u>PET または SPECT</u> のいずれかによる画像診断が実施され、進行性の中樞神経疾患の存在が否定されている患者	過去 2 年以内に CT もしくは MRI 検査が実施され、進行性の中樞神経疾患の存在が否定されている患者	PET、SPECT は CT、MRI と同様に中樞神経疾患の確認に使用されているため規定した。
	—	<u>女性は閉経後もしくは妊娠が不可能な患者</u>	性別による有効性に差がなく、妊娠可能な女性も登録可能とした。
	観察期組入れ前 2 週前より併用抗てんかん薬の用法・用量に変更のなかった患者	<u>併用薬の血中濃度が下記の制限値内である患者</u> CBZ 4-14 µg/mL PHT 8-25 µg/mL VPA 40-120 µg/mL PB 15-40 µg/mL PRM 5-15 µg/mL	第Ⅲ相比較試験では、登録前 2 週前より併用抗てんかん薬の用法・用量を固定化することにより、患者の薬物血中濃度が定常状態となっていることから、有効性評価に影響はないと判断した。

下線部：相違個所を示した

表 2.7.3.3.2.1-5 第Ⅲ相比較試験および YD 試験の主な試験方法の比較

項目	9809 (国内)	YD (米国)	備考
選択基準 (つづき)	臨床検査値が下記範囲内の逸脱可。 ＜血液関連＞ 赤血球数：3,500,000 /mm ³ 以上 ヘマトクリット量：11 g/dl 以上 白血球数：3,000 /mm ³ 以上 顆粒球数：1,500 /mm ³ 以上 血小板数：75,000 /mm ³ 以上 ＜肝臓関連＞ SGOT、SGPT、ALP：基準値上限の 2 倍未満（治験薬投与後に 3 倍以上になった場合は中止） ＜腎臓関連＞ BUN：25 mg/dL 未満 クレアチニン：2 mg/dL 未満 蛋白尿：+1 以下、血尿：顕微鏡的 血清カルシウム値：5.0 mEq/L 未満	【除外基準】 臨床検査値が基準値から逸脱している患者。ただし下記の範囲内の逸脱は可。 ＜血液関連＞ 白血球数：3,000 /mm ³ 以上 好中球数：1,500 /mm ³ 以上 ヘマトクリット値：37%以上 血小板数：150,000 /mm ³ 以上 ＜肝臓関連＞ SGOT、SGPT、ALP：基準値上限の 2 倍まで（治験薬投与後に 3 倍以上になった場合は中止）	第Ⅲ相比較試験では、YD 試験と同様に、安全性の観点から設定した。また、第Ⅲ相比較試験では、腎臓関連は本剤が腎臓で排泄されるため、安全性に配慮し、副作用重篤度分類を参考に規定した。
除外基準	治療可能な基礎疾患に基づく発作を有する患者 適切なたんかん治療を開始した後にてんかん重積状態に陥った患者 妊娠あるいは授乳期の女性患者 中等度以上の精神遅滞を有する患者 血液、心臓、腎臓、肝臓に重篤な合併症を有する患者 — 悪性腫瘍をもつ患者 腎・尿路結石の既往を有する患者 糖尿病の患者 炭酸脱水酵素阻害剤あるいはスルホンアミド類に過敏症の既往を有する患者 進行性の神経疾患を合併している患者 試験組入れ前 1 年以内にアルコールや薬物の乱用歴を有する患者 過去に服薬が不規則になったことがある患者	治療可能な基礎疾患に基づく発作を有する患者 適切なたんかん治療を開始した後にてんかん重積状態に陥った患者 【選択基準】 妊娠の不可能な女性患者 重度の精神遅滞のために服薬が行えない、または発作日誌を記録することが困難な患者 心臓、腎臓、肝臓等に重篤な合併症を有する患者 重大な急性または慢性の身体疾患を有する患者 転移の可能性のある悪性腫瘍をもつ患者 腎結石症の既往を有する患者 — 炭酸脱水酵素阻害剤の使用が禁忌である患者、あるいは炭酸脱水酵素阻害剤やスルホンアミド類にアレルギーや過敏症を有する患者 進行性の神経疾患を合併している患者 試験組入れ前 1 年以内にアルコールや薬物の乱用歴を有する患者 過去に服薬が不規則になったことがある患者	選択基準の「女性は閉経後もしくは妊娠が不可能な患者」の項参照。 第Ⅲ相比較試験では、視野検査に対応可能な患者を選択するため規定した。 第Ⅲ相比較試験では、YD 試験でインシュリンを併用禁止としていたため、同様な基準として疾患名で規定した。

下線部：相違箇所を示した

表 2.7.3.3.2.1-5 第Ⅲ相比較試験および YD 試験の主な試験方法の比較

項目	9809 (国内)	YD (米国)	備考
除外基準 (つづき)	重度の精神疾患歴を有する患者、統合失調症もしくは何らかの精神兆候を示した患者および自殺企図の既往を有する患者 <u>試験期間内に脳外科手術あるいは有効性評価に影響のある治療が予定されている患者</u> <u>当該試験薬を服用した経験のある患者</u> 観察期組入れ前 6 ヶ月以内に他の治療 (試験薬、新医療用具) に参加した患者 高血圧がコントロールされていない患者、または降圧薬の用量が固定化されていない患者	重度の精神疾患歴を有する患者、統合失調症もしくは何らかの精神兆候を示した患者および自殺企図の既往を有する患者 — — 試験組入れ前 60 日以内に他の治療 (試験薬、医療用具) に参加した患者 【選択基準】 <u>試験組入れ時に安定用量で軽度から中等度にコントロールされている患者 (β-ブロッカー、ACE 阻害剤)</u>	本剤の反応性が確認された患者を除外するため規定した。 第Ⅲ相比較試験では、他の治療による影響を十分に排除するためより長く規定した。 第Ⅲ相比較試験では、YD 試験の規定を参考に、心臓、血液系の重篤な合併症患者は除外されていることから、高血圧が治療によりコントロールされていれば安全性に問題ないと判断し規定した
併用禁止薬	規定以外の経口抗てんかん薬 向精神薬 (抗不安薬、抗うつ薬、抗精神病薬等) の常用 <u>炭酸脱水酵素阻害剤、炭酸脱水酵素素抑制剤</u> <u>紫胡加竜骨牡蛎湯</u> 併用療法 <u>有効性評価に影響を与える治療 (脳外科手術等) を行わない</u>	規定以外の抗てんかん薬 抗不安薬、抗うつ薬、抗精神病薬、鎮静剤 (抱水クロラル以外)、中枢に作用する薬剤 (抗ヒスタミン剤を含むがセルダンのみ可)、<u>ワルファリン、インシュリン、経口低血糖治療薬、利尿剤、H2 ブロッカー、キニジン、全身性ステロイド、カルシウムチャネルブロッカー</u>	第Ⅲ相比較試験では、規定された ZNS、CZP、NZP、CLB のうち、使用可能な CZP、NZP も使用禁止とされた。 第Ⅲ相比較試験では、YD 試験で規定された併用禁止薬剤のうち、薬効評価に影響のある薬剤のみ、常用禁止とした。
目標症例数	TPM 群 : 400 mg/日、PL 群 各群 61 例 (計 122 例)	TPM 群 : 200、400、600mg/日、PL 群 各群 45 例 (計 180 例)	
用法・用量	【観察期】12 週 【試験薬投与期】 漸増期 : 3 週 100 mg/日/1-2 週⇒200 mg/日/1-2 週⇒ 400 mg/日/1-2 週 固定期 : 12 週 最高耐容量の維持投与期間 *1 日 2 回経口投与	【観察期】12 週 【試験薬投与期】 漸増期 : 4 週 100 mg/日/1-2 週⇒200 mg/日/1-2 週⇒400 mg/日/1-2 週⇒ 600 mg/日/1-2 週 (各目標用量) 固定期 : 12 週 最高耐容量の維持投与期間 *<u>開始用量のみ 1 日 1 回経口投与</u>	第Ⅲ相比較試験では、初回開始用量の 1 日服用回数は、服薬指導の観点から、用法が煩雑になることは望ましくないと考え、初回開始用量時も 1 日 2 回とした。
検査項目	てんかん発作・身体的所見・神経学的所見 (簡易/詳細)・精神状態・バイタルサイン (血圧、脈拍数、体温)・体重・身長・臨床検査 (血液学、生化学、尿)・妊娠検査 (女性)・<u>腹部エコー/単純 X 線検査</u>・心電図検査・眼科検査・脳波検査・頭部画像診断 (CT, MRI, SPECT, PET)・薬物血中濃度	てんかん発作・身体的所見・神経学的所見・バイタルサイン (血圧、脈拍数、呼吸数、体温、身長、<u>呼吸数</u>)・体重・臨床検査 (血液学、生化学、尿)・妊娠検査 (女性)・心電図検査・<u>胸部 X 線検査</u>・眼科検査・<u>聴覚検査</u>・脳波検査・頭部画像診断 (CT, MRI)・薬物血中濃度	第Ⅲ相比較試験では、実施時点で特有の有害事象として腎・尿路結石の可能性があることが示唆されていたため、腹部画像診断を規定した。聴覚検査は、神経学的所見で安全性が担保されると考え規定しなかった。

下線部 : 相違個所を示した

表 2.7.3.3.2.1-5 第Ⅲ相比較試験および YD 試験の主な試験方法の比較

項目	9809「(国内)」	YD (米国)	備考
評価項目 (つづき)	【有効性】 1. 主要評価項目 有効性評価期のてんかん発作発現頻度減少率 2. 副次的評価項目 1) 有効性評価期のレスポonder率 2) 有効性評価期における SGTC (二次性全般化強直間代発作) 発現頻度減少率、他	【有効性】 1. 主要評価項目 有効性評価期のてんかん発作発現頻度減少率 2. 副次評価項目 1) 有効性評価期のレスポonder率 2) 有効性評価期における SGTC (二次性全般化強直間代発作) 発現頻度減少率 3) <u>最終全般改善度</u> 4) <u>患者の印象評価、他</u>	

下線部：相違箇所を示した

(1) 試験デザイン

第Ⅲ相比較試験では、後期第Ⅱ相用量検討試験の結果から、海外でのプラセボとの比較で検証された最小有効用量である 400 mg/日の 1 用量とした。一方、YD 試験は、低用量から中用量の用量設定試験として、200、400、600 mg/日の 3 用量で実施された。試験方法は、両試験ともに、プラセボ対照の多施設共同二重盲検比較試験であった。

(2) 対象疾患

第Ⅲ相比較試験は、YD 試験に準じ、発作発現頻度が 4 回以上/4 週の部分てんかん患者を対象とした。発作型は、ILAE による「てんかん発作の臨床・脳波分類 (1981 年)」を用いて分類した。

(3) 漸増方法

第Ⅲ相比較試験は、YD 試験に準じ、割付けられた各用量群の目標用量まで、忍容性がある限り強制して増量する漸増方法を用い、開始用量 100 mg/日から 1~2 週毎に 100~200 mg/日ずつ目標用量まで漸増した。

投与回数では、YD 試験は開始用量 100 mg/日のみ 1 日 1 回の用法を採用しているが、第Ⅲ相比較試験では開始用量を含めた全用量で 1 日 2 回とした。

(4) 試験期間

第Ⅲ相比較試験は、観察期 12 週および治験薬投与期 15 週 (漸増期間 3 週および固定期間 12 週) と設定した。一方、YD 試験では、TPM600 mg/日群の設定があり、漸増期間が 4 週と第Ⅲ相比較試験に比べ 1 週長いため、治験薬投与期間は 16 週であった。

(5) 有効性評価項目

第Ⅲ相比較試験は、YD 試験に準じ、てんかん発作発現頻度減少率を主要評価項目、レスポonder率 (発作発現頻度が 50%以上減少した症例の割合) と SGTC 発現頻度減少率を副次評価項目として採用した。しかし、最終全般改善度および患者の印象評価は、第Ⅲ相比較

試験では採用しなかった。

2) 患者背景

第Ⅲ相比較試験と YD 試験の有効性解析対象例での患者背景は、何れの試験でも TPM400mg/日群と PL 群の間に大きな差はないため、以下に TPM400mg/日群について示した。

(1) 人口統計学的項目（性別、年齢、身長、体重、BMI）

人口統計学的項目における患者背景を表 2.7.3.3.2.1-6 に示した。

男性が占める割合は、第Ⅲ相比較試験の 50.8%に対し YD 試験では 86.7%であり、YD 試験の方が高かった。これは、YD 試験では、妊娠可能な女性を除外されたことによる。年齢（平均）は、第Ⅲ相比較試験の 31.9 歳に対し YD 試験では 38.9 歳であり、YD 試験の方が高かった。同様に身長（平均）も、第Ⅲ相比較試験の 164.53 cm に対し YD 試験では 174.19 cm であり、YD 試験の方が高く、体重（平均）についても、第Ⅲ相比較試験の 61.83 kg に対し YD 試験では 80.00 kg であり、YD 試験の方が重かった。

従って、人口統計学的項目における患者背景は、性別、年齢のほか、人種差に由来する身長、体重、BMI において、第Ⅲ相比較試験と YD 試験に相違が認められた。

表 2.7.3.3.2.1-6 患者背景（人口統計学的項目）

背景	投与群	9809			YD		
		TPM 群	PL 群	p 値	TPM 群	PL 群	p 値
	例数	61	65		45	45	
性別	男	31 (50.8%)	32 (49.2%)	¹⁾ 1.000	39 (86.7%)	36 (80.0%)	¹⁾ 0.573
	女	30 (49.2%)	33 (50.8%)		6 (13.3%)	9 (20.0%)	
年齢 (歳)	平均値±標準偏差	31.9±10.3	32.4±11.7	²⁾ 0.965	38.9±11.4	36.2±11.6	²⁾ 0.238
	中央値	31.0	28.0		35.0	34.0	
身長 (cm)	平均値±標準偏差	164.53±9.12	163.51±8.75	²⁾ 0.499	174.19±8.56	173.91±9.85	²⁾ 0.997
	中央値	165.00	163.00		175.30	172.70	
体重 (kg)	平均値±標準偏差	61.83±15.30	61.58±12.51	²⁾ 0.733	80.00±16.07	78.05±17.33	²⁾ 0.597
	中央値	58.50	59.40		80.50	79.10	
BMI (kg/m ²)	平均値±標準偏差	22.69±4.32	22.98±4.13	²⁾ 0.667	26.33±4.87	25.79±5.37	²⁾ 0.417
	中央値	22.20	22.70		25.40	24.10	

1) Fisher の直接確率法

2) Wilcoxon の 2 標本検定

★: p<0.15

(2) てんかんの重症度に関連する項目

てんかんの重症度に関連する項目の患者背景を表 2.7.3.3.2.1-7 に示した。

観察期に発現したてんかん発作型は、CPS を有した症例の割合が高く、第Ⅲ相比較試験の 91.8%に対し YD 試験では 91.1%であった。観察期のてんかん発作発現頻度（中央値）は、第Ⅲ相比較試験の 15.20 回/4 週に対し YD 試験では 11.00 回/4 週であり、YD 試験の頻度が少なかった。併用抗てんかん薬は、両試験で CBZ、PHT の順に多かったが、使用薬剤数では、2 剤併用が第Ⅲ相比較試験の 82.0%に対し YD 試験では 64.4%と YD 試験に単剤例が多かった。

てんかんの重症度に関連する項目における患者背景は、てんかん発作発現頻度および 2 剤併用の割合において、第Ⅲ相比較試験は YD 試験に比べ高く、第Ⅲ相比較試験の方がより重症度の重い症例が集まっている可能性があった。

表 2.7.3.3.2.1-7 患者背景（てんかん重症度に関連する項目）

背景	投与群	9809			YD		
		TPM 群	PL 群	p 値	TPM 群	PL 群	p 値
		例数	61		65	45	
観察期 てんかん発作型 (重複あり)	SPS	40 (65.6%)	36 (55.4%)	*1) 0.277	22 (48.9%)	21 (46.7%)	*1) 1.000
	CPS	56 (91.8%)	59 (90.8%)	*1) 1.000	41 (91.1%)	36 (80.0%)	*1) 0.230
	SGTC	14 (23.0%)	14 (21.5%)	*1) 1.000	15 (33.3%)	14 (31.1%)	*1) 1.000
	平均値±標準偏差	35.97±63.24	27.48±37.64		32.97±82.66	15.99±16.10	
観察期	中央値	15.20	13.00	2) 0.617	11.00	10.00	2) 0.516
発作発現頻度	(min-max)	(4.0-350.7)	(4.0-225.7)		(4.0-437.8)	(4.0-73.7)	
(回/4 週)	4〜<10	19 (31.1%)	27 (41.5%)	1) 0.268	19 (42.2%)	22 (48.9%)	1) 0.672
	10〜	42 (68.9%)	38 (58.5%)		26 (57.8%)	23 (51.1%)	
併用抗てんかん	1 剤	11 (18.0%)	9 (13.8%)	1) 0.628	16 (35.6%)	16 (35.6%)	1) 1.000
薬剤数	2 剤	50 (82.0%)	56 (86.2%)		29 (64.4%)	29 (64.4%)	
併用 抗てんかん薬 (重複あり)	PHT	29 (47.5%)	30 (46.2%)	*1) 1.000	17 (37.8%)	16 (35.6%)	*1) 1.000
	PB	6 (9.8%)	6 (9.2%)	*1) 1.000	7 (15.6%)	5 (11.1%)	*1) 0.758
	PRM	3 (4.9%)	1 (1.5%)	*1) 0.354	7 (15.6%)	4 (8.9%)	*1) 0.522
	CBZ	36 (59.0%)	41 (63.1%)	*1) 0.716	30 (66.7%)	36 (80.0%)	*1) 0.233
	VPA	11 (18.0%)	20 (30.8%)	*1) 0.104★	13 (28.9%)	13 (28.9%)	*1) 1.000
	ZNS	9 (14.8%)	6 (9.2%)	*1) 0.414	0 (0.0%)	0 (0.0%)	—
	CZP	5 (8.2%)	3 (4.6%)	*1) 0.482	0 (0.0%)	0 (0.0%)	—
	NZP	0 (0.0%)	1 (1.5%)	*1) 1.000	0 (0.0%)	0 (0.0%)	—
	CLB	12 (19.7%)	13 (20.0%)	*1) 1.000	0 (0.0%)	0 (0.0%)	—

*：それぞれの発作型あるいは薬剤使用の有無で検定

1) Fisher の直接確率法

2) Wilcoxon の 2 標本検定

★：p<0.15

3) 有効性の比較

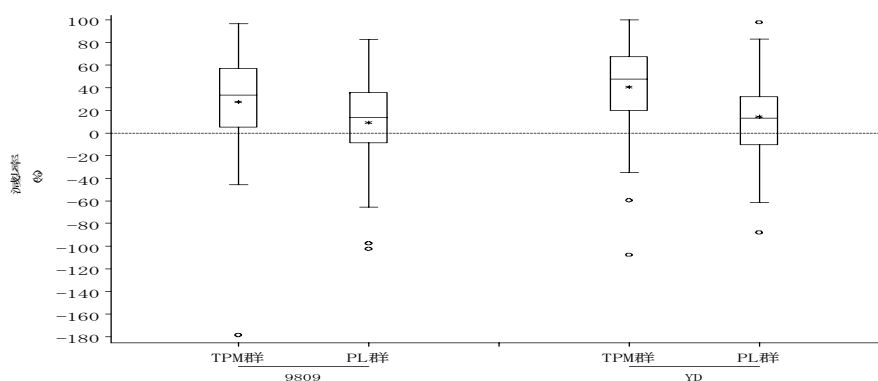
有効性の主要評価項目ならびに副次評価項目について、第Ⅲ相比較試験と YD 試験を比較検討し以下に示した。

(1) てんかん発作発現頻度減少率（主要評価項目）

てんかん発作発現頻度減少率について、表 2.7.3.3.2.1-8 および図 2.7.3.3.2.1-1 に示した。てんかん発作発現頻度減少率（中央値）は、第Ⅲ相比較試験では TPM400mg/日群の 33.40%に対し PL 群は 13.70%、YD 試験では TPM400mg/日群の 47.80%に対し PL 群は 13.10%であった。両試験とも TPM400mg/日群は PL 群に比べ発作発現頻度が有意な減少を示した（p=0.006、0.007）。

表 2.7.3.3.2.1-8 てんかん発作発現頻度減少率

試験No.	投与群	対象例数	てんかん発作発現頻度減少率(%)						
			最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値	標準偏差
9809	TPM群	61	-178.3	5.00	33.40	56.90	96.6	27.47	43.96
	PL群	65	-102.2	-8.80	13.70	35.40	82.3	9.34	38.05
YD	TPM群	45	-107.5	19.90	47.80	67.20	100.0	40.64	43.46
	PL群	45	-87.7	-10.40	13.10	32.10	97.9	14.41	39.14



下部ヒンジは25%点、上部ヒンジは75%点、箱中の線は中央値、*印は平均値

図 2.7.3.3.2.1-1 てんかん発作発現頻度減少率箱ひげ図

てんかん発作発現頻度減少率における患者の累積分布曲線を図 2.7.3.3.2.1-2 に示した。第Ⅲ相比較試験および YD 試験の累積分布曲線は、PL 群ではほぼ重なっている。TPM400mg/日群は、PL 群と比較して明らかに右にシフトしており、PL 群より発作発現頻度が減少した症例が多いことが示唆されたが、YD 試験の累積分布曲線の方が第Ⅲ相比較試験よりやや右に位置していた。

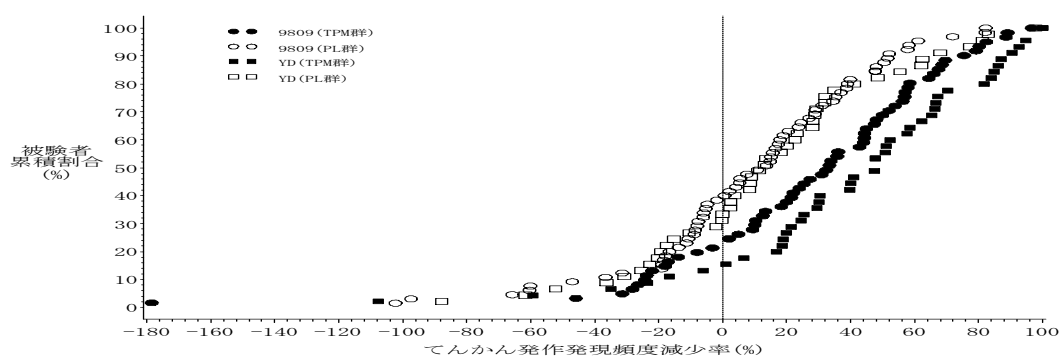


図 2.7.3.3.2.1-2 てんかん発作発現頻度減少率における患者累積分布曲線

てんかん発作発現頻度減少率におけるカテゴリ別割合を表 2.7.3.3.2.1-9 および図 2.7.3.3.2.1-3A, B に示した。てんかん発作発現頻度減少率のカテゴリ別の頻度分布は、TPM400mg/日群では 86.1%、PL 群では 89.7%の重なり具合であった。特に、75%以上の発作発現頻度減少率であった症例の割合で YD 試験の方がやや高かった。

表 2.7.3.3.2.1-9 てんかん発作発現頻度減少率におけるカテゴリ別割合

試験No.	投与群	てんかん発作発現頻度減少率(%)										合計	Over-lapping co-efficient		
		～-25%		>-25%～<0%		0%～<25%		25%～<50%		50%～<75%				75%～	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%			n	%
9809	TPM群	5	8.2	8	13.1	13	21.3	15	24.6	13	21.3	7	11.5	61	TPM群 0.861
	PL群	8	12.3	17	26.2	18	27.7	13	20.0	7	10.8	2	3.1	65	
YD	TPM群	3	6.7	3	6.7	8	17.8	10	22.2	11	24.4	10	22.2	45	PL群 0.897
	PL群	6	13.3	8	17.8	14	31.1	9	20.0	4	8.9	4	8.9	45	

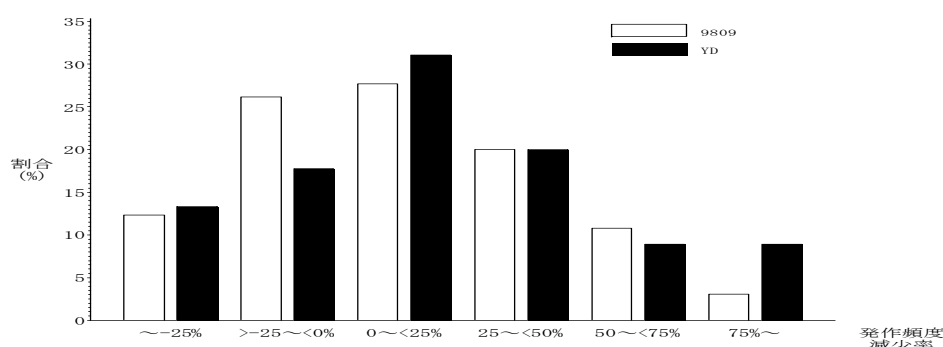


図 2.7.3.3.2.1-3A てんかん発作発現頻度減少率カテゴリー別割合 [PL 群]

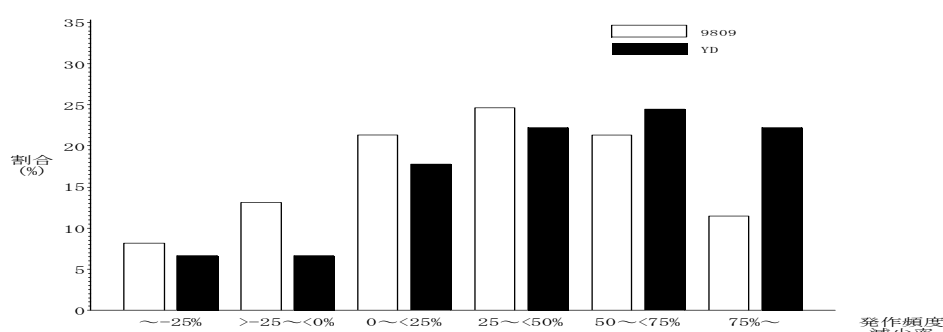


図 2.7.3.3.2.1-3B てんかん発作発現頻度減少率カテゴリー別割合 [TPM 群]

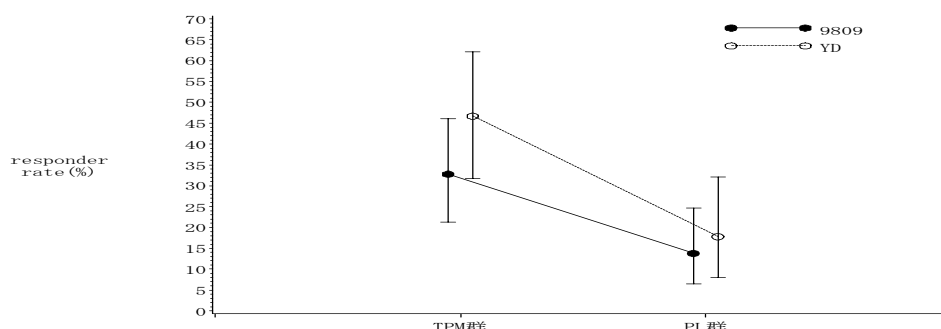
(2) レスポonder率（副次評価項目）

レスポonder率を表 2.7.3.3.2.1-10 および図 2.7.3.3.2.1-4 に示した。レスポonder率は、第Ⅲ相比較試験ではTPM400mg/日群の32.8%に対しPL群で13.8%、YD試験ではTPM400mg/日群の46.7%に対しPL群で17.8%であった。両試験とも、TPM400mg/日群はPL群に比べ発作に有効な症例の割合が有意に高かった（ $p=0.019$, 0.013 ）。しかしながら、TPM群-PL群の差でみると、第Ⅲ相比較試験の18.9%に対しYD試験は28.9%であり、第Ⅲ相比較試験の方が発作に有効な症例の割合がPL群との相対差で9.9%低かった。

表 2.7.3.3.2.1-10 レスポonder率

試験 No.	投与群	対象例数	responder	non-responder	responder rate (%) 95%信頼区間 ^{a)}	responde rate (%) TPM群-PL群 95%信頼区間 ^{b)}	オッズ比 TPM群/PL群 95%信頼区間 ^{b)}
9809	TPM群	61	20	41	32.8 (21.3~46.0)	18.9 (4.5~33.4)	3.04 (1.25~7.35)
	PL群	65	9	56	13.8 (6.5~24.7)		
YD	TPM群	45	21	24	46.7 (31.7~62.1)	28.9 (10.5~47.3)	4.05 (1.55~10.60)
	PL群	45	8	37	17.8 (8.0~32.1)		

a)F 分布に基づく信頼区間、b)正規近似信頼区間



responder rate と 95%信頼区間

図 2.7.3.3.2.1-4 レスポンド率

(3) SGTC 発現頻度減少率(副次評価項目)

観察期または投与後に SGTC が発現した症例を対象とした SGTC の発現頻度減少率について、表 2.7.3.3.2.1-11 に示した。SGTC 発現頻度減少率（中央値）は、第Ⅲ相比較試験では TPM400mg/日群の 73.30%に対し PL 群で 0.00%、YD 試験では TPM400mg/日群の 82.05%に対し PL 群で-13.20%であった。対象例数が少ないものの、部分発作のうちで最も重度な SGTC に対しいずれの試験でも有効であることが示された。

