

審議結果報告書

平成 22 年 6 月 7 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] イーケプラ錠 250 mg、同錠 500 mg

[一 般 名] レベチラセタム

[申 請 者] ユーシービージャパン株式会社

[申請年月日] 平成 20 年 11 月 20 日

[審議結果]

平成 22 年 6 月 3 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

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

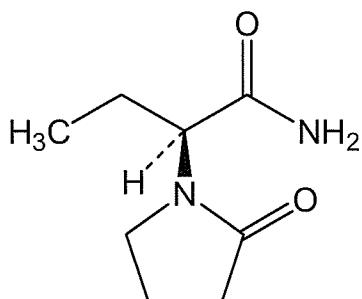
審査報告書

平成 22 年 5 月 13 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] イーケプラ錠 250 mg、同錠 500 mg
[一 般 名] レベチラセタム
[申 請 者 名] ユーシービージャパン株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 20 年 11 月 20 日
[剤 形・含 量] 1 錠中にレベチラセタム 250 又は 500 mg を含有する錠剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]



分子式 : C₈H₁₄N₂O₂

分子量 : 170.21

化学名 :

(日 本 名) (2S)-2-(2-オキソピロリジン-1-イル)ブチルアミド

(英 名) (2S)-2-(2-Oxopyrrolidine-1-yl)butyramide

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第三部

審査結果

平成 22 年 5 月 13 日

[販 売 名] イーケプラ錠 250 mg、同錠 500 mg

[一 般 名] レベチラセタム

[申 請 者 名] ユーシービージャパン株式会社

[申 請 年 月 日] 平成 20 年 11 月 20 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、腎機能の程度と本剤の有効性及び安全性の関係、服用時期（食前又は食後）別の有効性及び安全性、併用抗てんかん薬別の有効性及び安全性、部分発作型別の有効性及び安全性、中枢神経系有害事象の発現状況及び転倒等事故による外傷との関連性、白血球減少に関連する有害事象及び離脱・反跳現象の発現状況等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

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

[効能・効果] 他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法

[用法・用量] 通常、成人にはレベチラセタムとして 1 日 1000 mg を 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により 1 日 3000 mg を超えない範囲で適宜増減するが、增量は 2 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 1000 mg 以下ずつ行うこと。

審査報告（1）

平成 22 年 3 月 29 日

I. 申請品目

[販売名]	ケプラ錠 250 mg、同錠 500 mg（申請時）
[一般名]	レベチラセタム
[申請者名]	ユーシービージャパン株式会社
[申請年月日]	平成 20 年 11 月 20 日
[剤型・含量]	1錠中にレベチラセタム 250 又は 500 mg を含有する錠剤
[申請時効能・効果]	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法
[申請時用法・用量]	通常、成人にはレベチラセタムとして 1 日 1000 mg を 1 日 2 回に分割経口投与すること。なお、症状に応じて適宜増減するが、1 日最高投与量は 3000 mg までとする。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本剤の有効成分であるレベチラセタム（本薬）は、ユーシービー社（ベルギー）で開発された光学活性を持つピロリドン誘導体である。

本剤は 1999 年 11 月に、米国で成人てんかん患者の部分発作に対する他の抗てんかん薬との併用療法の効能・効果で承認されて以来、20■年■月現在、米国、欧州等 92 の国と地域で成人てんかん患者及び 77 の国と地域で小児てんかん患者に対する付加療法として承認されている。また、72 の国と地域で単剤療法としても承認されている。なお、海外ではその他に、全般発作（ミオクロニー発作及び強直間代発作）に対する他の抗てんかん薬との併用療法についても承認されている。

本邦では 19■年■月から臨床試験が開始され、今般申請者は、本剤の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する他の抗てんかん薬との併用療法における有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認申請を行った。

てんかんの部分発作（二次性全般化発作を含む）における他の抗てんかん薬との併用療法の適応を有する類薬として、ガバペンチン（ガバペン®錠）、トピラマート（トピナ®錠）、ラモトリギン（ラミクタール®錠）及びクロバザム（マイスタン®錠等）が承認されている。

なお、販売名「ケプラ」については、既承認の医薬品である「ケフラール」等と名称が類似しており、リスクマネジメントの観点から変更するよう指示したところ、申請者より「イーケプラ」に変更する旨の説明がなされ、機構は了承した。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

原薬であるレベチラセタム（本薬）は白色～淡灰白色の結晶性の粉末であり、一般特性として性状、

溶解性、吸湿性、融点、解離定数（pKa）、分配係数及び結晶多形が検討されている。本薬は吸湿性を示さず、結晶多形は認められていない。

原薬の製造工程は、[] 及び [] を出発物質とし、Step 1 ([] の合成)、Step 2a ([] の合成)、Step 3 ([] の精製)、Step 4 ([] の分離)、Step 5a ([] の単離)、Step 6 ([]) 及び Step 7 ([]) からなり ([] 経路)、Step []、Step [] 及び Step [] に []、Step [] に [] が設定されている。また、[] (Step 4) によって得られたレバチラセタムの [] である [] を [] する工程 ([] <Step [] ([]) 及び Step [] ([]) からなる経路>) が設定されている。Step [] 及び Step [] が重要工程、Step [] で得られる [] が重要中間体とされており、管理項目及び管理値が設定されている。なお、国内外臨床試験の一部では、開発初期の製造方法により製造された原薬が用いられているが、ロット分析及び安定性試験成績等から、申請製造方法で製造された原薬と同等の品質であると考えられている。

原薬の化学構造は、元素分析、質量スペクトル、赤外吸収（IR）スペクトル、核磁気共鳴スペクトル（¹H-NMR、¹³C-NMR）、異性体及びX線結晶構造解析により確認されている。本薬は不斉炭素を1つ有するS体であるが、原薬及び製剤の安定性試験において [] の増加は観察されていない。不純物として、原薬の類縁物質、残留溶媒及び無機不純物について検討されている。

原薬の規格及び試験方法として、性状（外観）、確認試験（IRスペクトル、[]）、純度試験（重金属、類縁物質<液体クロマトグラフィー（HPLC）>、[] <HPLC>、残留溶媒<ガスクロマトグラフィー>）、水分、強熱残分及び含量（HPLC）が設定されている。[] 及び [] については検討されたが、規格及び試験方法として設定されていない。類縁物質については、[]、個々の未知類縁物質、未知類縁物質の総量及び総類縁物質について設定され、[] については [] %以下と設定されていたが、審査の過程において実測値を踏まえ [] %以下に変更された。なお、[] 及び [] については [] が実施されている（「[]」の項参照）。

原薬の安定性は、実生産スケールで製造された原薬について、[] ポリエチレン袋に充てんした後に [] ポリエチレン袋に入れ、段ボール箱に入れた状態（ポリエチレン袋/段ボール箱包装）又はポリエチレン製 [] に入れた状態（[] 包装）で、長期保存試験（25°C/60%RH/暗所、60ヶ月（ポリエチレン袋/ダンボール箱包装）又は36ヶ月（[] 包装））及び加速試験（40°C/75%RH/暗所、6ヶ月）が実施された。また、苛酷試験（温度< [] °C / [] 、 [] 、 [] ヶ月>、湿度< [] °C / [] %RH / [] 、 [] 又は [] 、 [] ヶ月>、光<ガラスシャーレ（曝光又は遮光）、総照度 120 万 lux·h + 総近紫外放射エネルギー 200 W·h/m² 以上>）が実施された。これらの試験においては、性状（外観）、純度試験（溶状、類縁物質<HPLC>、[] <HPLC>）、水分及び含量（HPLC）が試験項目（[] 及び [] は苛酷試験（光）では実施せず）であり、苛酷試験（温度及び湿度）では確認試験（IRスペクトル、[]）も設定された。これらの安定性試験において、いずれの試験項目についても顕著な経時的変化は認められなかったことから、原薬の貯蔵方法は「ポリエチレン袋/段ボール箱包装又は [] 包装」で室温保存と設定され、リテスト期間は3年と設定された。

(2) 製剤

製剤は、原薬、崩壊剤、結合剤、流動化剤、滑沢剤及びコーティング剤からなる青色（250 mg錠）又は黄色（500 mg錠）のフィルムコート錠であり、申請製剤は原薬を250又は500 mg含有する。添

加剤はマクロゴール 6000EP を除き、日局又は薬添規収載品及び厚生省令で定められた医薬品等に使用することができるタール色素¹⁾である。包装形態は PTP (■) 包装又はボトル (■) 包装とされている。

本剤の開発においては、カプセル剤、注射剤、内用液剤、錠剤が検討され、最終的に錠剤が選択されている。錠剤については、開発当初は A 錠又は B 錠* であったが、■

■を目的として C 錠* が開発されており、これが本邦での申請製剤である。なお、カプセル剤と A 錠*、A 錠* と B 錠* 及び A 錠* 申請製剤の同等性については、生物学的同等性試験が実施され、同等性が確認されている。また、申請製剤の含量違い製剤間の同等性については、溶出試験が実施され、同等性が確認されている（「4. 臨床に関する資料、(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要」の項参照）。

製剤の製造工程は、第一工程（秤量工程）、第二工程（混合工程）、第三工程（造粒工程）、第四工程（破碎工程）、第五工程（打錠工程）、第六工程（コーティング液調製工程）、第七工程（コーティング工程）、第八工程（小分け工程）及び第九工程（包装工程）からなり、第■工程及び第■工程が重要工程とされ、それぞれ管理項目及び管理値が設定されている。

製剤の規格及び試験方法として、性状（外観）、確認試験（薄層クロマトグラフィー、HPLC）、純度試験（類縁物質<HPLC>、■<HPLC>）、水分、製剤均一性（質量偏差試験）、溶出性及び定量法（HPLC）が設定されている。■、■ 及び ■ については、検討されたが、規格及び試験方法として設定されていない。製剤中に認められた類縁物質はすべて原薬に由来するものであり、■、その他の個々の類縁物質及び類縁物質総量について規格値が設定されている。■については、■%以下と設定されていたが、審査の過程で実測値を踏まえ ■%以下に変更され、■については原薬での規格値の変更に伴い、■%以下に変更された。また、水分については ■%以下と設定されていたが、実測値等を踏まえ審査の過程で ■%以下と変更されている。

製剤の安定性については、パイロットスケールで製造された 250 及び 500 mg 錠の PTP 包装品及びボトル包装品を用いて、長期保存試験（25°C/60 %RH/暗所、36 ヶ月）、中間的試験（30°C/65 %RH/暗所、12 ヶ月）及び加速試験（40°C/75 %RH/暗所、6 ヶ月）が実施された。また、苛酷試験（温度<■°C / ■°C / ■°C、■ヶ月及び ■°C / ■°C / ■°C、■ヶ月>、湿度<■°C / ■%RH / ■%RH / ■%RH、■ヶ月、■ヶ月、■ヶ月及び ■%RH / ■%RH / ■%RH / ■%RH、■ヶ月並びに ■°C / ■%RH / ■%RH / ■%RH、■ヶ月>、光 <■°C / ■%RH、■ヶ月並びに ■°C / ■%RH / ■%RH / ■%RH、■ヶ月>、総照度 120 万 lux·h + 総近紫外放射エネルギー -200 W·h/m² 以上>）が実施された。これらの試験では、性状（外観）、純度試験（類縁物質<HPLC>、■<HPLC>）、水分、溶出性及び含量（HPLC）が試験項目であった。その結果、苛酷試験（温度<■°C>）では個々の類縁物質の増加及び溶出性の低下が認められた。また、他の試験では水分の増加傾向が認められたが規格の範囲内であり、その他の試験項目において顕著な経時的变化は認められなかった。以上より、製剤の有効期間は、PTP 包装及びボトル包装で、室温 3 年間と設定された。

<審査の概略>

(1) 原薬

機構は、原薬の製造工程として ■ 経路と ■ を ■ する ■ 経路が設定されてい

¹⁾ 厚生省令第三十号（昭和 41 年 8 月 31 日付）「医薬品等に使用することができるタール色素を定める省令」において、使用が認められているもの。

ることについて、それぞれの経路で製造された原薬の品質に差異はないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、[REDACTED] 経路及び [REDACTED] 経路にて製造された原薬は、いずれについても十分な生産実績があること、両原薬のロット分析結果は類似しており、両合成経路において製造された原薬の品質に差異は認められないことを説明した。また申請者は、[REDACTED] 経路に由来する [REDACTED] によって得られた [REDACTED] の純度は、[REDACTED] 経路に由来する [REDACTED] によって得られた [REDACTED] の純度と同等であり、[REDACTED] 工程を繰り返しても原薬の不純物プロファイルが変化しないことから、合成経路によらず同等の品質の原薬が製造されると考えることを説明した。

(2) 製剤

機構は、苛酷試験（温度<[REDACTED] °C>）において類縁物質の増加及び溶出率の低下が認められたことから、高温下での保存が本剤の品質に与える影響について説明するとともに、本剤の保存条件について添付文書上で注意喚起する必要はないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、苛酷試験（温度<[REDACTED] °C/[REDACTED] 時間、[REDACTED] 月>）において、[REDACTED] ヶ月保存時で溶出率が規格値を下回った検体は 250 mg 錠の 6 検体中 1 検体のみであり、250 mg 錠のその他 5 検体及び 500 mg 錠の 6 検体はいずれもほぼ 100 % の溶出率を示し、規格に適合していることから、規格外の結果は錠剤含量及び分析のバラツキによる異常値と考えることを説明した上で、本試験は実際の流通・保管において通常起こり得ない高温条件下で無包装にて実施されていること、申請包装形態(PTP 包装及びボトル包装) で実施した加速試験 (40°C/75%RH/暗所、6 ヶ月) において本剤の安定性が確認されていることから、高温条件下での保存について添付文書上で注意喚起する必要はないと考えることを説明した。

機構は、上記の (1) 及び (2) について了承し、原薬の規格及び試験方法、貯蔵方法及びリテスト期間並びに製剤の規格及び試験方法、貯蔵方法及び有効期間について適切と判断した。

(3) 新添加物について

本剤には、経口製剤における使用実績がない新添加物として、マクロゴール 6000EP が結合剤として配合されている。

機構は、マクロゴール 6000EP の規格及び試験方法について、日局及び欧州薬局方 (EP) を参考として再設定するよう申請者に指示したところ、記載の整備が実施された。また機構は、マクロゴール 6000EP の安定性については提出された資料からみて特段の問題はないものと判断し、その安全性についても、提出された資料からみて、今回の使用量における安全性上の問題が生じる可能性は低いと判断した。

以上より機構は、本剤における本添加物の使用について、特段の問題はないとの判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

数値については特に記載のない限り、平均値 ± 標準誤差で示している。なお、本申請で提出された薬理試験の一部については、[REDACTED]、参考資料として提出されている。機構は、提出された資料が海外の承認申請でも使用され、資料の作成時点で生データとの整合性を確認した上で報告書が作成されたと申請者から説明されていることを踏まえ、これらの試験成績を参考と

して評価することは可能と判断した。

(1) 効力を裏付ける試験

1) てんかんモデルに対する作用

① 部分発作モデル

角膜電気刺激キンドリングマウス、ペンチレンテトラゾール（PTZ）誘発キンドリングマウス、角膜電気刺激キンドリングラットにおける本薬及び他の抗てんかん薬の発作抑制作用の 50 %有効用量（ED₅₀ (mg/kg)）は下表のとおりであり、本薬はいずれのモデルに対しても発作抑制作用を示した（4.2.1.1.1、参考 4.2.1.1.2）。

表 各種キンドリングモデルにおける発作抑制作用 (ED₅₀ (mg/kg))

本薬	角膜電気刺激 (マウス) ^{a)}	PTZ 誘発 (マウス) ^{a)}	角膜電気刺激 (ラット) ^{b)}
本薬	7 [2, 10]	36 [15, 96]	3.51 [1.03, 6.04]
バルプロ酸ナトリウム	66 [52, 83]	147 [116, 189]	117.41 [67.98, 189.02]
クロナゼパム	0.03 [0.02, 0.05]	0.03 [0.02, 0.04]	0.70 [0.53, 1.02]
フェノバルビタール	12 [8, 17]	5 [3, 7]	-
フェニトイイン	6 [1, 16]	38 [22, 171]	> 100
カルバマゼピン	6 [4, 10]	17 [8, 28]	28.90 [7.73, 75.59]
エトスクシミド	> 254	117 [99, 161]	> 1000
ビガバトリン	210 [84, 5958]	291 [88, 541]	-
ラモトリギン	4 [2, 7]	> 82	-
ガバペンチン	55 [30, 95]	> 665	-
トピラマート	> 109	> 340	-

[] 内は 95 %信頼区間、-: 実施せず

a) 腹腔内投与 (i.p.) 、b) 経口投与 (p.o.)

扁桃核キンドリングラットに本薬 (13~108 mg/kg、i.p.) を投与したとき、27 mg/kg 以上で発作重症度の低下、13~54 mg/kg で発作持続時間の短縮、54 mg/kg 以上で後発射持続時間の短縮が認められた（参考 4.2.1.1.3）。

フェニトイイン抵抗性及び感受性の扁桃核キンドリングラットにおいて、本薬 (50 及び 100 mg/kg、i.p.) 及びガバペンチン (60 及び 120 mg/kg、i.p.) はいずれも後発射閾値を上昇させたが、本薬による作用は、フェニトイイン感受性ラットと比較してフェニトイイン抵抗性ラットで大きかったのに対し、ガバペンチンによる作用は、フェニトイイン抵抗性ラットよりもフェニトイイン感受性ラットで大きかった（参考 4.2.1.1.4）。

ラットピロカルピン誘発発作に対する発作抑制作用について、本薬 (1.7~170.2 mg/kg、i.p.) 、バルプロ酸ナトリウム (200~400 mg/kg、i.p.) 、クロナゼパム (0.05~1.0 mg/kg、i.p.) 、フェノバルビタール (2.5~50 mg/kg、i.p.) 、ビガバトリン (200~1200 mg/kg、i.p.) 及びスコポラミン (0.01~30 mg/kg、i.p.) の最小有効用量は、それぞれ 17.0、300、0.5、5、800、及び 1 mg/kg であったが、フェニトイイン (10~200 mg/kg、i.p.) 、カルバマゼピン (5~50 mg/kg、i.p.) 、ラモトリギン (3~30 mg/kg、i.p.) については、検討した用量範囲において発作抑制作用を示さなかった（4.2.1.1.1）。

ラットカイニン酸誘発発作に対する発作抑制作用について、本薬 (17.0~544.0 mg/kg、i.p.) 、クロナゼパム (0.1~5.0 mg/kg、i.p.) 及びフェノバルビタール (3.1~75 mg/kg、i.p.) の最小有効用量は、それぞれ 54.4、1 及び 12.5 mg/kg であったが、バルプロ酸ナトリウム (200~600 mg/kg、i.p.) 、フェニトイイン (50~400 mg/kg、i.p.) 、カルバマゼピン (12.5~75 mg/kg、i.p.) 、ビガバトリン (200~1200 mg/kg、i.p.) については、検討した用量範囲において発作抑制作用を示さなかった（4.2.1.1.1）。

② 全般発作モデル

ストラスブル遺伝性欠神てんかんラットにおいて、本薬 (5.4~170 mg/kg、i.p.) は自発性棘徐波

発射持続時間を短縮した（参考 4.2.1.1.5）。

ラット PTZ 誘発棘徐波発射モデルにおいて、本薬（5.4～54 mg/kg、i.p.）及びクロナゼパム（0.1 及び 0.3 mg/kg、i.p.）は棘徐波発射持続時間を短縮した（4.2.1.1.6）。

聴原性発作マウスにおける Wild Running、間代性けいれん及び強直性けいれんに対する本薬の抑制作用の ED₅₀ とその 95 % 信頼区間（mg/kg、p.o.）は、それぞれ 31.7 [24.7, 44.5]、9.7 [7.5, 11.9] 及び 7.0 [4.4, 9.1] であり、いずれの指標においても用量依存的に抑制作用を示した。また、他の抗てんかん薬における Wild Running、間代性けいれん及び強直性けいれんに対する抗けいれん作用の ED₅₀ とその 95 % 信頼区間（mg/kg、p.o.）は、フェニトインで 81 以上、38.6 [29.5, 53.2] 及び 4.7 [4.2, 5.3]、カルバマゼピンで 75.5 以上、70²⁾ 及び 7.0 [6.3, 7.9]、クロナゼパムで 0.058²⁾、0.038²⁾ 及び 0.029 [0.024, 0.036]、バルプロ酸ナトリウムで 259 超、217 [193, 270] 及び 177 [157, 226] であった（4.2.1.1.7）。

③ モデル動物による予想治療域

角膜電気刺激キンドリングマウス又は正常マウス³⁾において、rotarod 試験による運動機能低下の 50 % 毒性用量（TD₅₀）に対する発作抑制作用の ED₅₀ の比（TD₅₀/ED₅₀）は、本薬、バルプロ酸ナトリウム、フェノバルビタール、クロナゼパム、カルバマゼピン、フェニトイン、ビガバトリン、ラモトリギン、ガバペンチン及びトピラマートでそれぞれ 148、2.8、2.1、2.7、5.5、16.5、7.0、7.3、16.1 及び 21 であった（4.2.1.1.1）。

ストラスブル遺伝性欠神てんかんラットにおいて、rotarod 試験による運動機能低下の TD₅₀ に対する棘徐波発射時間短縮の最小有効用量の比は、本薬、バルプロ酸ナトリウム及びエトスクシミドでそれぞれ 235、2 及び 5 であった（4.2.1.1.1）。

④ 抗てんかん原性の評価

ラットに本薬（13～54 mg/kg/日、i.p.）を投与し、電気刺激による扁桃核キンドリング形成に対する影響を検討したとき、本薬 27 mg/kg/日以上で発作重症度の悪化は遅延し、後発射持続時間は短縮した（参考 4.2.1.1.8）。

マウスに本薬（5.4～54 mg/kg/日、i.p.）を投与し、PTZ 誘発キンドリング形成に対する影響を検討したとき、用量依存的にキンドリングの形成を抑制した（4.2.1.1.9）。

2) 急性けいれんモデル

マウス最大電撃けいれん、マウス最大 PTZ 誘発けいれん及びラットビククリン亜最大刺激けいれんに対する本薬及び他の抗てんかん薬の発作抑制作用の ED₅₀ は下表のとおりであり、最大電撃けいれん及び最大 PTZ 誘発けいれんに対して、本薬は抑制作用を示さなかった。また、ビククリン亜最大刺激において、本薬は強直性けいれん及び死亡に対して抑制作用を示したが、間代性けいれんに対しては、検討した用量範囲において抑制作用を示さなかった（4.2.1.1.1、参考 4.2.1.1.10）。

²⁾ 95 % 信頼区間は算出されていない。

³⁾ 角膜電気刺激キンドリングマウスでは、トピラマート（1.09～109 mg/kg、i.p.）の発作抑制作用が認められなかつたため、マウスの最大電撃けいれんに対する ED₅₀（12 mg/kg、i.p.）から算出された。

表 各種急性けいれんモデルにおける抗けいれん作用 (ED₅₀ (mg/kg))

	最大電撃 (マウス) ^{a)}	最大 PTZ 誘発 (マウス) ^{a)}	ビククリン亜最大刺激 (ラット)		
			強直性けいれん	死亡	間代性けいれん
本薬	> 540	> 540	7.7 [5.0, 11.9] ^{b)} 5.1 [3.1, 8.6] ^{a)}	4.9 [3.1, 7.9] ^{b)} 5.6 [4.0, 7.7] ^{a)}	> 170 ^{b)} > 170 ^{a)}
バルプロ酸ナトリウム	188 [154, 216]	106 [64, 170]	329 [302, 357] ^{b)} 108 [100, 117] ^{a)}	273 [249, 299] ^{b)} 83 [72, 97] ^{a)}	> 500 ^{b)} 371 [329, 419] ^{a)}
クロナゼパム	> 3	0.02 [0.01, 0.04]	0.09 [0.05, 0.14] ^{b)} 0.10 [0.07, 0.12] ^{a)}	0.06 [0.03, 0.13] ^{b)} 0.09 [0.08, 0.12] ^{a)}	0.96 [0.78, 1.2] ^{b)} 1.1 [0.8, 1.6] ^{a)}
フェノバルビタール	12 [9, 16]	11 [7, 18]	-	-	-
フェニトイン	6 [4, 10]	> 45 ^{c)}	> 160 ^{b)} 19.7 [10.3, 37.8] ^{a)}	> 160 ^{b)} > 40 ^{a)}	> 160 ^{b)} > 40 ^{a)}
カルバマゼピン	6 [5, 9]	> 42	9.7 [7.3, 11.4] ^{b)} 15.6 [13.0, 18.8] ^{a)}	15.7 [12.1, 20.5] ^{b)} 11.6 [10.2, 13.1] ^{a)}	> 40 ^{b)} > 20 ^{a)}
エトクシミド	> 452	126 [78, 196]	-	-	-
ビガバトリン	> 2325	> 2325 ^{c)}	-	-	-
ラモトリギン	3 [2, 4]	> 82	-	-	-
ガバベンチン	90 [63, 132]	> 665	-	-	-
トピラマート	12 [8, 21]	> 339	-	-	-

[] 内は 95 %信頼区間、- : 実施せず

a) i.p.、b) p.o.、c) 当該用量では有意な抑制作用を示した。

マウスに本薬 (27~108 mg/kg, i.p.) を投与し、最大電撃けいれんの閾値に対する影響を検討したとき、けいれん閾値は 27、54 及び 108 mg/kg でそれぞれ 12、30 及び 30 %上昇した (参考 4.2.1.1.11)。

3) 作用機序

① SV2A への結合

ラット組織膜画分を用いた *in vitro* 結合試験において、³H 標識体 (本薬) は、脳組織 (海馬、皮質及び小脳) において特異的な結合が認められ、大脳皮質においては、主にシナップス膜画分で結合が認められた。また、ラット海馬膜画分を用いて ³H 標識体 (本薬) の結合に対する各種抗てんかん薬及び GABA 関連物質の影響を検討したとき、エトクシミド、PTZ 及びベメグリドにおいて競合的な阻害作用が認められ、pKi 値はそれぞれ、3.5、4.1 及び 5.0 であった。なお、L060 (R 体) の結合親和性は、本薬の 1/1000 程度であった (参考 4.2.1.1.12)。

ラット脳画分を用いた *in vitro* 結合試験において、本薬の誘導体である ³H-ucb30889 は、シナップス小胞画分に選択的に結合し、約 90 kDa のたん白質に結合することが示された (4.2.1.1.13)。

野生型及び SV2 (SV2A 及び SV2B) ノックアウトマウスの脳膜画分を用いた *in vitro* 結合試験において、³H-ucb30889 は野生型マウス及び SV2B ノックアウトマウス由来の膜画分では結合したが、SV2A ノックアウトマウス及び SV2A/SV2B ダブルノックアウトマウス由来の膜画分においては結合親和性を示さなかった (4.2.1.1.14)。

ヒト SV2A、SV2B 又は SV2C を発現させた COS-7 細胞において、³H-ucb30889 は SV2A にのみ結合した (4.2.1.1.15)。

本薬の各種誘導体について、ヒト SV2A に対する結合親和性とマウス聴原性発作に対する抑制作用の相関性について検討した結果、ヒト SV2A への親和性 (pKi) と発作抑制作用の ED₅₀ の対数値 (pED₅₀) の間に相関性が認められた ($r^2 = 0.84$) (4.2.1.1.16)。

② N 型 Ca²⁺チャネル阻害作用

ラット海馬 CA1 錐体細胞に本薬 (32 及び 100 μM) を添加したとき、本薬 32 μM により高電位活性化型 Ca²⁺電流は添加前の 55 %まで抑制された (4.2.1.1.17)。

ラット海馬 CA1 錐体細胞において、各種 Ca²⁺チャネル (L、N、P 又は Q 型) 遮断薬による高電位活性化型 Ca²⁺電流の抑制作用に対する本薬 (200 μM) の作用を検討したとき、L、P 及び Q 型 Ca²⁺チャネル遮断薬存在下で減少した Ca²⁺電流は、本薬によりさらに 15.6~17.4 %の抑制作用が認められたが、N 型 Ca²⁺チャネル遮断薬の存在下では、さらなる抑制作用は認められなかった (参考 4.2.1.1.18)。

③ 細胞内 Ca^{2+} 遊離の抑制作用（参考 4.2.1.1.19）

ラット初代培養海馬神経細胞に本薬（1～100 μM ）を添加したとき、10 μM 以上でカフェインにより誘発される細胞内 Ca^{2+} 遊離を抑制したが、L060（32 μM ）、カルバマゼピン（50 μM ）及びクロナゼパム（1 μM ）では、抑制作用は認められなかった。

④ GABA 及びグリシン作動性電流のアロステリック阻害の抑制作用（参考 4.2.1.1.20）

マウス海馬神経細胞において、ベンゾジアゼピン受容体逆作動薬である DMCM（メチル-6,7-ジメトキシ-4-エチル- β -カルボリン-3-カルボン酸、15 μM ）又は亜鉛（15 μM ）による GABA（20 μM ）作動性電流の阻害作用に対して、本薬（それぞれ 1～1000 又は 10～1000 μM ）は拮抗作用を示し、EC₅₀ はそれぞれ 3.1 ± 0.1 及び $20.1 \pm 19.8 \mu\text{M}$ であった。DMCM による阻害作用はクロナゼパム（1 μM ）、フェノバルビタール（100 μM ）及びバルプロ酸ナトリウム（1 mM）によっても抑制され、亜鉛による阻害作用はクロナゼパム（1 μM ）及びエトスクシミド（1 mM）によっても抑制された。また、ラット小脳顆粒細胞において、FG7142（n-methyl- β -carboline-3-carboxamide、10 μM ）による GABA（50 μM ）作動性電流の阻害作用に対しても、本薬（100 μM ）は拮抗作用を示した。

マウス脊髄神経細胞において、DMCM（15 μM ）又は亜鉛（15 μM ）によるグリシン（100 μM ）作動性電流の阻害作用に対して、本薬（それぞれ 1～100 又は 1～10 μM ）は拮抗作用を示し、DMCM による阻害に対しては 1 μM 以上で拮抗作用を示し、亜鉛による阻害に対する EC₅₀ は $0.7 \pm 0.1 \mu\text{M}$ であった。DMCM による阻害作用はクロナゼパム（1 μM ）及びフェノバルビタール（100 μM ）によっても抑制され、亜鉛による阻害作用はフェニトイイン（50 μM ）によっても抑制された。また、マウス海馬神経細胞における亜鉛（500 μM ）によるグリシン（100 μM ）作動性電流の阻害作用に対しても本薬（0.1～1000 μM ）は拮抗作用を示し、EC₅₀ は $0.04 \pm 0.02 \mu\text{M}$ であった。

⑤ 神経細胞間の過剰な同期化の抑制作用（4.2.1.1.21）

ラット海馬 CA3 スライスにおいて、高 K⁺-低 Ca²⁺溶液中で海馬采刺激により誘発される集合スパイクに対し、本薬（32 $\mu\text{mol/L}$ ）は細胞外記録で測定される最初の集合スパイクの振幅を抑制し、集合スパイク数を減少させたが、細胞内記録では活動電位の振幅及び活動電位数に影響を及ぼさなかつたことから、本薬は神経細胞間の過剰な同期化を抑制すると考えられている。なお、カルバマゼピン（50 μM ）及びバルプロ酸ナトリウム（1 mM）ではスパイクの振幅を減少させる傾向が認められたが、クロナゼパム（1 μM ）では振幅の増大が認められ、いずれも細胞外記録時の反復集合スパイク数を抑制するとともに、細胞内記録時の活動電位数も抑制した。

⑥ 既存の抗てんかん薬の作用点に対する影響

in vitro 結合試験において、本薬（0.001～10 μM ）は、検討された各種受容体（GABA_{A/B}受容体、ベンゾジアゼピン受容体、グルタミン酸受容体等）、神経伝達物質再取り込み部位及びセカンドメッセンジャー等に対して、結合親和性を示さなかつた（参考 4.2.1.1.22）。

ラット初代培養大脳新皮質神経細胞において、本薬（10～1000 μM ）は Na⁺電流に影響を及ぼさなかつた（参考 4.2.1.1.23）。

ラット海馬 CA1 スライスにおいて、持続性 Na⁺電流はテトロドトキシン（1 μM ）によって完全に遮断され、フェニトイイン（100 μM ）及びリルゾール（10 μM ）により強力に抑制され、ベラトリジン（0.3 μM ）により増大したが、本薬（10～200 μM ）、エトスクシミド（1 mM）及びバルプロ酸ナトリウム（1 mM）は持続性 Na⁺電流に対して影響を及ぼさなかつた（参考 4.2.1.1.24）。

ラット海馬 CA1 スライスにおいて、本薬（32 及び 100 μM ）は T 型 Ca²⁺電流に対して影響を及ぼさなかつた（4.2.1.1.17）。

ラット脳組織におけるグルタミン酸脱炭酸酵素（GAD）及び GABA-アミノ基転移酵素（GABA-T）

活性に対して、本薬（0.01～10 mM）は影響を及ぼさなかった（参考 4.2.1.1.25）。

マウスに本薬（1～300 mg/kg/日、i.p.）を単回及び1日2回5日間反復投与したとき、脳組織におけるGABA、グルタミン酸及びグルタミン濃度並びにGAD及びGABA-T活性に対する影響は認められなかつた（参考 4.2.1.1.26）。

麻酔ラットにおいて、貫通線維のペアパルス刺激に伴う海馬歯状回の集合スパイクの振幅比の抑制又は促進（ペアパルス相互作用）は、ビククリン（3 mg/kg/h、i.v.）、バクロフェン（10 mg/kg、i.v.）、クロナゼパム（1 mg/kg、i.p.）、ジアゼパム（10 mg/kg、i.v.）及びフェノバルビタール（40 mg/kg、i.v.）により影響を受けたが、本薬（17及び540 mg/kg、i.v.）は、ペアパルス相互作用に影響を及ぼさなかつた（参考 4.2.1.1.27）。

聴原性発作マウスにおいて、フルマゼニル（0.5及び1 mg/kg、p.o.）は、ジアゼパム（0.5 mg/kg、i.p.）の抗けいれん作用に対し拮抗作用を示したが、フルマゼニル（1 mg/kg、p.o.）は、本薬（5.4～17 mg/kg、i.p.）の抗けいれん作用に対し影響を及ぼさなかつた（参考 4.2.1.1.28）。

マウスのビククリン（4 mg/kg、i.p.）誘発けいれんにおいて、フルマゼニル（1及び5 mg/kg、p.o.）は、クロナゼパム（0.06 mg/kg、p.o.）の抗けいれん作用に対し拮抗作用を示したが、フルマゼニル（5 mg/kg、p.o.）は、本薬（30.6及び54 mg/kg、p.o.）の抗けいれん作用に対し拮抗作用を示さなかつた（参考 4.2.1.1.29）。

4) 代謝物 L057 の薬理試験（参考 4.2.1.1.30）

マウスにおいて、本薬の主代謝物 L057 の発作抑制作用を検討したとき、角膜電気刺激キンドリング発作（171.2及び547.8 mg/kg、i.p.）、ピロカルピン誘発発作（17.1～547.8 mg/kg、i.p.）及び聴原性発作（54.8～547.8 mg/kg、i.p.）のいずれの発作に対しても抑制作用を示さなかつた。

5) 光学異性体 L060 の薬理試験

聴原性発作マウスにおいて、本薬の光学異性体 L060 は、間代性けいれん及び強直性けいれんを抑制したが、ED₅₀ とその 95 %信頼区間（mg/kg、p.o.）は 1600 [1269, 2016] 及び 1064 [779, 1453] であり、いずれも本薬の 150 倍以上であった（4.2.1.1.7）。

角膜電気刺激キンドリングラットにおいて、L060 は、100 mg/kg 以上で発作を抑制し、ED₅₀ とその 95 %信頼区間（mg/kg、p.o.）は 200.4 [134.5, 262.3] であり、本薬の 57 倍以上であった（参考 4.2.1.1.2）。

（2）副次的薬理試験

1) 鎮痛作用

本薬は、急性疼痛の動物モデル（マウス酢酸ライジング試験（60～960 mg/kg、p.o.）、ラットテールフリック試験（54～950 mg/kg、i.p.）、ラットホットプレート試験（54～950 mg/kg、i.p.）及びラットホルマリン試験（17～540 mg/kg、i.p.））においてほとんど鎮痛作用を示さず、ホットプレート試験の最高用量（950 mg/kg、i.p.）でのみ、わずかに鎮痛作用が認められた（参考 4.2.1.2.1、参考 4.2.1.2.2、参考 4.2.1.2.3）。

ストレプトゾトシン誘発糖尿病ラットにおいて、本薬（17～120 mg/kg、i.p.）は機械的痛覚過敏を抑制し、その ED₅₀ は 35.1 ± 1.8 mg/kg であった。また、坐骨神経結紮による単神経障害誘発ラットにおいて、本薬（54～540 mg/kg、i.p.）は、540 mg/kg で痛覚過敏を抑制した（参考 4.2.1.2.4）。

2) 抗躁作用（参考 4.2.1.2.5）

ラットにおいて、本薬（17及び54 mg/kg、i.p.）は、54 mg/kg でクロルジアゼポキシド（12.5 mg/kg、s.c.）及び硫酸 D-アンフェタミン（1.2 mg/kg、s.c.）誘発の活動亢進を抑制した。

3) 神経細胞保護作用（参考 4.2.1.2.6）

ラット中大脳動脈結紮脳虚血モデルにおいて、虚血 30 分前に本薬 (5.5~44 mg/kg、i.p.) を投与した後、本薬 (1.25~10.2 mg/kg/h) を腹腔内に 24 時間持続投与したとき、最高用量 (44 mg/kg を投与後に 10.2 mg/kg/h を持続投与) において、梗塞サイズは 33 % 減少した。

(3) 安全性薬理試験

安全性薬理試験に相当する試験のうち、中枢神経系に及ぼす影響を検討した一部の試験 (4.2.1.3.4、4.2.1.3.5、4.2.1.3.8) 、摘出肺動脈の収縮に対する影響を検討した試験 (4.2.1.3.13) 及び消化器系に及ぼす影響を検討した一部の試験 (4.2.1.3.16) については、GLP 非準拠で実施された試験であり、参考資料として提出された。機構は、試験が実施された時期、位置付け等を考慮した上で、これらの試験成績を参考として評価することは可能と判断した。

1) 中枢神経系に及ぼす影響

ラットに本薬 (100~1800 mg/kg、p.o.) を投与したとき、すべての投与量で自発運動の変化、不穏の増加及び筋緊張低下、300 mg/kg 以上で頭部反転動作が認められた (4.2.1.3.1)。

ラットに本薬 (60~960 mg/kg、p.o.) を投与したとき、PTZ 誘発けいれんに対する増強作用は認められなかった (4.2.1.3.2)。

ラットに本薬 (100~1800 mg/kg、p.o.) を投与し、自発運動能について検討したとき、投与 5~10 分後に運動量の増加が認められたが、60 分間の総運動量については、わずかな減少が認められた (4.2.1.3.3)。

マウスに本薬 (54~1700 mg/kg、i.p.) を投与したとき、すべての投与量で体温低下が認められた。また、rotarod 試験における運動機能に影響は認められなかつたが、540 mg/kg 以上でチムニー試験⁴⁾において行動障害が認められた (参考 4.2.1.3.4)。

ラットに本薬 (54~1700 mg/kg、i.p.) を投与したとき、すべての投与量で体温低下及び筋弛緩が認められた。また、rotarod 試験における運動機能に影響は認められなかつたが、540 mg/kg 以上でチムニー登り行動の減少が認められた (参考 4.2.1.3.5)。

ラットに本薬 (100~1800 mg/kg、p.o.) を投与したとき、300 mg/kg 以上で体温低下が認められた (4.2.1.3.6)。

ラットのペントバルビタール誘発睡眠に対して、本薬 (100~1800 mg/kg、p.o.) は睡眠潜時及び睡眠持続時間に影響を及ぼさなかつた (4.2.1.3.7)。

正常ラット及び扁桃核キンドリングラットに本薬 (17~170 mg/kg、i.p.) を投与したとき、Morris 水迷路試験における認知機能に影響は認められなかつた (参考 4.2.1.3.8)。

2) 心血管系及び呼吸器系に及ぼす影響

麻酔イヌに本薬 (50~450 mg/kg、i.v.) を投与したとき、すべての投与量で肺動脈圧の上昇、450 mg/kg で心収縮性の低下傾向が認められた (4.2.1.3.9)。

覚醒イヌに本薬 (450 mg/kg、i.v.) を投与したとき、肺動脈圧の上昇、心拍数增加、拡張期動脈圧の上昇及び嘔吐が認められた。また、無処置イヌの血液に本薬を 7.2、72 及び 144 mg/mL となるように添加したとき、72 mg/mL 以上で血液及び血漿の粘度の上昇並びに赤血球変形能の低下が認められた (4.2.1.3.10)。

覚醒イヌに本薬 (150~600 mg/kg/回、p.o.) を 2~3 日おきに反復投与したとき、600 mg/kg/回で嘔吐、一過性の心拍数增加及び QT 間隔の短縮が認められたが、心拍数で補正した QTc 間隔に影響は認めら

⁴⁾ 筒を後ろ向きに上っていく課題の達成により、行動障害を評価する試験。

れなかった（4.2.1.3.11）。

覚醒イヌに本薬（75～600 mg/kg/回、i.v.）を48時間以上の間隔をあけて低用量から累積投与したとき、300 mg/kg/回以上で嘔気、嘔吐及び心拍数の増加、600 mg/kg/回でPR間隔の短縮及び肺動脈圧の上昇が認められた（4.2.1.3.12）。

ラット摘出肺動脈において、本薬（0.001～30 mM）は、一過性収縮又は持続性収縮を誘発しなかつた（参考4.2.1.3.13）。

イヌ摘出プルキンエ線維において、本薬（100～1000 μg/mL）は、細胞内活動電位及びその持続時間に対して影響を及ぼさなかつた（4.2.1.3.14）。

ヒト全血に本薬（1～100 mg/mL）を添加したとき、30 mg/mL以上で血液及び血漿粘度の上昇、100 mg/mLで赤血球変形能の低下が認められたが、生理食塩水に本薬（5～500 mg/mL）を溶解したときにも、50 mg/mL以上で粘度及び浸透圧の上昇が認められたことから、イヌの静脈内投与で認められた肺動脈圧の上昇は、本薬の高濃度溶液を静脈内投与した直後の血液レオロジーの変化が影響したと考えられている（4.2.1.3.15）。

3) 消化器系に及ぼす影響

モルモット摘出回腸において、本薬（1～1000 μM）は、電気刺激及び各種収縮薬（アセチルコリン、ヒスタミン、ニコチン、セロトニン及び塩化バリウム）による筋緊張及び自発性収縮に対して影響を及ぼさなかつた（参考4.2.1.3.16、4.2.1.3.17）。

幽門結紮ラットに本薬（5.4～540 mg/kg）を十二指腸内に投与したとき、540 mg/kgでK⁺分泌の低下が認められたが、胃液分泌量、H⁺及びNa⁺分泌に影響は認められなかつた（4.2.1.3.18）。

マウスに本薬（5.4～540 mg/kg、p.o.）を投与したとき、腸管炭末輸送能に影響は認められなかつた（4.2.1.3.19）。

4) 腎機能に及ぼす影響（4.2.1.3.20）

ラットに本薬（5.4～540 mg/kg、p.o.）を投与したとき、尿量、電解質及びタンパクの排泄に影響は認められなかつた。

<審査の概略>

(1) 本薬の作用機序について

機構は、本薬の作用機序及び非臨床試験成績から、本薬の薬理学的な特徴について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬は脳組織のシナプス小胞に存在するSV2Aに結合することが示されており（参考4.2.1.1.12、4.2.1.1.14、4.2.1.1.15）、SV2Aは主に神経組織、内分泌系等の生理活性物質の放出に関与する細胞の小胞膜上に存在し（Bajjalieh SM et al, *Proc Natl Acad Sci USA*, 90: 2150-2154, 1993、Bajjalieh SM et al, *J Neurosci*, 14: 5223-5235, 1994）、SV2Aノックアウトマウスでは、成長遅延とともに重篤なてんかん様発作の発現及び活動電位依存性の神経伝達の減少が認められ、生後3週齢で死亡に至ることから、神経伝達物質の放出に重要な役割を果たしている可能性が示唆されていること（Crowder KM et al, *Proc Natl Acad Sci USA*, 96: 15268-15273, 1999、Janz R et al, *Neuron*, 24: 1003-1016, 1999）を説明した。その上で申請者は、本薬の誘導体のヒトSV2Aへの親和性と聴原性発作マウスにおける発作抑制作用に相関関係が認められていること（4.2.1.1.16）、SV2Aヘテロノックアウトマウスでは本薬の抗てんかん作用が野生型と比較して約50%減少したこと（Kaminski RM et al, *Epilepsia*, 50, 1729-1740, 2009）等から、SV2Aへの結合が本薬の主な作用機序と考えられることを説明した。また申請者は、本薬はN型Ca²⁺チャネル阻害作用（4.2.1.1.17、参考4.2.1.1.18）、細胞内Ca²⁺遊離抑制作用（参考4.2.1.1.19）、

GABA 及びグリシン受容体のアロステリック阻害の抑制（参考 4.2.1.1.20）並びに神経細胞間の過剰な同期化の抑制（4.2.1.1.21）も関与することが示されている一方、既存の抗てんかん薬で認められている Na^+ チャネル阻害作用（参考 4.2.1.1.23、参考 4.2.1.1.24）、GABA 神経系の亢進作用及びグルタミン酸神経系の阻害作用を有さないこと（参考 4.2.1.1.25、参考 4.2.1.1.26、参考 4.2.1.1.27、参考 4.2.1.1.28、参考 4.2.1.1.29）から、既存の抗てんかん薬とは異なる作用機序により、抗てんかん作用を発現すると考えられることを説明した。さらに申請者は、本薬のその他の薬理学的特徴として、抗てんかん原性作用を有すること、各種部分発作モデルにおける抗けいれん作用の ED_{50} と rotarod 試験における TD_{50} の比が既存の抗てんかん薬と比較して大きいことから、予想治療域が広いことが想定されることを説明した。

機構は、本薬の作用機序について、現在得られている薬理学的な知見からは、適切な考察がなされているものと考え、以上の説明を了承するが、本薬の臨床効果については臨床試験成績を踏まえて判断する必要があると考える。

（2）本薬の安全性について

機構は、安全性薬理試験において認められた中枢神経系、心血管系及び消化器系への影響について、これらの事象が臨床で認められる可能性がないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、中枢神経系への影響について、ラットの自発運動への影響、筋弛緩、行動障害等が認められ、これらの異常が認められなかった投与量での C_{\max} 及び AUC は、ヒトに本剤の臨床最大用量（3000 mg/日、1 回 1500 mg）を 1 日 2 回 7 日間反復投与したとき⁵⁾ のそれぞれ 0.77 未満～28.8 倍及び 0.12 未満～9.83 倍であったが、これらの試験で認められた所見はいずれも軽度であったこと、国内外プラセボ対照試験⁶⁾ では活動性の低下や筋緊張低下が認められているが、その発現率は 1 % 未満であり、重篤な事象は認められなかったこと、マウス及びラットにおいて体温低下が認められているが、サルを用いた毒性試験では 2000 mg/kg までの単回経口投与試験（参考 4.2.3.1.4）において、体温への影響は認められておらず、国内外プラセボ対照試験⁶⁾ においても体温低下は認められていないことを説明した。なお、海外市販後データ（1999 年 11 月 30 日～2009 年 11 月 30 日）におけるこれらの事象の発現率は、0.13～0.98 件/10 万人・年と低かったことを併せて説明した。

また申請者は、心血管系への影響について、覚醒イヌにおいて心拍数の増加及び QT 間隔の短縮が認められているが（4.2.1.3.11）、異常が認められなかった投与量での C_{\max} 及び AUC は、ヒトに本剤の臨床最大用量（3000 mg/日、1 回 1500 mg）を 1 日 2 回反復投与したとき⁵⁾ のそれぞれ 7.13 及び 2.85 倍であったこと、麻酔イヌにおける肺動脈圧の上昇及び心収縮性の軽度の低下傾向（4.2.1.3.10）並びに無麻酔イヌにおける PR 間隔短縮及び肺動脈圧上昇（4.2.1.3.12）について、異常が認められなかった投与量での AUC は、ヒトに本剤 3000 mg/日を 1 日 2 回 7 日間反復投与したときの AUC⁵⁾ と比較して、それぞれ 0.43 未満並びに 1.3 倍の安全域であったが、静脈内投与で認められた肺動脈圧の上昇は、静脈血中の局所に高濃度の薬物が投与されたことによる血液レオロジーの変化が要因と考えられることを説明した。その上で申請者は、国内外プラセボ対照試験⁶⁾ における心血管系の有害事象の発現頻度は、本剤群とプラセボ群と同程度（心臓障害＜国内：プラセボ群 0 % (0/140 例)、本剤群 0.2 % (1/424 例)、海外：プラセボ群 2.3 % (9/398 例)、本剤群 1.3 % (9/719 例) ＞、血管障害＜国内：プラセボ群 0 % (0/140 例)、本剤群 0.5 % (2/424 例)、海外：プラセボ群 1.8 % (7/398 例)、本剤群 2.5 % (18/719