SGTC は、焦点性放電の急速な全般化によるものであり、ほとんどのものが SPS あるいは CPS から移行する最も重度な発作型で、患者の QOL を損ない、かつ予後にも影響する因子である。第Ⅲ相比較試験において、TPM400mg/日群は PL 群に比べ有意な減少を示し、部分てんかんにおける本剤の臨床的意義を示すデータであると考えられた（ $p=0.032$ ）。

表 2.7.3.3.2.1-11 SGTC 発現頻度減少率

試験	投与群	対象 例数 ^{a)}	SGTC発現頻度減少率(%)						
			最小値 ^{b)}	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値 ^{b)}	標準偏差 ^{b)}
9809	TPM群	14(0)	-14.3	25.00	73.30	100.00	100.0	61.54	40.95
	PL群	17(3)	-66.7	-29.60	0.00	69.80	100.0	28.82	56.53
YD	TPM群	18(3)	0.9	17.10	82.05	100.00	100.0	77.63	32.70
	PL群	18(4)	-260.0	-260.00	-13.20	24.80	76.7	-11.94	86.15

a) ()内は対象例のうち観察期の SGTC に対する処理(発作回数 0 の場合、仮の値 0.001 回/4 週とする)を行った例数

b) 観察期の SGTC に対する処理を行った症例は除いた算出値

以上のように、第Ⅲ相比較試験は、主要評価項目のてんかん発作発現頻度減少率が PL 群に比し有意に優っていたこと、また副次評価項目のレスポンド率ならびに SGTC 発現頻度減少率もそれを支持する結果であった点では YD 試験の TPM400mg/日群と同様であった。しかしながら、比較したいずれの項目においても、てんかん発作に着目した有効性は、第Ⅲ相比較試験に比べ YD 試験の方が高かった。

(4) 背景因子別の層別解析結果

背景因子別に層別した有効性の結果について以下に示した。

①人口統計学的項目

てんかん発作発現頻度減少率について、人口統計学的項目により層別した結果を表 2.7.3.3.2.1-12 に示した。

性別におけるてんかん発作発現頻度減少率（中央値）は、TPM 群-PL 群の差では、第Ⅲ相比較試験で男性の 22.5%に対し女性で 19.6%であり、YD 試験では男性の 34.5%に対し女性が 37.7%であった。両試験で性別によらず発作発現頻度を減少することが示唆された。

また年齢別におけるてんかん発作発現頻度減少率（中央値）についても、第Ⅲ相比較試験では TPM400mg/日群の 21.00～67.05%に対し PL 群で 5.40%～27.00%、YD 試験（19 歳以下、65 歳以上はそれぞれ 1 例のため除外）では TPM400mg/日群の 41.35～58.60%に対し PL 群で 9.10～13.50%であった。第Ⅲ相比較試験の 50～64 歳において TPM400mg/日群の 21.00%に対し PL 群が 27.00%と PL 群の方が高かったことを除き、両試験での各年齢層で TPM400mg/日群が PL 群を上回り、年齢によらず発作発現頻度を減少することが示唆された。

表 2.7.3.3.2.1-12 層別解析（人口統計学的項目）

層別因子	試験 No.	投与群	対象例数	てんかん発作発現頻度減少率							レスポンス率	
				最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値	標準偏差	例数	率 (%)
性別	9809	TPM群	31	-178.3	5.00	27.40	56.90	89.1	22.75	50.63	10	32.3
		PL群	32	-97.3	-12.40	4.90	32.90	82.3	7.75	39.19	3	9.4
	YD	TPM群	39	-107.5	19.90	47.80	67.20	100.0	39.58	44.02	18	46.2
		PL群	36	-87.7	-12.75	13.30	32.05	97.9	12.79	38.15	5	13.9
	9809	TPM群	30	-31.3	2.10	34.80	58.00	96.6	32.35	36.03	10	33.3
		PL群	33	-102.2	-6.00	15.20	39.10	61.2	10.88	37.45	6	18.2
年齢 (歳)	YD	TPM群	6	-16.6	18.90	49.25	84.00	100.0	47.47	42.81	3	50.0
		PL群	9	-52.2	3.80	11.60	55.50	83.0	20.89	44.72	3	33.3
	～19	TPM群	8	-31.3	-20.55	67.05	79.70	82.5	37.95	52.06	5	62.5
		PL群	7	-7.5	-4.70	23.80	35.40	82.3	25.06	30.20	1	14.3
	YD	TPM群	1	6.7	6.70	6.70	6.70	6.7	6.70		0	0.0
		PL群	1	-36.2	-36.20	-36.20	-36.20	-36.2	-36.20		0	0.0
	20～29	TPM群	21	-45.8	10.10	25.60	48.20	96.6	25.14	32.11	5	23.8
		PL群	29	-97.3	-8.80	13.70	28.90	82.2	6.26	38.55	3	10.3
	YD	TPM群	9	-59.3	18.50	58.60	90.60	100.0	49.10	51.67	5	55.6
		PL群	13	-20.1	-15.10	13.50	32.10	97.9	16.73	33.19	1	7.7
	9809	TPM群	19	-178.3	12.70	36.20	58.00	88.7	23.77	58.64	6	31.6
		PL群	13	-102.2	-11.20	5.40	18.00	58.3	1.85	41.50	1	7.7
	YD	TPM群	14	-34.9	21.30	41.35	84.00	100.0	42.52	42.75	7	50.0
		PL群	15	-25.4	-2.00	13.10	32.00	83.0	19.46	32.43	2	13.3
	9809	TPM群	9	-13.7	2.10	24.00	67.50	89.1	33.11	38.16	4	44.4
		PL群	9	-60.3	2.20	15.20	50.50	57.9	14.76	38.19	3	33.3
	YD	TPM群	12	-107.5	6.85	50.95	66.85	87.0	32.86	54.85	7	58.3
		PL群	9	-87.7	-0.10	9.10	55.50	68.1	7.91	53.80	3	33.3
	9809	TPM群	4	5.0	7.25	21.00	40.00	47.5	23.63	19.96	0	0.0
		PL群	7	-46.9	-18.90	27.00	39.10	72.0	13.33	41.10	1	14.3
	YD	TPM群	9	18.9	29.40	47.50	47.80	70.4	43.38	16.83	2	22.2
		PL群	6	-52.2	-30.70	12.05	23.40	77.2	6.97	45.41	1	16.7
65～	9809	TPM群	0								0	
		PL群	0								0	
	YD	TPM群	0								0	
		PL群	1	62.2	62.20	62.20	62.20	62.2	62.20		1	100.0

②てんかん重症度に関連する項目

てんかん発作発現頻度減少率およびレスポonder率について、てんかん重症度関連項目により層別した結果を表 2.7.3.3.2.1-13 に示した。

観察期に発現した発作型別のてんかん発作発現頻度減少率（中央値）は、TPM400mg/日群では、第Ⅲ相比較試験で SPS が 32.95%、CPS が 33.65%、SGTC が 29.05%、YD 試験でそれぞれ 54.80%、47.80%、40.10%であり、両試験でいずれの発作型を有する症例においても発作頻度が減少していた。

観察期発作発現頻度別は、TPM400mg/日群では、第Ⅲ相比較試験で 4～10 回未満/4 週が 50.00%、10 回以上/4 週が 24.80%、YD 試験でそれぞれ 47.80%、43.95%であり、いずれの層でも PL 群に比べ発作発現頻度減少率は減少していたが、第Ⅲ相比較試験では 10 回以上/4 週の重症度が高いと考えられる層で減少率が低かった。併用抗てんかん薬剤数別は、TPM400mg/日群では、第Ⅲ相比較試験で 1 剤が 48.20%、2 剤が 29.20%、YD 試験でそれぞれ 58.85%、47.50%であり、いずれの層でも PL 群に比べ発作頻度が減少したが、第Ⅲ相比較試験では 2 剤併用の重症度が高いと考えられる層で減少率が低かった。なお、観察期てんかん発作発現頻度が 10 回以上/4 週より 4～10 回未満/4 週、併用抗てんかん薬が 2 剤より 1 剤の比較的軽症例と考えられる層でてんかん発作発現頻度減少率が高いことは両試験で共通していた。したがって、てんかん重症度関連項目（発作型別、発作発現頻度別、薬剤数別）による影響は有効性の解析では無視できないことが示唆された。

表 2.7.3.3.2.1-13 層別解析（てんかん重症度関連項目）

層別因子	試験 No.	投与群	対象例数	てんかん発作発現頻度減少率							レスポonder	
				最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値	標準偏差	例数	率 (%)
観察期 てんかん 発作型 (重複あり)	SPS	TPM群	40	-178.3	2.10	32.95	58.30	96.6	25.70	48.01	12	30.0
			36	-97.3	-7.20	15.90	35.00	72.0	9.91	36.86	5	13.9
		YD	22	-23.5	30.20	54.80	81.80	100.0	52.76	30.75	13	59.1
			21	-87.7	-0.10	23.40	32.10	97.9	19.27	43.15	5	23.8
	CPS	TPM群	56	-178.3	7.25	33.65	57.45	96.6	28.41	44.75	19	33.9
			59	-102.2	-11.20	14.90	37.00	82.3	8.95	39.53	9	15.3
		YD	41	-107.5	21.30	47.80	67.20	100.0	41.28	44.45	20	48.8
			36	-61.6	-12.75	13.30	38.05	97.9	16.89	38.76	7	19.4
	SGTC	TPM群	14	-45.8	-3.10	29.05	57.10	89.1	25.91	38.91	5	35.7
			14	-10.6	-5.90	15.35	47.80	82.3	22.93	32.84	3	21.4
		YD	15	-59.3	16.90	40.10	66.20	100.0	34.54	40.80	5	33.3
			14	-22.8	2.60	26.10	48.60	62.5	23.88	28.40	3	21.4
観察期 発作発 現頻度 (回/4 週)	4～10	TPM群	19	-7.9	24.00	50.00	58.00	82.5	42.96	25.61	10	52.6
			27	-97.3	-11.20	10.90	29.10	82.2	5.73	37.71	2	7.4
		YD	19	-59.3	21.30	47.80	67.20	100.0	43.59	42.45	9	47.4
			22	-87.7	-19.40	10.05	28.90	62.2	2.57	36.69	2	9.1
	10～	TPM群	42	-178.3	-13.70	24.80	45.00	96.6	20.46	48.77	10	23.8
			38	-102.2	-8.80	15.15	39.90	82.3	11.90	38.58	7	18.4
		YD	26	-107.5	18.50	43.95	70.40	92.5	38.48	44.90	12	46.2
			23	-52.2	0.00	20.30	62.50	97.9	25.73	38.80	6	26.1
併用抗 てんかん 薬剤 数	1剤	TPM群	11	-16.9	10.40	48.20	64.50	96.6	43.75	33.22	5	45.5
			9	-18.4	-7.50	4.20	27.00	39.1	9.03	21.51	0	0.0
		YD	16	-23.5	24.15	58.85	84.40	90.6	49.49	36.18	9	56.3
			16	-61.6	-20.10	6.15	33.45	77.2	6.88	38.48	2	12.5
	2剤	TPM群	50	-178.3	2.10	29.20	56.30	89.1	23.89	45.48	15	30.0
			56	-102.2	-9.70	14.30	37.10	82.3	9.39	40.21	9	16.1
		YD	29	-107.5	19.90	47.50	62.30	100.0	35.75	46.88	12	41.4
			29	-87.7	0.00	13.50	32.10	97.9	18.57	39.55	6	20.7

(5) 有効性の比較の結論

第Ⅲ相比較試験の成績は、統計解析計画書において類似性の成立の条件として規定した主要評価項目で PL 群より有意に優ることを満たし、また副次評価項目の成績もそれを支持する結果であったが、PL 群との相対比較において第Ⅲ相比較試験は YD 試験に匹敵する有効性は得られなかった。また、患者背景で層別した有効性においても、質的な交互作用を示す項目は認められなかったものの、てんかん重症度関連項目の影響が示唆される結果を示していた。

医薬品機構の申請前相談において、患者背景が人口統計学的あるいはてんかん重症度に関連する各項目で相違しているのであれば、その要因を考慮して有効性の比較を検討しておいた方が良かったのではないかと助言された。そこで、有効性の差の要因が患者背景の相違にあるかどうかを確認することを目的として、患者背景による調整を実施することとした。副次評価において临床上重要な項目であるレスポnder率に着目して、得られたロジスティック回帰分析により、効果に影響を及ぼす因子の検索とその調整を試みた。

モデル選択にあたっては薬剤(TPM/PL)、試験(9809/YD)、薬剤×試験の効果に加えて患者背景の各項目の主効果、薬剤×患者背景項目、試験×患者背景項目までを考慮した。薬剤、試験の主効果はモデルに残すこととして変数減少法で有意水準 15%としてモデル選択を行ったところ、薬剤、試験の主効果と、BMI ($<24, 24\text{--}[kg/m^2]$)、観察期 CPS の有無、観察期発作発現頻度 ($<10, 10\text{--}[回/4 週]$) の主効果、薬剤×BMI、薬剤×観察期発作発現頻度からなるモデルが AIC 最小化基準で最もあてはまりが良いモデルとして選択された。

患者背景の分布が試験、投与群間で等しいと仮定して、ロジスティックモデルから推定されるレスポnder率およびその 95%信頼区間を算出した。TPM 群-PL 群の差、第Ⅲ相比較試験と YD 試験の差の差について、調整前後のそれぞれの推定値とその 95%信頼区間を表 2.7.3.3.2.1-14、図 2.7.3.3.2.1-5 に示した。

調整の結果、レスポnder率は、第Ⅲ相比較試験では TPM400mg/日群で調整前 32.8%が調整後 33.8%に上昇、PL 群で 13.8%が 10.9%に下降し、TPM 群-PL 群は 18.9%が 22.8%と差が約 4%広がった。一方、YD 試験では TPM400mg/日群で 46.7%から 44.1%、PL 群で 17.8%から 16.0%といずれも下降したが、TPM400mg/日群と PL 群の差は 28.9%が 28.1%とほとんど変化はなかった。TPM400mg/日群と PL 群の差による第Ⅲ相比較試験と YD 試験間の差は、調整前の-9.9%から調整後は-5.3%となった。

レスポnder率の差による試験間の差は、背景因子の調整により-5.3%まで縮小することが判ったが、1 用量での比較であるため本解析結果をもって類似性を主張することは困難と考えた。

表 2.7.3.3.2.1-14 ロジスティック回帰分析で調整したレスポnder率

	試験No.	投与群	対象 例数	Responder rate(%)		
				% (95%信頼区間) ^{a)}	TPM群-PL群 (95%正規近似信頼区間)	9809 (TPM群-PL群) - YD (TPM群-PL群) (95%正規近似信頼区間)
調整前	9809	TPM群	61	32.8 (21.3～46.0)	18.9 (4.5～33.4)	-9.9 (-33.3～13.4)
		PL群	65	13.8 (6.5～24.7)		
	YD	TPM群	45	46.7 (31.7～62.1)	28.9 (10.5～47.3)	
		PL群	45	17.8 (8.0～32.1)		
調整後	9809	TPM群	61	33.8 (23.5～45.8)	22.8 (8.7～36.9)	-5.3 (-28.2～17.6)
		PL群	65	10.9 (5.7～19.9)		
	YD	TPM群	45	44.1 (31.1～58.0)	28.1 (10.1～46.2)	
		PL群	45	16.0 (8.5～28.1)		

a) 調整前の信頼区間はF分布に基づく正確な信頼区間。調整後の信頼区間は、推定値の95%正規近似信頼区間から算出

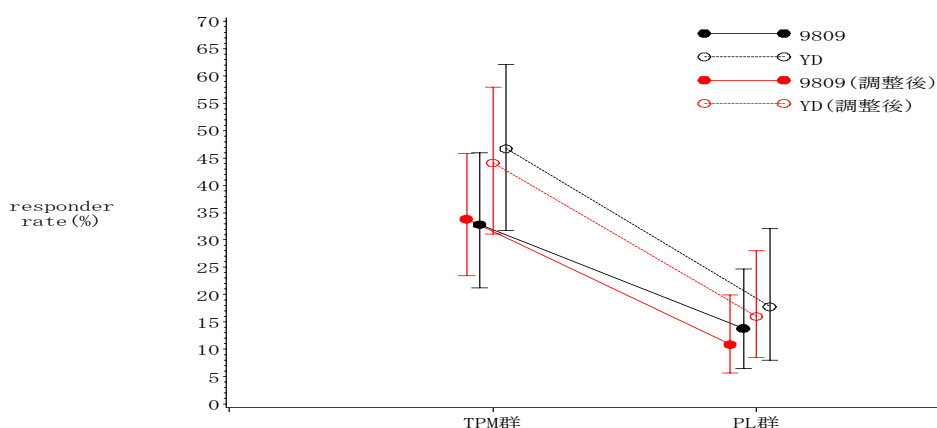


図 2.7.3.3.2.1-5 ロジスティック回帰分析で調整したレスポnder率と 95%信頼区間

4) 安全性の比較

安全性の面については、第Ⅲ相比較試験と YD 試験において、同一用量群での類似性の比較を行った。有害事象は、MedDRA/J (version6.1J) の用語を用い比較した。また安全性は、有害事象、臨床検査、バイタルサイン、体重等の各項目について検討した。

(1) 有害事象

器官別大分類に従い分類した有害事象発現率およびその程度を表 2.7.3.3.2.1-15 に示した。

有害事象発現率は、第Ⅲ相比較試験では TPM400mg/日群が 95.2% (62 例中 59 例)、PL 群が 87.7% (65 例中 57 例)、YD 試験では TPM400mg/日群が 100% (45 例中 45 例)、PL 群が 86.7% (45 例中 39 例) であり、いずれも高い発現率であった。

器官別大分類に従い分類した有害事象発現率は、TPM400mg/日群では、第Ⅲ相比較試験が「神経系障害」、「精神障害」、「臨床検査」、「胃腸障害」、「感染症および寄生虫症」の順、YD 試験では「神経系障害」、「精神障害」、「眼障害」、「胃腸障害」、「全身障害および投与局所様

態」の順に高かった。器官別大分類に従い分類した有害事象のうち TPM 群-PL 群の発現率の差が 5%以上あるものは、第Ⅲ相比較試験では、「精神障害」の 19.4%、「神経系障害」17.9%、「臨床検査」の 16.2%、「胃腸障害」の 16.1%、「全身障害および投与局所様態」の 7.2%、「感染症および寄生虫症」の 6.5%であった。一方、YD 試験では、「精神障害」の 28.9%、「神経系障害」の 20.0%、「眼障害」の 15.5%であった。

器官別大分類に従い分類した有害事象の程度は、第Ⅲ相比較試験および YD 試験では、殆どの事象で中等度以下であった。高度であった有害事象は、第Ⅲ相比較試験では TPM400mg/日群の 62 例中 3 例、PL 群の 65 例中 1 例、YD 試験では TPM400mg/日群の 45 例中 11 例、PL 群の 45 例中 7 例に認められ、YD 試験の方が第Ⅲ相比較試験に比べいずれの群においても高度と判断された有害事象が多かった。

表 2.7.3.3.2.1-15 器官別大分類ごとの有害事象の発現率およびその程度

器官別大分類	9809										YD									
	TPM群					PL群					TPM群					PL群				
	発現 例数	発現 率 (%)	程度			発現 例数	発現 率 (%)	程度			発現 例数	発現 率 (%)	程度			発現 例数	発現 率 (%)	程度		
			軽度	中等 度	高度			軽度	中等 度	高度			軽度	中等 度	高度			軽度	中等 度	高度
対象例数	62	—	—	—	—	65	—	—	—	—	45	—	—	—	—	45	—	—	—	—
発現例数	59	95.2	35	21	3	57	87.7	43	13	1	45	100	13	21	11	39	86.7	16	16	7
血液およびリンパ系障害	8	12.9	8	0	0	8	12.3	8	0	0	2	4.4	1	1	0	2	4.4	2	0	0
心臓障害	2	3.2	2	0	0	3	4.6	3	0	0	0	0.0				0	0.0			
耳および迷路障害	4	6.5	3	1	0	2	3.1	1	1	0	0	0.0				3	6.7	3	0	0
眼障害	10	16.1	10	0	0	10	15.4	10	0	0	14	31.1	7	5	2	7	15.6	7	0	0
胃腸障害	30	48.4	28	2	0	21	32.3	21	0	0	14	31.1	6	6	2	15	33.3	10	4	1
全身障害および投与局所様態	14	22.6	10	3	1	10	15.4	9	1	0	12	26.7	6	6	0	12	26.7	8	4	0
肝胆道系障害	0	0.0				1	1.5	1	0	0	0	0.0				1	2.2	0	1	0
感染症および寄生虫症	25	40.3	24	1	0	22	33.8	19	3	0	1	2.2	0	1	0	0	0.0			
傷害、中毒および処置合併症	8	12.9	6	2	0	9	13.8	9	0	0	9	20.0	4	3	2	7	15.6	3	3	1
臨床検査	32	51.6	26	6	0	23	35.4	19	4	0	2	4.4	1	1	0	0	0.0			
代謝および栄養障害	4	6.5	4	0	0	4	6.2	4	0	0	1	2.2	1	0	0	1	2.2	0	1	0
筋骨格系および結合組織障害	9	14.5	8	1	0	12	18.5	11	1	0	7	15.6	4	3	0	5	11.1	4	1	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0.0				1	1.5	0	0	1	0	0.0				0	0.0			
神経系障害	34	54.8	28	6	0	24	36.9	21	3	0	39	86.7	18	13	8	30	66.7	19	8	3
精神障害	34	54.8	25	7	2	23	35.4	20	3	0	25	55.6	13	9	3	12	26.7	8	3	1
腎および尿路障害	4	6.5	4	0	0	2	3.1	2	0	0	2	4.4	1	1	0	1	2.2	1	0	0
生殖系および乳房障害	2	3.2	2	0	0	3	4.6	3	0	0	1	2.2	1	0	0	0	0.0			
呼吸器、胸郭および縦隔障害	15	24.2	14	1	0	14	21.5	13	1	0	11	24.4	9	2	0	12	26.7	8	3	1
皮膚および皮下組織障害	11	17.7	11	0	0	9	13.8	9	0	0	7	15.6	2	3	2	5	11.1	2	2	1
血管障害	2	3.2	2	0	0	4	6.2	4	0	0	2	4.4	2	0	0	1	2.2	1	0	0

第Ⅲ相比較試験あるいは YD 試験の TPM400mg/日群のいずれかで発現率が 10%以上であった基本語における有害事象発現率を表 2.7.3.3.2.1-16 に示した。

発現率が 20%以上の基本語ごとの有害事象発現率は、第Ⅲ相比較試験では「鼻咽頭炎」の 37.1%、「傾眠」の 33.9%、「感覚減退」の 24.2%、「頭痛」の 21.0%であり、YD 試験では「浮動性

めまい」の 33.3%、「頭痛」の 28.9%、「失調」、「傾眠」の 26.7%、「複視」、「損傷」、「錯感覚」、「会話障害」の 20.0%の順に高かった。基本語ごとの有害事象のうち TPM 群-PL 群との差が 10%以上あるものは、第Ⅲ相比較試験では「感覚減退」の 19.6%、「無食欲および大食症候群」の 14.6%、「鼻咽頭炎」の 12.5%であり、YD 試験では、「傾眠」、「錯感覚」、「会話障害」の 17.8%、「失調」、「精神運動制止遅滞」、「複視」の 15.6%、「記憶障害」の 11.1%であった。

表 2.7.3.3.2.1-16 基本語ごとの有害事象発現率（10%以上）

器官別大分類	基本語 ^{a)}	9809				YD			
		TPM群		PL群		TPM群		PL群	
		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	—
血液およびリンパ系障害	紫斑	7	11.3	6	9.2	0	0.0	0	0.0
眼障害	複視	4	6.5	0	0.0	9	20.0	2	4.4
	視覚障害	0	0.0	1	1.5	6	13.3	3	6.7
胃腸障害	腹痛	9	14.5	8	12.3	2	4.4	1	2.2
	便秘	8	12.9	4	6.2	2	4.4	0	0.0
	下痢	8	12.9	2	3.1	0	0.0	3	6.7
	悪心	5	8.1	3	4.6	6	13.3	6	13.3
全身障害および投与局所様態	倦怠感	8	12.9	3	4.6	0	0.0	0	0.0
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	23	37.1	16	24.6	0	0.0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	損傷	0	0.0	1	1.5	9	20.0	7	15.6
臨床検査	体重減少	10	16.1	4	6.2	1	2.2	0	0.0
神経系障害	失調	0	0.0	0	0.0	12	26.7	5	11.1
	浮動性めまい	12	19.4	11	16.9	15	33.3	12	26.7
	頭痛	13	21.0	8	12.3	13	28.9	13	28.9
	感覚減退	15	24.2	3	4.6	1	2.2	0	0.0
	眼振	1	1.6	0	0.0	8	17.8	7	15.6
	錯感覚	0	0.0	0	0.0	9	20.0	1	2.2
	会話障害	5	8.1	1	1.5	9	20.0	1	2.2
	振戦	2	3.2	2	3.1	5	11.1	5	11.1
精神障害	無食欲および大食症候群	10	16.1	1	1.5	2	4.4	1	2.2
	易刺激性	8	12.9	2	3.1	0	0.0	0	0.0
	記憶障害	4	6.5	2	3.1	5	11.1	0	0.0
	神経過敏	0	0.0	0	0.0	6	13.3	2	4.4
	精神運動制止遅滞	0	0.0	0	0.0	8	17.8	1	2.2
	傾眠	21	33.9	16	24.6	12	26.7	4	8.9

a) 9809 試験、YD 試験の TPM 群で発現率が 10%以上であったもの

(2) 因果関係が否定できない有害事象（副作用）

器官別大分類に従い分類した副作用の発現率および程度を表 2.7.3.3.2.1-17 に示した。

副作用発現率は、第Ⅲ相比較試験では TPM400mg/日群が 80.6%（62 例中 50 例）、PL 群が 58.5%（65 例中 38 例）であり、YD 試験では TPM400mg/日群が 88.9%（45 例中 40 例）、PL 群が 71.1%（45 例中 32 例）であり、TPM-PL 群の差が第Ⅲ相比較試験の 22.1%に対し YD 試験で 17.8%と大きく異なることはなかった。

器官別大分類に従い分類した副作用発現率は、TPM400mg/日群では、第Ⅲ相比較試験が「神経系障害」、「精神障害」、「臨床検査」、「胃腸障害」、「全身障害および投与局所様態」の順、YD 試験では「神経系障害」、「精神障害」、「眼障害」、「胃腸障害」、「全身障害および投与局

所様態」の順に高く、有害事象と同様の傾向を示した。器官別大分類に従い分類した副作用のうちTPM群-PL群との差が5%以上あるものは、第Ⅲ相比較試験では、「神経系障害」の29.9%、「精神障害」の25.3%、「全身障害および投与局所様態」の11.5%、「臨床検査」の11.1%、「胃腸障害」の8.4%、YD試験では、「精神障害」の26.7%、「神経系障害」の20.0%、「眼障害」の11.1%であり、TPM群-PL群の差についても有害事象と同様の傾向を示した。

器官別大分類に従い分類した副作用の程度は、第Ⅲ相比較試験およびYD試験では、殆どの事象で中等度以下であった。高度であった副作用は、第Ⅲ相比較試験ではTPM400mg/日群の62例中3例、PL群の65例中1例、YD試験ではTPM400mg/日群の45例中9例、PL群の45例中4例に認められ、YD試験の方が第Ⅲ相比較試験に比べいずれの群においても高度と判断された副作用が多かった。

表 2.7.3.3.2.1-17 器官別大分類ごとの副作用の発現率およびその程度

器官別大分類	9809										YD									
	TPM群					PL群					TPM群					PL群				
	発現 例数	発現 率 (%)	程度			発現 例数	発現 率 (%)	程度			発現 例数	発現 率 (%)	程度			発現 例数	発現 率 (%)	程度		
			軽度	中等	高度			軽度	中等	高度			軽度	中等	高度			軽度	中等	高度
対象例数	62	—	—	—	—	65	—	—	—	—	45	—	—	—	—	45	—	—	—	—
発現例数	50	80.6	28	19	3	38	58.5	31	6	1	40	88.9	12	19	9	32	71.1	14	14	4
血液およびリンパ系障害	0	0.0				2	3.1	2	0	0	2	4.4	1	1	0	1	2.2	1	0	0
心臓障害	1	1.6	1	0	0	3	4.6	3	0	0	0	0.0				0	0.0			
耳および迷路障害	3	4.8	2	1	0	2	3.1	1	1	0	0	0.0				2	4.4	2	0	0
眼障害	6	9.7	6	0	0	3	4.6	3	0	0	11	24.4	6	3	2	6	13.3	6	0	0
胃腸障害	10	16.1	9	1	0	5	7.7	5	0	0	10	22.2	5	3	2	9	20.0	6	3	0
全身障害および投与局所様態	10	16.1	6	3	1	3	4.6	2	1	0	8	17.8	3	5	0	8	17.8	6	2	0
肝胆道系障害	0	0.0				0	0.0				0	0.0				1	2.2	0	1	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0.0				0	0.0				1	2.2	1	0	0	2	4.4	1	1	0
臨床検査	26	41.9	21	5	0	20	30.8	17	3	0	1	2.2	0	1	0	0	0.0			
代謝および栄養障害	3	4.8	3	0	0	2	3.1	2	0	0	1	2.2	1	0	0	1	2.2	0	1	0
筋骨格系および結合組織障害	2	3.2	1	1	0	3	4.6	3	0	0	0	0.0				1	2.2	1	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0.0				1	1.5	0	0	1	0	0.0				0	0.0			
神経系障害	29	46.8	23	6	0	11	16.9	9	2	0	34	75.6	15	11	8	25	55.6	18	6	1
精神障害	29	46.8	20	7	2	14	21.5	12	2	0	23	51.1	12	8	3	11	24.4	7	3	1
腎および尿路障害	2	3.2	2	0	0	2	3.1	2	0	0	2	4.4	1	1	0	1	2.2	1	0	0
生殖系および乳房障害	2	3.2	2	0	0	0	0.0				0	0.0				0	0.0			
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	6.5	3	1	0	2	3.1	2	0	0	2	4.4	1	1	0	1	2.2	0	0	1
皮膚および皮下組織障害	1	1.6	1	0	0	2	3.1	2	0	0	4	8.9	1	1	2	4	8.9	1	2	1
血管障害	0	0.0				1	1.5	1	0	0	0	0.0				1	2.2	1	0	0