⁵⁾ 日本人健康成人を対象に本剤 1500 mg を 1 日 2 回 7 日間反復投与したとき（5.3.3.1.2）の C_{\max} (52.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 及び AUC_{0-12h} (785.8 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)。

⁶⁾ 国内：N165（5.3.5.1.1）、N01221（5.3.5.1.2）、海外：N051（参考 5.3.5.1.3）、N132（参考 5.3.5.1.4）、N138（参考 5.3.5.1.5）、N052（参考 5.3.5.1.6）、N01005（参考 5.3.5.1.7）

例) >) であり、海外市販後データ（1999年11月30日～2009年11月30日）における心血管系有害事象の発現率は7.7件/10万人・年と低かったことを併せて説明した。

さらに申請者は、消化器系への影響について、イヌを用いた試験において嘔吐が認められているが（4.2.1.3.10、4.2.1.3.11、4.2.1.3.12）、嘔吐の発現した最低血漿中濃度は $303 \pm 34 \mu\text{g}/\text{mL}$ であり（本薬300mgを経口投与）、本剤の臨床最大用量（3000mg/日、1回1500mg）を1日2回7日間経口投与したときの C_{\max}^5 と比較して5倍以上の高値であったこと、本薬（540mg/kg）の十二指腸内投与により、ラット胃液の K^+ 分泌低下が認められており（4.2.1.3.18）、異常が認められなかつた投与量（54mg/kg）における安全域は、 C_{\max} で1.23倍、AUCで0.34倍であったが、 K^+ の影響を受ける可能性のあるプロトンポンプへの影響は認められず、当該試験において H^+ 分泌への大きな影響は認められなかつたこと、国内外プラセボ対照試験⁶⁾における胃腸障害の有害事象の発現頻度は、本剤群とプラセボ群と同程度（国内（プラセボ群24.3%（34/140例）、本剤群14.9%（63/424例）、海外（プラセボ群19.3%（77/398例）、本剤群18.8%（135/719例））であり、海外市販後データ（1999年11月30日～2009年11月30日）における胃関連の有害事象は2.9件/10万人・年と低かったことを併せて説明した。

以上を踏まえ申請者は、本薬の安全性薬理試験で認められたこれらの事象が、臨床上大きな問題となる可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、これらの事象が臨床上大きな問題となる可能性は低いと考えるが、ヒトにおいても認められていることから、本剤投与時の安全性については臨床試験成績も踏まえて検討する必要があると考える。

（ii）薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

マウス、ラット及びイヌにおける吸収、分布、代謝、排泄、胎盤移行性、乳汁移行性及び薬物相互作用に関する試験成績が提出された。血漿中未変化体濃度は、ガスクロマトグラフィー（GC）/窒素リン検出（GC/NPD）法、GC/質量分析（GC/MS）法又はHPLC/UV法によって、バリデートされた方法で測定された（定量下限はそれぞれ■、■又は■ $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）。¹⁴C-レベチラセタム（¹⁴C標識体（本薬））を用いた試験における放射能は液体シンチレーションカウンターにより測定された（バックグラウンド値（■cpm）により補正）。特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示されている。

（1）吸収

Caco-2細胞（ヒト結腸がん由来細胞）に¹⁴C標識体（本薬）20 μM を添加したとき、P糖タンパク阻害剤であるベラパミルの存在の有無により透過係数に変化は認められなかつたことから、本薬の透過にはP糖タンパクは関与しないと考えられている（参考4.2.2.7.1）。

雌雄マウスに¹⁴C標識体（本薬）54mg/kgを絶食下で単回経口投与したとき、血漿中放射能は投与0.5時間後に最高血漿中濃度（ C_{\max} ）（雄52.0 $\mu\text{g eq.}/\text{mL}$ 、雌41.3 $\mu\text{g eq.}/\text{mL}$ ）に達し、消失半減期（ $t_{1/2}$ ）は1.3～1.5時間であり、放射能の血漿中濃度-時間曲線下面積（ $AUC_{0-\infty}$ ）は、雄127.5 $\mu\text{g eq.}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、雌119.8 $\mu\text{g eq.}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であった。血漿中未変化体は投与0.5時間後に C_{\max} （雄40.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、雌39.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）に達し、1.3～1.5時間の $t_{1/2}$ で消失した。 $AUC_{0-\infty}$ は、雄93.7 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、雌102.6 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であり、血漿中放射能における未変化体の割合は、経時的に低下した。また、静脈内投与時の血漿中未変化体の $AUC_{0-\infty}$ （雄131.3 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、雌93.0 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ）は経口投与時のそれと近似していたことから、本薬のバイオアベイラビリティは高いと考えられている（4.2.2.2.1）。

雌雄ラットに本薬 54、400、1200 及び 3600 mg/kg を非絶食下で単回経口投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、投与量で基準化した C_{max} は用量の増加に伴って低値を示し、3600 mg/kg 群では t_{max} の遅延が認められたことから、高用量群での吸収の遅延が示唆されている。また、AUC は雄より雌で低値を示したが、その要因は明確になっていない（参考 4.2.2.2.2）。

表 ラットに本薬を単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	性別	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)
54	雄	57.7	1.0	4.18	375.6
	雌	47.1	1.0	2.62	206.3
400	雄	377	1.0	1.86	2304
	雌	351	1.0	2.57	1587
1200	雄	747	2.0	3.61	6332
	雌	745	1.0	3.02	4795
3600	雄	1461	4.0	6.28	18746
	雌	1664	2.0	3.44	14424

雌雄ラットに ^{14}C 標識体（本薬）54、70、350 及び 1800 mg/kg を絶食下で単回経口投与したとき、血漿中放射能の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、投与量で基準化した C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ のは高用量群で低値を示した。また、雌の $AUC_{0-\infty}$ は雄よりも低値を示し、 $t_{1/2}$ は短縮が認められたが、その要因は明確になっていない。なお、本薬 54 mg/kg を単回静脈内投与したときの血漿中放射能の $AUC_{0-\infty}$ （雄 $312 \pm 37 \mu\text{g eq}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、雌 $281 \pm 25 \mu\text{g eq}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ）は経口投与時と同程度であった（4.2.2.2.3）。

表 ラットに ^{14}C 標識体（本薬）を単回経口投与したときの血漿中放射能の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	性別	C_{max} ($\mu\text{g eq}/\text{mL}$)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g eq}\cdot\text{h}/\text{mL}$)
54	雄	56.6	1.00	2.35	354
	雌	54.8	0.33	2.51	274
70	雄	85.3 ± 6.4	0.46 ± 0.30	1.97 ± 0.20	394 ± 48
	雌	67.0 ± 2.7	0.87 ± 0.30	2.22 ± 0.25	332 ± 44
350	雄	334.3 ± 30.3	1.00 ± 0.00	2.59 ± 0.39	2157 ± 255
	雌	353.3 ± 23.1	1.00 ± 0.00	2.15 ± 0.11	1817 ± 89
1800	雄	1468.4 ± 125.9	1.20 ± 0.45	2.10 ± 0.34	8710 ± 629
	雌	1527.9 ± 198.9	1.00 ± 0.00	1.69 ± 0.39	6733 ± 698

雌雄ラットに本薬 54 mg/kg を絶食下で単回経口投与、腹腔内投与又は静脈内投与したとき、各投与経路における血漿中未変化体の $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 270.1、297.6 又は $262 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ と同程度であり、経口投与及び腹腔内投与における t_{max} は 0.33 時間であったことから、いずれの投与経路においても速やかに吸収されると考えられている（参考 4.2.2.2.2）。

雌雄幼若ラット（4 日齢）に本薬 300、1000 及び 2000 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度に性差は認められず、投与 2~4 時間後に C_{max} （それぞれ 120、495 及び $1042 \mu\text{g}/\text{mL}$ ）に達し、 AUC_{0-24h} はそれぞれ 945、4208 及び $10124 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であった（4.2.3.7.7.1）。

雌雄イヌに本薬 54 mg/kg を絶食下で単回経口投与したとき、血漿中未変化体は投与 0.8 時間後に C_{max} ($66.8 \pm 6.9 \mu\text{g}/\text{mL}$) に達し、3.3 時間の $t_{1/2}$ で消失した。 $AUC_{0-\infty}$ は $403 \pm 45 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であり、静脈内投与時の $AUC_{0-\infty}$ ($367 \pm 37 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) から算出したバイオアベイラビリティは 110 % であった（参考 4.2.2.2.4）。

雌雄イヌに本剤 500 mg 錠 1 錠を絶食下で単回経口投与したとき、血漿中未変化体は投与 1.2 時間後に C_{max} ($58.1 \pm 5.9 \mu\text{g}/\text{mL}$) に達し、3.2 時間の $t_{1/2}$ で消失した。 $AUC_{0-\infty}$ は $383 \pm 62 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であり、本薬 500 mg を静脈内投与したときの $AUC_{0-\infty}$ ($386 \pm 87 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) から算出したバイオアベイラビリティは 101 % であった（参考 4.2.2.2.6）。

雌雄幼若イヌ（3 週齢）に本薬 600、1200 及び 2400 mg/kg を 2 分割して 4 時間間隔で経口投与したとき、ほとんどの動物で初回投与 5 時間後に C_{max} （それぞれ 452、903 及び $1108 \mu\text{g}/\text{mL}$ ）に達した。

AUC_{1-24h} は、それぞれ3033、5894及び12226 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であり、投与量にはほぼ比例して増加した(4.2.3.7.7.4)。

雌雄サルに本薬 1000 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中未変化体は投与 4~6 時間後に C_{max} (雄 848 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、雌 536 $\mu\text{g}/\text{mL}$) に達し、4 時間の $t_{1/2}$ で消失した。AUC_{0-∞}は雄で 10286 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、雌で 4662 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であった (参考 4.2.3.1.4)。

雌雄マウスに本薬 1000、2000、3000、4000 及び 5000 mg/kg/日を 13 週間反復経口投与したとき、投与 1 日目及び 13 週目の血漿中未変化体の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、反復投与による蓄積は認められなかった (参考 4.2.3.4.1.4)。

表 マウスに本薬を 13 週間反復経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

		1000 mg/kg/日		2000 mg/kg/日		3000 mg/kg/日		4000 mg/kg/日		5000 mg/kg/日	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
$C_{max}^a)$ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	1 日目	480	481	1121	829	1231	1235	2522	1873	2003	2536
	13 週目	460	511	1018	765	1450	1195	1268	1683	1940	1545
AUC_{0-24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	1 日目	2920	2387	7101	4956	8923	7085	13168	10412	14930	13762
	13 週目	2982	2531	6332	5317	10440	7351	9916	9336	14984	11635

a) 1 日量を 2 回に分割投与し (6 時間間隔) 、1 回目投与後の値。

雌雄ラットに本薬 22、67、200、600 及び 1800 mg/kg/日を 4 週間混餌投与したとき、各評価時期における血漿中未変化体濃度は下表のとおりであり、第 1 週での平均投与量が設定投与量よりも低かつたことを考慮すると、反復投与による蓄積はないものと考えられている (参考 4.2.3.2.2)。

表 ラットに本薬を 4 週間混餌投与したときの血漿中未変化体濃度

投与量 (mg/kg/日)	第 1 週 ^{a)}		第 4 週 ^{a)}		試験終了時 ^{b)}	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
22	2.7 ± 0.2	1.6 ± 0.2	4.3 ± 0.2	4.7 ± 0.3	4.5 ± 0.3	4.6 ± 0.7
67	7.8 ± 0.2	4.6 ± 1.5	8.4 ± 1.6	7.4 ± 0.2	7.0 ± 3.8	7.7 ± 3.7
200	20.4 ± 1.6	13.8 ± 3.1	24.0 ± 3.1	19.8 ± 2.1	23.4 ± 4.6	27.9 ± 2.1
600	72.6 ± 6.1	49.6 ± 3.3	64.0 ± 21.7	56.6 ± 2.9	67.9 ^{c)}	66.6 ± 26.7
1800	222 ± 12	144 ± 19	184 ± 53	164 ± 17	191 ± 35	161 ± 40

a) 1 日平均値、b) 屠殺時の平均値、c) n=2

雌雄ラットに本薬 50、300 及び 1800 mg/kg/日を 104 週間混餌投与したとき、各評価時期における血漿中未変化体濃度は下表のとおりであり、1800 mg/kg/日群における血漿中未変化体濃度は、投与量比よりも低く、ほとんどの測定時点において、雄の血漿中未変化体濃度は雌よりも高値であった (4.2.3.4.1.7)。

表 ラットに本薬を 104 週間混餌投与したときの血漿中未変化体濃度

投与量 (mg/kg/日)	第 52 週 ^{a)}		第 60 週 ^{b)}		第 102 週 ^{b)}		試験終了時 ^{c)}	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
50	1.6 ± 0.2	0.8 ± 0.4	14.1 ± 1.9	8.4 ± 2.7	12.6 ± 2.2	9.3 ± 3.1	11.9 ± 6.5	8.2 ± 4.1
300	6.1 ± 1.2	7.2 ± 5.9	74.7 ± 19.4	47.0 ± 9.0	63.2 ± 21.6	41.3 ± 18.4	46.6 ± 32.1	37.0 ± 12.5
1800	26.9 ± 2.5	16.8 ± 1.8	252 ± 60	173 ± 33	168 ± 56	137 ± 49	151 ± 50	122 ± 44

a) 一晩絶食後の朝採血時、b) 朝採血時、c) 屠殺時

雌雄幼若ラットに本薬 70、350 及び 1800 mg/kg/日を 4~48 日齢まで 45 日間反復経口投与したとき、血漿中未変化体濃度に性差は認められず、投与 42 日目の血漿中未変化体は投与 1.5~3 時間後に C_{max} (それぞれ 50.0、268 及び 903 $\mu\text{g}/\text{mL}$) に達し、2.3~2.9 時間の $t_{1/2}$ で消失した。AUC_{0-24h} はそれぞれ 204、1195 及び 6616 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であり、用量の増加に伴って上昇した。350 mg/kg/日を投与したときの血漿中未変化体のトラフ濃度は、投与 1、2、4、8、16 及び 32 日目でそれぞれ 14.3 ± 4.8、11.7 ± 3.0、8.0 ± 2.2、3.8 ± 0.9、1.5 ± 1.0 及び 1.9 ± 0.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり経時的な減少が認められたが、これは幼若動物の腎機能の成熟により腎排泄が増加したためと考えられている (参考 4.2.3.7.7.3)。

雌雄イヌに ¹⁴C 標識体 (本薬) 54 mg/kg/日を単回又は 9 日間反復経口投与したとき、血漿中放射能及び未変化体の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、反復投与による蓄積は認められなかった。また、血漿中放射能における未変化体の比率は経時に減少した (4.2.2.2.5)。

表 イヌに¹⁴C 標識体（本薬）を単回又は反復経口投与したときの血漿中放射能及び未変化体の薬物動態パラメータ

	$C_{max}^{a)}$	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}^{b)}$
放射能	単回 65.1 ± 8.9	1.5 ± 0.5	3.05 ± 0.30	477.3 ± 63.4
	反復 66.4	1.5	3.34	443.9
未変化体	単回 53.6 ± 6.2	1.5 ± 0.5	2.66 ± 0.41	363.5 ± 60.4
	反復 53.9	1.5	2.41	306.4

a) 放射能 ($\mu\text{g eq./mL}$)、未変化体 ($\mu\text{g/mL}$)b) 放射能 ($\mu\text{g eq}\cdot\text{h/mL}$)、未変化体 ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)

雌雄イヌに本薬 133、400 及び 1200 mg/kg/日を 13 週間反復経口投与したとき、投与 1、9、44 及び 84 日目におけるそれぞれの投与量での血漿中未変化体の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、 C_{max} 及び AUC_{0-24h} は投与量の増加に伴い増大し、反復投与による蓄積は認められず、性差に関しても、一定の傾向は認められなかった（4.2.3.2.11）。

表 イヌに本薬を 13 週間反復経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg/日)		1 日目		9 日目		44 日目		84 日目					
		$C_{max}^{a)}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$t_{max}^{a)}$ (h)	AUC_{0-24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max} (h)	AUC_{0-24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max} (h)	AUC_{0-24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)			
133	雄	99 ± 19	1.7	1024 ± 133	60 ± 25	2.7	836 ± 247	72 ± 24	2.7	878 ± 194	110 ± 8	1.7	1096 ± 123
	雌	95 ± 19	1.3	887 ± 30	102 ± 21	1.3	1013 ± 147	67 ± 36	2.7	791 ± 316	71 ± 40	1.3	832 ± 288
400	雄	234 ± 37	1.3	2467 ± 261	253 ± 55	1.3	2606 ± 42	153 ± 58	2	2245 ± 638	259 ± 36	1.7	2755 ± 104
	雌	189 ± 77	2.7	2353 ± 495	219 ± 9	2.3	2510 ± 34	236 ± 27	2.3	2763 ± 51	178 ± 71	3.3	2229 ± 543
1200	雄	588 ± 157	2.7	7754 ± 1255	437 ± 52	2.7	6332 ± 699	381 ± 126	2.3	5482 ± 1471	569 ± 120	2	7451 ± 856
	雌	501 ± 85	3.3	6160 ± 1088	485 ± 73	2.7	5908 ± 312	564 ± 151	2.3	6119 ± 1210	633 ± 119	3.3	7555 ± 614

a) 1 日量を 2 回に分割投与し（4 時間間隔）、2 回目の投与時のパラメータ。

雌雄幼若イヌ（3 週齢）に本薬 600、1200 及び 2400 mg/kg/日を 2 週間反復経口投与したとき、投与 13 日目の血漿中未変化体は、投与 1 時間後に C_{max} （それぞれ 338、527 及び 742 $\mu\text{g/mL}$ ）に達した。 AUC_{1-24h} は、それぞれ 2165、3513 及び 5524 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であり、投与量の増加に伴って上昇したが、用量比を下回り、その要因として嘔吐が発現したためと考えられている（参考 4.2.3.7.7.5）。

雌雄ラットに代謝物 L057 2000 mg/kg を単回経口投与又は 1000 mg/kg を単回静脈内投与したとき、バイオアベイラビリティは 18 % であった（参考 4.2.3.7.5.1）。

雌雄イヌに L057 20 及び 100 mg/kg を単回経口又は静脈内投与したとき、経口投与時のバイオアベイラビリティはそれぞれ 94.4 及び 75.1 % であり、いずれの投与経路においても投与量の 60.7～71.7 % は L057 のまま尿中に排泄された（参考 4.2.2.7.7）。

（2）分布

雄性マウスに¹⁴C 標識体（本薬）54 mg/kg を単回静脈内投与したとき、脳内の放射能は投与 20 分後では血液よりも低かったが、投与 6 時間後には血液よりも高値であったことから、中枢神経系への移行は遅いと考えられている（4.2.2.2.1）。

雌雄ラットに¹⁴C 標識体（本薬）54 mg/kg を単回経口投与したとき、組織中放射能はほとんどの組織において投与 20 分～3 時間後に最高値に達し、その後徐々に低下した。投与 24 時間後の組織中放射能は、脳下垂体、水晶体、骨髄及び甲状腺で高値を示したが、いずれも最高値の 1/11 以下であった。

（4.2.2.2.3）。

雌雄ラットに¹⁴C 標識体（本薬）54 mg/kg/日を 10 日間反復経口投与したとき、組織中放射能は多くの組織で投与 2 時間後に最高値に達し、その後徐々に消失した。反復投与時の組織分布は単回投与時

と類似しており、最終投与 16 時間後の組織中放射能は脳下垂体、水晶体、甲状腺及び骨髓で高値を示したが、反復投与による蓄積は認められなかった（4.2.2.2.3）。

雄性ラットに ^{14}C 標識体（本薬）54 mg/kg を単回静脈内投与したとき、大脳、小脳及び脊髄における放射能は、投与 20 分後では血液よりも低かったが、投与 6 時間後では血液よりも高値であったことから、中枢神経系への移行は遅いと考えられている（4.2.2.2.3）。

雄性ラットに本薬 20、40 及び 80 mg/kg を単回腹腔内投与したとき、脳脊髄液（CSF）中において未変化体は、投与 15 分後から検出されたことから、本薬は血液脳関門を速やかに通過するものと考えられており、投与 1.3~1.9 時間後に C_{\max} （それぞれ 18.0 ± 0.5 、 27.2 ± 4.6 及び $87.3 \pm 5.1 \mu\text{g}/\text{mL}$ ）に達した。CSF 中の未変化体の C_{\max} は血清中の未変化体の C_{\max} （それぞれ 22.8 ± 1.9 、 40.3 ± 3.9 及び $111 \pm 2.0 \mu\text{g}/\text{mL}$ ）と比較してやや低値を示したが、CSF 中の AUC_{0-8h} （それぞれ 112 ± 8.3 、 151 ± 9.4 及び $536 \pm 36 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ）は、血清中の AUC_{0-8h} （それぞれ 83.6 ± 9.5 、 118 ± 9.7 及び $453 \pm 9.7 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ）よりも高値を示し、CSF 中の $t_{1/2}$ （4.4~4.9 時間）は、血清中の $t_{1/2}$ （1.8~2.8 時間）よりも長かった（参考 4.2.2.3.3）。

雄性ラットに本薬 40 及び 80 mg/kg を単回腹腔内投与したとき、脳細胞外液（前頭皮質及び海馬透析液）における未変化体は、投与 2.0~2.5 時間後に C_{\max} （前頭皮質でそれぞれ 11.7 ± 1.5 及び $26.4 \pm 3.6 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、海馬でそれぞれ 9.9 ± 0.85 及び $29.4 \pm 3.1 \mu\text{g}/\text{mL}$ ）に達し、前頭皮質及び海馬で同程度であった。また、未変化体の $t_{1/2}$ は血清中で 2.1~2.3 時間、脳細胞外液中で 3.0~3.3 時間と脳細胞外液で長かった（参考 4.2.2.3.4）。

雌雄イヌに絶食下で ^{14}C 標識体（本薬）54 mg/kg を単回又は 9 日間反復経口投与したとき、組織中放射能はいずれの組織においても投与 1~4 時間後に最高値に達し、投与 24 時間後では水晶体、大脳、前眼房水及び上皮小体等で高値を示した。反復経口投与時の各組織中放射能分布及びその経時的变化は単回投与と類似しており、蓄積は認められなかった（4.2.2.2.5）。

in vitro（平衡透析法）において、ラット及びイヌ血漿に ^{14}C 標識体（本薬）をそれぞれ 1~1600 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 及び 1~800 $\mu\text{g}/\text{mL}$ となるよう添加したとき、血漿タンパク結合率は 10 %未満であった。また、雌雄ラット及び雌雄イヌに絶食下で ^{14}C 標識体（本薬）54 mg/kg を経口投与したときの血漿タンパク結合率は、10 %未満であった（4.2.2.2.3、4.2.2.2.5）。

雌雄マウス、雌雄ラット及び雌雄イヌに ^{14}C 標識体（本薬）54 mg/kg を単回静脈内投与並びに単回又は反復経口投与したとき、いずれの動物種及び投与経路においても血漿中放射能は血液中放射能とほぼ同程度であり、血球への移行が示唆されている。また、マウス及びイヌにおいては、それぞれ投与 4 及び 12 時間以降の血液/血漿中放射能比が増大したことから、血漿と比較して血球からの消失は遅いと考えられている（4.2.2.2.1、4.2.2.2.3、4.2.2.2.5）。

妊娠 16 日目のラットに ^{14}C 標識体（本薬）54 mg/kg を単回経口投与したとき、胎盤及び胎児組織中に放射能が検出されたことから、未変化体又は代謝物が胎盤を通過し、胎児に分布することが示唆されている（4.2.2.2.3）。

（3）代謝

ラット肝臓、腎臓、肺、脳及び小腸ホモジネートに本薬 500 μM を添加したとき、すべての組織ホモジネートで加水分解された代謝物 L057（脱アミド体）が生成された（4.2.2.4.6）。

雌雄マウス、雌雄ラット及び雌雄イヌに ^{14}C 標識体（本薬）を単回経口投与又は静脈内投与並びに反復経口投与したとき、いずれの動物種においても代謝物の種類は類似しており、血漿中には主に未変化体が認められ、その他に主代謝物として L057 が認められた。少量の代謝物としてマウスでは R297（3-水酸化体）、K115（脱アミド体の開環代謝物）及び R189（5-水酸化体）が検出され、イヌではそ

の他に R301 (4-水酸化体)、K116 (開環代謝物) 等が検出された。尿中及び糞中においても主に未変化体が認められ、主代謝物の L057 の他に R297、K115、K116、R189 及び R302 (4-水酸化体) が少量認められた。以上より、本薬の主代謝経路は下図のようにアセトアミド基の加水分解であり、その他 2-オキソピロリジンの水酸化、N-脱アルキル化が存在すると考えられている (4.2.2.2.1、4.2.2.2.3、4.2.2.2.5)。

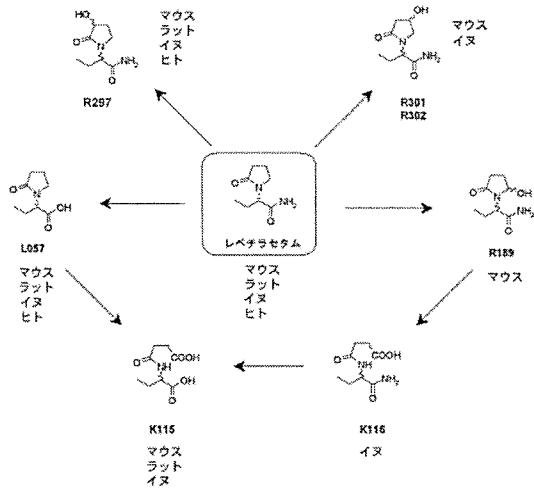


図 本薬の推定代謝経路

雄性イヌに本薬又は L060 (R 体) 20 mg/kg を単回静脈内投与したとき、[REDACTED] は認められなかった (参考 4.2.2.4.5)。

ラット初代培養肝細胞に本薬 10~1000 μM を添加したとき、7-エトキシクマリン O-脱エチル化活性は陰性対照と同程度であり、CYP1A1、CYP2B1 及び CYP3A2 の誘導は認められなかった (参考 4.2.2.4.8)。

雄性ラットに本薬 34 及び 108 mg/kg/日を 29 又は 31 日間反復経口投与 (29 日間反復投与群では 2 日間の休薬期間を設定) したとき、肝重量、ミクロソームタンパク量、チトクローム P450 量及び各種代謝酵素活性について、本薬の影響は認められなかった (参考 4.2.2.4.9)。

(4) 排泄

雌雄マウスに ¹⁴C 標識体 (本薬) 54 mg/kg を単回経口投与又は単回静脈内投与したとき、投与 48 時間後までに尿中及び糞中にそれぞれ投与放射能の 84.9 及び 2.3 % (経口投与時) 又は 83.8 及び 1.2 % (静脈内投与時) が排泄された (4.2.2.2.1)。

雌雄ラットに本薬 54 mg/kg を単回静脈内、腹腔内又は経口投与したとき、いずれの投与経路においても投与 72 時間後までの尿中への未変化体の排泄率は約 80 % であった。また、雌雄ラットに本薬 54、400、1200 及び 3600 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 72 時間後までの尿中への未変化体の排泄率は、投与量によらず 84.3~89.2 % であった (参考 4.2.2.2.2)。

雌雄ラットに ¹⁴C 標識体 (本薬) 54 mg/kg を単回静脈内投与又は ¹⁴C 標識体 (本薬) 54、70、350 及び 1800 mg/kg を単回経口投与したとき、投与経路及び投与量に関わらず、投与 72 時間後までに投与放射能の 90 % 以上が尿中に排泄された。また、¹⁴C 標識体 (本薬) 54 mg/kg/日を 10 日間反復経口投与したとき、尿及び糞中排泄率に反復投与による影響は認められなかった (4.2.2.2.3)。

雌雄ラットに 200、600 及び 1800 mg/kg/日を 3 ヶ月間反復経口投与したとき、投与量の 46~73 % が未変化体として尿中に排泄され、投与量及び投与期間による影響は認められなかった (参考 4.2.3.2.3)。

雌雄イヌに ¹⁴C 標識体 (本薬) 54 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 24 時間後までに投与放射能の 66.5 % (未変化体としては投与量の 43.8 %) が尿中に排泄され、糞中には投与放射能の 0.6 % が排

泄された。また、¹⁴C 標識体（本薬）54 mg/kg/日を 9 日間反復経口投与したとき、最終投与 24 時間後までに投与放射能の 101.6 %（未変化体としては投与量の 63.2 %）が尿中に排泄され、糞中には投与放射能の 5.2 %が排泄された。単回及び反復投与のいずれにおいても胆汁中への排泄率は、1 %未満であった（4.2.2.2.5）。

雌雄イヌに本薬 133、400 及び 1200 mg/kg/日を 13 週間反復経口投与（2 回に分割し、4 時間間隔で投与）したとき、1、9、44 及び 84 日目における投与 24 時間後までの尿中には、投与量の 53.1～72.9 %が未変化体として排泄され、投与期間の影響は認められなかったが、1200 mg/kg/日群では尿中排泄率がやや低下した。また、個々の代謝物の尿中への排泄率は 1～13 %であり、水酸化体（R297、R301/R302）の尿中排泄率は、投与期間及び投与量の増加に伴い上昇した（参考 4.2.3.2.11）。

分娩後 11 日目のラットに¹⁴C 標識体（本薬）350 mg/kg を単回経口投与したとき、乳汁中放射能は血漿中と同様に推移し、投与 6 時間後までの血漿中濃度に対する乳汁中濃度の比は約 0.9 とほぼ一定であった（4.2.2.5.7）。

（5）薬物動態学的相互作用

雄性マウスに本薬 5.4 mg/kg 並びにバルプロ酸ナトリウム 166.2 mg/kg、クロナゼパム 0.018 mg/kg、フェノバルビタールナトリウム 2.54 mg/kg、ジアゼパム 0.16 mg/kg、カルバマゼピン 5.9 mg/kg、フェニトイン 2.52 mg/kg、ラモトリギン 2.56 mg/kg 又はビガバトリン 412.8 及び 722.4 mg/kg を単独又は併用にて単回投与（ビガバトリンのみ腹腔内投与、その他は経口投与）したとき、ビガバトリンとの併用により血漿中及び脳内未変化体濃度の低下が認められ、バルプロ酸ナトリウムとの併用により血漿中及び脳内バルプロ酸濃度の低下が認められた。また、ジアゼパムとの併用により、血漿中未変化体濃度の上昇及び血漿中脱メチルジアゼパム濃度の低下が認められた。また、本薬 5.4 mg/kg とビガバトリン 413、722、968 及び 1290 mg/kg を単独又は併用にて経口又は腹腔内投与したとき、本薬を経口投与した場合にはビガバトリンの投与経路によらず本薬の吸収は低下したが、本薬を腹腔内投与した場合には、ビガバトリンによる影響は認められなかったことから、消化管での吸収阻害による可能性が考えられている（参考 4.2.2.6.12）。

妊娠マウスに本薬 3000 mg/kg/日を妊娠 6～8 日目まで反復経口投与し、最終投与日にバルプロ酸ナトリウム 400 mg/kg を皮下投与したとき、血漿中未変化体濃度はバルプロ酸ナトリウムとの併用により投与 6 時間後で約 40 %減少し、血漿中バルプロ酸濃度は本薬との併用により、投与 1.5 時間後で 24 %低下した（参考 4.2.3.5.2.8）。

雌雄ラットにフェノバルビタール 80 mg/kg/日を 3 日間反復腹腔内投与し、4 日目に¹⁴C 標識体（本薬）1800 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 24 時間後までの尿中未変化体排泄率は陰性対照群と比較して 8～13 %低下し、主代謝物である L057 以外の代謝物排泄率が増加したことから、肝 CYP の誘導により本薬の代謝プロファイルが変化する可能性が考えられている（4.2.2.6.14）。

<審査の概略>

（1）本薬の組織分布とヒトにおける安全性について

機構は、本薬の分布試験において脳下垂体、水晶体、骨髄及び甲状腺等で組織中放射能が高値を示していることから、本薬を長期投与した際にこれらの組織における安全性について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、ラット及びイヌでの分布試験（4.2.2.2.3、4.2.2.2.5）において放射能濃度が高値を示した組織について、反復投与毒性試験ではそれぞれの組織で長期投与に伴う毒性所見は認められていない

ことを説明した。その上で申請者は、国内外プラセボ対照試験⁶⁾において、脳下垂体、水晶体及び骨髓抑制に関する有害事象は認められず、甲状腺に関する有害事象は、国内プラセボ対照試験で、本剤群 0 % (0/424 例)、プラセボ群 0.7 % (1/140 例、甲状腺機能低下症 1 例)、海外プラセボ対照試験で、本剤群 0.4 % (3/719 例、甲状腺機能低下症、甲状腺炎及び甲状腺腫各 1 例)、プラセボ群 0 % (0/398 例) と発現頻度は低く、ほとんどが軽度又は中等度であったこと、海外市販後データ（1999 年 11 月 30 日～2009 年 11 月 30 日）においても、各組織に関する有害事象の報告頻度は低かったことを説明した（10 万人・年あたり、脳下垂体関連 0.32 件、水晶体関連 0.13 件、骨髓関連 4.04 件、甲状腺関連 0.24 件）。なお申請者は、骨髓関連の有害事象について、海外市販後データにおける発現頻度は高くないものの、そのほとんどが重篤な症例であることから、添付文書上の「重大な副作用」の項において注意喚起を図る予定であることを併せて説明した。

機構は、本薬投与時の当該組織における安全性について、国内外の臨床試験では、これらの組織に関する有害事象の発現率は低く、認められた事象もほとんどが軽度又は中等度であったこと、骨髓抑制については、海外市販後データから重篤な事象が認められているが、添付文書上における注意喚起が予定されていることから、現時点で特に大きな問題はないと考えるが、これらの組織における安全性については、製造販売後調査においても引き続き検討する必要があると考える。

（ⅲ）毒性試験成績の概要

＜提出された資料の概要＞

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験及びその他の毒性試験（抗原性試験、免疫毒性試験、依存性試験、幼若動物に対する毒性試験、代謝物及び光学異性体の毒性試験）が実施されている。

（1）単回投与毒性試験（4.2.3.1.1、4.2.3.1.2）

単回投与毒性としてラット及びイヌにおける経口投与試験が実施された。概略の致死量はラットで 5000 mg/kg 超、イヌで 2400 mg/kg 超と判断されている。投与後の症状として、ラットでは自発運動の低下、不安定歩行、半眼及び立毛が認められ、イヌでは嘔吐及び水様便等の異常便が認められた。

（2）反復投与毒性試験

反復投与毒性として、ラット及びイヌ（いずれも 52 週間）における経口投与試験等が実施された。ラットでは、肝臓（小葉中心性肝細胞肥大等）及び雄において腎臓（近位尿細管上皮細胞の硝子滴沈着、慢性進行性腎症等）に対する影響が認められ、イヌでは、流涎、嘔吐、不安定/硬直歩行、ALP の増加及び尿比重の増加が認められた。ラットの肝臓に対する影響は適応性変化と考えられており、腎臓に対する影響は雄ラットに特異的な α_2 -ミクログロブリン腎症であると考えられるため、毒性学的意義は低いと判断されている（「<審査の概略> (2) 肝毒性及び腎毒性について」の項参照）。無毒性量はラット 52 週間経口投与試験で 70 mg/kg/日未満、イヌ 52 週間経口投与試験で 75 mg/kg/日と判断されており、その際の血漿中未変化体の C_{max} 及び AUC は、ヒトに臨床最大用量である 3000 mg/日を投与した際の暴露量⁵⁾ と比較して、ラットで 1.4 倍未満及び 0.5 倍未満、イヌで 1.2 倍及び 0.6 倍であった。

1) ラットにおける 52 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2.5）

ラット（雌雄各 20 例/群）に本薬 70、350 及び 1800 mg/kg/日を 52 週間反復経口投与したとき、本薬投与に起因する死亡例は認められず、すべての本薬群において流涎及び慢性進行性腎症、雄で尿量の

増加、すべての本薬群の雄及び 1800 mg/kg/日群の雌で腎重量増加、すべての本薬群の雌及び 1800 mg/kg/日群の雄で血中クレアチニンの増加、350 mg/kg/日以上の群で水搔き動作、嗜眠、挙尾、努力呼吸及び小葉中心性肝細胞肥大、350 mg/kg/日以上の群の雄で小葉中心性肝細胞の空胞化及び腎臓の硝子滴沈着、350 mg/kg/日以上の群の雌で尿中に針状結晶、350 mg/kg/日以上の群の雌及び 1800 mg/kg/日群の雄で尿比重の増加、1800 mg/kg/日群で脱毛、身づくろいの減少、尿 pH の低下及び肝重量増加、1800 mg/kg/日群の雄で摂水量の増加、尿素窒素 (BUN) の増加、心重量増加、肝腫大、腎皮質の瘢痕と蒼白化及び顆粒円柱、1800 mg/kg/日群の雌で ALT (GPT) 及び ALP の増加が認められた。13 週間の休薬期間終了時、対照群と比較して 1800 mg/kg/日群の雄で慢性進行性腎症の発現頻度が高かった。以上より、無毒性量は 70 mg/kg/日未満と考えられている。

2) イヌにおける 52 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2.12)

イヌ (雌雄各 4 例/群) に本薬 75、300 及び 1200 mg/kg/日を 52 週間反復経口投与したとき、死亡例は認められず、300 mg/kg/日以上の群で不安定/硬直歩行、嘔吐及び流涎、1200 mg/kg/日群で ALP 増加、尿比重増加及び腎重量増加、1200 mg/kg/日群の雄で副腎重量の増加、1200 mg/kg/日群の雌で肝重量の増加が認められた。以上より、無毒性量は 75 mg/kg/日と考えられている。

(3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性として、細菌を用いる復帰突然変異試験 (4.2.3.3.1.1) 、マウスリンフォーマ TK 試験 (4.2.3.3.1.2) 及びマウスを用いる骨髄小核試験 (4.2.3.3.2.1) が実施された。いずれの試験においても十分な濃度で暴露されていることが確認されており、すべての試験において陰性の結果が得られたことから、本薬は遺伝毒性を示す可能性は低いと判断されている。

(4) がん原性試験

がん原性については、マウス (強制経口投与) 及びラット (混餌投与) における 104 週間経口投与試験が実施された。マウス及びラットともに本薬投与に関連した腫瘍性病変の増加は認められず、本薬はがん原性を示さないと判断されている。陰性対照群と生存率に差が認められなかった用量 (マウス 2000 mg/kg/日、ラット 1800 mg/kg/日) における暴露量 (AUC) は、それぞれ 5009 及び 3864 µg·h/mL であり、ヒトに臨床最大用量である本剤 3000 mg/日を投与したときの暴露量⁵⁾ と比較して、それぞれ 6.4 及び 4.9 倍であった。

なお、ラット 104 週間がん原性試験において、陰性対照群の一部の個体の血漿から微量の未変化体が検出された。陰性対照群の血漿中から未変化体が検出された要因を解明することはできなかつたが、検出された血漿中濃度の最大値 (1.4 µg/mL) は本薬 50 mg/kg/日群における平均血漿中未変化体濃度の約 1/6 以下であり、薬物が検出された個体における腫瘍性病変の種類、発現頻度及び発現時期は、いずれも背景データの範囲内であったことから、この逸脱は試験評価に影響を及ぼすものではないと判断されている (4.2.3.4.1.10)。

機構は、申請者の説明を了解し、提出された資料に基づき本薬のがん原性を評価することは可能と判断した。

1) マウス 104 週間がん原性試験 (4.2.3.4.1.6)

マウス (雌雄各 60 例/群) に本薬 1000、2000 及び 4000 mg/kg/日⁷⁾ を 104 週間反復経口投与したとき、紡錘細胞肉腫が雄で認められたが (陰性対照群 0 例、各用量群でそれぞれ 1 例 (胚) 、1 例 (皮膚及

⁷⁾ 4000 mg/kg/日群では生存率の低下が認められたことから、45 週の 3 日目から 3000 mg/kg/日に減量し、52 週にサテライト群の雌雄各 9 例を主試験用に移動した。

び皮下) 及び 2 例 (皮膚及び皮下)) に認められたが、その発生率は低く、試験施設における背景データの範囲内であることから偶発的な発生と考えられている。途中死亡した 2000 mg/kg/日群の雌 3 例にのみ骨肉腫が認められたが発生頻度は低く、104 週間生存したマウスの骨には悪性腫瘍及び前がん病変は認められず、非腫瘍性病変も認められなかつたことから、本薬との関連性は否定されている。

また、本薬との関連性が疑われる主な非腫瘍性病変として、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大、巨核/巨細胞化、クッパー細胞褐色色素沈着、肝単細胞壊死及び好酸性肝細胞質、心臓の限局性心外膜線維化、心外膜炎症細胞、限局性中皮細胞過形成、癒着及び心室拡張、肺の限局性胸膜線維化、直腸の上皮炎症性細胞及び限局性再生性過形成が認められた。

2) ラット 104 週間がん原性試験 (4.2.3.4.1.7~12、4.2.3.2.6、4.2.3.7.3.3)

ラット (雌雄各 50 例/群) に本薬 50、300 及び 1800 mg/kg/日を 104 週間混餌投与したとき、腫瘍性病変として雄で皮脂腺腫 (陰性対照群 0 例、各用量群でそれぞれ 1、0 及び 3 例) が認められたが、その発生頻度は試験で用いた同系統のラットにおける背景データの範囲内であること、包皮腺、陰核腺又は外耳脂腺に腫瘍は認められなかつたことから、偶発的なものであると考えられている。

また、非腫瘍性病変として、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大、雄で小葉中心性肝細胞における脂肪滴、雌で多核性肝細胞、腎臓において雄で硝子滴沈着及び慢性進行性腎症の発現頻度の増加等が認められた。

(5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性として、ラットにおける交配前、妊娠及び授乳期投与試験、ラット及びウサギにおける胚・胎児発生に関する試験、ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施されている。また、本薬とバルプロ酸ナトリウムの併用による催奇形性の増強作用を検討するため、マウスにおける胚・胎児発生に関する試験が実施されている。

ラット及びウサギにおいて、胎児で骨格異常又は変異の発現頻度の増加が認められたが、本薬の出生児に対する影響は認められなかつた。また、本薬はバルプロ酸ナトリウムと併用投与しても催奇形性作用を増強しなかつた。胚・胎児に対する無毒性量における暴露量 (AUC) とヒトに臨床用量である 3000 mg/日を投与した際の暴露量⁵⁾ (AUC) との比較では、ラットで 6.6 倍、ウサギで 2.8 倍と算出されている。なお、本薬はラットにおいて胎児移行性 (4.2.2.2.3) 及び乳汁移行性 (4.2.2.5.7) が認められている (「(ii) 薬物動態試験成績の概要、(2) 分布及び(4) 排泄」の項参照)。

1) 交配前、妊娠及び授乳期投与試験 (4.2.3.5.1.1)

ラット (雌雄各 30 例/群) に本薬 70、350 及び 1800 mg/kg/日を、雄には交配 9 週間前から剖検日 (出生児の離乳時) まで、雌には交配 2 週間前から妊娠 19 日又は分娩後 21 日まで反復経口投与したとき、親動物では 1800 mg/kg/日群の雌 1 例で死亡例が認められ、本薬投与との因果関係は否定されていない。生存例において、350 mg/kg/日以上の群で流涎、雌で筋力低下が認められた。胎児では 350 mg/kg/日群以上で骨格異常 (骨化遅延を含む)、1800 mg/kg/日群で胎児体重の減少及び骨格変異 (胸骨分節の骨化数減少/未骨化) の発現頻度の増加が認められた。出生児では 350 mg/kg/日以上の群で離乳から第 4 週までの体重増加抑制、1800 mg/kg/日群で生後 8 日までの死亡率の増加が認められた。以上より無毒性量は、親動物の一般毒性並びに胚・胎児及び出生児について、いずれも 70 mg/kg/日と判断されている。

2) 胚・胎児発生への影響に関する試験

① ラットにおける試験 (4.2.3.5.2.2)

妊娠ラット (各 25~33 例/群) に本薬 400、1200 及び 3600 mg/kg/日を妊娠 6 日から 15 日まで反復経

口投与したとき、母動物に死亡例は認められず、すべての本薬群で流涎及び被毛湿潤、1200 mg/kg/日以上の群で被毛の汚れが認められた。胎児では、3600 mg/kg/日群において骨格変異（胸骨分節未骨化及び14肋骨）の発現頻度の増加が認められた。以上より無毒性量は、母動物の一般毒性について400 mg/kg/日未満、胚・胎児発生について1200 mg/kg/日と判断されている。

② ウサギにおける試験（4.2.3.5.2.6）

妊娠ウサギ（各14～16例/群）に本薬200、600及び1800 mg/kg/日を妊娠6日から18日まで反復経口投与したとき、母動物において1800 mg/kg/日群で一般状態不良のため4例が屠殺され、2例で流産が認められた。また、すべての本薬群において、後半身の異常運動や異常姿勢等の神経筋症状、摂餌量減少及び体重増加抑制、1800 mg/kg/日群で低温耳の発現頻度の増加が認められた。胎児では、600 mg/kg/日以上の群で骨格異常（頭骨や椎骨の不規則な骨化等）の発現頻度増加、1800 mg/kg/日群で胎児体重の減少、骨格変異（13肋骨）の発現頻度が増加した。以上より無毒性量は、母動物の一般状態について200 mg/kg/日未満、胚・胎児発生について200 mg/kg/日と判断されている。

3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（4.2.3.5.3.2）

妊娠ラット（各22～25例/群）に本薬70、350及び1800 mg/kg/日を妊娠15日から分娩後21日まで反復経口投与したとき、母動物に死亡例は認められず、350 mg/kg/日以上の群で流涎、1800 mg/kg/日群で被毛湿潤が認められた。なお、出生児ではいずれの用量群においても本薬投与による影響は認められなかった。以上より無毒性量は、母動物の一般状態について70 mg/kg/日、出生児について1800 mg/kg/日と判断されている。

4) バルプロ酸ナトリウム併用投与によるマウス胚・胎児発生への影響に関する試験（4.2.3.5.2.8）

妊娠マウス（25例/群）に本薬3000 mg/kg/日を妊娠6日から15日まで反復経口投与し、妊娠8日に生理食塩水又はバルプロ酸ナトリウム400 mg/kgを皮下投与（7時間間隔で2回）したとき、母動物に死亡例は認められなかった。本薬単独投与群では異常は認められなかつたが、バルプロ酸ナトリウムを投与した群（単独又は本薬との併用）では、母動物において投与部位の周囲にただれ又は痂皮、虚脱を伴う行動抑制が認められた。胎児において神経管欠損等の胎児奇形が認められたが、その発現頻度は単独又は併用で同程度であり（バルプロ酸ナトリウム単独群39.5%、本薬併用群33.5%）、本薬はバルプロ酸ナトリウムと併用投与しても催奇形性作用を増強しなかつた。

（6）局所刺激性試験（4.2.3.6.1）

雄性ウサギ（3例/群）に本薬15及び100 mg/mLを静脈内、動脈内、血管周囲又は皮下に単回投与（血管周囲には0.2 mL、他は1 mL）並びに本薬15 mg/mLを5日間静脈内投与したとき、静脈内投与では浸潤、動脈内投与では血腫、浮腫、浸潤及び硬化、血管周囲投与では紅斑と浸潤が認められたが、これらの所見は陰性対照群と同程度であった。また病理組織学的検査では、投与部位に表皮過形成、炎症、出血及び痂皮形成が認められたが、軽度で発現率も低く、投与方法及び濃度の違いによる差は認められなかつた。以上より、本薬100 mg/mLまでの局所投与時の容忍性は良好であるとされている。

（7）その他の毒性試験

その他の毒性試験として、抗原性試験、免疫毒性試験、腎毒性の作用機序試験、依存性試験、幼若動物に対する試験、代謝物及び不純物の毒性試験が実施された。抗原性及び免疫毒性については、いずれも否定されており、腎毒性の作用機序については、本薬と α_2 -ミクログロブリンが結合することにより、リソソームにおける分解に抵抗性を示し、 α_2 -ミクログロブリンが蓄積することで生じる α_2 -ミクログロブリン腎症と考えられている（「<審査の概略>（2）肝毒性及び腎毒性について」の項参照）。

依存性については、ラット及びサルにおける試験が実施され、身体依存形成能や強化効果は示されなかった。幼若動物に対する毒性については、幼若ラット及び幼若イヌを用いた試験が実施され、成熟動物と同様の所見が認められている。また代謝物についてはヒトでの主代謝物である L057 及び [REDACTED] 本薬の光学異性体である L060 の単回、反復及び遺伝毒性試験が実施され、安全性が確認されている。

1) 抗原性試験 (4.2.3.7.1.1)