第Ⅲ相比較試験とYD試験のTPM400mg/日群のいずれかで発現率が10%以上の基本語ごとの副作用発現率について、表2.7.3.3.2.1-18に示した。

TPM400mg/日群で発現率が20%以上の基本語ごとの副作用発現率は、第Ⅲ相比較試験では「傾眠」の30.6%であり、YD試験では、「浮動性めまい」の28.9%、「傾眠」の26.7%、「失調」の22.2%、「会話障害」の20.0%であった。基本語ごとの副作用のうちTPM群-PL群との差が10%以上あるものは、第Ⅲ相比較試験では「傾眠」の15.2%、「感覚減退」の14.6%、「浮動性め

まい」の 13.1%、「無食欲および大食症候群」の 13.0%であり、YD 試験では、「傾眠」、「会話障害」の 17.8%、「精神運動制止遅滞」の 15.6%、「錯感覚」の 13.4%、「失調」の 11.1%であった。両試験で発現率の高かった「神経系障害」において、第Ⅲ相比較試験では、YD 試験で高かった「失調」および「錯感覚」が発現しておらず、逆に YD 試験では第Ⅲ相比較試験で高かった「感覚減退」は 1 例にしか発現していなかった。第Ⅲ相比較試験で報告がなかった「錯感覚」は国内で実施された全臨床試験を通じて 1 例も報告されていないことから、国内では本領域で使用されることが少ない事象名であることが類推された。反対に国内で報告の多い「感覚減退」は YD 試験では 1 例しか発現しておらず、第Ⅲ相比較試験との相違が認められたが、「錯感覚」と「感覚減退」を合計すると発現率は、第Ⅲ相比較試験では 17.7%、YD 試験では 15.6%となり、同様の事象が同程度に発現していることが類推された。これらのことから、「神経系障害」に分類された副作用は、医師記載用語の取り扱いを含め MedDRA 基本語に振り分けられたこと、特に類似する副作用の振り分けによる影響を考慮する必要が認められた。

表 2.7.3.3.2.1-18 基本語ごとの副作用発現率（10%以上）

器官別大分類	基本語 ^{a)}	9809				YD			
		TPM群		PL群		TPM群		PL群	
		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	—
眼障害	複視	3	4.8	0	0.0	6	13.3	2	4.4
	視覚障害	0	0.0	0	0.0	6	13.3	3	6.7
胃腸障害	悪心	4	6.5	0	0.0	5	11.1	5	11.1
全身障害および投与局所様態	倦怠感	7	11.3	2	3.1	0	0.0	0	0.0
臨床検査	体重減少	10	16.1	4	6.2	0	0.0	0	0.0
神経系障害	失調	0	0.0	0	0.0	10	22.2	5	11.1
	浮動性めまい	11	17.7	3	4.6	13	28.9	10	22.2
	頭痛	8	12.9	5	7.7	8	17.8	6	13.3
	感覚減退	11	17.7	2	3.1	0	0.0	0	0.0
	眼振	1	1.6	0	0.0	6	13.3	6	13.3
	錯感覚	0	0.0	0	0.0	7	15.6	1	2.2
	会話障害	5	8.1	1	1.5	9	20.0	1	2.2
	振戦	2	3.2	2	3.1	5	11.1	5	11.1
	無食欲および大食症候群	9	14.5	1	1.5	1	2.2	1	2.2
	易刺激性	7	11.3	1	1.5	0	0.0	0	0.0
精神障害	神経過敏	0	0.0	0	0.0	6	13.3	2	4.4
	精神運動制止遅滞	0	0.0	0	0.0	8	17.8	1	2.2
	傾眠	19	30.6	10	15.4	12	26.7	4	8.9

a) 9809 試験、YD 試験の TPM 群で発現率が 10%以上であったもの

(3) 重篤な有害事象

重篤な有害事象について、表 2.7.3.3.2.1-19 に示した。

死亡は、第Ⅲ相比較試験での PL 群の 1 例（「肺の悪性新生物（26-1）」にて中止後死亡）に認められた。

死亡以外の重篤な有害事象は、第Ⅲ相比較試験では、TPM400mg/日群での 3 例（胸痛・振戦 1 例、無力症 1 例、ジストニー・筋緊張亢進・筋力低下 1 例）、PL 群での 2 例（てんかん 1 例、肺の悪性新生物 1 例）の計 5 例に認められ、いずれの事象も治験薬との因果関係

が否定されなかった。これらの事象は、海外においても報告されており、日本において特異的に発現したものではなかった。

一方、YD 試験では、TPM400mg/日群での 2 例（脳血管障害 1 例、人格障害 1 例）に重篤な有害事象が認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係が否定された。

表 2.7.3.3.2.1-19 重篤な有害事象一覧

試験 No.	識別 No.	投与群	年齢	性別	有害事象名 (基本語)	発現日	発現時用量	持続期間 ^{a)}	因果関係
9809	3-4	PL 群	46 歳	男性	てんかん	80 日	0mg/日	8 日	おそらく関連あり
	26-1	PL 群	39 歳	女性	肺の悪性新生物	63 日	0mg/日	1 日	関連ほとんどなし
	32-2	TPM 群	21 歳	女性	胸痛 振戦	22 日 23 日	300mg/日	5 日 4 日	おそらく関連あり
	38-3	TPM 群	20 歳	男性	無力症	31 日	400mg/日	13 日	おそらく関連あり
	48-2	TPM 群	33 歳	男性	ジストニー 筋緊張亢進 筋力低下	15 日 14 日 15 日	100mg/日	99 日 100 日 99 日	関連の可能性あり
YD	024002	TPM 群	59 歳	男性	脳血管障害	53 日	400mg/日	82 日	関連なし
	024003	TPM 群	45 歳	男性	人格障害	33 日	400mg/日	1 日	関連なし

a) 比較試験の中止あるいは終了時点での持続期間を示した

(4) 中止に至った有害事象

有害事象の発現のため中止に至った症例の内訳を表 2.7.3.3.2.1-20 に示した。

有害事象による中止例は、第Ⅲ相比較試験では、TPM400mg/日群で 4 例（胸痛・振戦 1 例、呼吸困難・倦怠感 1 例、うつ病 1 例、抑うつ気分・浮動性めまい 1 例）、PL 群で 1 例（肺の悪性新生物）の計 5 例に認められ、いずれも因果関係は否定されなかった。

一方、YD 試験では、TPM400mg/日群で 4 例（頭痛・傾眠・浮動性めまい・失調 1 例、精神運動制止遅滞 1 例、人格障害 1 例、悪心・嘔吐・浮動性めまい 1 例）、PL 群で 3 例（発疹 1 例、傾眠 1 例、蕁麻疹 1 例）の計 7 例に認められ、「人格障害」を除き因果関係は否定されなかった。

表 2.7.3.3.2.1-20 有害事象による中止症例一覧

試験 NO.	識別 No.	投与群	年齢	性別	有害事象名 (基本語)	発現日	発現時用量	持続期間 ^{a)}	因果関係
9809	26-1	PL 群	39 歳	女性	肺の悪性新生物	63 日	0mg/日	1 日	関連ほとんどなし
	32-2	TPM 群	21 歳	女性	胸痛 振戦	22 日 23 日	300mg/日	5 日 4 日	おそらく関連あり
	39-1	TPM 群	48 歳	女性	呼吸困難 倦怠感	4 日 9 日	100mg/日 200mg/日	12 日 7 日	関連の可能性あり
	39-3	TPM 群	28 歳	女性	うつ病	12 日	100mg/日	4 日	関連の可能性あり
	49-3	TPM 群	39 歳	男性	抑うつ気分 浮動性めまい	22 日 8 日	400mg/日 100mg/日	7 日 21 日	関連の可能性あり
YD	037006	PL 群	28 歳	男性	発疹	24 日	0mg/日	1 日	関連の可能性あり
	118002	PL 群	29 歳	男性	傾眠	77 日	0mg/日	1 日	関連の可能性あり
	119003	PL 群	32 歳	男性	蕁麻疹	30 日	0mg/日	17 日	関連の可能性あり
	014005	TPM 群	54 歳	男性	頭痛 傾眠 浮動性めまい 失調	11 日 2 日 2 日 2 日	100mg/日	4 日 13 日 13 日 13 日	関連の可能性あり
	017013	TPM 群	28 歳	男性	精神運動制止遅滞	16 日	400mg/日	14 日	おそらく関連あり
	024003	TPM 群	45 歳	男性	人格障害	33 日	400mg/日	1 日	関連なし
	024006	TPM 群	35 歳	男性	悪心・嘔吐・浮動性めまい	1 日	100mg/日	6 日	おそらく関連あり

a) 比較試験の中止あるいは終了時点での持続期間を示した

(5) 臨床検査、バイタルサイン、体重、心電図検査

YD 試験では、臨床検査値の異常変動は、臨床上問題となる臨床検査値のみを有害事象とした。そのため、第Ⅲ相比較試験で行われた臨床検査値の異常変動の判定を YD 試験と比較することは不適當であると考えた。従って、臨床検査の結果は測定された臨床検査値の投与前後により比較した。

投与前後の臨床検査値の推移図では、両試験において臨床上問題となる変化は認められなかった。

バイタルサイン、心電図検査においても、臨床上問題となる変化は認められなかった。なお、両試験で顕著な差を示した項目として、臨床検査値での血清電解質のクロール (Cl) および体重が挙げられる。血清電解質の Cl は投与前後の差でみると、第Ⅲ相比較試験では 4.7 mEq/L、YD 試験では 3.6 mEq/L の増加を示していた。体重は、第Ⅲ相比較試験では 1.95 kg、YD 試験では 2.46 kg の減少を示していた (2.7.4.3 臨床検査の評価、2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連するその他の観察項目 参照)。

(6) 第Ⅲ相比較試験と YD 試験での安全性の結論

有害事象は、両試験で発現頻度、種類、程度に明らかな差は認められなかった。また、重篤な有害事象あるいは中止に至った有害事象においても、両試験で特有なものは認められなかった。臨床検査値、バイタルサイン他で本剤の特徴的な変化を示す項目 (血清電解質 Cl、体重) は、両試験で一致していた。従って、安全性の成績は両試験で明らかな違いはないと判断した。

4. 第Ⅲ相比較試験と YD 試験の類似性および外挿の結論

本剤 400 mg/日での有効性は、主要評価項目で PL 群に対し有意に優っており、副次評価項目もそれを支持する結果であったが、PL 群との相対比較において第Ⅲ相比較試験は YD 試験に匹敵する有効性は得られなかった。また、背景因子であるてんかん重症度関連項目において、有効性への影響が示唆されたため、副次評価項目であるレスポonder率を用いて背景因子による調整を試みた結果、TPM400mg/日群と PL 群の差における両試験間の差が -9.9%から-5.3%まで縮小することが判ったが、1 用量での比較では類似性の判断は困難との申請前相談での助言を踏まえ、海外の用量設定試験の有効性データを用いて本邦での有効性の補完データとして外挿することには問題が残ると考えられた。

一方、本剤 400 mg/日での安全性は、有害事象の主な発現頻度、種類、および重篤・中止に至った有害事象において、第Ⅲ相比較試験と YD 試験で明らかな違いが認められなかったことから、有効性で影響が認められた患者背景における両試験の差は安全性データの結果に明らかな影響を及ぼした因子ではないと考えられ、国内の安全性データを補完する目的で海外の臨床試験での安全性データを利用することは可能であると考えられた。

長期投与試験のガイドライン「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について (平成 7 年 5 月 24 日薬審第 592 号)」では、その安全性の評価のため、治験薬投与 6 ヶ月以上で

300 例および 1 年以上で 100 例が必要であるとされているが、国内臨床試験では、第Ⅱ相長期投与試験（データカットオフ日：20■年■月■日）および第Ⅲ相比較試験延長投与（データカットオフ日：20■年■月■日）の各データカットオフ時点において、本剤投与開始 6 ヶ月目を超過した症例は 168 例、1 年目を超過した症例は 128 例であり、ガイドラインの要求している症例数を満たすに至っていない。また、米国ピボタル試験（YD、YE 試験）から移行した延長投与試験の YKT 試験（224 例）および YKP 試験（70 例）があり、国内の長期安全性データに補完することができれば、ガイドラインが要求する症例数を十分満たすものであった。

本邦で実施した第Ⅰ相の単回投与試験と海外で実施された相対 BA 試験である単回投与試験（試験 No. MS-210）の比較の結果、日本人と外国人の薬物動態に明らかな差が認められなかった（2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 参照）。

したがって、単回投与試験の比較検討によって、薬物動態で日本人と外国人で明らかな差は認められず、また第Ⅲ相比較試験と YD 試験での安全性の成績で明らかな差が認められなかったことから、米国でのピボタルである用量設定試験（YD、YE 試験）から移行した延長投与試験（YKT、YKP 試験）における安全性データを利用し、国内で不足している長期投与時の安全性データを補完した。また、本邦の臨床薬理試験に加え、海外で実施された第Ⅰ相試験、薬物間相互作用試験、特殊集団（高齢者、腎・肝機能障害）を外挿し、国内で不足している臨床薬理試験を補完することとした。

2.7.3.3.2.2 全有効性試験の成績の比較

本剤の有効性評価は、表 2.7.3.3.2.2-1 に示したとおり、比較試験である第Ⅲ相比較試験（試験 No. 9809）、および非盲検試験である第Ⅱ相の 3 試験の成績により行った。さらに、有効性評価を行った試験での統合解析の結果についても示した。

参考として、米国のピボタルである用量設定試験の YD、YE 試験の成績も示した。

有効性の主要評価は、第Ⅱ相の 3 試験では最終全般改善度、第Ⅲ相比較試験では米国の用量設定試験と同様にてんかん発作発現頻度減少率と各試験で異なるものを採用した。全有効性の成績の比較においては、抗てんかん薬による治療の目的は発作の軽減であることから、発作頻度を直接的な指標としたてんかん発作減少率により本剤の有効性を評価することとした。さらに、副次評価項目の発作頻度改善度の「中等度改善」以上の改善率とレスポonder率は、発作発現頻度が観察期に比べ 50%以上減少した症例の割合を示しており、全試験共通の評価項目として有効性評価に用いた。第Ⅱ相の 3 試験で主要評価項目として採用した最終全般改善度についても示した。

なお、第Ⅱ相試験の 3 試験では、治験薬投与期間を通じた発作発現頻度減少率およびレスポonder率が算出されていなかったため、臨床経過判定の発作発現頻度改善度の判定に際し収集された発作回数に基づき、基準期（観察期）および治験薬投与期（開始から中止あるいは終了までの期間）の発作頻度を特定し、発作発現頻度減少率およびレスポonder率を算出して統合集計を行い、全有効性試験の成績の比較に供した。

表 2.7.3.3.2.2-1 各試験での有効性評価項目

項目	国 内				海 外 (参考)	
	第Ⅱ相			第Ⅲ相	第Ⅱ/Ⅲ相	
	前期第Ⅱ相その1	前期第Ⅱ相その2	後期第Ⅱ相用量増強試験	第Ⅲ相比較試験	米国用量設定試験	
	9204	9305	9406	9809	YD	YE
主要評価項目	最終全般改善度			てんかん発作発現頻度減少率		
副次評価項目	発作発現頻度改善度、他			レスポンド率、他		

1. てんかん発作発現頻度減少率^[5.3.5.1-1~3]

比較試験における治験薬投与開始から終了あるいは中止までの治験薬投与期間（以下、有効性評価期）でのてんかん発作発現頻度減少率を表 2.7.3.3.2.2-2A に、その箱ひげ図を図 2.7.3.3.2.2-1A に示した。

てんかん発作発現頻度減少率（中央値）は、TPM400mg/日群の 33.4%に対し PL 群で 13.7%であり、TPM400mg/日群が PL 群に比べ有意な減少を示した（ $p=0.006$ ）。

海外臨床試験の YD 試験では PL 群の 13.1%に対し TPM200mg/日群で 29.6%、400mg/日群で 47.8%、600mg/日群で 44.7%であり、TPM400、600mg/日群が PL 群に比べ有意な減少を示した（ $p\leq 0.007$ ）。また、YE 試験では PL 群の 1.2%に対し TPM600mg/日群で 40.7%、800mg/日群で 41.0%、1000mg/日群で 37.5%であり、各投与群で PL 群に比べ有意な減少を示した（ $p<0.001$ ）。しかしながら、YD 試験の TPM200mg/日群では PL 群に比べ有意な減少が示されなかった（ $p=0.051$ ）。

なお参考として、海外 YD および YE 試験の Response Ratio[※]の基本統計量を表 2.7.3.3.2.2-2B に、その箱ひげ図を図 2.7.3.3.2.2-1B に示した。

表 2.7.3.3.2.2-2A 有効性評価期でのてんかん発作発現頻度減少率（比較試験）

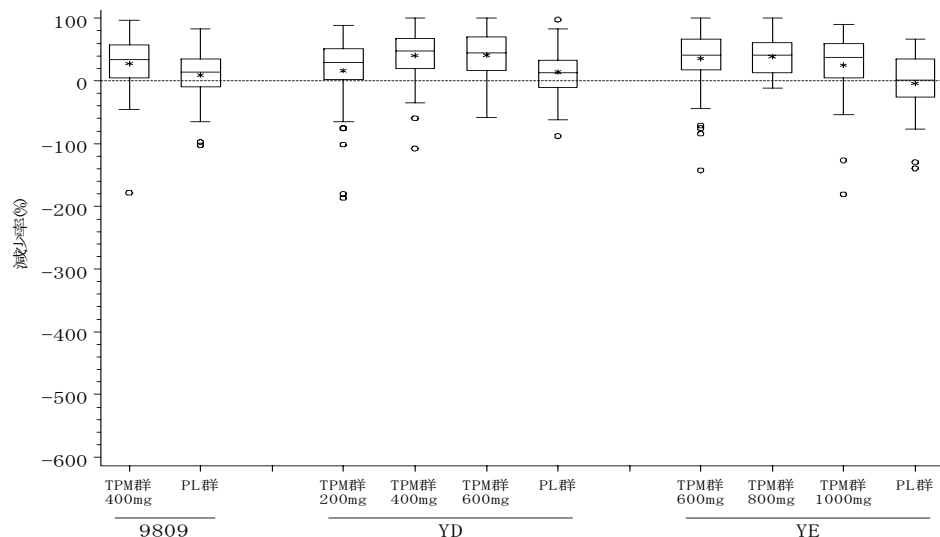
項目	国 内		海 外 (参考)								
	第Ⅲ相		第Ⅱ/Ⅲ相								
試験 No.	9809		YD					YE			
投与群 (mg/日)	PL 群	TPM 群	PL 群	TPM 群			PL 群	TPM 群			
		400		200	400	600		600	800	1000	
対象例数	65	61	45	45	45	46	47	48	48	47	
て現 ん頻 か度 ん減 発少 作率 発 (%)	中央値	13.7	33.4	13.1	29.6	47.8	44.7	1.2	40.7	41.0	37.5
	最小値	-102.2	-178.3	-87.7	-186.5	-107.5	-58.7	-139.1	-142.4	-11.2	-180.8
	最大値	82.3	96.6	97.9	88.7	100.0	100.0	66.7	100.0	100.0	89.3
	P 値 ^{a)}		0.006		0.051	0.007	<0.001		<0.001	<0.001	<0.001

a) 第Ⅲ相比較試験では Wilcoxon の 2 標本検定、YD・YE 試験では二元配置分散分析

※Response Ratio は以下の式で算出した。

観察期発作発現頻度 (A) : (観察期内の発作回数/観察期の観察日数) × 28
 評価期間発作発現頻度 (B) : (評価期間内の発作回数/評価期間の観察日数) × 28
 評価期間 Response Ratio : $[(A)-(B)]/[{(A)+(B)}] \times 100$ (%)

2.7.3 臨床的有効性の概要

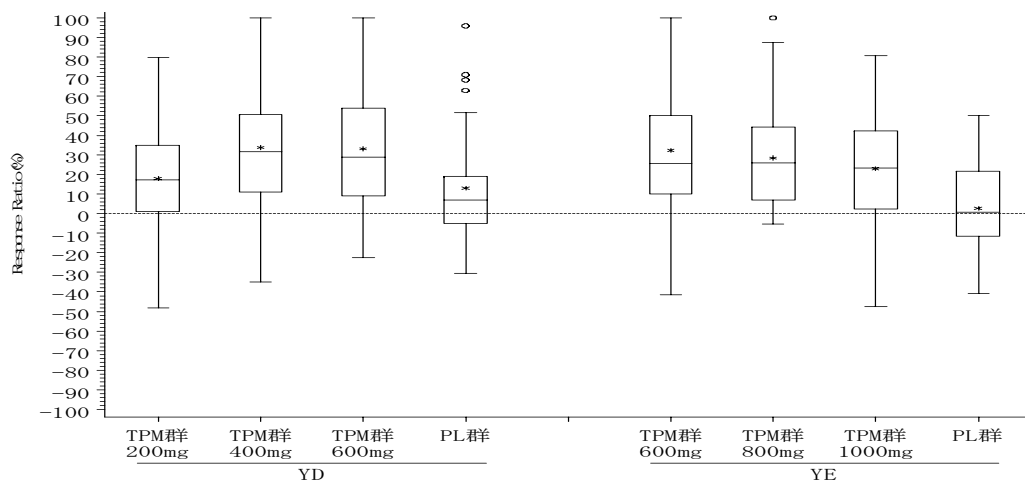


下部ヒンジは 25%点、上部ヒンジは 75%点、箱中の線は中央値、*印は平均値

図 2.7.3.3.2.2-1A てんかん発作発現頻度減少率箱ひげ図（9809 試験、YD 試験、YE 試験）

表 2.7.3.3.2.2-2B Response Ratio (海外)

試験No.	第Ⅱ/Ⅲ相							
	YD				YE			
投与群 (mg/日)	PL群	TPM群 200	TPM群 400	TPM群 600	PL群	TPM群 600	TPM群 800	TPM群 1000
対象例数	45	45	45	46	47	48	48	47
Response Ratio (%)								
最小値	-30.5	-48.2	-35.0	-22.7	-41.0	-41.6	-5.3	-47.5
25%点	-4.90	1.00	11.00	8.90	-11.50	9.85	7.10	2.30
中央値	7.00	17.40	31.40	28.75	0.60	25.55	25.75	23.10
75%点	19.10	34.90	50.60	53.80	21.50	50.15	44.05	42.10
最大値	95.9	79.7	100.0	100.0	50.0	100.0	100.0	80.7
平均値	13.01	18.00	33.86	33.15	2.83	32.25	28.55	22.96
標準偏差	26.59	30.26	33.22	31.44	21.43	36.92	24.75	30.34



下部ヒンジは 25%点、上部ヒンジは 75%点、箱中の線は中央値、*印は平均値

図 2.7.3.3.2.2-1B Response Ratio 箱ひげ図（海外）

2. レスポンダー率^[5.3.5.1-1~3, 5.3.5.2-1~3]

比較試験における有効性評価期でのレスポンダー率を表 2.7.3.3.2.2-3 に示した。

レスポンダー率は、第Ⅲ相比較試験では TPM400mg/日群の 32.8% (61 例中 20 例) に対し PL 群では 13.8% (65 例中 9 例) であり、TPM400mg/日群で PL 群に比べ発作を改善した症例の割合が有意に高かった ($p=0.019$)。

海外臨床試験の YD 試験では PL 群の 17.8% (45 例中 8 例) に対し、TPM200mg/日群で 26.7% (45 例中 12 例)、400mg/日群で 46.7% (45 例中 21 例)、600mg/日群で 45.7% (46 例中 21 例) であった。TPM400、600mg/日群では、PL 群に比べ有意に発作を改善した症例の割合が高かった ($p \leq 0.027$)。また、YE 試験では、PL 群の 8.5% (47 例中 4 例) に対し、TPM600mg/日群で 43.8% (48 例中 21 例)、800mg/日群で 39.6% (48 例中 19 例)、1000mg/日群で 38.3% (47 例中 18 例) であり、各投与群で PL 群に比べ有意に発作を改善した症例の割合が高かった ($p \leq 0.001$)。しかしながら、YD 試験の TPM200mg/日群では有意差が示されなかった ($p=0.620$)。

表 2.7.3.3.2.2-3 有効性評価期でのレスポンダー率 (比較試験)

項目	国 内		海 外 (参考)								
	第Ⅲ相		第Ⅱ/Ⅲ相								
	9809		YD					YE			
投与群 (mg/日)	PL 群	TPM 群	PL 群	TPM 群			PL 群	TPM 群			
		400		200	400	600		600	800	1000	
対象例数	65	61	45	45	45	46	47	48	48	47	
レスポ ン ダ	例数	9	20	8	12	21	21	4	21	19	18
	(%)	(13.8)	(32.8)	(17.8)	(26.7)	(46.7)	(45.7)	(8.5)	(43.8)	(39.6)	(38.3)
	p 値 ^{a)}		0.019		0.620	0.013	0.027		<0.001	0.001	0.001

a) 第Ⅲ相比較試験では Fisher の直接確率法、YD・YE 試験では Cochran-Mantel-Haenszel 検定

非盲検法で行われた第Ⅱ相の 3 試験における固定期用量期間における発作頻度改善度を表 2.7.3.3.2.2-4 に示した。

部分てんかん患者におけるレスポンダー率と同様の発作頻度改善度の改善率 (中等度改善以上) は、前期第Ⅱ相試験その 1 の任意漸増法による上限用量 400 mg/日では 47.1% (34 例中 16 例)、その 2 の任意漸増法による上限用量 600 mg/日では 58.3% (12 例中 7 例) であった。また、後期第Ⅱ相用量検討試験の任意漸増法による上限 600 mg/日では 37.9% (95 例中 36 例) であった。前期第Ⅱ相では、本剤の改善率は、上限を 400 mg/日としたその 1 より 600 mg/日としたその 2 の方が高かった。しかしながら、その 2 と同様の上限 600 mg/日までの用量を検討する後期第Ⅱ相用量検討試験の成績では、改善率が上限 400 mg/日としたその 1 の成績を上回るものではなかった。

表 2.7.3.3.2-4 てんかん発作頻度改善度（非盲検試験）

項目	第Ⅱ相					
	9204		9305		9406	
	部分てんかん 例数 (%)	全般てんかん 例数 (%)	部分てんかん 例数 (%)	全般てんかん 例数 (%)	部分てんかん 例数 (%)	全般てんかん 例数 (%)
投与量(上限)	400mg/日		600mg/日		600mg/日	
対象例数	34	0	12	3	95	7
改善度						
完全消失	3 (8.8%)	－	2 (16.7%)	0 (0%)	11 (11.6%)	0 (0%)
著明改善	4 (11.8%)	－	1 (8.3%)	0 (0%)	3 (3.2%)	2 (28.6%)
中等度改善	9 (26.5%)	－	4 (33.3%)	0 (0%)	22 (23.2%)	0 (0%)
不変	10 (29.4%)	－	5 (41.7%)	1 (33.3%)	40 (42.1%)	3 (42.9%)
悪化	8 (23.5%)	－	0 (0%)	2 (66.7%)	17 (17.9%)	1 (14.3%)
判定不能	0 (0%)	－	0 (0%)	0 (0%)	2 (2.1%)	1 (14.3%)
改善率 ^{a)}	16 (47.1%)	－	7 (58.3%)	0 (0%)	36 (37.9%)	2 (28.6%)

a) 発作頻度改善度が中等度改善以上であった症例の割合

3. 国内臨床試験における有効性の統合結果

国内臨床試験における全投与期間を対象としたてんかん発作発現頻度減少率およびレスポンス率を表 2.7.3.3.2-5A に、その箱ひげ図を図 2.7.3.3.2-2A に示した。

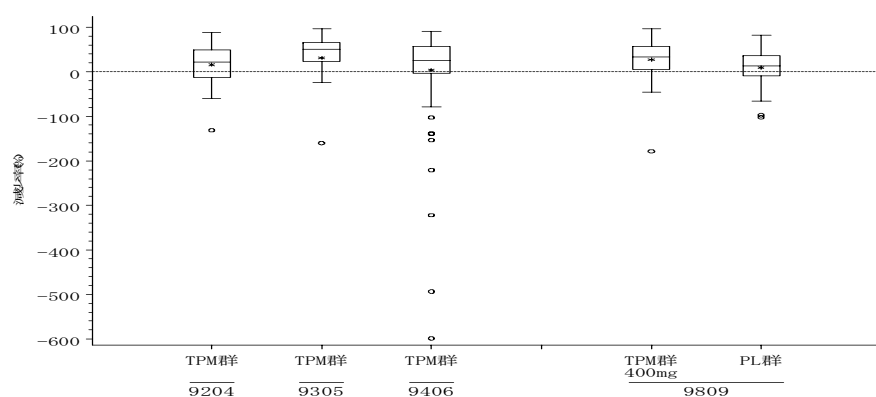
国内臨床試験を統合した結果、てんかん発作発現頻度減少率（中央値）は 31.1%、レスポンス率は 31.9%（210 例中 67 例）であった。これら統合の結果は、第Ⅲ相比較試験で得られたてんかん発作発現頻度減少率（中央値）の 33.4%、レスポンス率の 32.8%と同様の有効性を示しており、本剤によって期待される有効性は、目標用量を 400 mg/日とした漸増法によりほぼ達成できることが類推されるものであった。

なお参考として Response Ratio の基本統計量を表 2.7.3.3.2-5B、箱ひげ図を図 2.7.3.3.2-2B に示した。

表 2.7.3.3.2-5A てんかん発作発現頻度減少率とレスポンス率（国内統合）

項目	第Ⅱ相			第Ⅲ相	国内 全体
試験 No.	9204	9305	9406	9809	
対象例数	34	15	100 ^{a)}	61	210
発作発現頻度減少率					
最小値	-131.3	-160.0	-598.7	-178.3	-598.7
25%点	-12.50	22.70	-3.45	5.00	-1.60
中央値	21.45	50.00	25.70	33.40	31.10
75%点	49.40	65.40	57.75	56.90	57.10
最大値	87.5	96.3	90.7	96.6	96.6
平均値	16.02	31.30	4.04	27.47	14.73
標準偏差	46.46	62.45	101.87	43.96	78.70
レスポンス (率：%)	8/34 (23.5)	8/15 (53.3)	31/100 (31.0)	20/61 (32.8)	67/210 (31.9)

a) 有効性解析対象例 102 例の内、2 例は発作頻度が不明な時期があるため集計から除外した



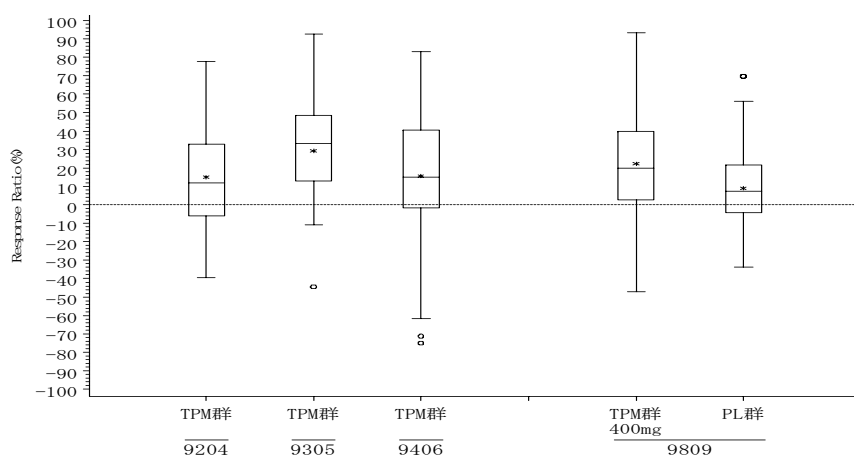
下部ヒンジは 25%点、上部ヒンジは 75%点、箱中の線は中央値、*印は平均値

図 2.7.3.3.2.2-2A てんかん発作発現頻度減少率箱ひげ図（国内）

表 2.7.3.3.2.2-5B Response Ratio（国内統合）

試験No.	第Ⅱ相			第Ⅲ相		国内全体 TPM群
	9204	9305	9406	9809		
投与群 (mg/日)	TPM群	TPM群	TPM群	TPM群 400	PL群	
対象例数	34	15	100 ^{a)}	61	65	210
Response Ratio (%)						
最小値	-39.6	-44.4	-75.0	-47.1	-33.8	-75.0
25%点	-5.90	12.80	-1.65	2.60	-4.20	-0.80
中央値	12.00	33.30	14.80	20.10	7.30	18.40
75%点	32.80	48.60	40.60	39.80	21.50	40.00
最大値	77.8	92.8	82.9	93.3	69.9	93.3
平均値	14.99	29.38	15.76	22.39	9.00	18.53
標準偏差	26.88	34.09	32.20	27.81	21.76	30.39

a) 有効性解析対象例 102 例の内、2 例は発作頻度が不明な時期があるため集計から除外した。



下部ヒンジは 25%点、上部ヒンジは 75%点、箱中の線は中央値、*印は平均値

図 2.7.3.3.2.2-2B Response Ratio 箱ひげ図（国内）

4. 発作型別の有効性^[5.3.5.1-1~3]

部分発作は、SPS、CPS、および SGTC に分類されるが、発現する発作症状は脳内の発作発射の広がりや速さにより表出する一連の発作型である。そのうち最も重度であるのは最終

型である SGTC であるが、比較試験においては、最も重度な SGTC に着目し、その発作発現頻度減少率により有効性を検討した。

観察期あるいは有効性評価期に SGTC が発現した症例を対象とした、第Ⅲ相比較試験における有効性評価期の SGTC 発現頻度減少率を表 2.7.3.3.2.2-6 に示した。SGTC 発現頻度減少率（中央値）は、PL 群の 0.00% に対し TPM400mg/日群では 73.30% であり、TPM400mg/日群が PL 群に比べ有意な減少を示した（ $p=0.032$ ）。

表 2.7.3.3.2.2-6 有効性評価期の SGTC 発現頻度減少率（第Ⅲ相比較試験）

投与群	対象 例数 ^{a)}	SGTC 発現頻度減少率 (%)							Wilcoxon の 2 標本検定
		最小値 ^{b)}	25% 点	中央値	75% 点	最大値	平均値 ^{b)}	標準偏差 ^{b)}	
TPM400mg/日群	14 (0)	-14.3	25.00	73.30	100.00	100.0	61.54	40.95	Z=2.150
PL 群	17 (3)	-66.7	-29.60	0.00	69.80	100.0	28.82	56.53	p=0.032

a) () 内は対象例のうち観察期の SGTC に対する処理（発作回数 0 の場合、仮の値 0.001 回/4 週とする）を行った例数

b) 観察期の SGTC に対する処理を行った症例は除いた算出値

観察期に SGTC が発現した症例を対象とした、海外臨床試験での有効性評価期の SGTC 発現頻度減少率を表 2.7.3.3.2.2-7 に示した。

海外臨床試験の YD 試験では SGTC 発現頻度減少率（中央値）は、PL 群の 1.3% に対し、TPM200mg/日群で 61.7%、400mg/日群で 100.0%、600mg/日群で 88.8% であり、TPM 群全体では 79.2% であった。TPM 群全体では、PL 群に比べ有意な減少が示された（ $p=0.003$ ）。また、YE 試験では PL 群の 40.3% に対し、TPM600mg/日群で 65.5%、800mg/日群で 44.4%、1000mg/日群で 78.0% であり、TPM 群全体では 55.3% であったが、PL 群に比べ有意な減少は示されなかった（ $p=0.165$ ）。

表 2.7.3.3.2.2-7 有効性評価期における SGTC 発現頻度減少率（海外参考）

項目		海 外 (参考)									
		第Ⅱ/Ⅲ相									
試験 No.		YD					YE				
投与群 (mg/日)		PL 群	TPM 群				PL 群	TPM 群			
			200	400	600	合計		600	800	1000	合計
対象例数 ^{a)}		14	14	15	13	42	17	12	17	11	40
S 発 G 現 T 頻 C 度 発 減 作 少 率	中央値 (%)	1. 3	61. 7	100. 0	88. 8	79. 2	40. 3	65. 5	44. 4	78. 0	55. 3
	レスポ ^ン タ ^ー	3 (21%)	10 (71%)	13 (87%)	10 (77%)	33 (79%)	6 (35%)	8 (67%)	8 (47%)	6 (55%)	22 (55%)
	消失	0 (0%)	3 (21%)	8 (53%)	4 (31%)	15 (36%)	4 (24%)	1 (8%)	4 (24%)	5 (45%)	10 (25%)

a) 観察期中に SGTC を発現しなかった症例は除外した

観察期に発現した発作型別のレスポonder率について、国内臨床試験を統合した結果を表 2.7.3.3.2.2-8 に示した。

発作型別のレスポonder率は、SPS では 33.8%、CPS では 32.0%、SGTC では 27.8% であり、観察期に単独あるいは複合した部分発作を有するてんかん患者においても、本剤が有効であることが示唆された。

表 2.7.3.3.2-8 発作型別レスポンド率（国内全体）

項目	第Ⅱ相			第Ⅲ相	国内 全体
試験No.	9204	9305	9406	9809	
観察期発作型 ^{a)}	レスポンド-/対象例数(レスポンド率[%])				
SPS	2/9 (22.2%)	3/3 (100%)	10/28 (35.7%)	12/40 (30.0%)	27/80 (33.8%)
CPS	7/30 (23.3%)	8/12 (66.7%)	24/83 (28.9%)	19/56 (33.9%)	58/181 (32.0%)
SGTC	0/3 (0.0%)	1/0	5/19 (26.3%)	5/14 (35.7%)	10/36 (27.8%)

a) 観察期発作型別は重複した症例数で示した

5. 最終全般改善度^[5.3.5.1-2.3, 5.3.5.2-1~3]

最終全般改善度評価は、海外の用量設定試験においても、副次評価項目として YD、YE 試験では採用された。しかしながら、第Ⅲ相比較試験では、てんかんの薬物治療による最大の目的が発作を軽減あるいは消失することであることから、客観的かつ定量的な有効性の評価指標となる発作頻度に関連する項目のみとし、最終全般改善度を採用しなかった。なお、後期第Ⅱ相用量検討試験では、最終全般改善度評価と発作頻度改善度評価（レスポンド率）とは相関性があり、発作頻度を重要な指標として判定されていることが示唆されている。

海外臨床試験における最終全般改善度評価を表 2.7.3.3.2-9 に示した。

最終全般改善度の改善率（中等度改善以上）は、YD 試験では PL 群の 24%（45 例中 11 例）に対し、TPM200mg/日群で 44%（45 例中 20 例）、400mg/日群で 70%（44 例中 31 例）、600mg/日群で 61%（46 例中 28 例）であった。各投与群で PL 群に比べ有意な改善が示された（ $p \leq 0.004$ ）。また、YE 試験では PL 群の 11%（47 例中 5 例）に対し、TPM600mg/日群が 55%（47 例中 26 例）、TPM800mg/日群が 54%（48 例中 26 例）、TPM1000mg/日群が 53%（47 例中 25 例）であった。各投与群で PL 群に比べ有意な改善が示された（ $p < 0.001$ ）。

表 2.7.3.3.2-9 最終全般改善度評価（海外参考）

項目	海外（参考）							
	第Ⅱ/Ⅲ相							
	YD 試験（参考）				YE 試験（参考）			
試験 No.								
投与群（mg/日）	PL 群 (N=45)	TPM(mg/日)			PL 群 (N=47)	TPM 群(mg/日)		
	例数 (%)	200 群 (N=45)	400 群 (N=44) ^{c)}	600 群 (N=46)	例数 (%)	600 群 (N=47) ^{c)}	800 群 (N=48)	1000 群 (N=47)
		例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)		例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
最終全般改善度								
著明改善(5)	1(2)	5(11)	12(27)	7(15)	1(2)	9(19)	7(15)	13(28)
中等度改善(4)	10(22)	15(33)	19(43)	21(46)	4(9)	17(36)	19(40)	12(26)
軽度改善(3)	8(18)	16(36)	4(9)	10(22)	8(17)	8(17)	15(31)	9(19)
不変(2)	26(58)	8(18)	8(18)	7(15)	32(68)	13(28)	6(13)	9(19)
悪化(1)	0(0)	1(2)	1(2)	1(2)	2(4)	0(0)	1(2)	4(9)
平均 ^{a)}	2.7	3.3	3.8	3.6	2.4	3.5	3.5	3.5
P 値 ^{b)}		0.004	<0.001	<0.001		<0.001	<0.001	<0.001

a) 最終全般改善度を各カテゴリーの () 内で示した点数を用いて数値化し、その平均値を算出した

b) 施設で層別した Wilcoxon の順位検定

c) TPM400mg/日群および TPM600mg/日群の各 1 例は最終来院時点での全般改善度評価がなされなかったため除外した

非盲検試験における国内臨床試験の最終全般改善度評価を表 2.7.3.3.2.2-10 に示した。最終全般改善度の改善率（中等度改善以上）は、部分てんかんにおいて、後期第Ⅱ相用量検討試験では 41.1%（95 例中 39 例）であった。また、前期第Ⅱ相試験その 1 では 41.2%（34 例中 14 例）、その 2 では 50.0%（12 例中 6 例）であった。これらの成績は、先に示した発作頻度改善度評価の結果とほぼ同様であった。

表 2.7.3.3.2.2-10 最終全般改善度評価（非盲検試験）

項目	第Ⅱ相					
	9204		9305		9406	
	部分てんかん 例数 (%)	全般てんかん 例数 (%)	部分てんかん 例数 (%)	全般てんかん 例数 (%)	部分てんかん 例数 (%)	全般てんかん 例数 (%)
投与量(上限)	400mg/日		600mg/日		600mg/日	
評価例数	34	0	12	3	95	7
最終全般改善度						
著明改善	7 (20.6%)	－	3 (25.0%)	0 (0%)	14 (14.7%)	2 (28.6%)
中等度改善	7 (20.6%)	－	3 (25.0%)	0 (0%)	25 (26.3%)	0 (0%)
軽度改善度	6 (17.6%)	－	2 (16.7%)	0 (0%)	10 (10.5%)	1 (14.3%)
不変	10 (29.4%)	－	4 (33.3%)	1 (33.3%)	30 (31.6%)	3 (42.9%)
悪化	4 (11.8%)	－	0 (0%)	2 (66.7%)	16 (16.8%)	1 (14.3%)
判定不能	0 (0%)	－	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
改善率	14 (41.2%)	－	6 (50.0%)	0 (0%)	39 (41.1%)	2 (28.6%)
95%信頼区間	－	－	－	－	31.1-51.6%	3.7-71.0%

6. 患者の印象評価（参考） [5.3.5.1-2, 3]

海外臨床試験における患者の印象評価を表 2.7.3.3.2.2-11 に示した。

患者の印象評価での良好率（良い以上）は、YD 試験では PL 群の 38%（45 例中 17 例）に対し、TPM200mg/日群で 64%（44 例中 28 例）、400mg/日群で 65%（43 例中 28 例）、600mg/日群で 56%（45 例中 25 例）であった。TPM200、400mg/日群は PL 群に比べ患者の印象評価が良い結果であった（ $p \leq 0.030$ ）。また、YE 試験では PL 群の 26%（47 例中 12 例）に対し、TPM600mg/日群が 62%（47 例中 29 例）、800mg/日群が 57%（47 例中 27 例）、1000mg/日群が 47%（47 例中 22 例）であり、各投与群で PL 群と比べ患者の印象評価が良い結果であった（ $p \leq 0.015$ ）。しかしながら、YD 試験での TPM600mg/日群では有意差が認められなかった（ $p=0.053$ ）。

表 2.7.3.3.2.2-11 患者の印象評価（海外参考）

項目	第Ⅱ/Ⅲ相							
	YD 試験（参考）				YE 試験（参考）			
	PL 群	TPM 群 (mg/日)			PL 群	TPM 群 (mg/日)		
	(N=45) 例数 (%)	200 群 (N=44) ^{c)} 例数 (%)	400 群 (N=43) ^{c)} 例数 (%)	600 群 (N=45) ^{c)} 例数 (%)	(n=47) 例数 (%)	600 群 (n=47) ^{c)} 例数 (%)	800 群 (n=47) ^{c)} 例数 (%)	1000 群 (n=47) 例数 (%)
印象評価								
非常に良い (4)	4 (9)	4 (9)	12 (28)	8 (18)	1 (2)	7 (15)	6 (13)	9 (19)
良い (3)	13 (29)	24 (55)	16 (37)	17 (38)	11 (23)	22 (47)	21 (45)	13 (28)
変わらない (2)	15 (33)	12 (27)	10 (23)	14 (31)	16 (34)	11 (23)	13 (28)	13 (28)
悪い (1)	13 (29)	4 (9)	5 (12)	6 (13)	19 (40)	7 (15)	7 (15)	12 (26)
平均 ^{a)}	2.2	2.6	2.8	2.6	1.9	2.6	2.6	2.4
P 値 ^{b)}		0.030	0.007	0.053		<0.001	<0.001	0.015

a) 患者の印象評価を各カテゴリーの () 内で示した点数を用いて数値化し、その平均値を算出した

b) 施設で層別した Wilcoxon の順位検定

c) YD 試験 (TPM200mg/日群 1 例、400mg/日群 2 例、600mg/日群 1 例)、YE 試験 (TPM600mg/日群 1 例、800mg/日群 1 例) は最終来院時に被験者による総合評価がなされていないため除外した。

7. 有効性評価の結論

第Ⅲ相比較試験では、主要評価項目のてんかん発作発現頻度減少率が PL 群より有意に優っており、また副次評価項目のレスポンス率、SGTC 発現頻度減少率でも同様の結果を示したことから、本剤 400 mg/日が十分に発作を抑制することが検証され、本邦での有効用量であることが確認された。

後期第Ⅱ相用量検討試験では、600 mg/日までの用量範囲で、発作頻度改善度の改善率（中等度改善以上）は 37.9%であった。また、国内臨床試験を統合した成績では、てんかん発作発現頻度減少率（中央値）は 31.10%、レスポンス率は 31.9%（210 例中 67 例）であった。

一方、第Ⅲ相比較試験で検証された本剤 400 mg/日の有効性は、てんかん発作発現頻度減少率で 33.40%、レスポンス率で 32.8%であり、600 mg/日までの用量での統合結果と同様の有効率を示していることから、本剤によって期待される有効性は、目標用量を 400 mg/日とした漸増法によりほぼ達成できることが類推されるものであった。

なお、海外臨床試験において、低用量～中用量の用量を検討した YD 試験では、400～600 mg/日の用量範囲で、部分発作への有効性が検証された。また、通常 of 最小有効用量は 200 mg/日である可能性が示唆され、かつ 400 mg/日以上 of 用量で用量依存的な効果の増強は認められなかった。中用量～高用量 of 用量を検討した YE 試験においても、トピラマート 600～1000 mg/日の用量範囲での有効性が検証されたが、検討用量範囲での用量依存的な効果の増強は認められなかった。これら海外における用量設定試験の結果から、米国での承認時の通常 of 推奨用量は 400 mg/日とされ、国内で得られた結果と同様であった。

2.7.3.3.2.3 用量反応性^[5.3.5.2-1]

先述のとおり、前期第Ⅱ相 of 2 試験 of 成績は、発作頻度改善度の改善率（中等度改善以上）で、最高用量 400 mg/日の前期第Ⅱ相試験その 1 で 47.1%、最高用量 600 mg/日のその 2 で 58.3%であり、本剤 600 mg/日まで有効用量であることが推察された。後期第Ⅱ相用量

検討試験では最高用量を 600 mg/日とした任意漸増法により様々な用量まで漸増した患者の用量固定期における有効性の確認に主眼を置いたため、第Ⅲ相比較試験の開始前の解析では、400 mg/日で固定期に入った症例の発作頻度改善度の改善率（中等度改善以上）57.9%に対し、600 mg/日で固定期に入った症例の改善率は31.1%と改善率が低くなる結果が示された。しかしながら、この結果は、本剤に反応しない症例ほど最高用量まで増量される任意漸増法の分析としては不十分な方法に基づいていたため、漸増期の有効性データを含めて用量反応性を検討する追加解析を行った。

後期第Ⅱ相用量検討試験で検討した用量反応性について、試験実施時の解析結果（1～3）および追加解析結果（4）を以下に示した。

1. てんかん発作発現頻度の推移

用量別のてんかん発作発現頻度の推移を表 2.7.3.3.2.3-1 に示した。

用量別のてんかん発作発現頻度（平均値±標準偏差）は、観察期の 14.1±27.3 回/4 週に対し、100 mg/日では 13.1±24.5 回/4 週、200 mg/日では 13.8±26.9 回/4 週、400 mg/日では 11.7±19.4 回/4 週、600 mg/日では 11.6±17.2 回/4 週と推移しており、本剤 400 mg/日および 600 mg/日で発作頻度に差は認められなかった。

表 2.7.3.3.2.3-1 各用量別の平均てんかん発作発現頻度

用量(mg/日)	測定回数	てんかん発作発現頻度（回/4 週）	
		平均	標準偏差
観察期	95	14.1	27.3
100	95	13.1	24.5
150	1	2.5	-
200	93	13.8	26.9
300	9	19.8	16.7
400	80	11.7	19.4
500	4	14.1	7.2
600	51	11.6	17.2

最終全般改善度採用例 102 例のうち部分てんかん 95 例について（重複あり）

服薬 75%未満の期間、投与量 0, 25, 50mg/日の期間、および同一用量連続投与が 11 日未満の期間は除く

2. 用量固定期の用量別てんかん発作頻度改善度の改善率

部分てんかんにおける用量固定期の用量別てんかん発作頻度改善度の改善率（中等度改善以上）を表 2.7.3.3.2.3-2 に示した。

用量固定期の用量別発作頻度改善度の改善率（中等度改善以上）は、100 mg/日では 66.7%（6 例中 4 例）、200 mg/日では 80.0%（10 例中 8 例）、300 mg/日では 25.0%（4 例中 1 例）、400 mg/日では 57.9%（19 例中 11 例）、600 mg/日では 31.1%（45 例中 14 例）であった。用量固定期を有する症例の半数以上で評価された最高用量 600 mg/日の改善率 31.1%は、400 mg/日での改善率 57.9%より低く、増量による効果の増強を示唆する結果は得られなかった。

**表 2.7.3.3.2.3-2 用量固定期の用量別
てんかん発作頻度改善度の改善率**

改善率	後期第Ⅱ相用量検討試験
	9406
	有効例数/評価例数(%)
評価例数	84
用量固定期用量	
100mg/日	4/6 (66.7%)
200mg/日	8/10 (80.0%)
300mg/日	1/4 (25.0%)
400mg/日	11/19 (57.9%)
600mg/日	14/45 (31.1%)
合計	38/84 (45.2%)

3. 終了時用量別の最終全般改善度

部分てんかん患者での終了時用量別の最終全般改善度を表 2.7.3.3.2.3-3 に示した。

終了時用量別の最終全般改善度の改善率(中等度改善以上)は、本剤 100 mg/日では 80.0% (5 例中 4 例)、200 mg/日では 66.7% (12 例中 8 例)、300 mg/日では 16.7% (6 例中 1 例)、400 mg/日では 41.7% (24 例中 10 例) および 600 mg/日では 31.9% (47 例中 15 例) であった。用量固定期の発作頻度改善度の改善率と同様に、最高用量 600 mg/日では増量による効果の増強を示唆する結果は得られなかった。

表 2.7.3.3.2.3-3 終了時用量別の最終全般改善度

用量 (mg/日)	中等度改善以上	用量別症例数	対用量別症例数比(%)
50	1	1	100.0
100	4	5	80.0
200	8	12	66.7
300	1	6	16.7
400	10	24	41.7
600	15	47	31.9
合計	39	95	41.1

4. 後期第Ⅱ相用量検討試験の追加解析

後期第Ⅱ相用量検討試験において、用量固定期における発作頻度改善度、終了時用量別の最終全般改善度、および各用量でのてんかん発作発現頻度の推移から、最高到達用量 600mg/日では 400 mg/日からの増量による効果の増強を示唆する結果は得られなかった。当時、海外での平行群間比較試験による用量反応性の結果からも、600 mg/日以上用量で効果の増強が認められないことが示され、米国での承認用量は 400 mg/日とされた。これらの状況を踏まえ、第Ⅲ相比較試験では中心推奨用量と推察された 400 mg/日での検証試験を実施した。

一般に、用量反応性の ICH E4 ガイドラインにも記載があるように、プロトコールに示された投与規則に従って、十分明確に定義された望ましい反応あるいは望ましくない反応の出現に至るまで投与量を漸増する任意漸増試験では、ほとんど反応しない症例におけるのみ最大用量まで漸増されるため、様々な用量まで漸増した患者のサブグループにおける効

例中 25 例)、200 mg/日で 33.0% (97 例中 32 例)、400 mg/日で 30.4% (79 例中 24 例)、600 mg/日で 29.1% (55 例中 16 例) であり、200 mg/日以上用量でほぼ一定であった。

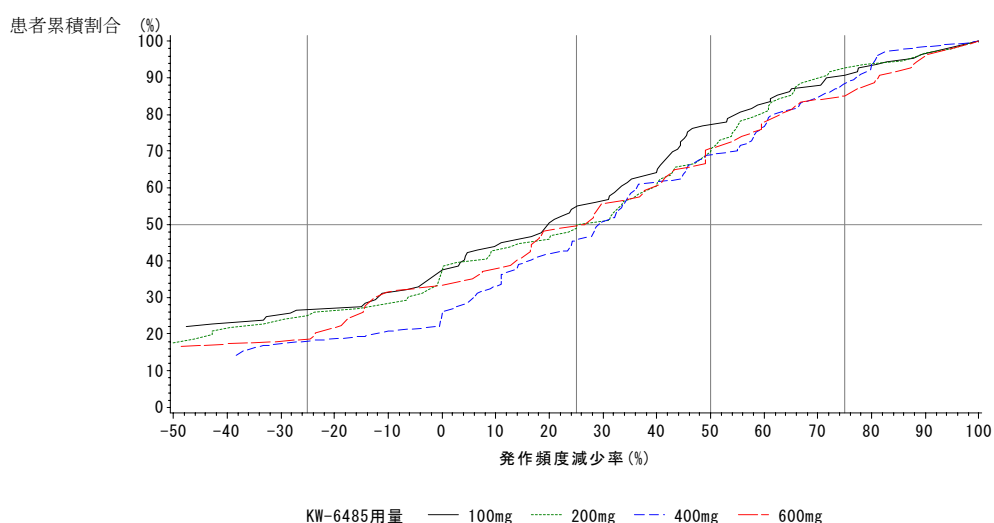


図 2.7.3.3.2.3-1 部分てんかん患者での 1 日用量別てんかん発作頻度減少率累積分布

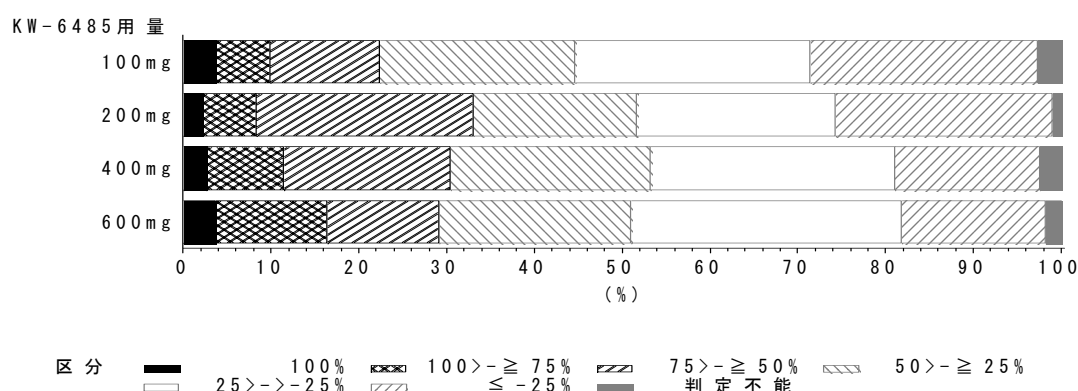


図 2.7.3.3.2.3-2 部分てんかん患者の 1 日投与量別発作頻度改善度

3) 漸増時最高到達用量別のてんかん発作発現頻度減少率

部分てんかん患者での漸増時最高到達用量 100 mg/日、200 mg/日、400 mg/日、600 mg/日で層別した発作頻度改善度の頻度グラフを図 2.7.3.3.2.3-3 に示した。

漸増時最高到達用量が 100 mg/日の症例では、レスポンス率は 35.3% (17 例中 6 例) であった。漸増時最高到達用量が 200 mg/日の症例では、レスポンス率は 100 mg/日で 21.1% (19 例中 4 例)、200 mg/日で 42.1% (19 例中 8 例) であった。漸増時最高到達用量が 400 mg/日の症例では、レスポンス率は 100 mg/日で 23.1% (26 例中 6 例)、200 mg/日で 34.6% (26 例中 9 例)、400 mg/日で 38.5% (26 例中 10 例) であった。漸増時最高到達用量が 600 mg/日の症例では、レスポンス率は 100 mg/日で 18.0% (50 例中 9 例)、200 mg/日で 28.8% (52 例中 15 例)、400mg/日で 26.9% (52 例中 14 例)、600mg/日で 30.8% (52

例中 16 例) であった。漸増時最高投与量 200、400 mg/日の症例では、有効性あるいは安全性の理由で最高用量 600 mg/日まで到達できなかったものの、400 mg/日の用量まで用量に依存したレスポnder率の増加が確認された。最高用量 600 mg/日まで到達できた症例では、100 mg/日から 200 mg/日への漸増によってレスポnder率の増加が確認されたが、200 mg/日以上用量では明らかなレスポnder率の増加は認められなかった。しかしながら「著明改善」以上であった症例の占める割合は、100 mg/日で 6.0% (50 例中 3 例)、200 mg/日で 5.8% (52 例中 3 例)、400 mg/日で 9.6% (52 例中 5 例)、600 mg/日で 17.3% (52 例中 9 例) であり、本剤に反応する症例では 200 mg/日以上用量でも用量とともに発作の抑制効果が増大している可能性が示唆された。