雄モルモット（5例/群）に本薬 600 mg/kg/日を 2週間（週 5回）反復経口投与又はフロイント完全アジュバンドとともに 3週間（週 1回）反復皮下投与した後に、本薬 600 mg/kg を静脈内投与し、能動的全身アナフィラキシー (ASA) を検討したとき、いずれにおいても ASA 反応は認められなかった。また、感作動物の抗血清を用いて、本薬 600 mg/kg の静脈内投与による受動的皮膚アナフィラキシー (PCA) を検討したとき、PCA 反応は認められなかった。さらに、本薬 200 mg/mL と反応させたヒツジ赤血球及び感作動物の抗血清を用いた赤血球凝集反応試験において、赤血球の凝集は認められなかった。以上より、レベチラセタムの抗原性はないと判断されている。

2) 免疫otoxicity 試験 (4.2.3.7.2.1、4.2.3.2.6)

ラット（雌雄各 10 例/群）に本薬 50、300 及び 1800 mg/kg/日を 4 週間反復経口投与し、免疫系に対する影響を検討したとき、死亡例は認められず、免疫グロブリン濃度、脾臓の細胞密度及び細胞生存率、リンパ球サブセット、ナチュラルキラー細胞分析及び末梢血白血球による食食能に影響は認められなかった。その他の所見として、すべての本薬群の雄で腎臓の近位曲尿細管における硝子滴沈着、300 mg/kg/日以上の群で流涎、被毛の汚れ及び流涙、300 mg/kg/日以上の群の雄及び 1800 mg/kg/日群で小葉中心性肝細胞肥大、1800 mg/kg/日群で腎重量の増加、再生尿細管の数及び重症度の増加、1800 mg/kg/日群の雄で顆粒円柱及び肝重量の増加が認められた。

3) 腎毒性の作用機序試験

① α_2 -ミクログロブリン增加作用及びタンパク分解阻害作用 (参考 4.2.3.7.3.1)

雄性ラット（2 例/群）に本薬 4800 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 7 及び 24 時間後の腎臓で α_2 -ミクログロブリンの上昇が認められた。

ラット（雌雄各 3 例/群）に ^{14}C 標識体（本薬）4800 mg/kg を単回経口投与したとき、雌と比較して雄では投与 24 時間後の腎臓で放射能及び α_2 -ミクログロブリン濃度が高値を示した。また、摘出した腎臓のホモジネート上清画分を用いてプロテナーゼ K による α_2 -ミクログロブリンのタンパク分解に対する阻害作用を検討した結果、本薬の IC₅₀ は 25 mM であり、弱い阻害作用を示した。

② 腎尿細管硝子滴発現頻度と α_2 -ミクログロブリン量 (4.2.3.7.3.2)

ラット（雌雄各 6 例/群）に本薬 75、300、1200 及び 4800 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 24 時間後において、雄では腎尿細管硝子滴の発現頻度及び重症度が用量依存性に上昇し、腎臓における α_2 -ミクログロブリン濃度は 1200 及び 4800 mg/kg 群で増加したが、雌ではこれらの変化は認められなかった。

③ 腎切片における α_2 -ミクログロブリンの免疫組織化学染色 (4.2.3.7.3.3)

ラット 104 週間がん原性試験の対照群及び 1800 mg/kg/日群の腎臓組織片（52 及び 104 週後に屠殺した雌雄各 5 例）において、いずれの投与期間においても雄で近位尿細管 S2-S3 部位に α_2 -ミクログロブリンの蓄積が認められ、投与 52 週後では皮質-髓質結合部に α_2 -ミクログロブリン陽性顆粒円柱が認められた。なお、雌では 52 週後の腎尿細管に α_2 -ミクログロブリンが微量検出されたが、対照群でも検出されており、 α_2 -ミクログロブリンの増加を示す所見は認められなかった。

4) 依存性試験

① ラットにおける身体的依存性試験（4.2.3.7.4.1）

雄性ラット（5例/群）に本薬200、600及び1800mg/kg/日を40日間反復経口投与し、投与35日目にナロキソン（2mg/kg）を皮下投与したとき、退薬症状は認められず、本薬休薬後にも退薬症状は認められなかった。また、硫酸モルヒネ（100から300mg/kg/日に漸増投与）を40日間反復経口投与し、投与35日目に本薬900mg/kgを皮下投与したとき、退薬症状は増強されなかった。以上より、本薬はラットにおいて、1800mg/kg/日までの用量で身体依存性を形成しないと考えられている。

② サルにおける依存性試験（4.2.3.7.4.2）

サル（雌雄各1例/群）に本薬50、100及び200mg/kgを単回静脈内投与したとき、100mg/kg群で行動緩徐及び歩行失調、100mg/kg以上の群で自発運動の低下、うずくまり及び閉眼、200mg/kg群で嘔吐、腹臥位等が認められた。

ペントバルビタール訓練サル（雌雄各2例/群）に、本薬4、8及び16mg/kg/回を自己投与させたとき、強化効果は認められなかった。また、本薬16mg/kg/回を4時間ごとに2週間強制投与中又は投与後においても強化作用は認められず、退薬症状も認められなかった。

5) 幼若動物に対する試験

① 幼若ラットにおける単回経口投与毒性試験（4.2.3.7.7.1）

4日齢のラット（雌雄各5例/群）に本薬300、1000及び2000mg/kgを単回経口投与したとき、死亡例は認められず、一般状態及び体重への影響並びに剖検所見は認められなかった。

② 幼若ラットにおける7週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.5.4.1）

4日齢のラット（雌雄各64例/群）に本薬450、900及び1800mg/kg/日を7週間反復経口投与したとき、死亡例は認められなかった。すべての本薬群の雄で腎臓に硝子滴沈着を伴う相対重量の増加及び尿細管変性が認められたが、450mg/kg/日群では重症度が低く範囲が限定されていたことから、毒性学的意義は低いと判断されている。また、900mg/kg/日以上の群の雄で小葉中心性肝細胞肥大を伴う肝臓の相対重量増加、1800mg/kg/日群の雄で生後49日から70日まで体重増加抑制が認められた。なお、腎臓及び肝臓重量の変化は生後134～137日の雄では認められなかったことから、可逆的である可能性が示唆されている。以上より無毒性量は、雄で450mg/kg/日、雌で1800mg/kg/日と判断されている。

③ 幼若イヌにおける単回経口投与毒性試験（4.2.3.7.7.4）

3週齢のイヌ（雌雄各1例/群）に本薬600、1200及び2400mg/kgを2回に分割して4時間間隔で経口投与したとき、死亡例は認められず、1200mg/kg以上の群で流涎、2400mg/kg群で嘔吐、自発運動の低下及び振戦が認められたが、いずれも2回目の投与後2～3時間以内に回復した。以上より、概略の致死量は2400mg/kg超と判断されている。

④ 幼若イヌにおける4週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.7.7.6、4.2.3.2.16）

3週齢のイヌ（雌雄各3例/群）に本薬600、1200及び1800mg/kg/日を4週間反復経口投与（2回に分割して4時間間隔で投与）したとき、死亡例は認められず、すべての本薬群で低頻度の嘔吐が認められたが、対照群においても認められており、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査では、本薬群で統計学的に有意な変化が散見されたが、これらの変化は用量又は時間に関連しておらず、毒性学的意義はないと考えられている。以上より、無毒性量は1800mg/kg/日と判断されている。

6) 代謝物 L057 の毒性試験

ラット（雌雄各3例/群）にL057 500、1000及び2000mg/kgを単回経口投与又は250、500及び1000mg/kgを単回静脈内投与したとき、2000mg/kg経口投与群の雌で体重増加抑制が認められたことを除き、いずれの投与群においても死亡例は認められず、一般状態及び摂餌量への影響並びに肉眼的異常は認められなかった（参考4.2.3.7.5.1）。

ラット（雌雄各3例/群）にL057 250、500、1000及び2000 mg/kg/日を2週間反復経口投与したとき、死亡例は認められなかった。500 mg/kg/日以上の群で盲腸の上皮肥厚、1000 mg/kg/日群の雌及び2000 mg/kg/日群で盲腸拡張、1000 mg/kg/日群の雄及び2000 mg/kg/日群で尿浸透圧の増加が認められたが、これらは消化管腔に高浸透圧物質が存在したことによる適応性変化と考えられており、無毒性量は2000 mg/kg/日と判断されている（参考4.2.3.7.5.2）。

イヌ（雌雄各2例/群）にL057 25、100及び400 mg/kg/日を2週間反復経口投与したとき、死亡例は認められず、投与に起因する影響も認められなかつたことから、無毒性量は400 mg/kg/日と考えられている（4.2.3.7.5.3）。

L057について、細菌を用いる復帰突然変異試験及びマウスリンフォーマ TK試験で、遺伝毒性は認められなかつた（4.2.3.7.5.4、4.2.3.7.5.5）。

7) 光学異性体 L060 の毒性試験

ラット（雌雄各20例/群）にL060 500、1500及び4500 mg/kg/日を13週間反復経口投与したとき、500 mg/kg/日以上の群の雄で腎臓の硝子滴沈着、1500 mg/kg/日以上の群で肝臓及び腎臓重量の増加、1500 mg/kg/日群の雄及び4500 mg/kg/日群で小葉中心性肝細胞肥大、4500 mg/kg/日群の雄でBUNの増加、4500 mg/kg/日群の雌で体重増加及び摂餌量の増加が認められた（参考4.2.3.7.6.1）。

イヌ（雌雄各3例/群）にL060 300、1000及び3000 mg/kg/日を13週間反復経口投与したとき、すべての本薬群でALP上昇、甲状腺及び副腎重量の増加、1000 mg/kg/日以上の群でALT（GPT）、コハク酸デヒドロゲナーゼ（SDH）、 α_2 -ミクログロブリンの上昇、肝臓重量の増加、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大及びリポフスチン沈着、3000 mg/kg/日群で体重増加抑制が認められた（参考4.2.3.7.6.1）。

ラット（雌雄各6例/群）に本薬300 mg/kg/日を単独、L060 3 mg/kg/日及び本薬297 mg/kg/日を併用（1% L060群）又はL060 15 mg/kg/日と本薬285 mg/kg/日を併用（5% L060群）にて4週間反復経口投与したとき、本薬単独群及び5% L060群の腎障害の発現頻度及び重症度に差はなく、L060は本薬の毒性学的プロファイルに影響を及ぼさないと考えられている（4.2.3.7.6.2）。

L060について、細菌を用いる復帰突然変異試験及びマウスリンフォーマ TK試験で、遺伝毒性は認められなかつた（4.2.3.7.6.3、4.2.3.7.6.4）。

<審査の概略>

(1) 臨床での有害事象と関連する毒性所見について

機構は、ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において、無毒性量での暴露量がヒトの臨床最大用量における暴露量よりも低値であったことから、臨床で認められた有害事象と関連性が示唆される毒性所見の非発現用量と臨床最大用量での暴露量を比較し、本剤投与によるヒトでのリスクについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、反復投与毒性試験（ラット：4.2.3.2.5、イヌ：4.2.3.2.12）において安全域が確保されていないと考えられる所見として、肝臓への影響（腫張、小葉中心性肝細胞の肥大及び空胞化、ALP增加及び肝重量増加）、腎臓への影響（硝子滴沈着、腎重量増加、慢性進行性腎症及び尿比重の増加）、流涎、嘔吐、水掻き動作、拳尾、嗜眠、断続的な努力呼吸、不安定/硬直歩行及び副腎重量増加等が認められており、水掻き動作及び拳尾については、臨床では自発運動の増加や不穏の増加と関連すると考えられることを説明した。その上で申請者は、各所見と関連する有害事象について、肝臓及び腎臓への影響については、ヒトでのリスクは低いと考えられること（「(2) 肝毒性及び腎毒性について」の項参照）、その他の所見についても重篤な所見は認められず、嗜眠を除き、国内外臨床試験及び海外市販後データにおける関連する有害事象の発現率は低く、多くが非重篤であることから臨床的に大きな問題とな

る可能性は低いと考えることを説明した。また申請者は、嗜眠について、臨床における傾眠と関連する可能性が考えられ、国内外臨床試験でも認められているが、一過性でありほとんどが軽度又は中等度であることから（「4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、<審査の概略>

(3) 本剤の安全性について、1) 中枢神経系有害事象（傾眠、浮動性めまい等）について」の項参照）、適切な注意喚起を行うことにより、リスクがベネフィットを上回ることはないと考えることを説明した。

(2) 肝毒性及び腎毒性について

機構は、反復投与毒性試験で認められた肝毒性及び腎毒性の毒性学的意義について、申請者に説明を求めた。

申請者は、ラットにおける反復投与毒性試験で認められた肝臓に対する影響（小葉中心性肝細胞の肥大及び空胞化等）は、異物投与によりげっ歯類で認められる適応性変化と考えられること（Greaves P, *Histopathology of preclinical toxicity studies: interpretation and relevance in drug safety evaluation*, Elsevier, 403-406, 2000、Amacher DE et al, *Food Chem Toxicol*, 36: 831-839, 1998）、イヌでは、ALP の増加が認められたが、肝臓の病理組織学的検査において異常所見は認められず、その他の肝機能検査値にも異常は認められなかったことから、毒性学的意義は低いと考えることを説明した。また申請者は、マウスがん原性試験において肝臓の巨核/巨細胞化が認められ、これらの所見と併せて小葉中心性肝細胞肥大及び肝薬物代謝酵素誘導が認められており、異物投与による適応性変化と考えられること（Norman FC, *Ultrastructural pathology: an introduction to interpretation*, Wiley-Blackwell, 103-104, 1994）、肝細胞の単細胞壊死及びクッパー細胞の褐色色素沈着が同一の個体で認められることが多かったこと等から、本薬投与により中等度の肝毒性を示すことが示唆されたが、ヒト培養肝細胞を用いた検討において、薬物代謝酵素の誘導は認められていないことから（4.2.2.6.8）、ヒトにおいて安全性上問題となる可能性は低いと考えることを説明した。

また申請者は、ラット反復投与毒性試験において、腎臓に対する影響（近位尿細管上皮細胞の硝子滴沈着及び慢性進行性腎症等）が認められたが、腎毒性の機序を検討した試験（参考 4.2.3.7.3.1、4.2.3.7.3.2、4.2.3.7.3.3）において、これらの所見は、本薬と α_2 -ミクログロブリンが結合し、リソソームによる α_2 -ミクログロブリンの分解を阻害することで、近位尿細管細胞のリソソームにおいて α_2 -ミクログロブリンが蓄積することにより発現する α_2 -ミクログロブリン腎症に伴う所見と考えることを説明した上で、 α_2 -ミクログロブリン腎症は α_2 -ミクログロブリンの合成能が高い雄性ラットに特異的な所見であり、雌性ラット及び他の動物種（マウス、モルモット、イヌ及びサル）で当該所見は認められず（Dietrich DR et al, *Fundam Appl Toxicol*, 16: 749-762, 1991）、ヒトへの外挿性はないと考えられていること（Flamm WG et al, *Regul Toxicol Pharmacol*, 13: 70-86, 1991）を説明した。なお申請者は、国内外プラセボ対照試験⁶⁾において腎障害関連の有害事象⁸⁾は認められなかったこと、海外市販後のデータ（1999年11月30日～2009年11月30日）においても α_2 -ミクログロブリン腎症の報告はなく、腎機能障害に関連する有害事象の報告率は0.76件/10万人・年であり、情報不足により評価不能な報告もあるが、多くは二次的な腎障害の報告又は原疾患の悪化等であったことから、本薬により腎実質への毒性が臨床上問題となる可能性は低いと考えることを説明した。

(3) 胎児毒性について

⁸⁾ MedDRA SOC「腎及び尿路障害」のうち、HLGT「腎症」及び「腎障害」に該当する事象及びMedDRA SMQ「急性腎不全」に含まれる事象。

機構は、生殖発生毒性試験において胎児の骨格異常及び骨格変異が認められていることについて、発現機序及びヒトにおける安全性について申請者に説明を求めた。

申請者は、ラットにおける胚・胎児発生に関する試験及び交配前、妊娠及び授乳期投与試験において認められた骨化遅延を含む骨格異常並びに胸骨分節の骨化数減少及び未骨化等の骨格変異の発現頻度の増加が認められているが、平均胎児体重の減少も認められており、骨化の遅延は低体重胎児に一般的に認められる所見であるとの報告 (Ariyuki F et al, *Teratology*, 26: 263-267, 1982) もあることから、骨格異常及び骨格変異の発現増加と胎児体重の減少が関連していると考えられることを説明した。なお申請者は、交配前、妊娠及び授乳期投与試験において、出生児体重に影響は認められなかったことを併せて説明した。また申請者は、ウサギの胚・胎児発生に関する試験において、高用量群で骨格異常を有する胎児の発生率及び骨格異常の発現率の増加が認められたが、これらは母動物の毒性(死亡、流産及び切迫屠殺)と相関する胎児体重の減少等の発生遅延に起因すると考えられたことから、催奇形性を示すものではないと考えることを説明した。その上で申請者は、海外では本剤が投与された妊娠婦の出生児に関するデータを収集しており、これらの出生児における先天異常(心臓異常、その他の奇形等)の発現率は、複数の抗てんかん薬の先天異常のリスクに関する公表文献 (Holmes LB et al, *N Engl J Med*, 344: 1132, 2001、Morrow J et al, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 77: 193-198, 2006、EURAP Interim Report May 2007) と比較した結果、本剤を単独又は他の抗てんかん薬と併用投与した場合のいずれについても、報告されている抗てんかん薬での先天異常のリスクを上回るものではないと考えられたことを説明し、今後も催奇形性についての調査を継続し、データを蓄積する予定であると説明した。

機構は、以上について了承するが、ヒトにおける上記の事象の発現状況については、製造販売後調査において検討する必要があると考える。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、国内で実施された食事の影響に関する試験成績(5.3.1.1.2: N203 試験)及び生物学的同等性に関する試験成績(5.3.1.2.2: N01168 試験)が提出され、参考資料として、国内で実施された生物学的同等性に関する試験成績(参考 5.3.1.2.3: N01167 試験)、海外で実施されたバイオアベイラビリティに関する試験成績(参考 5.3.1.1.1: N01077 試験)、食事の影響に関する試験成績(参考 5.3.1.1.3: N206 試験)及び生物学的同等性に関する試験成績(参考 5.3.1.2.1: N128 試験)が提出された。血漿中未変化体濃度はガスクロマトグラフィー(GC)/窒素リン検出(GC/NPD)法、GC/質量分析(GC/MS)法又は高速液体クロマトグラフィー(HPLC)/タンデム質量分析(LC/MS/MS)法によりバリデートされた方法で測定され(定量下限: [REDACTED] ~ [REDACTED] µg/mL)、血漿中代謝物(L057)濃度はHPLC/エレクトロスプレーイオン化/質量分析(LC/ESI/MS)法によりバリデートされた方法で測定された(定量下限: [REDACTED] ng/mL)。薬物動態パラメータは、特に記載のない限り平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されている。なお、国内臨床試験(5.3.1.2.2: N01168 試験、5.3.5.1.2: N01221 試験、5.3.5.4.4: N01222 試験)では申請製剤である C 錠* が使用され、その他の国内臨床試験(5.3.5.1.1: N165 試験、5.3.3.1.1: N201 試験、5.3.3.1.2: N202 試験、5.3.1.1.2: N203 試験、5.3.1.2.2: N01168 試験、参考 5.3.1.2.3: N01167 試験及び 5.3.5.2.1: N01020 試験)では A 錠* 又は B 錠*、海外臨床試験では A 錠* 及びカプセル剤が使用されており、各製剤での含量違いの製剤間の同等性は、溶出挙動の比較より、生物学的に同等と判断さ

*新薬承認情報提供時に置き換えた

れている。

(1) バイオアベイラビリティ (BA)

外国人健康成人（薬物動態評価例 17 例）を対象に、本剤 500 mg 錠（ A 錠* ）3 錠を単回経口投与又は本薬 1500 mg を単回静脈内投与し、経口投与時の BA を交叉比較法により検討したとき、血漿中未変化体の $AUC_{0-\infty}$ から算出した BA は、109 % であった（参考 5.3.1.1.1）。

(2) 食事の影響

<日本人における成績>

日本人健康成人男性 12 例を対象に、本剤 500 mg 錠（ A 錠* ）3 錠を朝空腹時又は朝食後に単回経口投与し、本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響を交叉比較法により検討したとき、空腹時投与に対する食後投与の血漿中未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-48h} の平均値の比とその 90 % 信頼区間はそれぞれ 0.74 [0.67, 0.83] 及び 0.93 [0.90, 0.97] 、 t_{max} はそれぞれ 0.8 及び 2.1 時間であり、食事により AUC_{0-48h} に影響は認められなかったものの、吸収が遅延し C_{max} は低下した（5.3.1.1.2）。

<外国人における成績>

外国人健康成人（薬物動態評価例 19 例）を対象に、本剤 500 mg 錠（ A 錠* ）2 錠を朝空腹時又は朝食後に単回経口投与し、本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響を交叉比較法により検討したとき、空腹時投与に対する食後投与の血漿中未変化体の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の平均値の比とその 90 % 信頼区間はそれぞれ 0.83 [0.79, 0.88] 及び 0.90 [0.87, 0.93] 、 t_{max} はそれぞれ 0.7 及び 2.3 時間であり、食事により $AUC_{0-\infty}$ に影響は認められなかったものの、吸収が遅延し C_{max} は低下した（参考 5.3.1.1.3）。

(3) 生物学的同等性

<日本人における成績>

日本人健康成人 20 例を対象に、本剤 500 mg 錠（ C 錠* ）1 錠又は 500 mg 錠（ A 錠* ）1 錠を空腹時に単回経口投与したとき、 A 錠* 投与時に対する C 錠* 投与時の血漿中未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-t} の平均値の比とその 90 % 信頼区間はそれぞれ 1.05 [0.94, 1.18] 及び 0.98 [0.95, 1.01] であり、90 % 信頼区間が 0.8~1.25 の範囲内であることから、 C 錠* と A 錠* は生物学的に同等と判断されている（5.3.1.2.2）。

日本人健康成人 20 例を対象に、本剤 500 mg 錠（ B 錠* ）1 錠又は 500 mg 錠（ A 錠* ）1 錠を空腹時に単回経口投与したとき、 A 錠* 投与時に対する B 錠* 投与時の血漿中未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-t} の平均値の比とその 90 % 信頼区間はそれぞれ 1.06 [0.95, 1.20] 及び 0.99 [0.96, 1.02] であり、90 % 信頼区間が 0.8~1.25 の範囲内であることから、 B 錠* と A 錠* は生物学的に同等と判断されている（参考 5.3.1.2.3）。

<外国人における成績>

外国人健康成人 24 例を対象に、本剤 500 mg 錠（ A 錠* ）1 錠又は 250 mg カプセル 2 カプセルを空腹時に単回及び 1 日 2 回反復経口投与したとき、カプセル剤投与時に対する A 錠* 投与時の血漿中未変化体の C_{max} 及び $AUC^{9)}$ の平均値の比とその 90 % 信頼区間は、単回投与時でそれぞれ 1.04

9) 単回投与時: AUC_{0-48h} 、反復投与時: AUC_{0-24h}

[0.94, 1.15] 及び 1.04 [0.98, 1.09] 、反復投与時でそれぞれ 1.04 [0.94, 1.15] 及び 1.09 [1.01, 1.17] であり、90 %信頼区間が 0.8~1.25 の範囲内であることから、単回投与及び反復投与のいずれにおいても A 錠* とカプセル剤は生物学的に同等と判断されている（参考 5.3.1.2.1）。

<審査の概略>

機構は、A 錠* で検討された食事の影響に関する試験において、食後投与で血漿中未変化体の C_{max} が低下することが示されているが、申請製剤である C 錠* においても同様と考えられるのかを説明した上で、本剤の服用時期が有効性及び安全性に及ぼす影響について、申請者に説明を求めた。

申請者は、薬物の物理的化学的性質に基づいて薬物の吸収性/透過性を分類した Biopharmaceutics Classification System (BCS) 分類において、本薬は分類 1 (高溶解性、高透過性) の薬物に該当し、これらの薬物は一般的に、食事により胃内排出時間が遅延することで t_{max} が遅延し、 C_{max} が低下するが、暴露量は影響を受けないと考えられており (Fleisher D et al, *Clin Pharmacokinet*, 36: 233-254, 1999) 、

A 錠* を用いた食事の影響に関する試験でも、 t_{max} の遅延及び C_{max} の低下が認められ、これらは製剤からの溶出の変化による影響ではないと考えられること、A 錠* 及び C 錠* の水、0.1 N 塩酸及び pH 4.5~7.5 緩衝液における溶出挙動はいずれも同様に速やかであり、両製剤間のヒトにおける生物学的同等性が確認されている (5.3.1.1.2) ことを踏まえると、C 錠* 投与時の食事の影響は、