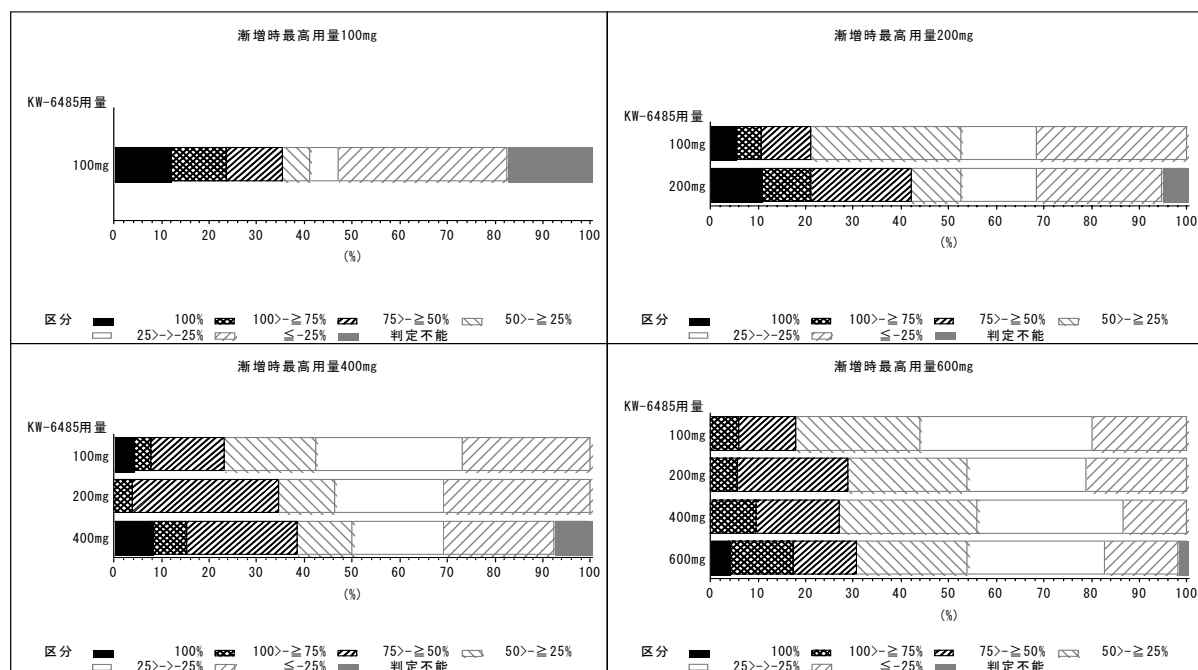


図 2.7.3.3.2.3-3 部分てんかん患者での漸増時最高用量で層別した
1 日投与量別発作頻度改善度

以上のことから、患者が本剤のレスポnderか否かは 400 mg/日までの用量で確認でき、さらに 600 mg/日までの用量を使用することによって本剤に反応する患者では効果の増大が期待できることが示唆された。また、100 mg/日より 200 mg/日以上での用量でレスポnder率の増加が認められたことから、200 mg/日が最少有効用量であることが示唆された。

なお、ITT および PPS の他の解析対象集団においても同様の結果が得られており、本解析結果の安定性が高いことが推察された。また、本解析によって本剤 200~600 mg/日までの用量範囲で示された 29.1%~33.0%のレスポnder率は、第Ⅲ相比較試験で示された 400 mg/日のレスポnder率 32.8%と一致しており、非盲検試験での成績がプラセボ対照の二重盲検試験によっても再現されたことから、追加解析の結果の信頼性が裏付けられたものと考えられた。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

国内で実施された全試験（有効性評価対象試験）を通して、有効性解析対象例での人口統計学的項目ならびにてんかんの病態に関連した項目別に層別した有効性評価の結果を示した。部分集団における有効性評価は、全試験で採用されたレスポnder率により行ったが、参考として発作発現頻度減少率での患者背景で層別した解析結果を表 2.7.3.3.3-11 に示した。なお、後期第Ⅱ相用量検討試験（試験 No. 9406）では、有効性解析対象例 102 例の内、2 例は発作頻度が不明な時期があるため集計から除外した。

また、図 2.7.3.3.3-1 および 2 に国内全試験および海外 YD、YE 試験における本剤投与前後の発作頻度の散布図を示した。

1. 人口統計学的項目

1) 性別

性別でのレスポnder率を表 2.7.3.3.3-1 に示した。

レスポnder率は男性 29.4%に対し女性 34.7%であり、性別により発作の抑制に有効であった症例の占める割合に差は認められなかった。

表 2.7.3.3.3-1 性別でのレスポnder率

項目		Responder/対象例数 (responder rate[%])				
		9204	9305	9406	9809	全体
性別	男	4/21	3/8	15/49	10/31	32/109
		(19.0%)	(37.5%)	(30.6%)	(32.3%)	(29.4%)
	女	4/13	5/7	16/51	10/30	35/101
		(30.8%)	(71.4%)	(31.4%)	(33.3%)	(34.7%)

2) 年齢別

年齢別でのレスポnder率を表 2.7.3.3.3-2 に示した。

レスポnder率は 50 歳未満では 29.3~40.7%、50~64 歳では 12.5%であった。50 歳以上の症例は 8 例と少なく、明らかな年齢による効果の相違は認められなかったが、全体では年齢により発作の抑制に有効であった症例の占める割合に差は認められなかった。

表 2.7.3.3.3-2 年齢別でのレスポnder率

項目		Responder/対象例数(responder rate[%])				
		9204	9305	9406	9809	全体
年齢 (歳)	～19	0/2	1/2	5/15	5/8	11/27
		(0.0%)	(50.0%)	(33.3%)	(62.5%)	(40.7%)
	20～29	2/14	5/7	12/40	5/21	24/82
		(14.3%)	(71.4%)	(30.0%)	(23.8%)	(29.3%)
	30～39	4/8	0/3	7/26	6/19	17/56
		(50.0%)	(0.0%)	(26.9%)	(31.6%)	(30.4%)
	40～49	2/9	2/3	6/16	4/9	14/37
		(22.2%)	(66.7%)	(37.5%)	(44.4%)	(37.8%)
50～64	0/1	. /0	1/3	0/4	1/8	
	(0.0%)		(33.3%)	(0.0%)	(12.5%)	
65～	. /0	. /0	. /0	. /0	. /0	

2. てんかんの病態に関連する項目

1) 解剖学的局在部位別

解剖学的局在部位別でのレスポンド率を表 2.7.3.3.3-3 に示した。

レスポンド率は、最も多かった側頭葉てんかん患者では 33.1% (133 例中 44 例)、次いで多かった前頭葉てんかんでは 27.3% (33 例中 9 例) であり、最も少なかった頭頂葉てんかんでは 16.7% (6 例中 1 例) であったものの、後頭葉てんかんでは 33.3% (6 例中 2 例) であり、解剖学的局在により発作の抑制に有効であった症例の占める割合に明らかな差は認められなかった。

表 2.7.3.3.3-3 解剖学的局在部位別でのレスポンド率

項目	Responder/対象例数 (responder rate[%])					
	9204	9305	9406	9809	全体	
解剖学的 局在	側頭葉	7/26	5/8	19/59	13/40	44/133
	てんかん	(26. 9%)	(62. 5%)	(32. 2%)	(32. 5%)	(33. 1%)
	前頭葉	1/6	1/1	2/16	5/10	9/33
	てんかん	(16. 7%)	(100%)	(12. 5%)	(50. 0%)	(27. 3%)
	頭頂葉	. /0	. /0	1/2	0/4	1/6
	てんかん			(50. 0%)	(0. 0%)	(16. 7%)
	後頭葉	0/1	. /0	1/2	1/3	2/6
	てんかん	(0. 0%)		(50. 0%)	(33. 3%)	(33. 3%)
	多葉	. /0	1/2	1/2	1/4	3/8
	てんかん		(50. 0%)	(50. 0%)	(25. 0%)	(37. 5%)
特定不能	0/1	1/1	5/13	. /0	6/15	
	(0. 0%)	(100%)	(38. 5%)		(40. 0%)	
全般的性	. /0	0/3	2/6	. /0	2/9	
		(0. 0%)	(33. 3%)		(22. 2%)	

2) 発病年齢別

発病年齢別でのレスポンド率を表 2.7.3.3.3-4 に示した。

全発病年齢区分でレスポンド率は 25.7～42.4%の範囲であり、発病年齢により発作の抑制に有効であった症例の占める割合に差は認められなかった。

表 2.7.3.3.3-4 発病年齢別でのレスポンド率

項目		Responder/対象例数 (responder rate[%])				
		9204	9305	9406	9809	全体
発病年齢 (歳)	0～<4	0/4	0/3	5/17	4/11	9/35
		(0.0%)	(0.0%)	(29.4%)	(36.4%)	(25.7%)
	4～<10	1/7	3/5	9/32	4/14	17/58
		(14.3%)	(60.0%)	(28.1%)	(28.6%)	(29.3%)
	10～<20	4/15	5/6	12/38	6/25	27/84
		(26.7%)	(83.3%)	(31.6%)	(24.0%)	(32.1%)
	20～	3/8	0/1	5/13	6/11	14/33
		(37.5%)	(0.0%)	(38.5%)	(54.5%)	(42.4%)

3) 罹病期間別

罹病期間別でのレスポンド率を表 2.7.3.3.3-5 に示した。

全罹病期間区分で、レスポンド率は 12.5～40.0%の範囲であり、25 年以上～30 年未満

で 12.5%であったものの、最も長い 30 年以上では 30.3%であることを考慮すると、罹病期間により発作の抑制に有効であった症例の占める割合に差は認められなかった。

表 2.7.3.3.3-5 罹病期間別でのレスポンド率

項目	Responder/対象例数(responder rate[%])					
	9204	9305	9406	9809	全体	
罹病期間 (年)	～<10	2/10	2/2	6/11	4/12	14/35
		(20.0%)	(100%)	(54.5%)	(33.3%)	(40.0%)
	10～<15	3/9	3/5	6/28	6/9	18/51
		(33.3%)	(60.0%)	(21.4%)	(66.7%)	(35.3%)
	15～<20	2/3	1/3	6/24	4/14	13/44
		(66.7%)	(33.3%)	(25.0%)	(28.6%)	(29.5%)
	20～<25	1/4	. /0	8/18	1/9	10/31
		(25.0%)		(44.4%)	(11.1%)	(32.3%)
	25～<30	0/3	0/1	1/6	1/6	2/16
		(0.0%)	(0.0%)	(16.7%)	(16.7%)	(12.5%)
	30～	0/5	2/4	4/13	4/11	10/33
		(0.0%)	(50.0%)	(30.8%)	(36.4%)	(30.3%)

4) 発作型別

観察期に発現した発作型別でのレスポンド率を表 2.7.3.3.3-6 に示した

レスポンド率は SPS の 33.8%、CPS の 32.0%、SGTC の 27.8%であり、発作型により発作の抑制に有効であった症例の占める割合に差は認められなかった。

表 2.7.3.3.3-6 発作型別でのレスポンド率

項目		Responder/対象例数(responder rate[%])				
		9204	9305	9406	9809	全体
観察期 てんかん 発作型 (重複有)	SPS	2/9	3/3	10/28	12/40	27/80
		(22.2%)	(100%)	(35.7%)	(30.0%)	(33.8%)
	CPS	7/30	8/12	24/83	19/56	58/181
		(23.3%)	(66.7%)	(28.9%)	(33.9%)	(32.0%)
	SGTC	0/3	. /0	5/19	5/14	10/36
		(0.0%)		(26.3%)	(35.7%)	(27.8%)

5) 観察期発作発現頻度別

観察期での発作発現頻度別のレスポンド率を表 2.7.3.3.3-7 に示した。

レスポンド率は 4 回未満/4 週の 41.9%に対し 4 回以上/4 週では 30.2%であり、観察期発作発現頻度に関わらず発作の抑制に有効であったものの、4 回以上/4 週に比べ 4 回未満/4 週の方が有効な症例の割合が 10%以上高かった。

表 2.7.3.3.3-7 観察期発作頻度別でのレスポンド率

項目		Responder/対象例数 (responder rate[%])				
		9204	9305	9406	9809	全体
観察期 発作発現 頻度 (回/4週)	0～<4	3/7 (42.9%)	. /0	10/24 (41.7%)	. /0	13/31 (41.9%)
	4～	5/27 (18.5%)	8/15 (53.3%)	21/76 (27.6%)	20/61 (32.8%)	54/179 (30.2%)

6) 併用抗てんかん薬剤数別

抗てんかん薬の併用薬剤数別でのレスポンド率を表 2.7.3.3.3-8 に示した。

レスポンド率は単剤 40.0%、2 剤 29.1%、3 剤 40.0%であり、抗てんかん薬の併用薬剤数により発作の抑制に有効であった症例の占める割合に明らかな差は認められなかった。

表 2.7.3.3.3-8 併用抗てんかん薬剤数別でのレスポンド率

項目		Responder/対象例数 (responder rate[%])				
		9204	9305	9406	9809	全体
併用抗てんかん薬剤数	1剤	1/4	1/1	7/19	5/11	14/35
		(25. 0%)	(100%)	(36. 8%)	(45. 5%)	(40. 0%)
	2剤	7/25	7/13	14/60	15/50	43/148
		(28. 0%)	(53. 8%)	(23. 3%)	(30. 0%)	(29. 1%)
	3剤	0/4	0/1	10/20	. /0	10/25
		(0. 0%)	(0. 0%)	(50. 0%)		(40. 0%)
	4剤	0/1	. /0	0/1	. /0	0/2
		(0. 0%)		(0. 0%)		(0. 0%)

7) 併用抗てんかん薬剤別

併用抗てんかん薬剤別および組合せ別でのレスポンド率を表 2.7.3.3.3-9, 10 に示した。

併用薬剤別でのレスポンド率は、CBZ で 34.6%、PHT で 29.6%、VPA で 35.2%であり、併用薬剤により発作の抑制に有効であった症例の占める割合に差は認められなかった。また、組合せ別でのレスポンド率は、最も多かった CBZ+PHT では 40.4%、次に多かった CBZ+ZNS では 16.7%、CBZ 単独では 52.9%であった。レスポンド率は、CBZ+ZNS の組合せで最も低かったものの、ZNS 併用例全体では 25.5%であり明らかな併用薬剤種の違いによる影響を認めなかった。

表 2.7.3.3.3-9 併用抗てんかん薬剤別でのレスポンド率

項目	Responder/対象例数(responder rate[%])					
	9204	9305	9406	9809	全体	
併用抗てんかん薬（重複有）	PHT	6/22 (27.3%)	4/8 (50.0%)	14/56 (25.0%)	10/29 (34.5%)	34/115 (29.6%)
	PB	1/6 (16.7%)	0/1 (0.0%)	4/11 (36.4%)	2/6 (33.3%)	7/24 (29.2%)
	PRM	0/2 (0.0%)	1/2 (50.0%)	1/6 (16.7%)	0/3 (0.0%)	2/13 (15.4%)
	CBZ	6/25 (24.0%)	8/12 (66.7%)	22/63 (34.9%)	11/36 (30.6%)	47/136 (34.6%)
	VPA	2/5 (40.0%)	0/4 (0.0%)	13/34 (38.2%)	4/11 (36.4%)	19/54 (35.2%)
	ZNS	0/7 (0.0%)	2/3 (66.7%)	10/28 (35.7%)	0/9 (0.0%)	12/47 (25.5%)
	CZP	0/3 (0.0%)	. /0	. /0	2/5 (40.0%)	2/8 (25.0%)
	NZP	. /0	. /0	. /0	. /0	. /0
	CLB	. /0	. /0	. /0	6/12 (50.0%)	6/12 (50.0%)

表 2.7.3.3.3-10 併用抗てんかん薬組合せ別でのレスポンド率

項目	Responder/対象例数(responder rate[%])					
	9204	9305	9406	9809	全体	
併用抗てんかん薬組合せ	PHT	0/2 (0.0%)	. /0	1/4 (25.0%)	1/3 (33.3%)	2/9 (22.2%)
	PHT+	2/2	0/3	0/3	1/4	3/12
	VPA	(100%)	(0.0%)	(0.0%)	(25.0%)	(25.0%)
	PHT+	. /0	. /0	. /0	1/2	1/2
	CLB				(50.0%)	(50.0%)
	CBZ	1/2 (50.0%)	1/1 (100%)	5/9 (55.6%)	2/5 (40.0%)	9/17 (52.9%)
	CBZ+	4/11	4/4	6/21	5/11	19/47
	PHT	(36.4%)	(100%)	(28.6%)	(45.5%)	(40.4%)
	CBZ+	. /0	0/1	3/9	0/3	3/13
	VPA		(0.0%)	(33.3%)	(0.0%)	(23.1%)
	CBZ+	0/5	2/3	1/4	0/6	3/18
	ZNS	(0.0%)	(66.7%)	(25.0%)	(0.0%)	(16.7%)
	CBZ+	. /0	. /0	. /0	4/8	4/8
	CLB				(50.0%)	(50.0%)
	その他	1/12 (8.3%)	1/3 (33.3%)	15/50 (30.0%)	6/19 (31.6%)	23/84 (27.4%)

3. 患者背景因子別でのてんかん発作発現頻度減少率

患者背景因子別でのてんかん発作減少率を表 2.7.3.3.3-11 に示した。

てんかん発作発現頻度減少率もレスポンド率と同様に背景因子別の発作の抑制効果に特記すべき明らかな差は認められなかった。

表 2.7.3.3.3-11 患者背景因子別でのてんかん発作発現頻度減少率

項目		9204	9305	9406	9809	全体
性別	対象例数 ^{a)}	21 (0)	8 (0)	49 (0)	31 (0)	109 (0)
	最小値 ^{b)}	-131.3	-160.0	-493.3	-178.3	-493.3
	25%点	-16.70	-21.75	-4.60	5.00	-6.20
	中央値	22.20	32.90	20.70	27.40	23.50
	75%点	46.70	61.60	56.10	56.90	56.30
	最大値	66.7	71.5	87.7	89.1	89.1
	平均値 ^{b)}	10.11	7.13	-1.72	22.75	8.17
	標準偏差 ^{b)}	50.16	76.77	103.93	50.63	80.41
	対象例数 ^{a)}	13 (0)	7 (0)	51 (0)	30 (0)	101 (0)
	最小値 ^{b)}	-41.0	28.6	-598.7	-31.3	-598.7
	25%点	4.50	45.70	-3.40	2.10	2.10
	中央値	14.10	50.00	33.90	34.80	33.90
	75%点	58.30	84.90	59.40	58.00	58.30
	最大値	87.5	96.3	90.7	96.6	96.6
	平均値 ^{b)}	25.56	58.93	9.58	32.35	21.82
	標準偏差 ^{b)}	39.79	23.56	100.56	36.03	76.58

a) ()内は対象例のうちてんかん重積状態に対する処理を行った例数

b) てんかん重積状態に対する処理を行った症例は除いた算出値

表 2.7.3.3-11 患者背景因子別でのてんかん発作発現頻度減少率 (つづき)

項目		9204	9305	9406	9809	全体
年齢 (歳)	対象例数 ^{a)}	2 (0)	2 (0)	15 (0)	8 (0)	27 (0)
	最小値 ^{b)}	-31.3	28.6	-598.7	-31.3	-598.7
	25%点	-31.30	28.60	-14.30	-20.55	-16.90
	中央値	-9.80	62.45	24.00	67.05	28.60
	75%点	11.70	96.30	56.00	79.70	68.30
	最大値	11.7	96.3	71.6	82.5	96.3
	平均値 ^{b)}	-9.80	62.45	-47.53	37.95	-11.26
	標準偏差 ^{b)}	30.41	47.87	205.61	52.06	159.81
	対象例数 ^{a)}	14 (0)	7 (0)	40 (0)	21 (0)	82 (0)
	最小値 ^{b)}	-131.3	-24.3	-321.8	-45.8	-321.8
20～29	25%点	-12.50	-19.20	-4.00	10.10	-3.10
	中央値	29.10	50.00	21.45	25.60	24.95
	75%点	48.10	65.40	57.75	48.20	51.10
	最大値	63.0	84.9	90.7	96.6	96.6
	平均値 ^{b)}	10.29	37.69	5.81	25.14	14.24
	標準偏差 ^{b)}	53.04	42.33	82.36	32.11	64.97
30～39	対象例数 ^{a)}	8 (0)	3 (0)	26 (0)	19 (0)	56 (0)
	最小値 ^{b)}	-46.1	-160.0	-102.9	-178.3	-178.3
	25%点	2.00	-160.00	-1.60	12.70	-1.30
	中央値	47.30	22.70	27.25	36.20	34.90
	75%点	72.00	45.70	53.10	58.00	59.00
	最大値	87.5	45.7	77.4	88.7	88.7
	平均値 ^{b)}	35.50	-30.53	22.39	23.77	21.90
	標準偏差 ^{b)}	47.46	112.71	40.79	58.64	53.00
40～49	対象例数 ^{a)}	9 (0)	3 (0)	16 (0)	9 (0)	37 (0)
	最小値 ^{b)}	-60.3	43.1	-138.5	-13.7	-138.5
	25%点	4.50	43.10	-4.15	2.10	2.10
	中央値	11.80	57.80	42.30	24.00	39.10
	75%点	46.70	71.50	63.95	67.50	62.50
	最大値	62.5	71.5	82.9	89.1	89.1
	平均値 ^{b)}	13.57	57.47	22.98	33.11	25.95
	標準偏差 ^{b)}	40.46	14.20	57.91	38.16	47.26
50～64	対象例数 ^{a)}	1 (0)	0	3 (0)	4 (0)	8 (0)
	最小値 ^{b)}	14.1		-139.6	5.0	-139.6
	25%点	14.10		-139.60	7.25	6.95
	中央値	14.10		8.90	21.00	11.80
	75%点	14.10		65.60	40.00	40.00
	最大値	14.1		65.6	47.5	65.6
	平均値 ^{b)}	14.10		-21.70	23.63	5.44
	標準偏差 ^{b)}			105.97	19.96	62.41
65～	対象例数 ^{a)}	0	0	0	0	0
	最小値 ^{b)}					
	25%点					
	中央値					
	75%点					
	最大値					
	平均値 ^{b)}					
	標準偏差 ^{b)}					

a) ()内は対象例のうちてんかん重積状態に対する処理を行った例数

b) てんかん重積状態に対する処理を行った症例は除いた算出値

表 2.7.3.3-11 患者背景因子別でのてんかん発作発現頻度減少率 (つづき)

項目		9204	9305	9406	9809	全体	
解剖学的 局在	対象例数 ^{a)}	26 (0)	8 (0)	59 (0)	40 (0)	133 (0)	
	最小値 ^{b)}	-46.1	-24.3	-321.8	-178.3	-321.8	
	25%点	-1.20	32.90	-3.40	7.25	2.10	
	側頭葉 てんかん	中央値	21.45	53.90	31.00	32.95	32.10
	75%点	57.70	78.20	61.30	55.45	60.00	
	最大値	87.5	96.3	90.7	88.7	96.3	
	平均値 ^{b)}	22.06	50.25	13.97	26.87	21.61	
	標準偏差 ^{b)}	37.54	38.17	71.92	45.64	57.59	
	対象例数 ^{a)}	6 (0)	1 (0)	16 (0)	10 (0)	33 (0)	
	最小値 ^{b)}	-131.3	65.4	-138.5	-26.3	-138.5	
	25%点	-60.30	65.40	-17.15	33.90	-16.90	
	前頭葉 てんかん	中央値	-0.20	65.40	16.55	52.25	33.90
	75%点	48.10	65.40	38.05	58.60	56.10	
	最大値	58.3	65.4	67.7	89.1	89.1	
	平均値 ^{b)}	-14.27	65.40	4.28	42.46	14.33	
	標準偏差 ^{b)}	75.76		52.60	37.46	55.87	
	対象例数 ^{a)}	0	0	2 (0)	4 (0)	6 (0)	
	最小値 ^{b)}			-4.6	-31.3	-31.3	
	25%点			-4.60	-29.70	-28.10	
	頭頂葉 てんかん	中央値		30.90	-25.85	-14.10	
	75%点			66.40	-5.10	13.40	
	最大値			66.4	13.4	66.4	
	平均値 ^{b)}			30.90	-17.40	-1.30	
	標準偏差 ^{b)}			50.20	20.77	37.22	
	対象例数 ^{a)}	1 (0)	0	2 (0)	3 (0)	6 (0)	
	最小値 ^{b)}	11.7		9.6	12.7	9.6	
	25%点	11.70		9.60	12.70	11.70	
	後頭葉 てんかん	中央値	11.70		30.10	24.00	18.35
	75%点	11.70		50.60	96.60	50.60	
	最大値	11.7		50.6	96.6	96.6	
	平均値 ^{b)}	11.70		30.10	44.43	34.20	
	標準偏差 ^{b)}			28.99	45.53	34.18	
対象例数 ^{a)}	0	2 (0)	2 (0)	4 (0)	8 (0)		
最小値 ^{b)}		45.7	-41.5	-24.2	-41.5		
25%点		45.70	-41.50	-1.30	-1.30		
多葉 てんかん	中央値		47.85	4.80	28.75	40.80	
75%点		50.00	51.10	57.55	50.55		
最大値		50.0	51.1	79.2	79.2		
平均値 ^{b)}		47.85	4.80	28.13	27.23		
標準偏差 ^{b)}		3.04	65.48	42.62	40.72		
対象例数 ^{a)}	1 (0)	1 (0)	13 (0)	0	15 (0)		
最小値 ^{b)}	45.1	57.0	-598.7		-598.7		
25%点	45.10	57.00	1.20		1.20		
中央値	45.10	57.00	42.60		45.10		
75%点	45.10	57.00	59.40		59.40		
最大値	45.1	57.0	85.2		85.2		
平均値 ^{b)}	45.10	57.00	-24.48		-14.41		
標準偏差 ^{b)}			183.03		171.54		

a) ()内は対象例のうちてんかん重積状態に対する処理を行った例数

b) てんかん重積状態に対する処理を行った症例は除いた算出値

表 2.7.3.3-11 患者背景因子別でのてんかん発作発現頻度減少率 (つづき)

項目		9204	9305	9406	9809	全体
解剖学的 局在	対象例数 ^{a)}	0	3 (0)	6 (0)	0	9 (0)
	最小値 ^{b)}		-160.0	-493.3		-493.3
	25%点		-160.00	5.50		-19.20
	中央値		-19.20	22.35		20.70
	75%点		28.60	63.30		28.60
	最大値		28.6	77.7		77.7
	平均値 ^{b)}		-50.20	-50.35		-50.30
	標準偏差 ^{b)}		98.05	218.73		179.74
発病年齢 (歳)	0～<4					
	対象例数 ^{a)}	4 (0)	3 (0)	17 (0)	11 (0)	35 (0)
	最小値 ^{b)}	-31.3	-160.0	-493.3	-45.8	-493.3
	25%点	0.40	-160.00	-25.00	31.00	-23.60
	中央値	40.10	22.70	24.00	45.00	33.90
	75%点	48.75	28.60	53.10	67.50	53.10
	最大値	49.4	28.6	77.7	79.2	79.2
	平均値 ^{b)}	24.58	-36.23	-28.57	38.42	-2.10
	標準偏差 ^{b)}	38.07	107.23	152.57	39.29	115.24
	4～<10					
	対象例数 ^{a)}	7 (0)	5 (0)	32 (0)	14 (0)	58 (0)
	最小値 ^{b)}	-131.3	-19.2	-598.7	-178.3	-598.7
	25%点	-60.30	45.70	4.80	-26.30	-22.00
	中央値	-31.30	57.00	29.30	-5.80	22.35
	75%点	46.70	57.80	53.30	58.60	56.10
	最大値	62.5	71.5	85.2	89.1	89.1
	平均値 ^{b)}	-20.41	42.56	5.05	3.91	4.94
	標準偏差 ^{b)}	66.89	35.72	117.13	69.52	96.58
	10～<20					
	対象例数 ^{a)}	15 (0)	6 (0)	38 (0)	25 (0)	84 (0)
	最小値 ^{b)}	-46.1	-24.3	-220.8	-17.9	-220.8
	25%点	-1.20	50.00	-6.20	12.70	-1.40
	中央値	20.70	57.70	17.65	27.40	25.85
	75%点	58.30	84.90	60.00	47.50	56.00
	最大値	77.3	96.3	90.7	96.6	96.6
	平均値 ^{b)}	21.13	53.72	9.50	30.12	20.87
	標準偏差 ^{b)}	37.05	42.51	66.66	29.22	52.26
	20～					
	対象例数 ^{a)}	8 (0)	1 (0)	13 (0)	11 (0)	33 (0)
	最小値 ^{b)}	-16.7	43.1	-138.5	5.0	-138.5
	25%点	9.30	43.10	19.80	10.40	14.10
	中央値	31.40	43.10	45.50	50.00	43.10
	75%点	60.10	43.10	64.80	64.50	64.50
	最大値	87.5	43.1	74.6	68.7	87.5
	平均値 ^{b)}	34.05	43.10	28.22	40.49	34.18
	標準偏差 ^{b)}	34.34		56.45	24.58	40.90
罹病期間 (年)	～<10					
	対象例数 ^{a)}	10 (0)	2 (0)	11 (0)	12 (0)	35 (0)
	最小値 ^{b)}	-37.5	84.9	-598.7	-16.9	-598.7
	25%点	4.50	84.90	-3.50	7.55	4.50
	中央値	19.20	90.60	56.00	17.80	24.30
	75%点	45.10	96.30	68.30	51.05	63.00
	最大値	63.0	96.3	87.7	82.5	96.3
	平均値 ^{b)}	21.16	90.60	-18.98	26.67	14.40
	標準偏差 ^{b)}	32.85	8.06	196.35	30.25	112.65

a) ()内は対象例のうちてんかん重積状態に対する処理を行った例数

b) てんかん重積状態に対する処理を行った症例は除いた算出値

表 2.7.3.3-11 患者背景因子別でのてんかん発作発現頻度減少率（つづき）

項目		9204	9305	9406	9809	全体
10～<15	対象例数 ^{a)}	9 (0)	5 (0)	28 (0)	9 (0)	51 (0)
	最小値 ^{b)}	-131.3	-24.3	-220.8	-24.2	-220.8
	25%点	-12.50	43.10	-17.15	12.70	-14.30
	中央値	4.90	50.00	12.40	58.60	22.20
	75%点	58.30	57.00	45.85	66.00	58.30
	最大値	87.5	65.4	90.7	96.6	96.6
	平均値 ^{b)}	9.51	38.24	1.54	43.64	13.97
	標準偏差 ^{b)}	66.86	35.93	66.72	43.02	61.86
15～<20	対象例数 ^{a)}	3 (0)	3 (0)	24 (0)	14 (0)	44 (0)
	最小値 ^{b)}	20.7	-19.2	-493.3	-45.8	-493.3
	25%点	20.70	-19.20	10.15	18.40	13.40
	中央値	57.70	28.60	21.90	37.65	29.90
	75%点	66.70	50.00	49.15	54.00	53.55
	最大値	66.7	50.0	85.2	79.2	85.2
	平均値 ^{b)}	48.37	19.80	8.60	30.22	18.95
	標準偏差 ^{b)}	24.38	35.43	110.60	36.08	84.76
20～<25	対象例数 ^{a)}	4 (0)	0	18 (0)	9 (0)	31 (0)
	最小値 ^{b)}	-46.1		-321.8	-23.6	-321.8
	25%点	-43.55		-25.00	20.00	-23.60
	中央値	-9.40		38.25	33.90	31.00
	75%点	42.35		64.60	44.10	61.30
	最大値	62.5		77.4	56.9	77.4
	平均値 ^{b)}	-0.60		4.30	28.47	10.68
	標準偏差 ^{b)}	52.29		99.05	24.19	78.26
25～<30	対象例数 ^{a)}	3 (0)	1 (0)	6 (0)	6 (0)	16 (0)
	最小値 ^{b)}	8.3	45.7	-25.9	-28.1	-28.1
	25%点	8.30	45.70	-4.80	-22.00	-1.35
	中央値	48.10	45.70	39.25	17.75	36.35
	75%点	49.40	45.70	47.50	35.90	47.80
	最大値	49.4	45.7	77.7	57.1	77.7
	平均値 ^{b)}	35.27	45.70	28.83	13.07	25.18
	標準偏差 ^{b)}	23.36		37.66	34.40	32.44
30～	対象例数 ^{a)}	5 (0)	4 (0)	13 (0)	11 (0)	33 (0)
	最小値 ^{b)}	-60.3	-160.0	-139.6	-178.3	-178.3
	25%点	-31.30	-68.65	-2.60	-13.70	-13.70
	中央値	11.80	40.25	36.80	45.00	32.10
	75%点	32.10	64.65	50.60	69.60	57.80
	最大値	46.7	71.5	82.9	89.1	89.1
	平均値 ^{b)}	-0.20	-2.00	8.68	18.65	9.37
	標準偏差 ^{b)}	44.63	107.32	68.25	76.79	70.56
観察期 てんかん 発作型 (重複有)	対象例数 ^{a)}	9 (0)	3 (0)	28 (0)	40 (0)	80 (0)
	最小値 ^{b)}	-131.3	50.0	-220.8	-178.3	-220.8
	25%点	-31.30	50.00	0.75	2.10	-0.25
	中央値	11.70	57.00	32.55	32.95	33.65
	75%点	48.10	71.50	56.05	58.30	57.55
	最大値	87.5	71.5	90.7	96.6	96.6
	平均値 ^{b)}	1.26	59.50	14.96	25.70	20.46
	標準偏差 ^{b)}	67.10	10.97	69.29	48.01	57.98

a) ()内は対象例のうちてんかん重積状態に対する処理を行った例数

b) てんかん重積状態に対する処理を行った症例は除いた算出値

表 2.7.3.3.3-11 患者背景因子別でのてんかん発作発現頻度減少率 (つづき)

項目		9204	9305	9406	9809	全体
観察期 てんかん 発作型 (重複有)	対象例数 ^{a)}	30 (0)	12 (0)	83 (0)	56 (0)	181 (0)
	最小値 ^{b)}	-60.3	-24.3	-598.7	-178.3	-598.7
	25%点	-1.20	44.40	-4.60	7.25	0.40
	中央値	21.45	53.50	24.00	33.65	32.50
	75%点	49.40	68.45	59.40	57.45	57.80
	最大値	77.3	96.3	90.7	96.6	96.6
	平均値 ^{b)}	19.38	51.68	4.72	28.41	17.59
	標準偏差 ^{b)}	37.05	30.85	95.29	44.75	72.24
	対象例数 ^{a)}	3 (0)	0	19 (0)	14 (0)	36 (0)
	最小値 ^{b)}	11.7		-79.4	-45.8	-79.4
観察期 発作発現 頻度 (回/4週)	25%点	11.70		4.10	-3.10	6.50
	中央値	40.60		34.10	29.05	35.00
	75%点	46.70		50.60	57.10	51.85
	最大値	46.7		85.2	89.1	89.1
	平均値 ^{b)}	33.00		23.58	25.91	25.28
	標準偏差 ^{b)}	18.70		38.98	38.91	37.02
	対象例数 ^{a)}	7 (0)	0	24 (0)	0	31 (0)
	最小値 ^{b)}	-37.5		-493.3		-493.3
	25%点	-16.70		-15.60		-16.70
	中央値	14.10		35.30		31.00
併用抗 てんかん 薬剤数	75%点	66.70		68.60		66.70
	最大値	87.5		87.7		87.7
	平均値 ^{b)}	26.41		-3.51		3.25
	標準偏差 ^{b)}	46.69		132.98		118.98
	対象例数 ^{a)}	27 (0)	15 (0)	76 (0)	61 (0)	179 (0)
	最小値 ^{b)}	-131.3	-160.0	-598.7	-178.3	-598.7
	25%点	-12.50	22.70	-2.10	5.00	-1.00
	中央値	22.20	50.00	24.00	33.40	31.20
	75%点	48.10	65.40	52.10	56.90	56.10
	最大値	77.3	96.3	90.7	96.6	96.6
併用抗 てんかん 薬剤数	平均値 ^{b)}	13.33	31.30	6.42	27.47	16.72
	標準偏差 ^{b)}	46.91	62.45	90.83	43.96	69.72
	対象例数 ^{a)}	4 (0)	1 (0)	19 (0)	11 (0)	35 (0)
	最小値 ^{b)}	-37.5	57.0	-41.5	-16.9	-41.5
	25%点	-25.00	57.00	5.50	10.40	5.50
	中央値	-0.40	57.00	41.70	48.20	47.50
	75%点	44.50	57.00	65.80	64.50	64.50
	最大値	77.3	57.0	87.7	96.6	96.6
	平均値 ^{b)}	9.75	57.00	34.52	43.75	35.23
	標準偏差 ^{b)}	49.31		37.61	33.22	37.44
併用抗 てんかん 薬剤数	対象例数 ^{a)}	25 (0)	13 (0)	60 (0)	50 (0)	148 (0)
	最小値 ^{b)}	-131.3	-24.3	-598.7	-178.3	-598.7
	25%点	-16.70	28.60	-5.50	2.10	-3.45
	中央値	14.10	50.00	21.45	29.20	28.00
	75%点	57.70	65.40	45.35	56.30	53.10
	最大値	87.5	96.3	77.7	89.1	96.3
	平均値 ^{b)}	14.33	44.04	-8.64	23.89	10.86
	標準偏差 ^{b)}	50.95	35.64	116.63	45.48	83.60

a) ()内は対象例のうちてんかん重積状態に対する処理を行った例数

b) てんかん重積状態に対する処理を行った症例は除いた算出値

表 2.7.3.3-11 患者背景因子別でのてんかん発作発現頻度減少率 (つづき)

項目		9204	9305	9406	9809	全体
併用抗 てんかん 薬剤数	対象例数 ^{a)}	4(0)	1(0)	20(0)	0	25(0)
	最小値 ^{b)}	20.7	-160.0	-321.8		-321.8
	25%点	21.45	-160.00	-3.10		-1.60
	中央値	23.25	-160.00	46.45		31.20
	75%点	28.20	-160.00	69.45		61.30
	最大値	32.1	-160.0	90.7		90.7
	平均値 ^{b)}	24.83	-160.00	14.04		8.80
	標準偏差 ^{b)}	5.07		94.50		91.24
	対象例数 ^{a)}	1(0)	0	1(0)	0	2(0)
	最小値 ^{b)}	48.1		-14.3		-14.3
	25%点	48.10		-14.30		-14.30
	中央値	48.10		-14.30		16.90
	75%点	48.10		-14.30		48.10
	最大値	48.1		-14.3		48.1
	平均値 ^{b)}	48.10		-14.30		16.90
	標準偏差 ^{b)}					44.12
併用抗 てんかん 薬 (重複有)	対象例数 ^{a)}	22(0)	8(0)	56(0)	29(0)	115(0)
	最小値 ^{b)}	-131.3	-160.0	-139.6	-178.3	-178.3
	25%点	4.90	4.70	-5.50	-3.10	-4.80
	中央値	28.20	46.55	19.90	35.90	28.60
	75%点	57.70	64.65	46.85	57.10	56.10
	最大値	87.5	96.3	87.7	89.1	96.3
	平均値 ^{b)}	19.21	21.01	12.60	23.93	17.31
	標準偏差 ^{b)}	51.22	80.48	49.72	53.07	52.81
	対象例数 ^{a)}	6(0)	1(0)	11(0)	6(0)	24(0)
	最小値 ^{b)}	20.7	-160.0	-321.8	9.5	-321.8
	25%点	22.20	-160.00	-27.30	12.70	11.10
	中央値	43.65	-160.00	19.80	28.05	23.10
	75%点	48.10	-160.00	59.40	54.00	55.00
	最大値	63.0	-160.0	82.9	56.9	82.9
	平均値 ^{b)}	40.22	-160.00	-14.28	31.53	4.73
	標準偏差 ^{b)}	16.30		118.84	20.40	90.32
併用抗 てんかん 薬 (重複有)	対象例数 ^{a)}	2(0)	2(0)	6(0)	3(0)	13(0)
	最小値 ^{b)}	11.8	22.7	-153.3	25.6	-153.3
	25%点	11.80	22.70	-6.20	25.60	9.00
	中央値	12.95	36.35	5.10	35.90	22.20
	75%点	14.10	50.00	22.20	45.00	35.90
	最大値	14.1	50.0	77.7	45.0	77.7
	平均値 ^{b)}	12.95	36.35	-8.23	35.50	11.98
	標準偏差 ^{b)}	1.63	19.30	77.13	9.71	54.47
	対象例数 ^{a)}	25(0)	12(0)	63(0)	36(0)	136(0)
	最小値 ^{b)}	-131.3	-160.0	-598.7	-178.3	-598.7
	25%点	-16.70	34.20	-1.60	2.10	-1.40
	中央値	11.80	53.50	33.90	21.90	31.65
	75%点	49.40	68.45	61.70	54.20	57.90
	最大値	87.5	96.3	90.7	96.6	96.6
	平均値 ^{b)}	10.95	34.75	0.70	22.99	11.49
	標準偏差 ^{b)}	50.31	68.60	121.79	49.32	91.73

a) ()内は対象例のうちてんかん重積状態に対する処理を行った例数

b) てんかん重積状態に対する処理を行った症例は除いた算出値

表 2.7.3.3.3-11 患者背景因子別でのてんかん発作発現頻度減少率 (つづき)

項目		9204	9305	9406	9809	全体
VPA	対象例数 ^{a)}	5 (0)	4 (0)	34 (0)	11 (0)	54 (0)
	最小値 ^{b)}	24.3	-24.3	-598.7	-45.8	-598.7
	25%点	32.10	-21.75	-4.60	2.10	2.10
	中央値	48.10	4.70	39.40	24.00	35.45
	75%点	58.30	35.85	61.70	68.70	61.30
	最大値	66.7	43.1	90.7	80.2	90.7
	平均値 ^{b)}	45.90	7.05	-11.97	26.23	2.58
	標準偏差 ^{b)}	17.67	33.84	151.49	41.41	123.01
ZNS	対象例数 ^{a)}	7 (0)	3 (0)	28 (0)	9 (0)	47 (0)
	最小値 ^{b)}	-41.0	45.7	-321.8	-31.3	-321.8
	25%点	-31.30	45.70	-8.45	-26.30	-20.00
	中央値	4.50	65.40	25.70	-13.70	18.70
	75%点	40.60	84.90	60.45	20.00	50.60
	最大値	48.1	84.9	90.7	32.5	90.7
	平均値 ^{b)}	-0.30	65.33	12.46	-1.71	11.22
	標準偏差 ^{b)}	35.80	19.60	76.89	26.69	63.42
併用抗 てんかん 薬 (重複有)	CZP 対象例数 ^{a)}	3 (0)	0	0	5 (0)	8 (0)
	最小値 ^{b)}	-1.2			-3.1	-3.1
	25%点	-1.20			42.80	10.50
	中央値	22.20			48.20	38.35
	75%点	33.90			57.10	52.65
	最大値	33.9			80.2	80.2
	平均値 ^{b)}	18.30			45.04	35.01
	標準偏差 ^{b)}	17.87			30.47	28.52
NZP	対象例数 ^{a)}	0	0	0	0	0
	最小値 ^{b)}					
	25%点					
	中央値					
	75%点					
	最大値					
	平均値 ^{b)}					
	標準偏差 ^{b)}					
CLB	対象例数 ^{a)}	0	0	0	12 (0)	12 (0)
	最小値 ^{b)}				-22.0	-22.0
	25%点				29.95	29.95
	中央値				47.05	47.05
	75%点				69.15	69.15
	最大値				88.7	88.7
	平均値 ^{b)}				46.21	46.21
	標準偏差 ^{b)}				30.60	30.60
併用抗 てんかん 薬組み 合わせ	PHT 単剤 対象例数 ^{a)}	2 (0)	0	4 (0)	3 (0)	9 (0)
	最小値 ^{b)}	-37.5		-41.5	-16.9	-41.5
	25%点	-37.50		-12.15	-16.90	-16.90
	中央値	-12.90		18.60	47.50	17.20
	75%点	11.70		53.85	64.50	47.50
	最大値	11.7		87.7	64.5	87.7
	平均値 ^{b)}	-12.90		20.85	31.70	16.97
	標準偏差 ^{b)}	34.79		52.82	42.94	44.39

a) ()内は対象例のうちてんかん重積状態に対する処理を行った例数

b) てんかん重積状態に対する処理を行った症例は除いた算出値

表 2.7.3.3-11 患者背景因子別でのてんかん発作発現頻度減少率 (つづき)

項目		9204	9305	9406	9809	全体
併用抗 てんかん 薬組み 合わせ	対象例数 ^{a)}	2 (0)	3 (0)	3 (0)	4 (0)	12 (0)
	最小値 ^{b)}	58.3	-19.2	20.7	-45.8	-45.8
	25%点	58.30	-19.20	20.70	-35.00	0.75
	中央値	62.50	28.60	34.10	-0.10	31.35
	75%点	66.70	43.10	42.60	41.30	50.70
	最大値	66.7	43.1	42.6	58.6	66.7
	平均値 ^{b)}	62.50	17.50	32.47	3.15	23.96
	標準偏差 ^{b)}	5.94	32.60	11.04	47.09	35.81
	対象例数 ^{a)}	0	0	0	2 (0)	2 (0)
	最小値 ^{b)}				33.4	33.4
併用抗 てんかん 薬組み 合わせ	25%点				33.40	33.40
	中央値				57.95	57.95
	75%点				82.50	82.50
	最大値				82.5	82.5
	平均値 ^{b)}				57.95	57.95
	標準偏差 ^{b)}				34.72	34.72
	対象例数 ^{a)}	2 (0)	1 (0)	9 (0)	5 (0)	17 (0)
	最小値 ^{b)}	-12.5	57.0	-25.0	2.1	-25.0
	25%点	-12.50	57.00	23.50	10.40	10.40
	中央値	32.40	57.00	64.00	44.40	52.10
併用抗 てんかん 薬組み 合わせ	75%点	77.30	57.00	67.70	52.10	67.70
	最大値	77.3	57.0	85.2	96.6	96.6
	平均値 ^{b)}	32.40	57.00	45.84	41.12	43.53
	標準偏差 ^{b)}	63.50		36.70	37.67	36.22
	対象例数 ^{a)}	11 (0)	4 (0)	21 (0)	11 (0)	47 (0)
	最小値 ^{b)}	-131.3	50.0	-139.6	-178.3	-178.3
	25%点	-46.10	53.90	8.90	-7.90	-3.40
	中央値	45.10	64.65	33.90	44.30	39.20
	75%点	62.50	83.90	51.10	67.50	62.50
	最大値	87.5	96.3	68.3	89.1	96.3
併用抗 てんかん 薬組み 合わせ	平均値 ^{b)}	10.47	68.90	19.52	21.72	22.12
	標準偏差 ^{b)}	67.36	20.31	47.17	75.43	58.68
	対象例数 ^{a)}	0	1 (0)	9 (0)	3 (0)	13 (0)
	最小値 ^{b)}		-24.3	-598.7	2.1	-598.7
	25%点		-24.30	-220.80	2.10	-79.40
	中央値		-24.30	36.80	5.00	5.00
	75%点		-24.30	61.70	13.40	45.20
	最大値		-24.3	71.6	13.4	71.6
	平均値 ^{b)}		-24.30	-123.59	6.83	-85.85
	標準偏差 ^{b)}			258.81	5.87	219.53
併用抗 てんかん 薬組み 合わせ	対象例数 ^{a)}	5 (0)	3 (0)	4 (0)	6 (0)	18 (0)
	最小値 ^{b)}	-41.0	45.7	4.1	-31.3	-41.0
	25%点	-31.30	45.70	11.40	-28.10	-28.10
	中央値	-31.30	65.40	32.10	-15.80	6.40
	75%点	4.50	84.90	48.05	18.40	45.50
	最大値	8.3	84.9	50.6	20.0	84.9
	平均値 ^{b)}	-18.16	65.33	29.73	-8.77	9.53
	標準偏差 ^{b)}	22.81	19.60	22.08	22.60	37.32

a) ()内は対象例のうちてんかん重積状態に対する処理を行った例数

b) てんかん重積状態に対する処理を行った症例は除いた算出値

表 2.7.3.3-11 患者背景因子別でのてんかん発作発現頻度減少率 (つづき)

項目		9204	9305	9406	9809	全体
併用抗 てんかん 薬組み 合わせ	対象例数 ^{a)}	0	0	0	8 (0)	8 (0)
	最小値 ^{b)}				-22.0	-22.0
	25%点				24.50	24.50
	中央値				47.05	47.05
	75%点				63.80	63.80
	最大値				88.7	88.7
	平均値 ^{b)}				42.18	42.18
	標準偏差 ^{b)}				33.79	33.79
その他	対象例数 ^{a)}	12 (0)	3 (0)	50 (0)	19 (0)	84 (0)
	最小値 ^{b)}	-1.2	-160.0	-321.8	-26.3	-321.8
	25%点	17.40	-160.00	-14.30	22.20	-1.10
	中央値	28.20	22.70	21.00	35.90	26.50
	75%点	43.65	50.00	59.40	56.90	55.00
	最大値	63.0	50.0	90.7	80.2	90.7
	平均値 ^{b)}	29.69	-29.10	7.88	36.96	16.25
	標準偏差 ^{b)}	18.00	114.18	71.68	26.92	61.55

a) ()内は対象例のうちてんかん重積状態に対する処理を行った例数

b) てんかん重積状態に対する処理を行った症例は除いた算出値

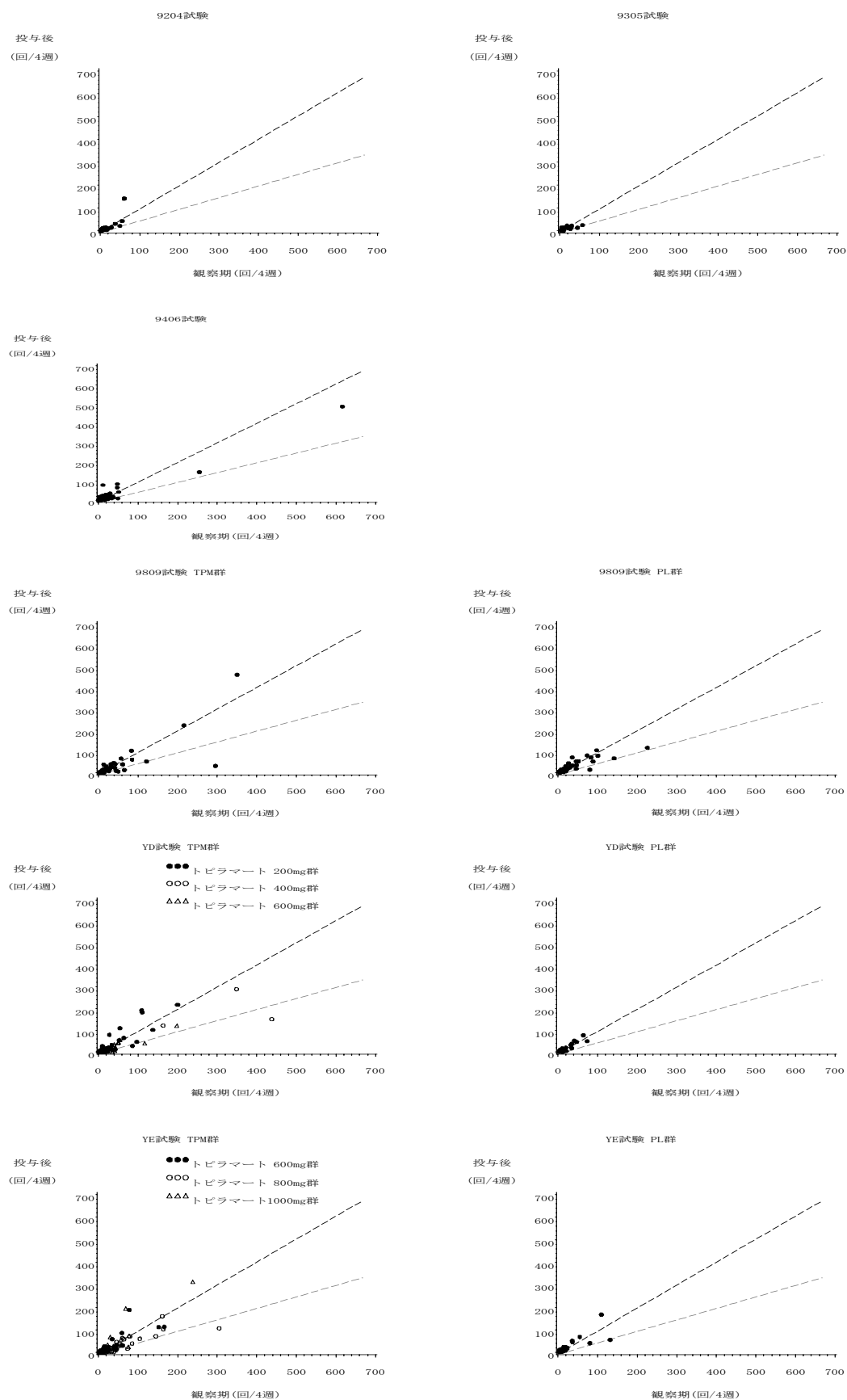


図 2.7.3.3.3-1 観察期—投与後発作発現頻度 (回/4 週) 散布図

2.7.3 臨床的有効性の概要

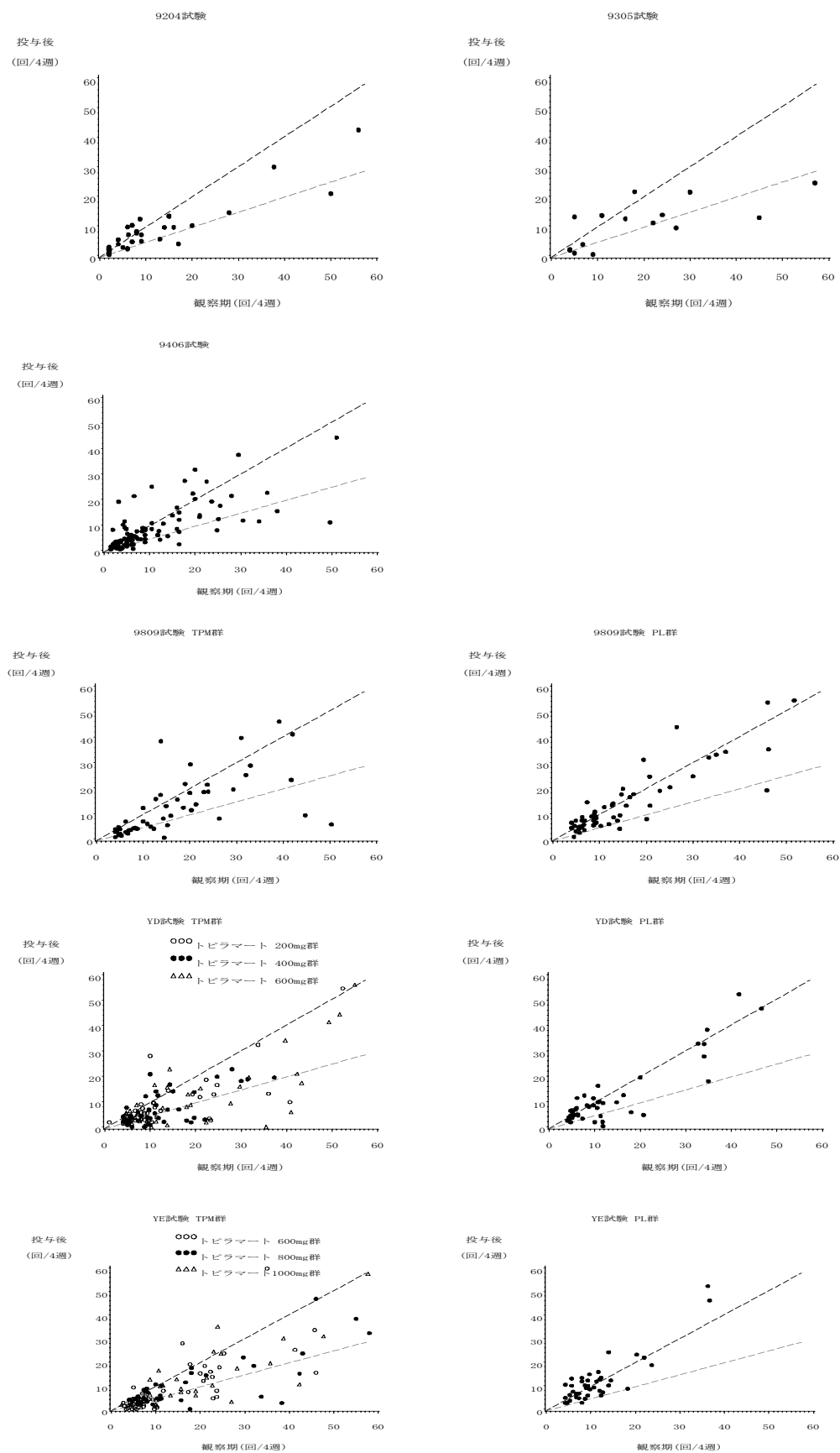


図 2.7.3.3.3-2 観察期－投与後発作発現頻度(回/4週)散布図－前後とも 60 回/4 週まで－

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

1. 服用回数

健康成人男性を対象とした第Ⅰ相の単回投与試験より、本剤 50～400 mg/回の用量範囲で、血漿中濃度は用量依存的な上昇を示し、消失半減期は約 30 時間とほぼ一定であった。また、健康成人男性を対象とした第Ⅰ相の反復投与試験より、100 mg/日（1 日 2 回）を 13 日間反復投与したとき、投与開始 5 日目に定常状態に達し、消失半減期も単回投与後の 37.9 時間に対し最終回投与後で 27.6 時間と遅延する傾向は認められなかった。さらに、健康成人男性を対象とした食事の影響試験では、食事による薬物動態への明らかな影響が認められなかった（2.7.2.2 個々の試験結果の要約 参照）。

国内臨床試験では、難治性部分てんかん患者を対象とした併用抗てんかん薬への付加療法にて、開始用量から 1 日 2 回の分割経口投与により、有効性および安全性が確認された。また、本剤は、臨床試験と同様に市販後においても抗てんかん薬との併用で使用されることから、主な抗てんかん薬の服用回数が 1 日 2～3 回投与であることを考慮し、コンプライアンスの面より、血中濃度の変動が少なく安全性上より望ましいと考えられる 1 日 2 回が適当であると考えられた。

以上のことから、本剤は、食事による服用時期の制限を加えず、服用回数を初回の開始用量より 1 日 2 回（朝・夕）の経口投与として設定した。

2. 開始用量および漸増法 [5.3.5.1-1～3、5.3.5.2-1～3]