A 錠* と同様と考えられることを説明した。その上で申請者は、国内外の臨床試験において、同一試験内において本剤の服用時期について検討は行っていないことから、臨床試験成績から本剤の有効性及び安全性に対する食事の影響を検討することは困難であるが、食事の影響を検討した試験 (5.3.1.1.2) において、空腹時投与により食後投与と比較して C_{max} が約 37 %上昇することが示され、血漿中未変化体濃度は投与 1 時間後まで高値を示したものの、その後の推移は同様であり、 AUC_{0-48h} に影響は認められなかったことから、有効性に影響を及ぼす可能性は低いと考えられること、安全性についても外国人てんかん患者を対象とした試験 (参考 5.3.5.1.6) において本剤 4000 mg/日を投与しており、その際の血漿中未変化体濃度は臨床最大用量である 3000 mg/日を空腹時に投与した場合と同程度と考えられるが、当該試験において 4000 mg/日群の安全性に大きな問題は認められなかったことから、食事による薬物動態への影響が臨床上の有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考えることを説明した。なお申請者は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1) においては、本剤の投与時期を食後投与と規定し、海外臨床試験 (参考 5.3.5.1.3、参考 5.3.5.1.4、参考 5.3.5.1.5) においては食前投与と規定していたが、いずれの試験においても有効性は示され、安全性に大きな問題は認められなかったことから、試験間での比較ではあるものの、本剤の服用時期が影響を及ぼす可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、食事の影響について、原則として申請製剤で検討すべきと考えるが、本薬の物理化学的特性、C 錠* と A 錠* の溶出挙動及び両製剤が生物学的に同等であることを踏まえると、申請製剤である C 錠* の薬物動態に及ぼす食事の影響が、A 錠* の場合と比較して大きく異なる可能性は低いと考える。また、食事の摂取時期が本剤の有効性及び安全性に影響する可能性は否定できないものの、海外臨床試験において本剤 3000 mg/日を空腹時に服用したときと同程度の暴露が予想される本剤 4000 mg/日が投与され、安全性上特に大きな問題が認められていないこと、試験間の検討ではあるが、食前及び食後のいずれに投与した場合においても有効性が示され、安全性に大きな問題は認められなかったことを踏まえると、現時点で臨床上大きな問題となる可能性は低いと考えるが、本剤の薬物動態に対する食事の影響については添付文書上で適切に情報提供することが適切と考える。なお機構は、本剤の有効性及び安全性に対する食事の影響については、製造販売後調査において検討

*新薬承認情報提供時に置き換えた

することが必要と考える。

(ii) 臨床薬理の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、日本人健康成人を対象に実施された第I相試験(5.3.3.1.1: N201試験、5.3.3.1.2: N202試験)が提出され、参考資料として外国人健康成人を対象に実施された第I相試験(参考 5.3.1.1.4: N01173 試験、参考 5.3.3.1.3: D002 試験)、マスバランスに関する試験(参考 5.3.3.1.4: N046 試験)、特別な集団に関する試験(参考 5.3.3.3.1: N083 試験、参考 5.3.3.3.2: N137 試験、参考 5.3.3.3.3: N145 試験、参考 5.3.3.3.4: N152 試験、参考 5.3.3.3.5: N139 試験)、薬物相互作用試験(参考 5.3.3.4.1: N135 試験、参考 5.3.3.4.2: N144 試験、参考 5.3.3.4.3: N146 試験、参考 5.3.3.4.4: N150 試験、参考 5.3.3.4.5: N160 試験、参考 5.3.3.4.6: N143 試験)及び薬力学試験(参考 5.3.4.1.1: N01230 試験)の成績等が提出された。その他、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験(5.3.2.2.1~11)の成績も提出された。薬物動態パラメータは、特に記載のない限り平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されている。

(1) ヒト生体試料を用いた試験

ヒト肝ホモジネート、ヒト肝ミクロソーム及びヒト血液に本薬25、300又は500 μMを添加したとき、いずれにおいても代謝物としてL057が認められ、その生成速度は血液で最も速かった。また、肝ホモジネートにおけるL057の生成活性は、還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド(NADPH)により上昇せず、加熱により失活したことから、L057への加水分解は、CYPが関与しない酵素反応であると考えられている(5.3.2.2.1、参考 5.3.2.2.2)。

ヒト血液及び肝ホモジネートに本薬200又は700 μMをバルプロ酸ナトリウム及び各種アミダーゼ/エステラーゼ阻害剤とともに添加したとき、L057の生成はセリンエステラーゼ阻害剤であるパラオキソン(100 μM)により抑制されたことから、L057への加水分解にはセリンエステラーゼが関与すると考えられている(5.3.2.2.3)。

ヒト血漿における¹⁴C-フェニトイントラクト(10及び20 μg/mL)の血漿タンパク結合率に対して、本薬(60~960 μg/mL)は影響を及ぼさなかった(5.3.2.2.4)。

7種のCYP分子種(CYP1A2、CYP2A6、CYP2C8/9/10、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1及びCYP3A4)、4種のUGT分子種(UGT1*1、UGT1*6、UGT(pl 6.2)及びバルプロ酸-UGT)及びエポキシドヒドロラーゼの特異的基質を用いて、ヒト肝ミクロソームにおける本薬及びL057の阻害作用を検討したとき、本薬及びL057はいずれの酵素に対しても阻害作用を示さなかった(5.3.2.2.5、参考 5.3.2.2.6、5.3.2.2.7、5.3.2.2.8、5.3.2.2.9、5.3.2.2.10)。

ヒト初代培養肝細胞に本薬(200~4000 μM)を添加し、本薬のCYP1A1/2、CYP2B6、CYP3A4及びエチニルエストラジオールのグルクロロン酸抱合及び硫酸抱合活性に及ぼす影響を検討したとき、本薬はCYP2B6及びCYP3A4を誘導したが、臨床最大用量(3000 mg/日)投与時のC_{max}⁵⁾付近の濃度(400 μM: 68 μg/mL)では、誘導はほとんど認められず、臨床用量で肝薬物代謝酵素の誘導が生じる可能性は低いと考えられている(5.3.2.2.11)。

(2) 健康成人における検討

<日本人における成績>

日本人健康成人男性17例(薬物動態評価例数: 各用量6例)を対象に、本剤(A錠* 250 mg錠及

*新薬承認情報提供時に置き換えた

び500 mg錠) 250、500、1000、1500、2000、3000、4000及び5000 mg¹⁰⁾ を朝空腹時に単回経口投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、C_{max}及びAUC_{0-∞}とともに4000 mgまではほぼ線形性を示したが、5000 mgでは用量比を下回った（5.3.3.1.1）。

表 日本人健康成人男性に本剤を単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

	投与量 (mg)							
	250	500	1000	1500	2000	3000	4000	5000
C _{max} (μg/mL)	6.9 ± 1.3	16.4 ± 4.8	29.7 ± 9.3	40.8 ± 7.2	53.3 ± 8.3	82.9 ± 7.4	114.1 ± 11.0	115.1 ± 14.3
t _{max} (h)	1.0 ± 0.6	1.0 ± 0.6	0.8 ± 0.6	0.8 ± 0.3	0.8 ± 0.6	0.6 ± 0.2	0.9 ± 0.6	1.0 ± 0.6
t _{1/2} (h)	6.9 ± 0.9	7.9 ± 1.0	7.9 ± 1.0	8.1 ± 0.4	8.0 ± 0.8	7.8 ± 0.8	8.6 ± 1.0	8.1 ± 0.7
AUC _{0-∞} (μg·h/mL)	60.5 ± 2.7	148.1 ± 19.2	287.5 ± 33.6	462.6 ± 55.4	581.5 ± 78.4	938.5 ± 106.8	1272.1 ± 151.4	1384.3 ± 151.9

日本人健康成人男性12例を対象に、本剤（A錠* 500 mg錠）1000又は1500 mgを1日2回7日間朝夕食後に反復経口投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、投与7日目の血漿未変化体のC_{max}及びAUC_{0-12h}は、投与1日目の1.5～1.8倍であったが、血漿中未変化体のトラフ値の推移より、投与3日目までに定常状態に達すると考えられている（5.3.3.1.2）。

表 日本人健康成人男性に本剤を1日2回7日間反復経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	C _{max} (μg/mL)		t _{max} (h)		t _{1/2} (h)		AUC _{0-12h} (μg·h/mL)	
	1日目	7日目	1日目	7日目	1日目	7日目	1日目	7日目
1000	24.1 ± 3.0	36.3 ± 5.7	2.2 ± 1.2	2.8 ± 1.0	8.0 ± 1.4	8.3 ± 0.9	191.3 ± 26.7	318.3 ± 63.2
1500	33.3 ± 3.6	52.0 ± 4.6	2.2 ± 0.8	2.5 ± 1.0	7.5 ± 0.7	7.7 ± 0.4	253.7 ± 30.3	445.6 ± 56.9

<外国人における成績>

外国人健康成人男性（薬物動態評価例数6例）を対象に、本剤（A錠* 250 mg錠）250 mgを単回経口投与又は^{11) 111In}カプセル¹¹⁾を用いて本薬250 mgを小腸近位部、小腸遠位部及び上行結腸に投与したとき、血漿中未変化体の相対的バイオアベイラビリティ（経口投与時のAUCに対する各消化管部位投与時のAUCの比）は、それぞれ98.5、100.8及び87.1 %であり、いずれの消化管部位においても吸収は良好であった（参考5.3.1.1.4）。

外国人健康成人男性6例を対象に、本剤（500 mgカプセル）500、1000、2000、3500及び5000 mgを空腹時に単回経口投与したとき、血漿中未変化体は投与0.6～1.3時間後にC_{max}（それぞれ10.6 ± 1.0、28.2 ± 12.0、50.1 ± 11.5、97.0 ± 26.6及び123.4 ± 15.7 μg/mL）に達し、6.4～7.1時間のt_{1/2}で消失した。AUC_{0-∞}はそれぞれ110.2 ± 13.6、206.9 ± 26.6、438.8 ± 72.6、712.3 ± 97.5及び1019.1 ± 161.6 μg·h/mLであり、検討した用量範囲で線形性を示した（参考5.3.3.1.3）。

外国人健康成人男性4例を対象に、¹⁴C標識体（本薬）500 mgを単回経口投与したとき、血漿中放射能及び未変化体のC_{max}並びにAUC_{0-∞}は、15.6 ± 2.4 μg eq./mL及び15.0 ± 1.9 μg/mL並びに130.1 ± 25.3 μg eq·h/mL及び117.4 ± 24.4 μg·h/mLであり、各測定時点の総放射能の80 %以上が未変化体であった。投与168時間後までに、投与放射能の95.1 %が尿中に排泄され、その多くが未変化体であった（参考5.3.3.1.4）。

(3) 内因性要因の検討

1) 年齢の影響

外国人高齢者16例を対象に、本剤（250 mgカプセル）500 mgを空腹時に単回又は1日2回11日間反復経口投与したとき、血漿中未変化体濃度の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、外国人健康成人男性（参考5.3.3.1.3）と比較してC_{max}及びAUC_{0-∞}は高値を示し、t_{1/2}は延長した（参考5.3.3.3.1）。

¹⁰⁾ 被験者を2群に割付け、第1群には本剤250、1000、2000及び4000 mg、第2群には本剤500、1500、3000及び5000 mgを投与した。

¹¹⁾ ¹¹¹Inを含んでおり、消化管内におけるカプセルの位置を確認し、目的の消化管部位に到達したときに体外からの信号により薬物を放出する。

表 外国人高齢者に本剤を単回又反復経口投与したときの血漿中変化体の薬物動態パラメータ

	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) ^{a)}
単回投与時	19.1 ± 3.1	0.97 ± 1.37	10.3 ± 1.7	251.0 ± 54.3
	31.2 ± 4.3	1.17 ± 0.94	10.4 ± 1.8	247.5 ± 48.7

a) 単回投与時: $AUC_{0-\infty}$ 、反復投与時: AUC_{0-12h}

2) 腎機能の影響

種々の腎機能を有する外国人被験者10例を対象に、本剤（A錠* 500 mg錠）500 mgを空腹時に単回経口投与し、クレアチニクリアランス（ CL_{CR} 、 $\text{mL}/\text{min}/1.73 \text{m}^2$ ）により5群（90以上、60以上90未満、40以上60未満、20以上40未満及び20未満でそれぞれ2、2、2、3及び1例）に区分して評価した血漿中未変化体の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、 t_{max} 及び C_{max} は腎機能によらずほぼ一定であったが、腎機能の低下に伴い $t_{1/2}$ は延長し、 $AUC_{0-\infty}$ は増加した。また、血漿中L057の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は腎機能の低下に伴って増加し、 t_{max} 及び $t_{1/2}$ は延長した（参考5.3.3.3.2）。

表 外国人における腎機能の程度別の血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

CL_{CR} ($\text{mL}/\text{min}/1.73 \text{m}^2$)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	t_{max} (h) ^{a)}	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	CL/F ($\text{mL}/\text{min}/1.73 \text{m}^2$)
90以上	16.1	0.5	7.8	137.6	55.8
60以上90未満	12.9	1.3	10.4	187.0	42.6
40以上60未満	13.5	0.8	14.9	255.3	30.9
20以上40未満	16.4	1.0	16.2	404.1	20.9
20未満	16.9	0.5	24.1	510.3	15.0

a) 中央値

種々の腎機能を有する外国人被験者21例を対象に、本剤（A錠* 500 mg錠）500又は1000 mgを空腹時に単回及び1日2回9日間反復経口投与¹²⁾し、 CL_{CR} ($\text{mL}/\text{min}/1.73 \text{m}^2$) により5群（90以上、60以上90未満、40以上60未満、20以上40未満及び20未満、それぞれ5、5、5、5及び1例）に区分して評価した血漿中未変化体及びL057の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、単回投与時の血漿中未変化体の C_{max} は腎機能によらず投与量に依存して増加したが、腎機能の低下に伴い $AUC_{0-\infty}$ は増加し、 $t_{1/2}$ は延長した。また、L057の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、腎機能の低下に伴い増加した。反復投与時の血漿中未変化体は単回投与時よりも高値を示し、 C_{max} 及び AUC_{0-12h} とともに腎機能の低下に伴い増加したが、全身クリアランス及び $t_{1/2}$ は単回投与時と同程度であった。また、L057の暴露量の増加は未変化体の増加を上回った（参考5.3.3.3.3）。

¹²⁾ CL_{CR} ($\text{mL}/\text{min}/1.73 \text{m}^2$) が 40 以上の患者には 1000 mg、40 未満の患者には 500 mg を投与することとし、20 未満の患者では単回投与のみとした。

*新薬承認情報提供時に置き換えた

表 外国人における腎機能の程度別の血漿中未変化体及びL057の薬物動態パラメータ

CL _{CR} (mL/min /1.73 m ²)	C _{max} (μg/mL)		t _{max} (h)		t _{1/2} (h)		AUC ^{a)} (μg·h/mL)		CL/F ^{b)} (mL/min/1.73 m ²)	
	単回	反復	単回	反復	単回	反復	単回	反復	単回	反復
未変化体										
90以上 ^{c)}	24.1 ± 5.2	35.9 ± 3.6	1.0 ± 0.0	1.1 ± 0.8	7.6 ± 0.7	7.6 ± 0.7	250 ± 21	276 ± 29	61.8 ± 3.6	56.0 ± 3.8
60以上90未満 ^{c)}	27.5 ± 3.9	47.8 ± 5.0	2.3 ± 2.5	1.4 ± 0.8	11.2 ± 0.6	11.4 ± 1.0	380 ± 72	417 ± 50	40.6 ± 4.9	36.5 ± 3.2
40以上60未満 ^{c)}	25.7 ± 7.0	71.2 ± 17.1	3.0 ± 2.7	0.8 ± 0.7	15.2 ± 1.9	16.6 ± 1.9	605 ± 143	685 ± 173	26.2 ± 5.1	23.2 ± 4.1
20以上40未満 ^{d)}	12.6 ± 1.9	35.9 ± 7.1	1.0 ± 0.0	0.8 ± 0.7	15.9 ± 1.1	18.8 ± 1.3	294 ± 37	354 ± 64	26.1 ± 1.8	21.8 ± 2.5
20未満 ^{d)}	12.7	-	1.0	-	22.1	-	355	-	19.9	-
L057										
90以上 ^{c)}	0.8 ± 0.1	1.6 ± 0.2	6.0 ± 0.0	2.8 ± 1.8	11.1 ± 2.1	9.6 ± 1.3	16.1 ± 3.6	16.5 ± 1.9	239 ± 29	228 ± 37
60以上90未満 ^{c)}	1.3 ± 0.3	2.9 ± 0.8	8.4 ± 3.3	1.7 ± 2.5	20.4 ± 7.8	13.3 ± 1.4	46.9 ± 17.3	30.8 ± 5.7	125 ± 18	150 ± 44
40以上60未満 ^{c)}	2.2 ± 0.6	7.2 ± 1.9	12.0 ± 0.0	2.1 ± 2.4	NC	22.0 ± 2.1	NC	79.8 ± 20.4	67.9 ± 22.5	67.1 ± 31.8
20以上40未満 ^{d)}	2.0 ± 0.3	9.6 ± 1.4	14.4 ± 5.4	6.4 ± 5.5	NC	22.7 ± 0.7	NC	101.9 ± 13.2	36.3 ± 8.6	34.4 ± 8.2
20未満 ^{d)}	3.5	-	24.0	-	47.6	-	105.2	-	5.4	-

-: 実施せず、NC: 算出せず

a) 単回投与時はAUC_{0-∞}、反復投与時はAUC_{0-12h}

b) L057は腎クリアランス

c) 1000 mg投与

d) 500 mg投与

週3回の血液透析を受けている外国人末期腎機能障害者5例を対象に、血液透析（4時間）後に本剤500 mg（ A 錠* 500 mg錠）を単回経口投与し、投与44及び92時間後に4時間の血液透析を行ったとき、血漿中未変化体のt_{1/2}は非透析時及び透析中でそれぞれ24.6及び3.1時間であり、L057の透析中のt_{1/2}は2.7時間であった。なお、血漿中未変化体濃度は透析後に約10 %上昇したが、血漿中への薬物の再分布によるものと考えられている。4時間の血液透析により未変化体の体内量は約63 %減少したことから、本剤は透析により除去されるものと考えられている（参考5.3.3.3.4）。

3) 肝機能の影響

種々の肝機能を有する外国人被験者21例を対象に、本剤（ A 錠* 500 mg錠）1000 mgを空腹時に単回経口投与し、肝機能により4群（正常、Child-Pugh分類A、B及びC、それぞれ5、5、6及び5例）に区分して評価した血漿中未変化体の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、Child-Pugh分類Cの被験者では肝機能正常被験者と比較して血漿中未変化体のAUC_{0-∞}が高値を示し、t_{1/2}が延長した。また、血漿中L057濃度についても同様の傾向が認められた（参考5.3.3.3.5）。

表 外国人における腎機能の程度別の血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

Child-Pugh 分類	C _{max} (μg/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (μg·h/mL)	CL/F (mL/min/1.73 m ²)
正常	23.1 ± 1.2	0.8 ± 0.3	7.6 ± 1.0	234 ± 49	63.4 ± 9.7
A	23.6 ± 4.9	0.6 ± 0.2	7.6 ± 0.7	224 ± 25	62.5 ± 8.7
B	24.7 ± 3.3	0.5 ± 0.0	8.7 ± 1.5	262 ± 58	55.4 ± 10.5
C	24.1 ± 3.8	1.6 ± 1.5	18.4 ± 7.2	595 ± 220	29.2 ± 13.5

（4）母集団薬物動態（PPK）解析

日本人健康成人男性を対象とした第I相試験（5.3.1.1.2、5.3.3.1.1、5.3.3.1.2）、外国人健康成人を対象とした第I相試験（参考5.3.1.1.3、参考5.3.1.2.1、参考5.3.3.1.3）、日本人てんかん患者を対象とした試験（5.3.5.1.1、5.3.5.2.1）及び外国人てんかん患者を対象とした試験（参考5.3.5.1.4及び継続長期投与試験（N140試験））で得られた血漿中未変化体濃度データ528例5442時点（健康被験者86例2536時点（日本人47例1238時点）、てんかん患者442例2906時点（日本人170例837時点））を用いてPPK解析が実施された。その結果、CL/F = 4.02 · (W/70)^{0.267} · (CL_{CR}/110)^{0.122} · S · M（W: 体重、S: 性別（男性: 1、女性: 0.894）、M: 併用抗てんかん薬（なし又はCYPに影響を及ぼさない薬剤（CYPの誘導薬と阻害薬の併用を含む））: 1、CYP誘導薬: 1.09、CYP阻害薬: 0.818）、V/F = 52.7 · (W/70)^{0.954} · P · I（P: 被

*新薬承認情報提供時に置き換えた

験者区分（てんかん患者：1、健康成人：0.861）、I：併用抗てんかん薬（CYP 阻害薬：0.759、その他の薬剤：1））というモデルが構築され、本薬の薬物動態に影響を与える因子として、CL/F に対して体重、性別、CL_{CR} 及び併用抗てんかん薬、V/F に対して体重、併用抗てんかん薬及び被験者区分が推定されたが、最終モデルにおけるシミュレーション結果より、体重、性別、併用抗てんかん薬について臨床問題となる暴露量の増加は起こらないものと考えられている。また、CL_{CR}については、PPK 解析の対象に中等度又は重度の腎機能障害者は含まれておらず、本解析対象となった被験者の範囲内（正常～軽度の腎機能）では臨床上問題となる暴露量の増加は起こないと考えられている（参考5.3.3.5.1）。

（5）薬物相互作用

1) 経口避妊薬

外国人健康成人女性18例を対象に、経口避妊薬（[REDACTED]、エチニルエストラジオール(0.03 mg) 及びレボノルゲスト렐 (0.15 mg) の配合剤）を4期の各月経周期に1日1回21日間反復経口投与し、第3及び4月経周期に本剤（A錠* 500 mg錠）1000 mg又はプラセボを各月経周期に1日2回21日間併用投与したとき、エチニルエストラジオール及びレボノルゲスト렐の血漿中濃度のC_{max}及びAUC_{0-24h}の平均値の比（本剤併用時/単独投与時）とその90 %信頼区間は、エチニルエストラジオールでそれぞれ0.99 [0.91, 1.06] 及び1.00 [0.94, 1.06]、レボノルゲスト렐でそれぞれ0.97 [0.90, 1.04] 及び0.99 [0.93, 1.05] であり、本剤の併用による影響は認められず、投与21日目のトラフ濃度についても同様であった。また、本剤の血漿中未変化体の薬物動態パラメータは、他の試験における女性での値と同程度であったことから、経口避妊薬の併用による影響はないと考えられている（参考5.3.3.4.1）。

2) ジゴキシン

外国人健康成人（薬物動態評価例数11例）を対象に、ジゴキシン0.25 mgを1日1回22日間反復経口投与¹³⁾し、第9～15日目及び第16～22日目に本剤（A錠* 500 mg錠）1000 mg又はプラセボを1日2回7日間併用投与したとき、血清中ジゴキシンのC_{max}及びAUC_{0-24h}の平均値の比（本剤併用時/単独投与時）とその90 %信頼区間は、それぞれ1.01 [0.90, 1.14] 及び1.04 [0.99, 1.09] であり、本剤の併用による影響は認められなかった。また、本剤の血漿中未変化体の薬物動態パラメータは、健康成人を対象とした他の試験と同程度であったことから、ジゴキシンの併用による影響はないと考えられている（参考5.3.3.4.2）。

3) ワルファリン

外国人健康成人（薬物動態評価例数26例）を対象に、ワルファリン（プロトロンビン時間のINRが1.4～1.8又は1.3～2.0¹⁴⁾ になるように2.5～7.5 mgの範囲内で調節した至適用量）を1日1回27日間反復経口投与し、第11～17日目及び第21～27日目に本剤（A錠* 500 mg錠）1000 mg又はプラセボを1日2回7日間併用投与したとき、血漿中ワルファリンのC_{max}及びAUC_{0-24h}の平均値の比（本剤併用時/単独投与時）とその90 %信頼区間は、それぞれ1.00 [0.95, 1.05] 及び0.99 [0.95, 1.03] であり、本剤の併用による影響は認められなかった。また、各投与の最終5日間のINRについて、ワルファリン単独投与時で1.59、本剤併用投与時で1.55、プラセボ併用時で1.49であり、本剤の併用により臨床上問題となる差は認められなかった。なお、本剤の血漿中未変化体の薬物動態パラメータは、健康成人を対象とした他の試験と同程度であったことから、ワルファリンの併用による影響はないものと考えられている（参考5.3.3.4.3）。

¹³⁾ 1日のみ1日2回投与。

¹⁴⁾ 試験開始後に治験実施計画書の改訂により INR 1.3～2.0 に変更された。

4) プロベネシド

外国人健康成人23例を対象に、本剤（ A 錠* 500 mg錠）1000 mgを単独にて1日2回4日間反復経口投与又はプロベネシド500 mgを1日4回7日間併用投与したとき、血漿中未変化体のC_{max}及びAUC_{0-12h}の平均値の比（プロベネシド併用時/単独投与時）とその90 %信頼区間は、それぞれ1.00 [0.93, 1.08] 及び0.97 [0.95, 1.00] であり、プロベネシドの併用による影響は認められなかったが、血漿中L057のC_{max}及びAUC_{0-12h}の平均値の比（プロベネシド併用時/単独投与時）とその90 %信頼区間は、それぞれ2.32 [2.14, 2.51] 及び2.60 [2.43, 2.78] でありプロベネシドの併用により高値を示した（参考5.3.3.4.4）。

5) バルプロ酸（VPA）

外国人健康成人16例を対象に、本剤（ A 錠* 500 mg錠）1500 mgを第1及び10日目に単回経口投与し、バルプロ酸ナトリウム500 mgを第3～11日目に1日2回9日間反復経口投与したとき、血漿中未変化体のC_{max}及びAUC_{0-∞}の平均値の比（VPA定常状態下（第10日目）/VPA非存在下（第1日目））とその90 %信頼区間は、それぞれ1.05 [0.96, 1.14] 及び0.99 [0.96, 1.02] であり、VPA併用の影響は認められず、L057についても同様であった。また、本剤併用時の血漿中VPA濃度の薬物動態パラメータは、公表文献におけるVPA単独投与時の薬物動態パラメータ（Samara EE et al, *J Clin Pharmacol*, 37: 442-450, 1997）と同程度であったことから、併用による影響を受けないものと考えられている（参考5.3.3.4.5）。

6) フェニトイイン

フェニトイイン単剤を維持投与中の外国人男性てんかん患者（薬物動態評価例数6例）を対象に、本剤（ A 錠* 166.5、333及び500 mg錠）1500 mgを1日2回8週間経口投与（500 mgから開始し、2週間ごとに500 mgずつ增量）したとき、血清中フェニトイインのC_{max}及びAUC_{0-12h}の平均値の比（本剤併用時/単独投与時）とその90 %信頼区間は、それぞれ1.02 [0.91, 1.12] 及び0.98 [0.85, 1.10] であり、本剤投与により影響を受けなかった。また本剤の定常状態での血漿中未変化体濃度及びAUC_{0-12h}は、健康成人を対象とした他の試験と同程度であった（参考5.3.3.4.6）。

（6）薬力学的試験¹⁵⁾

外国人健康成人 52 例を対象に、本剤（ A 錠* 500 mg 錠）1000 及び 5000 mg、モキシフロキサシン 400 mg 並びにプラセボを空腹時に単回経口投与したとき、各測定時点における対応するベースラインからの QTc の変化量 (ΔQTc 、ms) のプラセボ群との差の最大値とその 90 %信頼区間は、本剤 1000 及び 5000 mg でそれぞれ 4.0 [0.0, 8.0] 及び 4.1 [0.1, 8.1] であり、信頼区間の上限が 10 ms 未満であったことから、本薬は QTc に対して影響を及ぼさないと判断されている。また、陽性対照であるモキシフロキサシンの ΔQTc のプラセボ群との差の最大値とその 90 %信頼区間は、7.7 [3.7, 11.7] であり、信頼区間の下限値が 0 ms を上回っていたことから、本試験の分析感度に問題はないと考えられている（参考 5.3.4.1.1）。

<審査の概略>

（1）特殊集団での用法・用量の設定根拠について

機構は、腎機能障害患者における本剤の用法・用量は、外国人腎機能障害患者における薬物動態をもとにした血漿中薬物濃度のシミュレーションにより設定されているが、外国人でのシミュレーション結果をもとに、本邦での用法・用量を設定することの適切性について、申請者に説明を求めた。

¹⁵⁾ 本試験は、20[]年[]月～20[]年[]月に実施されており、ICH E14 ガイドラインに準拠して評価されている。

申請者は、本剤の代謝にCYPは関与せず、体内に広く分布するセリンエステラーゼと推測される酵素によりL057に加水分解され、主に未変化体及びL057として腎から排泄されることから、民族差を受けにくいと考えられること、健康成人における検討において、日本人と外国人の薬物動態は類似しており、PPK解析の結果から人種は影響を及ぼす因子ではないと考えられたことから、本邦での腎機能障害患者における用法・用量を外国人腎機能障害患者のデータをもとに設定することに大きな問題はないと考えることを説明した。また申請者は、腎機能障害患者を対象とした試験（参考5.3.3.3.2、参考5.3.3.3.3、参考5.3.3.3.4）において、本剤の全身クリアランス及び腎クリアランスは CL_{CR} と相關することが示されていることから（それぞれ $r^2=0.955$ 及び0.965）、 CL_{CR} を指標に本剤の用量調節を行うことが有用と考え、現在の用法・用量を設定したことを説明した。その上で申請者は、PPK解析結果（参考5.3.3.5.1）及び腎機能障害患者を対象とした試験（参考5.3.3.3.3）での薬物動態パラメータをもとに、現在設定している腎機能の重症度別の用法・用量を腎機能障害患者に投与した際の血漿中未変化体濃度推移のシミュレーション結果は下図のとおりであり、低用量投与時では一部の患者で腎機能正常患者における血漿中未変化体濃度範囲を上回っていたが、日本人健康成人に本剤3000mg/日を反復投与した試験（5.3.3.1.2）における C_{max} （52.0μg/mL）を下回っていたこと、設定された最高用量ではいずれの腎機能障害患者でも腎機能正常患者の範囲内であったことから、これらの腎機能障害患者に対する用法・用量の設定に大きな問題はないと考えることを説明した。なお申請者は、公表文献等を検討した結果、少數例ではあるものの、軽度から中等度の腎機能障害患者における本剤投与時の安全性上特に問題となる事象は報告されていないことを併せて説明した。

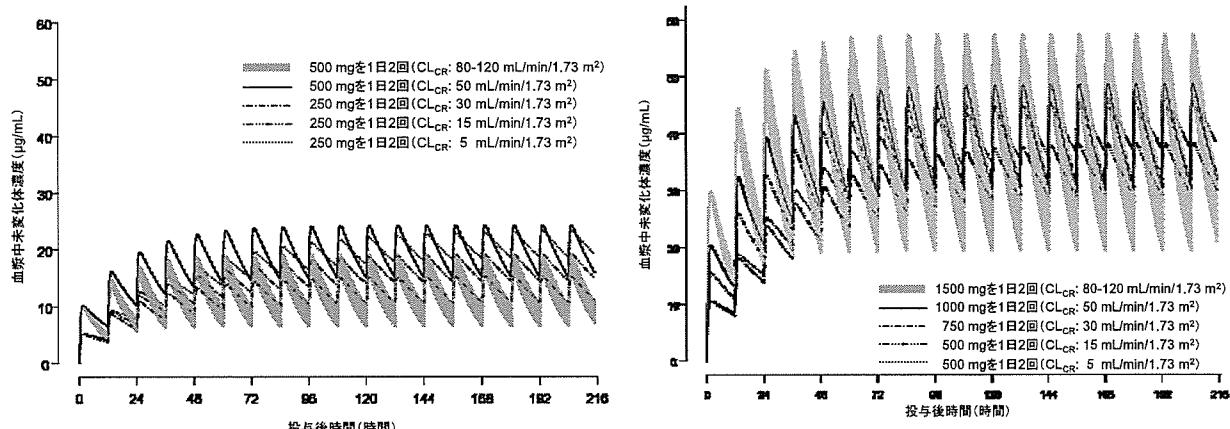


表 各腎機能障害患者に申請用法・用量で投与したときの血漿中未変化体濃度推移（左図：低用量投与時、右図：高用量投与時）
(シミュレーション条件：日本人男性、60kg、食後投与、併用抗てんかん薬による代謝酵素の誘導又は阻害なし)

機構は、重度腎機能障害患者では、本剤の反復投与により代謝物であるL057が蓄積し、暴露量が大きくなることが想定されるために反復投与試験は実施されていないが、これらの患者における用法・用量の適切性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、腎機能障害患者を対象とした試験（参考5.3.3.3.3）において、重度腎機能障害患者に本剤500mgを投与した際の安全性に大きな問題は認められなかったこと、現在設定している腎機能の重症度別の用法・用量で本剤を反復投与したときの血漿中未変化体濃度推移のシミュレーション結果（上図参照）から、臨床上大きな問題ないと考えられたことを説明した。また申請者は、代謝物であるL057について、重度腎機能障害患者に本剤500mgを単回投与したときの血漿中濃度推移から予測した定常状態での C_{max} 及びAUCはそれぞれ21.8μg/mL及び105.2μg·h/mLであり、ラット及びイヌにおけるL057の毒性試験での無毒性量における暴露量（ C_{max} ：ラット（雄69.6μg/mL、雌169.3μg/mL）、イヌ203.3μg/mL、 AUC_{0-24h} ：ラット（雄499.9μg·h/mL、雌738.0μg·h/mL）、イヌ1558.2μg·h/mL）を

下回っていることから、安全性上問題となる可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、血液透析患者に対する用法・用量として、投与初日に負荷用量（750 mg）を投与することと規定されているが、その適切性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、血液透析患者を対象とした海外臨床試験（参考 5.3.3.3.4）における血漿中未変化濃度推移をもとにシミュレーションを行った結果、血液透析患者では血漿中未変化体濃度が定常状態に達するまでに約 5 日間を要し、腎機能正常患者（約 2 日間）よりも時間を要することが推測されたことを説明した。その上で申請者は、血液透析患者での半減期（24.6 時間）から、血液透析患者に本剤 500 mg を 1 日 1 回投与した際の定常状態における体内薬物量は約 750 mg と想定され、当該用量を投与初日（血液透析非実施日）に負荷用量として投与し、その翌日以降に血液透析を週 2 又は 3 回実施した際の血漿中未変化体濃度推移をシミュレーションした結果、投与初期の C_{max} は腎機能正常患者における推定値よりも高値を示すものの、腎機能正常患者における定常状態での血漿中濃度推移より低値を示し、より早期に定常状態に達することが想定されたことから、血液透析患者では投与初日に 750 mg の負荷用量を投与することが望ましいと考えることを説明した。

機構は、透析患者では投与間隔が 24 時間（1 日 1 回）となっているが、低用量を複数回に分けて投与することで C_{max} の上昇を抑え、当該患者において本剤の安全性を高めることが期待されること、申請効能・効果は「他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する他の抗てんかん薬との併用療法」であり、併用薬との服薬コンプライアンスも考慮すると、1 日 2 回投与と設定することが適切ではないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、末期腎機能障害患者 ($CL_{CR} = 5 \text{ mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$) において、血漿中未変化体濃度推移のシミュレーションを実施した結果、1 日 2 回投与では 1 日 1 回投与よりも血漿中未変化体濃度の変動が小さかったことを説明し、維持用量である 500 mg/日を 1 日 1 回又は 1 日 2 回に分割投与したときの定常状態における C_{max} を予測したところ、それぞれ 26.2 又は 23.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ となり、いずれも腎機能正常患者に維持用量である 1000 mg/日を 1 日 2 回投与したときの定常状態における C_{max} (19.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$) を上回っていたが、最高用量（腎機能正常患者: 3000 mg/日を 1 日 2 回、末期腎機能障害患者: 1000 mg/日を 1 日 1 回又は 1 日 2 回）投与時では、末期腎機能障害患者の C_{max} は、それぞれ 52.4 及び 46.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、投与回数に関わらず腎機能正常患者の C_{max} (57.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$) を下回っていたことから、投与回数により本剤の有効性及び安全性に影響が生じる可能性は低いと考えており、血液透析患者に 1 日 2 回投与した場合では、血液透析後の補充用量の投与時期と通常の投与時期が重なるような場合が多くなると考えられ、血液透析後の補充用量を減量する等、より煩雑な調節が必要となる可能性があり、1 日 1 回投与と設定することが適切と考えることを説明した。

機構は、血液透析患者に対する補充用量の設定根拠について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、血液透析患者を対象とした試験（参考 5.3.3.3.4）において、4 時間の血液透析により体内薬物量の約 50 %が除去されていることから、500 又は 1000 mg/日を投与されている血液透析患者に対し、血液透析後の補充用量として 1 回投与量の半量を投与した際の血漿中未変化体濃度のシミュレーションを行った結果、下図のとおり腎機能正常患者での範囲を超えたことを説明した。

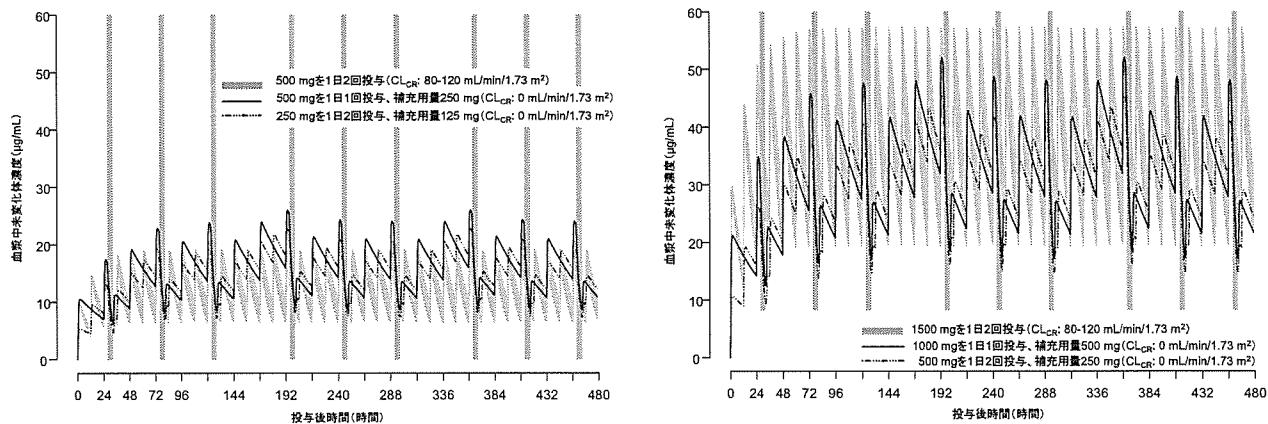


図 血液透析患者における血漿中未変化体濃度推移（左図：低用量投与時、右図：高用量投与時）

（シミュレーション条件：日本人男性、60歳、食後投与、CLcr: 0 mL/min/1.73 m²、

血液透析：1週間に3回、本剤投与4時間後から4時間実施し、透析終了1時間後に補充用量を投与したと仮定）

機構は、Child-Pugh分類Cに相当する重度肝機能障害患者では、血漿中未変化体濃度が上昇していることから、用量調節の必要性について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、外国人肝機能障害患者に本剤1000mgを単回投与した試験（参考5.3.3.3.5）において、重度肝機能障害患者のCL_{CR}は63.5mL/min/1.73m²であり、肝機能正常患者（93.1mL/min/1.73m²）の約68%であったことから、腎クリアランスも同程度に低下すると考えられたが、本試験で算出された本剤の腎クリアランスは、重度肝機能障害患者で16.8mL/min/1.73m²、肝機能正常患者で44.1mL/min/1.73m²の約38%であり、予測値よりも大きく低下したことを説明し、重度肝機能障害患者では肝でのクレアチニンの産生が低下しており、CL_{CR}に基づく腎クリアランスの予測では腎機能低下の程度を過小に評価する可能性があることが要因と考えられることを説明した。以上を踏まえ申請者は、CL_{CR}が低下している重度肝機能障害患者では、減量を考慮するよう注意喚起を行う予定であることを説明した。

機構は、現在提示されている腎機能障害患者における腎機能の程度別の用法・用量について、腎機能正常患者での最高用量投与時に想定される血漿中未変化体濃度を超えないものと考えられることから、現段階で臨床上大きな問題となる可能性は低いと考える。しかしながら機構は、腎機能障害患者におけるシミュレーション結果は、外国人腎機能障害患者における薬物動態パラメータをもとに設定されたものであり、日本人患者での結果は含まれていないこと、血液透析患者では1日1回よりも1日2回投与において血漿中未変化体濃度の変動幅が小さいことが予測されることを踏まえると、腎機能障害患者における用法・用量を日本人腎機能障害患者に投与した際に、実際に測定される血漿中未変化体濃度とシミュレーションでの推定結果が乖離しないか、製造販売後に確認するとともに、本剤の投与量を增量する際には安全性を十分に確認することが必要と考える。なお機構は、血液透析患者での投与初日の負荷用量については、投与初日から本剤の血漿中未変化体濃度が急激に上昇し、腎機能正常患者で安全性が確認されている血漿中未変化体濃度推移と異なる傾向を示す可能性が懸念され、その際の安全性については担保されておらず、血漿中未変化体濃度が定常状態に達するまでの日数が腎機能正常患者よりもわずかに時間を要することに臨床上大きな意義はないと考えることから、添付文書上で負荷用量を推奨することは適切ではないと考える。

また機構は、重度肝機能障害患者における用量調節について、少数例での検討に基づくものであるが、当該患者では慎重に患者の状態を確認しながら投与することが重要であり、必要により減量を考慮するよう注意喚起を行うことは適切と考える。

その上で機構は、腎機能障害患者及び肝機能障害患者等では、低用量投与時に腎機能正常患者で予

測される血漿中未変化体濃度を超えるような場合も否定できないことから、より細やかな用量調節が可能となるような製剤を早期に導入することが必要と考える。

なお機構は、上記については専門協議での検討も踏まえて最終的に判断したいと考えるが、日本人腎機能障害患者及び血液透析を受けている患者並びに重度肝機能障害を有する患者に本剤を投与した際の有効性、安全性等については、製造販売後に十分に検討する必要があると考える。

(2) 本剤の血中濃度と有効性及び安全性との関連性並びに本剤の血中濃度モニタリング（TDM）の必要性について

機構は、本剤服用後の血中濃度と有効性及び安全性との関連性について説明した上で、本剤投与時に血中濃度モニタリング（TDM: Therapeutic Drug Monitoring）を実施する必要性について申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤の血中濃度と有効性との関連性を厳密に検討した臨床試験は実施していないが、外国人てんかん患者において臨床効果が得られた患者における本剤の血清中未変化体濃度は 12～46 µg/mL であったと報告（Patsalos PN et al, *Epilepsia*, 49: 1239-1276, 2008）されていること、日本人てんかん患者を対象に本剤 1000～3000 mg/日を投与した臨床試験では、本剤の有効性及び安全性と投与量及び血漿中未変化体濃度との関連性は認められていないこと、本剤の薬物動態は 4000 mg までほぼ線形性が確認されており、薬物動態の個体間差は小さく、薬物間相互作用が少ない薬物であることから、定期的に TDM を実施する必要性は低いと考えており、海外においても本剤投与時に TDM は実施されていないことを説明した。

機構は、国内外の臨床試験成績より、本剤の血漿中濃度と有効性及び安全性との明確な相関は認められておらず、本剤の薬物動態学的特長を考慮すると、本剤投与時に TDM を定期的に実施する必要性は低いと考えるが、用量変更又は併用薬の変更時には、患者の状態を慎重に観察する必要があると考える。

(3) 薬物相互作用について

機構は、てんかん患者では多くの抗てんかん薬を併用する可能性があり、本剤の申請効能・効果は、「他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬の併用療法」であることから、本剤と他の抗てんかん薬との相互作用について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、薬物相互作用試験において、VPA 及びフェニトインとの相互作用は認められなかつたが、PPK 解析においては、VPA 等の CYP 阻害薬の併用により CL/F 及び分布容積がそれぞれ 18 及び 24 % 減少することが示されており、これは VPA の長期投与によって引き起こされた体重増加及び体脂肪増加により体内水分量の割合が減少したことによる二次的な影響と考えられること、フェニトイン、カルバマゼピン及びフェノバルビタール等の CYP 誘導薬の併用により CL/F が 9 % 上昇することが示されており、本剤の主代謝経路はセリンエステラーゼによる加水分解と推定されているが、CYP によりわずかに酸化的代謝を受けることから、これらの薬剤と長期間併用することによって、本剤の CL/F が上昇したと考えられることを説明した。その上で申請者は、これらの薬剤との併用による血漿中未変化体濃度のトラフ値及び AUC_t の変動はわずかであり、臨床的意義は小さいと考えられることから、用量調節は不要と考えることを説明した。さらに申請者は、日本人てんかん患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ 相試験（5.3.5.1.1）において、本剤群における定常状態の併用抗てんかん薬の血漿中濃度は下表のとおりであり、いずれの薬剤についても本剤併用により大きな変動は受けないと考えられたことを説明し

た。

表 国内第II/III相試験（5.3.5.1.1）における併用抗てんかん薬の血漿中濃度に対する本剤の影響

併用抗てんかん薬	CBZ ^{a)}	VPA ^{a)}	PHT ^{a)}	PB ^{a)}	ZNS ^{a)}	CLB ^{b)}	CZP ^{b)}
評価例数	79	46	67	19	26	24	18
ベースライン	7.4 ± 2.9	64.9 ± 26.4	10.6 ± 5.1	19.4 ± 7.3	19.8 ± 7.9	186 ± 173	23.3 ± 15.3
評価期間	7.5 ± 2.8	62.2 ± 26.6	10.6 ± 5.9	19.2 ± 6.8	19.5 ± 7.9	209 ± 197	24.3 ± 13.8
幾何平均値の比 [90%信頼区間]	1.00 [0.96, 1.03]	0.95 [0.91, 0.99]	0.98 [0.93, 1.03]	1.01 [0.94, 1.07]	0.97 [0.92, 1.03]	1.07 [0.95, 1.19]	1.08 [1.01, 1.15]

CBZ: カルバマゼピン、VPA: バルプロ酸、PHT: フェニトイン、PB: フェノバルビタール、ZNS: ゾニサミド、CLB: クロバザム、CZP: クロナゼパム

a) µg/mL、b) ng/mL

機構は、提示されている臨床試験成績から、抗てんかん薬の併用により臨床上問題となる薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えるが、併用抗てんかん薬別の有効性及び安全性並びに併用抗てんかん薬の用量又は種類の変更に際しては、患者の状態を十分に観察しながら慎重に行う必要があると考える。なお、本剤と抗てんかん薬を含む併用薬剤別の有効性及び安全性については、製造販売後調査において検討することが必要と考える。

（ⅲ）有効性及び安全性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

有効性及び安全性に関する評価資料として、部分発作を有するてんかん患者を対象とした国内臨床試験4試験（5.3.5.1.1: N165 試験、5.3.5.1.2: N01221 試験、5.3.5.2.1: N01020 試験及び5.3.5.4.4: N01222 試験）の成績が、安全性の評価資料として日本人を対象とした第I相試験（5.3.3.1.1: N201 試験、5.3.3.1.2: N202 試験、5.3.1.1.2: N203 試験、5.3.1.2.2: N01168 試験）の成績が提出された。また、参考資料として国内で実施された第I相試験（参考 5.3.1.2.3）及び海外で実施された臨床試験成績が提出された。

（1）第I相試験

1) 単回投与試験（5.3.3.1.1: N201 試験<19[]年[]月～19[]年[]月>）

日本人健康成人男性（目標症例数16例、各ステップ8例（本剤群6例及びプラセボ群2例））を対象に、本剤を単回経口投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が実施された（薬物動態は「（ii）臨床薬理試験の概要」の項参照）。

用法・用量は、本剤（A錠* 250 及び 500 mg錠）250 mg（ステップI）、500 mg（ステップII）、1000 mg（ステップIII）、1500 mg（ステップIV）、2000 mg（ステップV）、3000 mg（ステップVI）、4000 mg（ステップVII）及び5000 mg（ステップVIII）又はプラセボを朝空腹時に単回経口投与すると設定され、ステップI、III、V 及び VII（第1群）並びにステップII、IV、VI 及び VIII（第2群）について、それぞれ同一の被験者で実施すると設定された。

総投与症例17例（第1群9例（1例はステップIIIを終えた時点で自己都合により試験を中止したため、新たに1例を追加で組み入れ、ステップV及びVIIを実施）、第2群8例）全例が安全性解析対象であった。

有害事象は、プラセボ群62.5%（10/16例）、250 mg群50.0%（3/6例）、500 mg群100%（6/6例）、1000 mg群50.0%（3/6例）、1500 mg群100%（6/6例）、2000 mg群83.3%（5/6例）、3000 mg群83.3%（5/6例）、4000 mg群100%（6/6例）及び5000 mg群100%（6/6例）に認められたが、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