健康成人男性を対象とした第Ⅰ相において、単回投与試験では本剤 50～400 mg/回での忍容性、また反復投与試験では本剤 100 mg/日（1 日 2 回）の 13 日間投与での忍容性があることが示唆された。

難治性てんかん患者を対象とした前期第Ⅱ相試験その 1 では、本剤 400mg/日を上限として、初回用量 100mg/日から開始し、4 週ごとに任意に漸増した。その結果、発作頻度改善度の改善率（中等度改善以上）は 47.1%、概括安全度の安全率（ほぼ安全以上）は 78.9%であった。前期第Ⅱ相試験その 2 では、本剤 600mg/日を上限として、初回用量 200mg/日から開始し、2～4 週ごとに任意に漸増した。その結果、部分てんかん患者では、発作頻度改善度の改善率（中等度改善以上）は 58.3%、概括安全度の安全率（ほぼ安全以上）は 78.6%であった。前期第Ⅱ相の 2 試験の成績から、本剤 600mg/日までの忍容性が示唆された。しかしながら、副作用による中止率では、その 1 の 10.5%（38 例中 4 例）に対してその 2 で 22.2%（18 例中 4 例）であり、その 1 で用いられた開始用量 100mg/日の方が副作用による中止率が低かった。

前期第Ⅱ相の 2 試験の成績を踏まえ、後期第Ⅱ相用量検討試験では、本剤 600 mg/日を上限として、初回用量 100 mg/日から開始し、各漸増用量での臨床的有効性評価が可能であり、かつ患者の来院間隔を考慮して、患者の発作頻度に応じて 2～4 週ごとに増量する任意漸増法とした。その結果、部分てんかん患者では、発作頻度改善度の改善率（中等度以上）は 37.9%、概括安全度の安全率（ほぼ安全以上）は 72.1%であり、本剤の忍容性が認め

られた。

第Ⅲ相比較試験での漸増法は、本剤 400 mg/日 を目標用量とし、初回用量 100 mg/日から開始し、第Ⅰ相の反復投与試験の結果から定常状態への到達に 5 日を要することを考慮して、海外臨床試験で採用された漸増間隔である 1 週ごとあるいは忍容性に問題がある場合には後期第Ⅱ相用量検討試験で経験した 2 週ごとに増量する強制漸増法とした。その結果、目標用量への到達率は、84% (62 例中 52 例) であり、殆どの症例が目標用量へ到達した (表 2.7.3.4-1)。

米国のピボタルである用量設定試験 (YD、YE 試験) では、設定した目標用量 200～1000 mg/日までの漸増法は、第Ⅲ相比較試験と同様に初回開始用量を 100 mg/日とされ、1～2 週ごとに目標用量まで増量する強制漸増法とされた。その結果、両試験での PL 群の到達率が約 85%と同様であるが、各投与量群別で、YD 試験では TPM200mg/日群の 91%、400mg/日群の 84%、600mg/日群の 65%、YE 試験では TPM600mg/日群の 60%、800mg/日群の 65%、1000mg/日群の 47%となっており、400mg/日以下の用量では PL 群と同様な到達率であったが、600 mg/日以上 の用量での到達率が低くなることが示された。

表 2.7.3.4-1 目標用量到達率 (比較試験)

投与群	国 内	海 外 (参考)	
	第Ⅲ相 ^{a)}	第Ⅱ/Ⅲ相	
	9809	YD	YE
	目標用量到達 例数 (%)	目標用量到達 例数 (%)	目標用量到達 例数 (%)
PL 群	62 (95%)	38 (84%)	40 (85%)
TPM200mg/日群	—	41 (91%)	—
TPM400mg/日群	52 (84%)	38 (84%)	—
TPM600mg/日群	—	30 (65%)	29 (60%)
TPM800mg/日群	—	—	31 (65%)
TPM1000mg/日群	—	—	22 (47%)

a) 安全性評価対象例での到達率を示した

また、中止率は、第Ⅲ相比較試験では、PL 群の 3%に対し TPM400mg/日群で 13%、その内有害事象によるものが PL 群の 2%に対し 400mg/日群で 6%であった。TPM400mg/日群では 87%と殆どの症例が試験を完了した (表 2.7.3.4-2)。

海外では、中止率が YD 試験では PL 群の 11%に対し TPM200～600mg/日群で 9～15%、YE 試験では PL 群の 6%に対し TPM600～1000mg/日群で 19～28%であった。目標到達率と同様に TPM400mg/日群までは殆どの症例が試験を完了したが、TPM600mg/日群以上の用量での中止に至った症例の割合は高かった。

表 2.7.3.4-2 症例の内訳（比較試験）

項目	国 内		海 外 (参考)							
	第Ⅲ相 ^{a)}		第Ⅱ/Ⅲ相							
試験 No.	9809		YD				YE			
投与群 (mg/日)	PL 群	400 群	PL 群	200 群	400 群	600 群	PL 群	600 群	800 群	1000 群
症例数	65 例	62 例	45 例	45 例	45 例	46 例	47 例	48 例	48 例	47 例
完了例	63 (97)	54 (87)	40 (89)	41 (91)	40 (89)	39 (85)	44 (94)	37 (77)	39 (81)	34 (72)
中止例	2 (3)	8 (13)	5 (11)	4 (9)	5 (11)	7 (15)	3 (6)	11 (23)	9 (19)	13 (28)
有害事象	1 (2)	4 (6)	3 (7)	2 (4)	4 (9)	6 (13)	1 (2)	10 (21)	5 (10)	8 (17)
効果不十分	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (4)	0 (0)
患者希望	1 (2)	3 (5)	1 (2)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	2 (4)
その他	0 (0)	1 (2)	1 (2)	1 (2)	1 (2)	1 (2)	2 (4)	0 (0)	2 (4)	3 (6)

a) 安全性評価対象例での到達率を示した

対象の難治性部分てんかん患者では、個々の患者の忍容性を考慮して漸増し、臨床的有効性が期待できる推奨用量へ増量できることが肝要である。本剤の臨床使用は、抗てんかん薬の継続的な治療下で個々の至適投与量を探索することとなり、患者本人の就業、就学等の社会適応の観点から、来院回数が少なくより速やかに至適投与量まで増量できることが望ましいと考えられる。特に早期の発作の改善を希望している難治性部分てんかん患者では、発作の頻発している状態での QOL を改善するため、個々の至適投与量への到達期間が忍容性に問題がない範囲で短縮されるのが望ましいと考えられる。

したがって、第Ⅲ相比較試験での 400 mg/日への到達率が 84%であり、かつ強制漸増法下での中止率が 13%であったことから、初回用量を 100 mg/日から開始し、以降 1 週以上の間隔を空けて 200mg/日へ増量した後、推奨用量範囲では安全性を考慮した上で発作が抑制される用量を探索することにより、個々の患者での至適用量への到達まで十分に忍容性が保たれると考え設定した。

・海外での漸増法^[参考 5.3.5.1-8, 9]

漸増法について、海外での状況を以下に示した。

海外では市販後の位置付けの第Ⅲb 相として実施された米国漸増法検討試験（試験 No. TPS-TR）において、最高到達用量 400 mg/日への漸増法を用量設定試験等で用いられた rapid 漸増法とより緩徐な slow 漸増法（開始用量 50 mg/日、以降 50 mg/日/週毎に増量）に群分けした群間比較により、slow 漸増群は rapid 漸増群に比べ、トピラマートの治療を変更（減量、一時中断、中止）した有害事象の累積発現頻度、および有害事象による一時中断あるいは中止した症例の割合で低い結果が示された（それぞれ $p=0.048, 0.040$ ）。TPS-TR 試験の結果を踏まえ、米国の添付文書は、トピラマートの漸増法の記載が rapid 漸増法より slow 漸増法へ承認直前に変更され、slow 漸増法の内容で 1996 年 12 月に承認された。その後、漸増法を用いた抗てんかん薬では、一般的に忍容性の面からより緩徐な漸増法が選択される臨床的背景があったため、トピラマートの添付文書についても、市販後の専門医等の文献的考察^{10), 18)~23)}により、より緩徐な slower 漸増法（開始用量 25 mg/日、以降 25~50 mg/日/週ごとに増量）へと 2000 年 5 月に改訂された。なお、25 mg/日/週ごとの漸

増速度では個々の至適投与量への到達に時間がかかるとの記載も合わせてなされた。この改訂は、海外の主要国でほぼ同時期に行なわれた。

Slower 漸増法については、最近の市販後臨床試験として、欧州他漸増法検討試験（試験 No. 119）により、最高到達用量 200mg/日への漸増法を slow 漸増法と slower 漸増法（開始用量 25 mg/日、以降 25 mg/日/週ごとに増量）に群分けした群間比較を行なったが、有効性および安全性で差が認められた項目はなかった。しかしながら、slower 漸増法を用いても有効性に差が認められなかったことから、最も緩徐である slower 漸増法を用いることは、患者の忍容性の面から有用であると結論付けている。

これら海外での増量用量幅の縮小傾向は、他の一般的な抗てんかん薬でも行なわれており、本剤においても最新添付文書に記載された slower 漸増法の設定根拠は臨床で確立された成績ではなく、市販後の情報により認知され、添付文書へ反映されたものである。

以上の海外での状況を踏まえ、個々の患者での忍容性が異なるため、個々の患者で各漸増用量での臨床症状を十分に確認しながら増量することが望ましいため、用法・用量に関連する使用上の注意に記載することとした。

3. 推奨用量および最高用量

1) 非臨床試験の結果

効力を裏付ける試験では、最大電撃けいれん（MES）モデルにおいて、KW-6485 の単回経口投与による動物の ED_{50} は、マウスで 18.46～66 mg/kg、ラットで 5.7～17.5 mg/kg であり、用量の増加に伴い強直性伸展けいれんを抑制した。ラット扁桃核キンドリング試験において、KW-6485 の単回経口投与によるラットの ED_{50} は約 7 mg/kg であった。また、けいれん誘発電流域値に影響を及ぼさなかったことから、本剤の抗けいれん作用は主に発作波の伝播抑制を介して発現する可能性が示唆された（2.6.2.2 効力を裏付ける試験 参照）。

安全性薬理コアバッテリー試験において、中枢神経系、呼吸・循環器系のいずれに対しても、生命の維持機能に及ぼすと考えられる作用は認められなかった（2.6.2.4 安全性薬理試験 参照）。

毒性試験では、ラットを用いた 3 ヶ月間反復経口投与（0、10、90、750 mg/kg/日）、12 ヶ月間反復経口投与（0、1、7、40、240 mg/kg/日）において、変化が観察された主な器官は肝臓、胃、膀胱であり 40 mg/kg/日以上で認められた。無毒性量はそれぞれ 10 mg/kg/日未満および 7 mg/kg/日であった。肝臓の変化は薬物代謝酵素誘導作用、腺胃の頸部増殖細胞帯および膀胱移行上皮の過形成は炭酸脱水酵素阻害作用によるものと考えられるが、いずれも休薬により回復し、臨床上問題となる可能性は低いと考えられた。イヌを用いた 3 ヶ月間の反復経口投与（0、10、40、150 mg/kg/日）、12 ヶ月間反復経口投与（0、10、30、100 mg/kg/日）において、40 mg/kg/日以上で肝臓の重量増加が認められたが、病理組織学的検査では肝臓を含めいずれの器官でも変化は認められず、無毒性量がそれぞれ 10 mg/kg/日および 30 mg/kg/日であった（2.6.6.3 反復投与毒性試験 参照）。

以上より、これら動物の毒性試験で認められた主な器官での変化は、臨床上問題となる可能性は低いと考えられた。

2) 臨床試験での結果 [5.3.5.1-1~3、5.3.5.2-1~3、参考5.3.5.1-8]

前期第Ⅱ相試験その1において、本剤 400 mg/日までの付加療法での有効性は、難治性部分てんかん患者では、最終全般改善度の改善率（中等度改善以上）で 41.2%、発作頻度改善度の改善率（中等度改善以上）で 47.1%であった。また、その2において、本剤 600 mg/日までの付加療法での有効性は、難治性部分てんかん患者では、最終全般改善度の改善率で 50.0%、発作頻度改善度の改善率で 58.3%であった。

これら前期第Ⅱ相の結果から、難治性部分てんかん患者に対する既存の抗てんかん薬への付加療法として、本剤 600 mg/日の用量範囲で有効な薬剤であることが示唆された。

後期第Ⅱ相用量検討試験において、本剤 600 mg/日の付加療法での有効性は、難治性部分てんかん患者では、最終全般改善度の改善率（中等度改善以上）で 41.1%、発作頻度改善度の改善率（中等度改善以上）で 37.9%であり、本剤 600 mg/日までの用量範囲で有効な薬剤であることが示唆された。また、用量固定期での用量別の発作頻度改善度の改善率（中等度改善以上）でみると、100 mg/日では 66.7%（4/6 例）、200 mg/日では 80.0%（8/10 例）、300 mg/日では 25.0%（1/4 例）、400 mg/日では 57.9%（11/19 例）、600 mg/日では 31.1%（14/45 例）であった。

後期第Ⅱ相用量検討試験の追加解析では、部分てんかん患者の全投与例におけるてんかん発作発現頻度減少率では、100 mg/日投与時の累積分布曲線は、レスポnderと判定されるてんかん発作発現頻度減少率 50%前後の付近において、減少率の低い患者が相対的に多いことを意味する左側にシフトしていることから発作の抑制効果が 200 mg/日以上用量より弱いことが推察された。（図 2.7.3.4-1）。

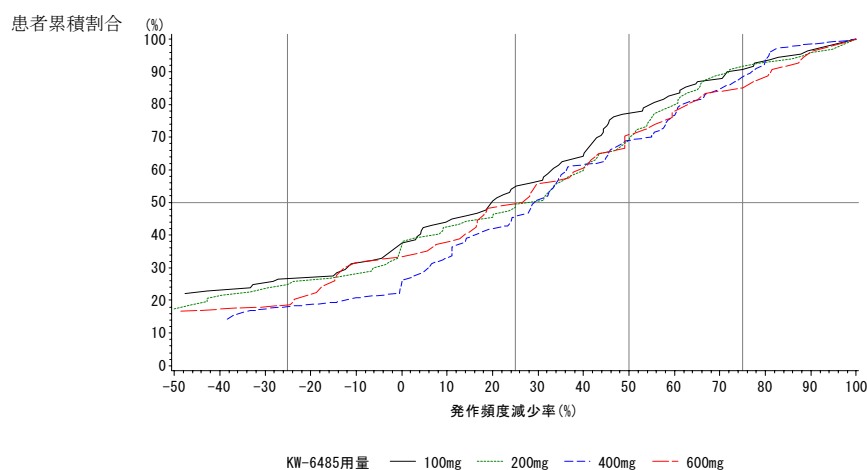


図 2.7.3.4-1 部分てんかん患者での 1 日用量別てんかん発作頻度減少率累積分布

また、発作頻度改善度で「中等度改善」以上を示す発作頻度が 50%以上減少した症例の割合であるレスポnder率は、100 mg/日で 22.3%（25/112 例）、200 mg/日で 33.0%（32/97 例）、400 mg/日で 30.4%（24/79 例）、600 mg/日で 29.1%（16/55 例）であり、200 mg/日以上用量でほぼ一定であった（図 2.7.3.4-2）。

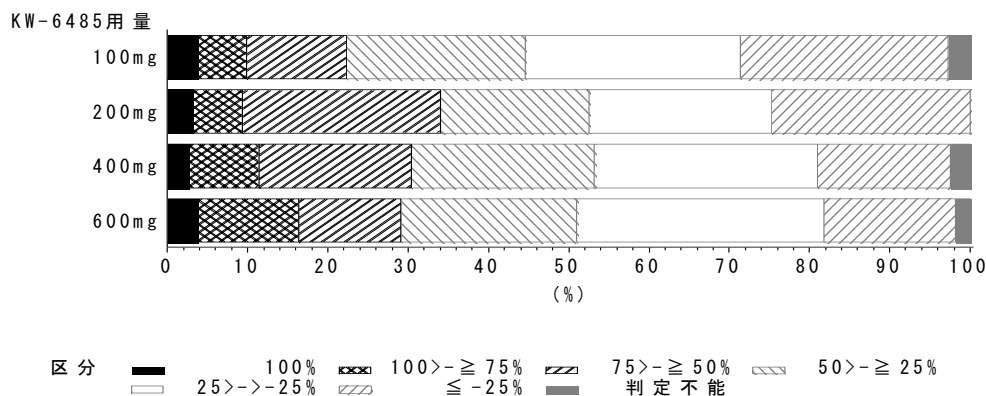


図 2.7.3.4-2 部分てんかん患者の1日投与量別発作頻度改善度

レスポnder率は、漸増時最高到達用量が 200 mg/日の症例（19 例）では、100 mg/日で 21.1%、200 mg/日で 42.1%であった。漸増時最高到達用量が 400 mg/日の症例（26 例）では、100 mg/日で 23.1%、200 mg/日で 34.6%、400 mg/日で 38.5%であった。漸増時最高到達用量が 600 mg/日の症例（52 例）では、100 mg/日で 18.0%、200 mg/日で 28.8%、400 mg/日で 26.9%、600 mg/日で 30.8%であった。漸増時最高到達用量 200、400 mg/日の症例では、有効性あるいは安全性の理由で最高用量 600 mg/日まで到達できなかったものの、用量とともにレスポnder率が増加していることが確認された。600 mg/日の症例では 200 mg/日以上用量で明らかなレスポnder率の増加は認められなかった。しかしながら、「著明改善」であった症例の占める割合では、100 mg/日で 6.0%、200 mg/日で 5.8%、400 mg/日で 9.6%、600 mg/日で 17.3%であり、200 mg/日以上用量で用量とともに効果の増大が確認された（図 2.7.3.4-3）。

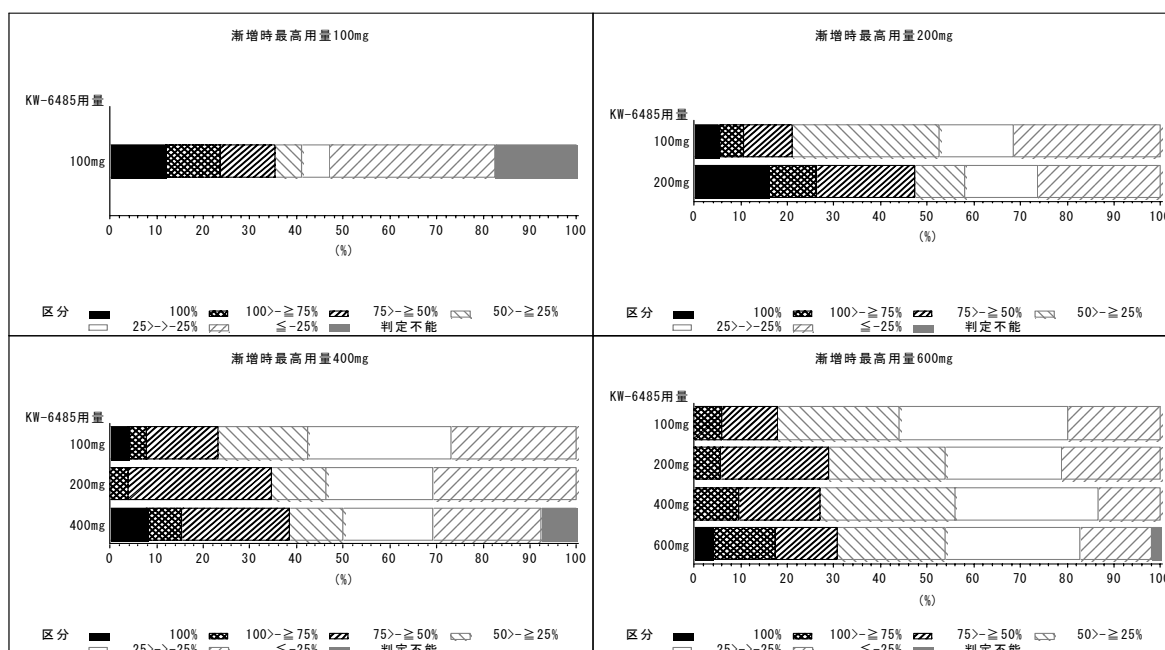


図 2.7.3.4-3 部分てんかん患者での漸増時最高用量で層別した1日投与量別発作頻度改善度

第Ⅲ相比較試験では、主要評価項目に設定したてんかん発作発現頻度減少率（中央値）は、TPM400mg/日群は 33.4%であり、PL 群の 13.7%に比べ有意な減少を示した（ $p=0.006$ ）。レスポnder率は、TPM400mg/日群は 32.8%であり、PL 群の 13.8%に比べ発作を改善した症例の割合が有意に高かった（ $p=0.019$ ）。また、部分発作の中で最も重度である SGTC 発現頻度減少率（中央値）において、TPM400mg/日群は 73.3%であり、PL 群の 0.0%に比べ有意な減少を示した（ $p=0.032$ ）。第Ⅲ相比較試験の成績より、国内の難治性部分てんかん患者に対して、中心推奨用量の 400 mg/日での有効性が検証された。

国内臨床試験成績を統合した結果、固定期開始時用量別のレスポnder率は、本剤 100 mg/日では 70.0%（10 例中 7 例）、200～400 mg/日では 31.9%（141 例中 45 例）、600 mg/日では 25.4%（59 例中 15 例）であった（表 2.7.3.4-3）。

表 2.7.3.4-3 投与量別のレスポnder率

固定期開始時用量 ^{a)}	レスポnder例数/評価例数 (%)	
～100mg/日	7/10	(70.0%)
200～400mg/日	45/141	(31.9%)
400<～600mg/日	15/59	(25.4%)

a) 固定期開始前に中止した被験者では漸増期最終用量。9204、9305 では投与終了時用量

安全性は、後期第Ⅱ相用量検討試験では、有害事象発現率が 67.2%（122 例中 82 例）、副作用発現率が 57.4%（122 例中 70 例）であり、その内部分てんかん患者の概括安全度の安全率（ほぼ安全以上）は 72.1%（104 例中 75 例）であった。また、有害事象は、投与初期に発現し、殆どのものが中等度以下であり、本剤 600mg/日の用量範囲での用量依存的な発現率の上昇は認められなかった。第Ⅲ相比較試験では、有害事象発現率は、PL 群での 87.7%（65 例中 57 例）に対し TPM400mg/日群の 95.2%（62 例中 59 例）であり（ $p=0.207$ ）、発現時期あるいは程度は両群で同様の傾向を示した。しかしながら、副作用発現率は、PL 群の 58.5%（65 例中 38 例）に対し TPM400mg/日群の 80.6%（62 例中 50 例）であり、TPM400mg/日群が PL 群に比べ有意に高い発現率を示したものの（ $p=0.008$ ）、殆どが軽度あるいは中等度であった。

米国のピボタルである用量設定試験（YD、YE 試験）での成績から、主要評価項目のてんかん発作発現頻度減少率（中央値）は、YD 試験では PL 群の 13.1%に対し TPM200mg/日群で 29.6%、400mg/日で 47.8%、600mg/日群で 44.7%であり、YE 試験では PL 群の 1.2%に対し TPM600mg/日で 40.7%、800mg/日群で 41.0%、1000mg/日群で 37.5%であった。TPM400～1000mg/日群は PL 群に比べ有意な減少が示されたが（ $p\leq 0.007$ ）、TPM200mg/日群では有意差が示されなかった（ $p=0.051$ ）。また、レスポnder率も同様の結果が示された。

安全性では、有害事象発現率で、YE 試験で検討された 600～1000 mg/日の用量範囲で「眼振」、「傾眠」、「視覚障害」の事象において用量依存的な発現率の上昇が認められた。

FDA は、これらの情報を含めて、400 mg/日を超える用量での効果の増強が認められないこと、安全性で 600 mg/日以上用量で用量依存的な有害事象発現率の上昇が認められて

いること等の理由から、通常用量を 400 mg/日で承認した。その後、市販後の臨床試験として実施された欧州他漸増法検証試験（試験 No. 119）において、てんかん発作発現頻度減少率（中央値）では、PL 群の 20%に対し TPM200mg/日群（slow 漸増群+slower 漸増群）で 44%、レスポンス率でも PL 群の 24%（91 例中 22 例）に対し TPM200mg/日群では 45%（168 例中 75 例）であり、TPM200mg/日群は PL 群に比べ有意に発作を抑制する結果が示された（ $p<0.001$ ）。この結果を踏まえ、トピラマートの通常用量を 400mg/日から 200～400mg/日の用量範囲へと 2003 年 12 月の添付文書にて改訂された。しかしながら、企業中核データシート（Company Core Data Sheet）においては、119 試験の成績が得られる以前より、通常用量として 200～400 mg/日が推奨され、主要国では 200～400 mg/日が推奨用量とされていた。なお、最高用量は、海外の長期投与試験での経験から、800～1600 mg/日とされている。

以上のことから、本剤の推奨用量は、本剤 200～600 mg/日の用量範囲で有効性が認められたこと、最高到達用量別のレスポンス率から用量依存的な効果の増強が 400 mg/日までの用量で認められたが 600 mg/日では認められなかったこと、また 400 mg/日で PL 群に比べ有意に有効性が優っていたことから、患者が本剤で有効であるか否かの判断を行なう中心推奨用量を 400 mg/日と考えるが、本剤が低用量からの漸増法であることを考慮し、最少の有効用量 200 mg/日を最低用量とし、200～400 mg/日と設定した。また、日本人の患者で有効性が確認されている 600 mg/日の用量は、本剤 400 mg/日の用量で有効性が認められた場合には、効果の増大が期待できることが示唆されていることから、さらなる効果の増強（最終目標であるてんかん発作の消失）を期待し 600 mg/日まで増量することが望ましいと考え、最高投与量として設定した。

4. 注意すべき患者集団

海外での中等度から重度の腎機能障害患者を対象とした腎機能の影響を検討した試験より、トピラマート 100 mg の単回投与時の薬物動態は、腎機能障害患者では正常腎機能者と比べ CL/F および腎クリアランス (CL_R) が有意に低く、 $AUC_{0-\infty}$ は有意に高かった ($p<0.05$)。

また、海外での中等度から重度の肝機能障害患者を対象とした肝機能の影響を検討した試験より、トピラマート 100 mg の単回投与時の薬物動態は、肝機能障害患者では正常肝機能者と比べ $AUC_{0-\infty}$ が 29%高く、CL/F が 26%低かった（2.7.2.2 個々の試験結果の要約 参照）。

これら海外での薬物動態での成績より、特殊集団患者では、本剤のクリアランスが低下することがあるので、使用上の注意での慎重投与の項に「腎機能障害、肝機能障害のある患者〔本剤のクリアランスが低下することがある。〕」と記載することとした。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性^[5.3.5.2-4~7]

本剤に関する長期投与試験は、長期投与時の有効性を評価することを目的として実施した臨床試験の成績はなく、海外を含め先行の試験からの延長投与である。延長投与試験は、第Ⅱ相の3試験から移行した第Ⅱ相長期投与試験（試験 No. 9407）、および第Ⅲ相比較試験から移行した第Ⅲ相比較試験延長投与（試験 No. 9809 long）の2試験である。長期投与における有効性は、延長投与試験の成績と先行する試験の成績を含めた統合の結果により評価した。また、海外での延長投与試験として、YD、YE 試験における TPM 群から移行した YKT 試験および PL 群から移行した YKP 試験に先行する試験の成績を含め統合した結果を参考に示した。なお、YKT 試験では臨床薬理試験（試験 No. YZT、YZW）からも移行したが、該当する患者9例はデータの詳細が不明なため統合から除外した。

各試験を統合した集計は、第Ⅱ相長期投与試験では20■■年■■月■■日、第Ⅲ相比較試験延長投与では20■■年■■月■■日の各時点をデータカットオフとした成績に基づき行なった。海外での YKT および YKP 試験では19■■年■■月■■日時点をデータカットオフとした成績に基づくものである。

てんかん発作の悪化による中止日をイベントとして、カプラン・マイヤー推定量を表2.7.3.5-1、カプラン・マイヤー・プロットを図2.7.3.5-1に示した。

てんかん発作の悪化による中止日（平均値±標準誤差）は、国内では約4年の1482.9±29.6日であった。カプラン・マイヤー・プロットでも投与初期の傾きが投与の長期化に伴い緩やかになっており、長期投与による発作の悪化により中止に至った症例が増える傾向は認められなかった。

海外臨床試験では、悪化による中止日数（平均値±標準誤差）は約3年の1160.4±23.0日と国内のものと同様に長期間服用しても効果の悪化により中止される傾向は示唆されなかった。

表 2.7.3.5-1 てんかん発作の悪化による中止日数のカプラン・マイヤー推定量

	対象 例数 ¹⁾	効果不十分による中止：day				
		平均値	標準 誤差	25%点	50%点	75%点
全体	652(583)	1403.1	23.3	—	—	—
国内	303(283)	1482.9	29.6	—	—	—
海外	349(300)	1160.4	23.0	1330.0	—	—

day：投与終了日－投与開始日+1

a) ()内は打ち切り例数

2.7.3 臨床的有効性の概要

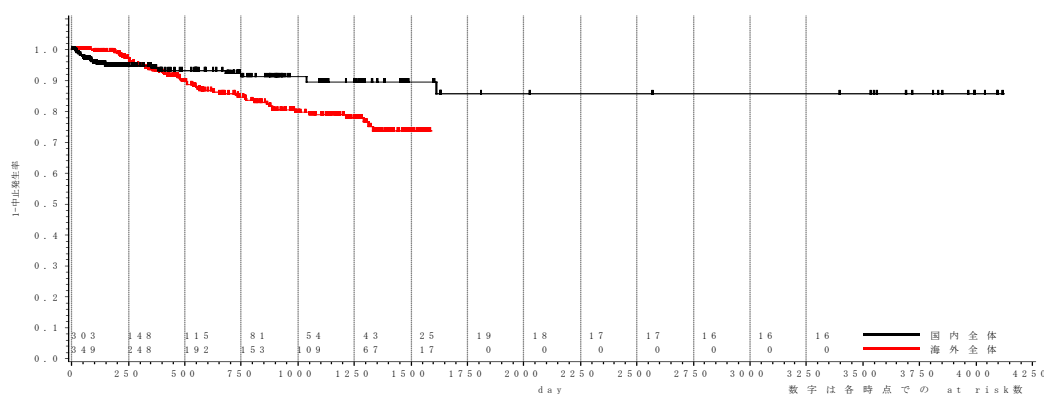


図 2.7.3.5-1 てんかん発作の悪化による中止日数の Kaplan・マイヤー・プロット

継続投与後の中止症例の内訳を表 2.7.3.5-2 に示した。

国内での中止率は、第Ⅱ相長期投与試験では72%、第Ⅲ相比較試験延長投与では35%であった。第Ⅱ相長期投与試験では、19■年■月から開始し10年以上の試験期間であるにも関わらず、21%にあたる12例の患者が服用を継続している。中止の内、効果の悪化によるものは、第Ⅱ相長期投与試験では延長投与移行後開始から移行後6年以上の期間で58例中5例(9%)であり、長期投与においても発作の悪化と判断された症例は少なく、効果の持続が期待できる薬剤であることが示唆された。

海外での中止率は、米国延長投与試験（試験 No. YKT、YKP）では、延長投与移行開始から移行後 4 年目までの期間において、YKT 試験で 54%、YKP 試験で 50%であった。その内、効果不十分で中止した症例は、YKT 試験で 224 例中 36 例（16%）、YKP 試験で 70 例中 11 例（16%）であった。

国内および海外を含め、長期投与により明らかな効果の減弱により中止に至った症例の割合が高くなる傾向は認められなかった。

表 2.7.3.5-2 中止症例の内訳

項目	国 内		海 外 (参考)	
	第Ⅱ相長期投与試験	第Ⅲ相比較試験延長投与	米国 TPM 群延長投与試験	米国 PL 群延長投与試験
試験 No.	9407	9809 long	YKT	YKP
対象例数	58	125	224	70
完了例 ^{a)}	－	－	27 (12)	13 (19)
中止例	46 (79)	74 ^{d)} (59)	121 (54)	35 (50)
有害事象	6 (10)	27 (22)	46 (21)	12 (17)
効果不十分 ^{b)}	5 (9)	1 (1)	36 (16)	11 (16)
その他	35 (60)	46 (37)	39 (17)	12 (17)
継続中 ^{c)}	12 (21)	51 (41)	76 (34)	22 (31)

a) 国内の延長投与試験では中止するまで延長可能のため完了例が存在しない

b) 国内の延長投与の試験では効果の悪化の症例数を示した

c) 国内では 9407 試験の 20 年 月 日、1909 long 試験の 20 年 月 日時点で症例報告書を集積したデータに基づき算出した。一方、YKT、YKP 試験で 19 年 月のデータカットオフ時点での継続症例数を示した

d) 9809 long 試験移行前の中止例含む (9809 試験の TPM 群での中止例 8 例および延長移行前に中止の 2 例)

表 2.7.3.1 臨床的有効性及び安全性試験の要約（比較試験 その1）

試験番号		試験施設数 (国名)	試験開始日 試験終了日 総登録数/ 登録目標数	試験デザイン 対照の種類	試験の目的	試験期間 漸増方法	試験薬, 比較対照薬, 投与量, 投与経路, 投与方法	登録時/完了時の 群別被験者数	男性/女性 年齢中央値(範囲)	診断 選択基準	主要評価項目
国内	9809 第Ⅲ相比較試験 [評価資料]	32 施設 (他)	20 . . . 20 . . . 127/122	多施設共同 無作為化 二重盲検 平行群間 プラセボ	有効性 安全性	観察期:12 週 投与期:15 週 漸増:rapid ^{a)}	TPM ^{b)} :400mg/日 経口 1 日 2 回	62/54	31/31 31(18-59)	部分てんかん 発作回数≥4 回/4 週	観察期に対す る治験薬投与 期の発作頻度 減少率
							プラセボ	65/63	32/33 28(18-62)		
海外	YD(米国) 用量設定試験 [評価資料] ^{c)}	18 施設 (アメリカ)	19 . . . 19 . . . 181/180	多施設共同 無作為化 二重盲検 平行群間 プラセボ	有効性 安全性	観察期:12 週 投与期:16 週 漸増:rapid	TPM:200mg/日 経口 1 日 2 回	45/41	29/16 36(19-67)	部分てんかん 発作回数≥12 回/12 週	観察期に対す る治験薬投与 期の発作頻度 減少率
							TPM:400mg/日 経口 1 日 2 回	45/40	39/6 35(19-61)		
							TPM:600mg/日 経口 1 日 2 回	46/39	39/7 33(20-58)		
							プラセボ	45/40	36/9 34(19-68)		
	YE(米国) 用量設定試験 [評価資料] ^{c)}	18 施設 (アメリカ)	19 . . . 19 . . . 190/180	多施設共同 無作為化 二重盲検 平行群間 プラセボ	有効性 安全性	観察期:12 週 投与期:18 週 漸増:rapid	TPM:600mg/日 経口 1 日 2 回	48/37	38/10 34(18-57)	部分てんかん 発作回数≥12 回/12 週	観察期に対す る治験薬投与 期の発作頻度 減少率
							TPM:800mg/日 経口 1 日 2 回	48/39	41/7 32(18-67)		
							TPM:1000mg/日 経口 1 日 2 回	47/34	40/7 34(18-64)		
							プラセボ	47/44	33/14 34(18-68)		

a) rapid: 100mg/日で開始後, 1-2 週毎に 200mg/日→400mg/日→600mg/日→800mg/日→1000mg/日の各目標用量まで漸増

b) TPM: トピラマート

c) 安全性は評価資料で有効性は参考資料

表 2.7.3.1 臨床的有効性及び安全性試験の要約（比較試験 その2）

試験番号		試験施設数 (国名)	試験開始日 試験終了日 総登録数/ 登録目標数	試験デザイン 対照の種類	試験の目的	試験期間 漸増方法	試験薬, 比較対照薬, 投与量, 投与経路, 投与方法	登録時/完了時の 群別被験者数	男性/女性 年齢中央値(範囲)	診断 選択基準	主要評価項目
海外	Y1(欧州) 用量検証試験 [参考資料]	4 施設 (フランス, イギリス, スウェーデン他)	19■■■■ 19■■■■ 47/50	多施設共同 無作為化 二重盲検 平行群間 プラセボ	有効性 安全性	観察期:8 週 投与期:11 週 漸 増:rapid ^{a)}	TPM ^{b)} :400mg/日 経口 1 日 2 回 プラセボ	23/17 24/22	21/2 31(17-63) 19/5 30(15-55)	部分てんかん 発作回数≥8 回/8 週	観察期に対する 治験薬投与期の 発作頻度減少率
	Y2(欧州) 用量検証試験 [参考資料]	6 施設 (フランス, イギリス, デンマーク他)	19■■■■ 19■■■■ 60/50	多施設共同 無作為化 二重盲検 平行群間 プラセボ	有効性 安全性	観察期:8 週 投与期:12 週 漸 増:rapid	TPM:600mg/日 経口 1 日 2 回 プラセボ	30/25 30/28	24/6 31(19-53) 23/7 30(18-65)	部分てんかん 発作回数≥8 回/8 週	観察期に対する 治験薬投与期の 発作頻度減少率
	Y3(欧州) 用量検証試験 [参考資料]	4 施設 (ドイツ, スウェーデン, デンマーク他)	19■■■■ 19■■■■ 56/50	多施設共同 無作為化 二重盲検 平行群間 プラセボ	有効性 安全性	観察期:8 週 投与期:13 週 漸 増:rapid	TPM:800mg/日 経口 1 日 2 回 プラセボ	28/22 28/27	23/5 40(20-63) 24/4 36(19-62)	部分てんかん 発作回数≥8 回/8 週	観察期に対する 治験薬投与期の 発作頻度減少率
	TPS-TR(米国) 漸増法検討試験 [参考資料]	16 施設 (アメリカ)	19■■■■ 19■■■■ 188/190	多施設共同 無作為化 二重盲検 平行群間 漸増法比較	有効性 安全性	観察期:2 週 投与期:12 週 漸 増:rapid/slow ^{c)}	Rapid 群(TPM:400mg/日) 経口 1 日 2 回 Slow 群(TPM:400mg/日) 経口 1 日 2 回	93/72 95/79	52/41 38(17-63) 39/56 37(18-58)	部分てんかん	観察期に対する 治験薬投与期の 発作頻度減少率 および安全性
	119(欧州他) 漸増法検討試験 [参考資料]	28 施設 (カナダ, チェコ共和国, ハンガリー他)	19■■■■ 20■■■■ 263/255	多施設共同 無作為化 二重盲検 平行群間 漸増法比較 プラセボ	有効性 安全性	観察期:4 週 投与期:12 週 漸 増:slow/slower ^{d)}	Slow 群(TPM:200mg/日) 経口 1 日 2 回 Slower 群(TPM:200mg/日) 経口 1 日 2 回 プラセボ	86/74 85/75 92/89	43/43 37(19-57) 36/49 35(18-64) 46/46 37(18-67)	部分てんかん 発作回数≥3 回/4 週	観察期に対する 治験薬投与期の 発作頻度減少率
	YF/YG(米国) 用量検証試験 [参考資料]	23 施設 (アメリカ)	19■■■■ 19■■■■ 209/200	多施設共同 無作為化 二重盲検 平行群間 プラセボ	有効性 安全性	観察期:8 週 投与期:19 週 漸 増:rapid	TPM:1000mg/日 経口 1 日 2 回 プラセボ	167/124 42/39	81/86 33(18-66) 22/20 31(18-56)	部分てんかん 発作回数≥6 回/8 週	観察期に対する 治験薬投与期の 発作頻度減少率
	YP(米国) 小児比較試験 [参考資料]	17 施設 (アメリカ)	19■■■■ 19■■■■ 86/72	多施設共同 無作為化 二重盲検 平行群間 プラセボ	小児での 有効性 安全性	観察期:8 週 投与期:16 週 漸 増:2 週毎	TPM:6mg/kg/日 経口 1 日 2 回 プラセボ	41/40 45/43	23/18 9(2-16) 25/20 10(2-16)	部分てんかん 発作回数≥6 回/8 週	観察期に対する 治験薬投与期の 発作頻度減少率

a) rapid: 100mg/日で開始後, 1-2 週毎に 200mg/日→400mg/日→600mg/日→800mg/日→1000mg/日の各目標用量まで漸増

b) TPM: トピラマート

c) slow: 50mg/日で開始後, 1-2 週毎に 100mg/日→150mg/日→200mg/日→250mg/日→300mg/日→350mg/日→400mg/日の各目標用量まで漸増

d) slower: 25mg/日で開始後, 1-2 週毎に 50mg/日→75mg/日→100mg/日→125mg/日→150mg/日→175mg/日→200mg/日の目標用量まで漸増

表 2.7.3.1 臨床的有効性及び安全性試験の要約（非盲検試験）

試験番号		試験施設数 (国名)	試験開始日 試験終了日 総登録数/ 登録目標数	試験デザイン 対照の種類	試験の目的	試験期間 漸増方法	試験薬, 比較対照薬, 投与量, 投与経路, 投与方法	登録時/完了時の 群別被験者数	男性/女性 年齢中央値(範囲)	診断 選択基準	主要評価項目
国内	9204 前期第Ⅱ相試験 その1 [評価資料]	8 施設 (他)	19 .■■■ 19 .■■■ 39/40	多施設共同 非盲検	有効性 安全性	観察期:4-8 週 投与期:16 週 漸増:100mg/ 日 /4 週	TPM ^{a)} :100-400mg/ 日 経口 1 日 2 回	39/34	22/16 31(13-63)	部分てんかん及び 全般てんかん 発作回数≥2 回/月	投与終了時 における最終全 般改善度
	9305 前期第Ⅱ相試験 その2 [評価資料]	5 施設 (他)	19 .■■■ 19 .■■■ 18/15	多施設共同 非盲検	有効性 安全性	観察期:4-8 週 投与期:12 週 漸増:200mg/ 日 /2-4 週	TPM:200-600mg/ 日 経口 1 日 2 回	18/15	10/8 28(18-47)	部分てんかん及び 全般てんかん 発作回数≥2 回/月	投与終了日 における最終全 般改善度
	9406 後期第Ⅱ相用量 検討試験 [評価資料]	38 施設 (他)	19 .■■■ 19 .■■■ 122/120	多施設共同 非盲検	有効性 安全性	観察期:4-8 週 投与期:20 週 漸増:100-200mg / 日/2-4 週	TPM:100-600mg/ 日 経口 1 日 2 回	122/107	58/64 28(14-61)	部分てんかん及び 全般てんかん 発作回数≥2 回/月	投与終了日 における最終全 般改善度
海外	YC(米国) 初期検討試験 [参考資料]	2 施設 (ア リ カ)	19 .■■■ 19 .■■■ 23	多施設共同 非盲検	有効性 安全性	観察期:8 週 投与期:8 週 漸 増 :50mg/ 日 /1-2 週 または 100mg/ 日/1-3 週	TPM:100-1600mg/ 日 経口 1 日 2 回	23/19	17/6 31(20-59)	部分てんかん	安全性
	IP(イ タ リ ア) 初期検討試験 [参考資料]	1 施設 (イ タ リ ア)	19 .■■■ 19 .■■■ 10	非盲検	安全性	観察期:1 ヲ月 投与期:6 日 漸増:固定用量 100mg/ 日	TPM:100mg/ 日 経口 1 日 2 回	10/10	9/1 33(18-54)	部分てんかん	安全性

a) TPM: トピラマート

表 2.7.3.1 臨床的有効性及び安全性試験の要約（延長投与試験 その1）

試験番号		試験施設数 (国名)	試験開始日 試験終了日 ^{a)} 総登録数/ 登録目標数 ^{b)}	試験デザイン 対照の種類	試験の目的	試験期間 漸増方法	試験薬, 比較対照薬, 投与量, 投与経路, 投与方法	登録時/完了時の 群別被験者数 ^{c)}	男性/女性 年齢中央値(範囲)	診断 選択基準	主要評価項目
国内	9407 第Ⅱ相長期投与試験 [評価資料]	29 施設 (他)	19 . . . 20 . . . 58/40	多施設共同 非盲検	有効性 安全性	中止まで	TPM ^{d)} :100-600mg/日 経口 1 日 2 回	58/0 (12)	25/33 30(14-55)	部分てんかん及び 全般てんかん	安全性
	9809 long 第Ⅲ相比較試験延長 投与 [評価資料]	32 施設 (他)	20 . . . 20 . . . 125	多施設共同 非盲検	有効性 安全性	中止まで	TPM:100-600mg/日 経口 1 日 2 回	125/0 (51)	63/62 29(18-62)	部分てんかん	安全性
海外	YKT 試験(米国) YD, YE, YZT, YZW 延長投 与試験(TPM 群からの 移行) [評価資料] ^{f)}	34 施設 (アメリカ)	19 . . . 19 . . . 224	多施設共同 非盲検	有効性 安全性	延長移行 4 年目 まで	TPM:100-1600mg/日 経口 1 日 2 回	224/27 (76)	181/43 34(18-67)	部分てんかん	安全性
	YKP 試験(米国) YD, YE 延長投与試験 (PL ^{e)} 群からの移行) [評価資料] ^{f)}	32 施設 (アメリカ)	19 . . . 19 . . . 70	多施設共同 非盲検	有効性 安全性	延長移行 4 年目 まで	TPM:100-1600mg/日 経口 1 日 2 回	70/13 (22)	54/16 36(19-68)	部分てんかん	安全性

a) 試験終了日：データカットオフまでの試験期間に基づいて試験報告書を記載している場合、試験終了日としてデータカットオフ日を記載

b) 登録目標数：先行試験完了例

c) ()内：データカットオフ時点で試験継続中の被験者数

d) TPM：トピラマート

e) PL：プラセボ

f) 安全性は評価資料で有効性は参考資料

表 2.7.3.1 臨床的有効性及び安全性試験の要約（延長投与試験 その2）

試験番号		試験施設数 (国名)	試験開始日 試験終了日 ^{a)} 総登録数/ 登録目標数 ^{b)}	試験デザイン 対照の種類	試験の目的	試験期間 漸増方法	試験薬, 比較対照薬, 投与量, 投与経路, 投与方法	登録時/完了時の 群別被験者数 ^{c)}	男性/女性 年齢中央値(範囲)	診断 選択基準	主要評価項目
海外	YET(欧州) Y1, Y2, Y3 延長投与 試験 [参考資料]	8 施設 (フランス, イギリス, ドイツ他)	19■■■■ 19■■■■ 44	多施設共同 非盲検	有効性 安全性	延長移行 4 年 目まで	TPM ^{d)} :100-1600mg/日 経口 1 日 2 回	44/0 (26)	38/6 37(17-63)	部分てんかん	安全性
	YEP(欧州) Y1, Y2, Y3 延長投与 試験 [参考資料]	8 施設 (フランス, イギリス, ドイツ他)	19■■■■ 19■■■■ 58	多施設共同 非盲検	有効性 安全性	延長移行 4 年 目まで	TPM:100-1600mg/日 経口 1 日 2 回	58/0 (26)	50/8 34(15-63)	部分てんかん	安全性
	YCO/YC02(米国) YCO:YC 延長投与試験 YC02:YC0 延長投与試験 [参考資料]	2 施設 (アメリカ)	19■■■■ 19■■■■ 19	多施設共同 非盲検	有効性 安全性	YCO: 延長移行 1 年目まで YC02:延長移行 4 年目まで	TPM:100-1600mg/日 経口 1 日 2 回	YCO:19/17 YC02:16/4	YC/YCO/YC02: 17/6 31(20-59)	部分てんかん	安全性
	YLT(米国) MS-215, MS-216, MS- 218, YKT, YKP, YC02 延長投与試験 [参考資料]	27 施設 (アメリカ)	19■■■■ 19■■■■ 26	多施設共同 非盲検	安全性	延長移行 4 年目 以降中止まで	TPM:100-1600mg/日 経口 1 日 2 回	26/0 (24)	12/14 30(20-59)	部分てんかん	安全性
	YF/YG 試験延長投与 (米国) YF, YG 延長投与試験 [参考資料]	22 施設 (アメリカ)	19■■■■ 19■■■■ 98	多施設共同 非盲検	安全性	中止まで	TPM:100-1600mg/日 経口 1 日 2 回	98/0 (72)	44/54 31(18-62)	部分てんかん	安全性
	YOL/YH(米国) 長期投与試験 [参考資料]	23 施設 (アメリカ)	19■■■■ 19■■■■ 152	多施設共同 非盲検	安全性	中止まで 漸増:100-200mg /日/1-2 週	TPM:100-1600mg/日 経口 1 日 2 回	152/0 (136)	94/58 33(13-68)	てんかん	安全性
	YOLE(欧州) 長期投与試験 [参考資料]	33 施設 (フランス, イギリス, ドイツ他)	19■■■■ 19■■■■ 34	多施設共同 非盲検	安全性	中止まで 漸増:100-200mg /日/1-2 週	TPM:100-1600mg/日 経口 1 日 2 回	34/0 (23)	25/9 35(15-54)	てんかん	安全性

a) 試験終了日：データカットオフまでの試験期間に基づいて試験報告書を記載している場合、試験終了日としてデータカットオフ日を記載

b) 登録目標数：先行試験完了例

c) () 内：データカットオフ時点で試験継続中の被験者数

d) TPM：トピラマート

表 2.7.3.2 有効性試験の結果（比較試験 その1）

試験番号		治療群	登録患者数 /完了者数	主要評価項目 ^{a)}		副次評価項目 ^{a)}					
				発作頻度減少率 (中央値:%)	P 値	レスポンス率 ^{b)} 例数 (%)	P 値	二次性全般化 発作頻度減少率 (中央値:%)	P 値	最終全般 改善度 ^{c)} 例数 (%)	P 値
国内	9809 (国内) 第Ⅲ相比較試験 【評価資料】 ^{f)}	TPM ^{d)} : 400mg/日 経口 1 日 2 回	62/54	33.4	0.006	20 (32.8)	0.019	73.3	0.032	－	－
		プラセボ	65/63	13.7	－	9 (13.8)	－	0.0	－	－	－
海外	YD (米国) 用量設定試験 【評価資料】 ^{f)}	TPM: 200mg/日 経口 1 日 2 回	45/41	29.6	0.051	12 (27)	0.620	61.7	0.003 ^{e)}	20 (44)	0.004
		TPM: 400mg/日 経口 1 日 2 回	45/40	47.8	0.007	21 (47)	0.013	100.0		31 (70)	<0.001
		TPM: 600mg/日 経口 1 日 2 回	46/39	44.7	<0.001	21 (46)	0.027	88.8		28 (61)	<0.001
		プラセボ	45/40	13.1	－	8 (18)	－	1.3		11 (24)	－
	YE (米国) 用量設定試験 【評価資料】 ^{f)}	TPM: 600mg/日 経口 1 日 2 回	48/37	40.7	<0.001	21 (44)	<0.001	65.5	0.165 ^{e)}	26 (55)	<0.001
		TPM: 800mg/日 経口 1 日 2 回	48/39	41.0	<0.001	19 (40)	0.001	44.4		26 (54)	<0.001
		TPM: 1000mg/日 経口 1 日 2 回	47/34	37.5	<0.001	18 (38)	0.001	78.0		25 (53)	<0.001
		プラセボ	47/44	1.2	－	4 (9)	－	40.3		5 (11)	－

a) 有効性解析対象例：国内試験/FAS, 海外試験/ITT

b) レスポンス率：試験薬投与期の発作頻度が観察期に比べ 50%以上減少した症例数の割合

c) 最終全般改善度：最終全般改善度評価にて、中等度改善以上の症例

d) TPM：トピラマート

e) P 値：TPM 群全体での値

f) 安全性は評価資料で有効性は参考資料

表 2.7.3.2 有効性試験の結果（比較試験 その2）

試験番号		治療群	登録患者数 /完了者数	主要評価項目 ^{a)}		副次評価項目 ^{a)}					
				発作頻度減少率 (中央値:%)	P 値	レスポンス率 ^{b)} 例数 (%)	P 値	二次性全般化 発作頻度減少率 (中央値:%)	P 値	最終全般 改善度 ^{c)} 例数 (%)	P 値
海外	Y1 (欧州) 用量検証試験 【参考資料】	TPM ^{d)} :400mg/日 経口 1 日 2 回 プラセボ	23/17 24/22	40.7 1.1	0.065 -	8 (35) 2 (8)	0.033 -	83.9 8.7	0.002 -	13 (57) 2 (8)	0.002 -
	Y2 (欧州) 用量検証試験 【参考資料】	TPM:600mg/日 経口 1 日 2 回 プラセボ	30/25 30/28	46.4 -12.2	0.004 -	14 (47) 3 (10)	0.001 -	77.8 100.0	1.000 -	15 (50) 4 (13)	0.002 -
	Y3 (欧州) 用量検証試験 【参考資料】	TPM:800mg/日 経口 1 日 2 回 プラセボ	28/22 28/27	35.8 -17.8	0.001 -	12 (43) 0 (0)	0.001 -	90.0 18.8	0.044 -	17 (61) 3 (11)	<0.001 -
	TPS-TR (米国) 漸増法検討試験 【参考資料】	Rapid 群 (TPM:400mg/日) 経口 1 日 2 回 Slow 群 (TPM:400mg/日) 経口 1 日 2 回	93/72 95/79	33.3 42.0	- -	35 (38.0) 39 (41.9)	- -	- -	- -	- -	- -
	119 (欧州他) 漸増法検討試験 【参考資料】	Slow 群 (TPM:200mg/日) 経口 1 日 2 回 Slower 群 (TPM:200mg/日) 経口 1 日 2 回 プラセボ	86/74 85/75 92/89	52.1 36.5 20.0	0.065 ^{e)} - <0.001 ^{f)}	42 (51) 33 (39) 22 (24)	0.071 ^{e)} - <0.001 ^{f)}	64.7 24.9 1.2	0.131 ^{e)} - 0.003 ^{f)}	- - -	- - -
	YF/YG (米国) 用量検証試験 【参考資料】	TPM:1000mg/日 経口 1 日 2 回 プラセボ	167/124 42/39	50.8 1.2	<0.001 -	86 (52) 8 (19)	<0.001 -	64.8 8.6	0.040 -	103 (63) 13 (31)	<0.001 -
	YP (米国) 小児比較試験 【参考資料】	TPM:6mg/kg/日 経口 1 日 2 回 プラセボ	41/40 45/43	33.1 10.5	0.034 -	16 (39.0) 9 (20.0)	0.080 -	31.6 -10.6	- -	- -	- -

a) 有効性解析対象例: ITT

b) レスポンス率: 治験薬投与期の発作頻度が観察期に比べ 50%以上減少した症例数の割合

c) 最終全般改善度: 最終全般改善度評価にて, 中等度改善以上の症例

d) TPM: トピラマート

e) P 値: vs Slower 群

f) P 値: vs TPM 群全体

表 2.7.3.2 有効性試験の結果（非盲検試験）

試験番号		治療群	登録患者数 /完了例数	主要評価項目 ^{a)}	副次評価項目 ^{a)}
				最終全般改善率 改善例数/解析例数 (%)	発作頻度改善度 ^{b)} 例数 (%)
国内	9204 前期第Ⅱ相試験その1 【評価資料】	TPM ^{c)} :100-400mg/日 経口1日2回	39/34	14/34 (41.2)	16/34 (47.1%)
	9305 前期第Ⅱ相試験その2 【評価資料】	TPM:200-600mg/日 経口1日2回	18/15	6/15 (40.0)	7/15 (46.7%)
	9406 後期第Ⅱ相用量検討試験 【評価資料】	TPM:100-600mg/日 経口1日2回	122/107	41/102 (40.2)	38/102 (37.3)
海外	YC/YC0/YC02(米国) YC:初期検討試験 YC0/YC02:YC 延長投与試験 【参考資料】	TPM:100-1600mg 経口1日2回	YC:23/19 YC0:19/17 YC02:16/4	(44.2) ^{d)} (46.4) ^{d)} (54.4) ^{d)}	-

a) 有効性解析対象例：最終全般改善度採用例

b) 発作頻度改善度：発作頻度評価にて中等度改善（発作頻度 50%以上改善）以上の症例

c) TPM：トピラマート

d) 最終全般改善率 (YC/YC0/YC02 試験)：てんかん発作頻度減少率の中央値

表 2.7.3.2 有効性試験の結果（延長投与試験）

試験番号 ^{a)}		治療群	登録患者数 /完了例数(継続中)	中止例数(%)		発作発現頻度の中央値: 回/4 週(例数)						
				全体	効果不十分	3 ヶ月後	6 ヶ月後	1 年後	18 ヶ月後	2 年後	3 年後	4 年後
国内	9407 第Ⅱ相長期投与試験 【評価資料】	TPM ^{b)} :100-600mg/日 経口 1 日 2 回	58/0(12)	46(79.3)	5(8.6)	3.40 (49)	2.95 (44)	2.40 (39)	2.00 (35)	2.25 (26)	1.30 (23)	1.70 (18)
	9809 long 第Ⅲ相比較試験延長投与 【評価資料】	TPM:100-600mg/日 経口 1 日 2 回	125/0(51)	74(59.2)	1(0.8)	8.90 (124)	8.30 (109)	7.30 (88)	5.65 ^{c)} (80)	-	-	-
海外	YKT(米国) YD, YE, YZT, YZW 延長投与試験 【評価資料】 ^{d)}	TPM:100-1600mg/日 経口 1 日 2 回	224/27(76)	121(54)	36(16)	4.00 (196)	4.00 (197)	2.95 (174)	3.20 (140)	2.00 (115)	2.52 (73)	3.00 (13)
	YKP(米国) YD, YE 延長投与試験 【評価資料】 ^{d)}	TPM:100-1600mg/日 経口 1 日 2 回	70/13(22)	35(50)	11(16)	5.00 (62)	6.00 (61)	3.03 (53)	3.00 (49)	2.05 (41)	2.15 (26)	0.49 (2)
	YET(欧州) Y1, Y2, Y3 延長投与試験 【参考資料】	TPM:100-1600mg/日 経口 1 日 2 回	44/0(26)	18(41)	6(14)	4.06 (36)	2.90 (31)	5.19 (27)	4.00 (15)	5.00 (9)	5.33 (2)	-
	YEP(欧州) Y1, Y2, Y3 延長投与試験 【参考資料】	TPM:100-1600mg/日 経口 1 日 2 回	58/0(26)	32(55)	13(22)	5.87 (52)	6.33 (40)	5.09 (37)	4.90 (26)	4.00 (15)	15.00 (3)	-

a) 長期投与試験は各試験報告書に基づくデータカットオフ時点での情報を元に算出:

9407 試験は 20 年 月 日時点, 9809 延長投与試験は 20 年 月 日時点, 海外臨床試験は 19 年 月 日時点

b) TPM: トピラマート

c) 366 日以降における発作発現頻度の中央値を算出

d) 安全性は評価資料で有効性は参考資料