因果関係が否定されなかった有害事象は、プラセボ群56.3%（9/16例）、250 mg群50.0%（3/6例）、500 mg群100%（6/6例）、1000 mg群33.3%（2/6例）、1500 mg群100%（6/6例）、2000 mg群83.3%

*新薬承認情報提供時に置き換えた

(5/6例)、3000 mg 群 83.3 % (5/6例)、4000 mg 群 100 % (6/6例) 及び 5000 mg 群 100 % (6/6例)に認められ、主な事象は、眠気（プラセボ群 7例、250 mg 群 2例、500 mg 群 6例、1000 mg 群 2例、1500 mg 群 6例、2000 mg 群 3例、3000 mg 群 5例、4000 mg 群 5例及び 5000 mg 群 6例）、脱力感（プラセボ群 2例、250 mg 群 1例、500 mg 群 4例、1000 mg 群 0例、1500 mg 群 4例、2000 mg 群 4例、3000 mg 群 4例、4000 mg 群 5例及び 5000 mg 群 6例）、ぼんやり感：頭がぼやっとする（プラセボ群 4例、250 mg 群 0例、500 mg 群 5例、1000 mg 群 1例、1500 mg 群 3例、2000 mg 群 4例、3000 mg 群 5例、4000 mg 群 5例及び 5000 mg 群 4例）等であった。

臨床検査値異常は、プラセボ群 75.0 % (12/16例)、250 mg 群 83.3 % (5/6例)、500 mg 群 100 % (6/6例)、1000 mg 群 100 % (6/6例)、1500 mg 群 66.7 % (4/6例)、2000 mg 群 100 % (6/6例)、3000 mg 群 66.7 % (4/6例)、4000 mg 群 100 % (6/6例) 及び 5000 mg 群 83.3 % (5/6例) に認められた。因果関係が否定されなかった臨床検査値異常は、プラセボ群 31.3 % (5/16例)、250 mg 群 16.7 % (1/6例)、500 mg 群 0 % (0/6例)、1000 mg 群 66.7 % (4/6例)、1500 mg 群 16.7 % (1/6例)、2000 mg 群 0 % (0/6例)、3000 mg 群 16.7 % (1/6例)、4000 mg 群 50.0 % (3/6例) 及び 5000 mg 群 33.3 % (2/6例) に認められ、主な事象は、ALT (GPT) 上昇 (1000 mg 群 2例)、尿沈渣扁平上皮細胞増加（プラセボ群、250 mg 群及び 4000 mg 群各 1例）、コレチゾール上昇 (4000 mg 群 2例) 等であった。

バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数及び呼吸数）及び心電図については、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、健康成人男性に本剤 250～5000 mg を単回経口投与したときの安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

2) 食事の影響試験 (5.3.1.1.2: N203 試験<19[]年[]月～19[]年[]月>)

日本人健康成人男性（目標症例数 12 例、各群 6 例）を対象に、本剤の安全性及び薬物動態に対する食事の影響を検討するため、無作為化非盲検交叉比較試験が実施された（薬物動態は「(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要」の項参照）。

用法・用量は、本剤（A 錠* 500 mg 錠）1500 mg を朝空腹時又は朝食後に単回経口投与すると設定され、休薬期間は 2 週間と設定された。

総投与症例 12 例全例が安全性解析対象であった。

有害事象は空腹時投与 83.3 % (10/12 例) 及び食後投与 100 % (12/12 例) に認められたが、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

因果関係が否定されなかった有害事象は、空腹時投与 66.7 % (8/12 例) 及び食後投与 66.7 % (8/12 例) に認められ、主な事象は眠気（空腹時投与 7 例及び食後投与 10 例）、ぼんやり感：頭がぼやっとする（空腹時投与 8 例及び食後投与 8 例）、めまい・ふらつき（空腹時投与 5 例及び食後投与 6 例）、頭重・頭痛（空腹時投与 2 例及び食後投与 5 例）、脱力感（空腹時投与 4 例及び食後投与 4 例）、倦怠感（空腹時投与 3 例及び食後投与 4 例）等であった。

臨床検査値異常は、空腹時投与 41.7 % (5/12 例) 及び食後投与 33.3 % (4/12 例) で認められ、食後投与における T₃ 上昇及び T₄ 低下各 1 例については因果関係が否定されていない。

バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数及び呼吸数）及び心電図については、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、健康成人男性に本剤 1500 mg を朝空腹時又は朝食後に単回経口投与したときの安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

3) 生物学的同等性試験 (5.3.1.2.2: N01168 試験<20[]年[]月～20[]年[]月>)

日本人健康成人男性（目標症例数 20 例、各群 10 例）を対象に、本剤（C 錠* 及び A 錠*）

*新薬承認情報提供時に置き換えた

の安全性及び製剤間の生物学的同等性を検討するため、無作為化非盲検交叉比較試験が実施された（薬物動態は「（i）生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要」の項参照）。

用法・用量は、本剤（C錠* 500mg錠又はA錠* 500mg錠）500mgを朝空腹時に単回経口投与すると設定され、休薬期間は1週間と設定された。

総投与症例20例全例が安全性解析対象であった。

有害事象（臨床検査値異常含む）は、C錠* 15%（3/20例、傾眠3例及び浮動性めまい1例）、A錠* 15%（3/20例、傾眠3例）に認められ、いずれも因果関係は否定されていない。死亡及び他の重篤な有害事象は認められなかった。

バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数及び呼吸数）及び心電図については臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、健康成人男性に本剤（C錠* 及びA錠*）500mgを単回経口投与したときの安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

4) 反復投与試験（5.3.3.1.2: N202 試験<19■年■月～19■年■月>）

日本人健康成人男性（目標症例数16例、各ステップ8例（本剤群6例及びプラセボ群2例））を対象に、本剤を反復経口投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された（薬物動態は「（ii）臨床薬理試験の概要」の項参照）。

用法・用量は、ステップ1（低用量：2000mg/日）では本剤（A錠* 500mg錠）1000mg又はプラセボを、ステップ2（高用量：3000mg/日）では本剤（A錠* 500mg錠）1500mg又はプラセボを朝夕食後に1日2回7日間反復経口投与すると設定された。

総投与症例24例（プラセボ群6例、本剤2000mg/日群6例及び3000mg/日群12例）のうち、蓄尿検体の取り違えが判明した8例を除外した16例（プラセボ群4例、本剤2000mg/日群6例及び3000mg/日群6例）が安全性解析対象¹⁶⁾であった。

有害事象は、プラセボ群100%（4/4例）、2000mg/日群100%（6/6例）及び3000mg/日群100%（6/6例）に認められたが、死亡及び他の重篤な有害事象は認められなかった。

因果関係が否定されなかった有害事象は、プラセボ群75.0%（3/4例）、2000mg/日群50.0%（3/6例）及び3000mg/日群66.7%（4/6例）に認められ、主な事象は、眠気（プラセボ群2例、2000mg/日群3例及び3000mg/日群4例）、頭がぼやっとする（プラセボ群2例、2000mg/日群2例及び3000mg/日群4例）及び脱力感（プラセボ群1例、2000mg/日群2例及び3000mg/日群4例）等であった。

臨床検査値異常は、プラセボ群50.0%（2/4例）、2000mg/日群66.7%（4/6例）及び3000mg/日群83.3%（5/6例）に認められ、そのうち因果関係が否定されなかった臨床検査値異常は、プラセボ群25.0%（1/4例：CPK上昇）、2000mg/日群0%（0/6例）及び3000mg/日群16.7%（1/6例：尿タンパク陽性化）であった。

バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数及び呼吸数）及び心電図検査については、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、健康成人男性に本剤2000及び3000mg/日を1日2回7日間反復投与したときの安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

（2）第II/III相試験（5.3.5.1.1: N165 試験<20■年■月～20■年■月>）

¹⁶⁾ 高用量投与群（プラセボ群2例、3000mg/日群6例）において、蓄尿時に異なる被験者の尿を混合して尿検体とした可能性が認められたため、新たな被験者を対象として高用量再投与群（プラセボ群2例、3000mg/日群6例）に再投与が実施され、高用量投与群については解析から除外された。なお、解析から除外された症例では重篤な有害事象は認められていない。

既存の抗てんかん薬で発作の抑制が不十分で、併用抗てんかん薬が3剤以内の部分発作を有するてんかん患者（目標症例数210例、各群70例）を対象に、本剤を他の抗てんかん薬と併用したときの有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、観察期間として治験開始前の抗てんかん薬の用法・用量を変更せずに単盲検下でプラセボを1日2回12週間朝夕食後に経口投与した後、治療期間として本剤（A錠* 250又は500mg錠）1000及び3000mg/日又はプラセボを1日2回に分割して朝夕食後に経口投与し（1000mg/日群では500mg/日を開始用量として4週間投与した後に1000mg/日に增量、3000mg/日群では1000mg/日を開始用量とし、2週間ごとに1000mg/日ずつ增量し（増量期間）、維持用量を12週間投与（評価期間））、その後移行期間を経て継続投与試験（5.3.5.2.1:N01020試験）へ移行するか、減量期間を経て投与を終了すると設定された。

総投与症例215例（プラセボ群72例、1000mg/日群72例及び3000mg/日群71例）のうち、治験薬割付間違い2例を除外した213例（プラセボ群70例、1000mg/日群72例及び3000mg/日群71例）がFAS（Full Analysis Set）であり、有効性及び安全性解析対象であった¹⁷⁾。

主要評価項目¹⁸⁾であるFASでの評価期間における週あたりの部分発作回数の対数化調整済平均値は下表のとおりであり、プラセボ群と本剤群（1000mg/日群、3000mg/日群）の比較、プラセボ群と本剤1000mg/日群の比較において統計学的な有意差が認められた（それぞれp<0.001、p=0.006、投与群を因子、観察期間における対数変換した週あたりの部分発作回数を共変量とする共分散分析）。また、本剤3000mg/日群のプラセボ群に対する部分発作回数の減少率（%）の差と95%信頼区間は23.0%[10.7, 33.6]であった。なお、副次解析として、増量期間及び評価期間を合わせた期間における週あたりの部分発作回数について評価を行った結果、本剤1000mg/日群ではプラセボ群と比較して統計学的な有意差が認められた（p=0.022、投与群を因子、観察期間における対数変換した週あたりの部分発作回数を共変量とする共分散分析）。

表 評価期間における週あたりの部分発作回数の減少率（FAS）

	例数 ^{a)}	週あたりの部分発作回数 ^{b)}		対数化調整済平均値 ^{c,d)}	プラセボ群に対する減少率			
		観察期間	評価期間		減少率 ^{e)} （%）	p値 ^{e)}	減少率 ^{e)} （%）	p値 ^{e)}
プラセボ群	65	2.73(1.99, 5.38)	2.67(1.50, 5.39)	1.563				
1000mg/日群	64	3.58(1.75, 5.76)	2.25(1.04, 5.38)	1.354	20.9	<0.001	18.8[6.0, 29.9]	0.006
3000mg/日群	63	3.44(1.93, 6.63)	2.08(1.21, 6.57)	1.302	[10.2, 30.4]		23.0[10.7, 33.6]	

a) 観察期間及び評価期間の両データが揃っている症例数

b) 中央値（第1四分位点、第3四分位点）

c) 投与群を因子、観察期間における対数変換した週あたりの部分発作回数を共変量とする共分散分析

d) 評価期間における対数変換した週あたりの部分発作回数に対する共分散分析モデルに基づく最小二乗平均値

e) 対数化調整済平均値に基づく減少率、〔〕内は95%信頼区間

有害事象（臨床検査値異常を含む）¹⁹⁾は、プラセボ群81.4%（57/70例）、1000mg/日群83.3%（60/72例）、3000mg/日群84.5%（60/71例）に認められたが、死亡例は認められなかった。その他の重篤な有害事象はプラセボ群1例（足関節部骨折1例）、1000mg/日群5例（乳腺線維腺腫、頭部損傷、医薬品中毒、卵巣嚢胞及びてんかん重積状態各1例）及び3000mg/日群1例（足関節部骨折1例）に認められ、足関節部骨折2例以外は因果関係が否定されていない。なお、減量期間及び移行期間では、死亡例は認められず、その他の重篤な有害事象はプラセボ群2例（てんかん重積状態及び肺炎NOS各

17)

本症例を含めた解析結

果について、有効性評価に影響は認められず、当該症例の安全性についても大きな問題はなかったことを機構は確認している。

18) 主要解析計画として、プラセボ群と本剤群の比較（対比係数<-2, 1, 1>）を行い、有意差が認められた場合、プラセボ群と本剤1000mg/日群との対比較（対比係数<-1, 1, 0>）を行うことが計画された。

19) 本項においては、主に増量期間及び評価期間を合わせた期間における有害事象について記載している。

1例)、1000 mg/日群1例(虫垂炎)及び3000 mg/日群2例(傾眠及び急性喉頭炎NOS各1例)に認められ、てんかん重積状態及び傾眠については因果関係が否定されていない。

因果関係が否定されなかった有害事象(臨床検査値異常を含む)は、プラセボ群50.0%(35/70例)、1000 mg/日群56.9%(41/72例)及び3000 mg/日群54.9%(39/71例)に認められ、主な事象は傾眠(プラセボ群4例、1000 mg/日群10例及び3000 mg/日群7例)、鼻咽頭炎(プラセボ群9例、1000 mg/日群6例及び3000 mg/日群6例)、浮動性めまい(プラセボ群4例、1000 mg/日群6例及び3000 mg/日群4例)等であった。

バイタルサイン(血圧及び脈拍数)²⁰⁾について、収縮期血圧低下(プラセボ群1例、1000 mg/日群2例及び3000 mg/日群2例)及び拡張期血圧低下(プラセボ群2例、1000 mg/日群6例及び3000 mg/日群4例)が認められた。

心電図について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、既存の抗てんかん薬で発作の抑制が不十分なてんかん患者の部分発作に対して、本剤1000 mg/日のプラセボに対する優越性が示され、本剤3000 mg/日までの安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

(3) 第III相試験(5.3.5.1.2: N01221 試験<20■年■月～20■年■月>)

既存の抗てんかん薬で発作の抑制が不十分で、併用抗てんかん薬が3剤以内の部分発作を有するてんかん患者(目標症例数320例、各群64例)を対象に、本剤を他の抗てんかん薬と併用したときの有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、観察期間として治験開始前の抗てんかん薬の用法・用量を変更せずに単盲検下でプラセボを1日2回12週間朝夕に経口投与した後、治療期間として本剤(C錠* 250又は500 mg錠)500、1000、2000及び3000 mg/日又はプラセボを1日2回朝夕に経口投与し(投与開始4週間は増量期間とし、500及び1000 mg/日群は当該用量から開始して同量を継続、2000及び3000 mg/日群は1000 mg/日から開始し、投与2週後に2000 mg/日に增量し、2000 mg/日群は同量を継続、3000 mg/日群は投与4週後に3000 mg/日に增量し、以後それぞれの維持用量を12週間投与(評価期間))、その後移行期間を経て継続投与試験(5.3.5.4.4: N01222 試験)へ移行するか、減量期間を経て投与を終了すると設定された。

総投与症例352例(プラセボ群70例、500 mg/日群72例、1000 mg/日群70例、2000 mg/日群70例及び3000 mg/日群70例)のうち、増量期間に評価期間用の薬剤を服用した1例を除外した351例(プラセボ群70例、500 mg/日群71例、1000 mg/日群70例、2000 mg/日群70例及び3000 mg/日群70例)がFASであり、有効性及び安全性解析対象であった。

主要評価項目²¹⁾であるFASでの評価期間における観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率は下表のとおりであり、本剤1000 mg/日群、3000 mg/日群及びプラセボ群の3群間において統計学的な有意差は認められなかった($p = 0.067$ 、Kruskal-Wallis検定)。なお、各用量群における週あたりの部分発作回数及び観察期間からの減少率は下表のとおりであった。

²⁰⁾ 本項においては、異常変動の基準に合致した症例について記載しており、認められた変動が臨床的に問題となる場合には、有害事象として集計されている。

²¹⁾ 本試験では本剤1000 mg/日及び3000 mg/日の有効性の検証を目的としており、本剤の用量反応関係を検討する目的として500 mg/日群及び2000 mg/日群が設定された。主要解析計画として、本剤1000 mg/日群、3000 mg/日群及びプラセボ群の比較(Kruskal-Wallis検定)、本剤1000 mg/日群とプラセボ群の対比較(Wilcoxon順位和検定)、本剤3000 mg/日群とプラセボ群の対比較(Wilcoxon順位和検定)の順に、閉鎖検定手順によって実施することが計画された。

表 評価期間における観察期間からの週あたりの部分発作回数の減少率 (FAS)

	例数 ^{a)}	週あたりの部分発作回数 ^{b)}		観察期間からの 減少率 (%) ^{b)}	中央値の差 (%) [95 %信頼区間] ^{c)}
		観察期間	評価期間		
プラセボ群	69	3.00 (1.42, 6.50)	2.45 (1.17, 5.25)	12.50 (-5.81, 31.25)	
500 mg/日群	68	2.58 (1.50, 6.13)	2.13 (1.13, 5.21)	12.92 (-13.56, 41.89)	0.43 [-12.35, 13.21]
1000 mg/日群	68	2.75 (1.71, 5.17)	2.33 (1.04, 4.04)	18.00 (-12.25, 39.91)	2.27 [-9.23, 14.44]
2000 mg/日群	68	3.25 (1.58, 7.00)	2.60 (1.13, 6.50)	11.11 (-19.64, 39.09)	-2.12 [-15.30, 10.33]
3000 mg/日群	66	2.65 (1.33, 5.50)	2.00 (0.92, 4.67)	31.67 (0.00, 52.07)	14.93 [1.98, 27.64]

a) 観察期間に部分発作があり、評価期間のデータがある症例数

b) 中央値（第1四分位点、第3四分位点）

c) Hodges-Lehmann 推定

有害事象（臨床検査値異常を含む）¹⁹⁾は、プラセボ群 81.4 % (57/70 例)、500 mg/日群 78.9 % (56/71 例)、1000 mg/日群 81.4 % (57/70 例)、2000 mg/日群 75.7 % (53/70 例) 及び 3000 mg/日群 78.6 % (55/70 例) に認められた。死亡例は 3000 mg/日群 1 例（胃がん）に認められ、因果関係は否定されていない。その他の重篤な有害事象は、プラセボ群 3 例（脳挫傷、てんかん重積状態及び損傷各 1 例）、500 mg/日群 2 例（膿皮症及び痙攣各 1 例）、1000 mg/日群 2 例（挫傷及び心室性頻脈各 1 例）、2000 mg/日群 1 例（精神的機能障害）及び 3000 mg/日群 3 例（不眠症、てんかん及び挫傷各 1 例）に認められ、脳挫傷、てんかん重積状態、痙攣、心室性頻脈、精神的機能障害、不眠症及び挫傷（3000 mg/日群）については因果関係が否定されていない。なお、減量期間及び後観察期間において、500 mg/日群 2 例（人工流産、痙攣・意識レベルの低下各 1 例）及び 3000 mg/日群 2 例（易刺激性・不安、白血球数減少各 1 例）が認められ、易刺激性・不安、白血球数減少については因果関係が否定されていない。

因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群 58.6 % (41/70 例)、500 mg/日群 60.6 % (43/71 例)、1000 mg/日群 61.4 % (43/70 例)、2000 mg/日群 58.6 % (41/70 例) 及び 3000 mg/日群 64.3 % (45/70 例) で認められ、主な事象は鼻咽頭炎（プラセボ群 8 例、500 mg/日群 10 例、1000 mg/日群 13 例、2000 mg/日群 11 例及び 3000 mg/日群 15 例）、傾眠（プラセボ群 5 例、500 mg/日群 5 例、1000 mg/日群 7 例、2000 mg/日群 12 例及び 3000 mg/日群 12 例）、浮動性めまい（プラセボ群 3 例、500 mg/日群 5 例、1000 mg/日群 1 例、2000 mg/日群 4 例及び 3000 mg/日群 4 例）等であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数及び体温）²⁰⁾について、収縮期血圧低下（1000 mg/日群 1 例）、拡張期血圧低下（1000 mg/日群 5 例及び 3000 mg/日群 1 例）、拡張期血圧上昇（2000 mg/日群 1 例）及び体温上昇（500 mg/日群 1 例及び 1000 mg/日群 1 例）が認められた。

心電図²²⁾について、500 mg/日群 1 例（洞性徐脈）、1000 mg/日群 1 例（心電図 QRS 延長）に異常所見が認められた。

以上より申請者は、既存の抗てんかん薬で発作の抑制が不十分なてんかん患者の部分発作に対して、本剤の有効性は示されなかったが、安全性については大きな問題はないと考えることを説明した。

(4) 長期継続投与試験（5.3.5.2.1: N01020 試験<20■年■月～20■年■月>）

第II/III相試験（5.3.5.1.1: N165 試験）の完了症例（目標症例数 154 例）を対象に、本剤を他の抗てんかん薬と長期併用投与したときの有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤（ A 錠* 250 又は 500 mg 錠）3000 mg/日を開始用量とし²³⁾、4 週目以降は

²²⁾ 当該項においては、医師により臨床的に意味のある心電図異常と判定された症例（本剤投与により新たに認められた所見）について記載しており、認められた所見が臨床的に問題となる場合には有害事象として集計されている。

²³⁾ 第II/III相試験（5.3.5.1.1: N165 試験）の評価期間終了後、移行期間として盲検下にてプラセボ群及び 1000 mg/日群では 6 週間かけて 3000 mg/日まで增量し、3000 mg/日群は同量を継続した。

患者の状態に応じて 1000～3000 mg/日の間で適宜増減可能（ただし、增量又は減量を行う場合は 4 週間以上の間隔をあけ、1 回の増減量幅は 500 又は 1000 mg/日とする）、1 日 2 回に分割して朝夕食後に経口投与すると設定された。

総投与症例 154 例のうち、第 II/III 相試験（5.3.5.1.1: N165 試験）における FAS 除外例 2 例（治験薬の交付間違い）及び同意取得違反 1 例を除いた 151 例が FAS であり、有効性及び安全性解析対象であった²⁴⁾。

FAS における投与日数の中央値（最小値、最大値）は 1169.50 日（0.5 日、1847.5 日）であり、最終評価時の本剤の 1 日投与量（平均値 ± 標準偏差）は 2606.7 ± 684.4 mg であり、最終評価時の投与量分布は、1000 mg/日 10.6 % (16/151 例)、1500 mg/日 4.0 % (6/151 例)、2000 mg/日 8.6 % (13/151 例)、2500 mg/日 6.6 % (10/151 例) 及び 3000 mg/日 69.5 % (105/151 例) であった。

有効性評価項目である週あたりの部分発作回数及び第 II/III 相試験（5.3.5.1.1: N165 試験）の観察期間における週あたりの部分発作回数と比較した減少率は下表のとおりであった。

表 各評価時期における週あたりの部分発作回数及び部分発作回数減少率の推移（FAS）

評価期間	例数	部分発作回数	減少率 (%)
第 II/III 相試験の観察期間	151	3.27 (1.99, 6.54)	-
本試験開始時	151	1.93 (0.97, 5.31)	-
3 ヶ月まで	150	1.95 (1.05, 5.13)	29.13 (-3.05, 58.89)
3～6 ヶ月	135	1.88 (0.88, 4.25)	34.77 (3.44, 62.28)
6～9 ヶ月	122	1.70 (0.69, 4.02)	39.92 (6.63, 73.12)
9～12 ヶ月	117	1.56 (0.75, 3.85)	41.96 (8.10, 69.82)
12～15 ヶ月	103	1.58 (0.81, 3.36)	44.24 (10.04, 65.82)
15～18 ヶ月	96	1.50 (0.82, 2.93)	43.76 (16.95, 69.33)
18～21 ヶ月	91	1.41 (0.65, 3.03)	45.93 (15.92, 71.45)
21～24 ヶ月	89	1.36 (0.70, 2.97)	49.21 (13.78, 71.09)
24～27 ヶ月	86	1.32 (0.66, 2.50)	53.08 (18.39, 69.82)
27～30 ヶ月	85	1.28 (0.71, 2.75)	46.11 (12.09, 74.81)
30～33 ヶ月	81	1.29 (0.75, 2.73)	40.08 (8.05, 72.56)
33～36 ヶ月	78	1.23 (0.68, 3.11)	39.58 (7.14, 75.01)
36～39 ヶ月	77	1.27 (0.71, 3.32)	43.90 (4.97, 73.91)
39～42 ヶ月	70	1.31 (0.58, 2.62)	45.61 (8.72, 81.33)
42～45 ヶ月	50	1.22 (0.66, 2.49)	47.76 (21.27, 82.62)
45～48 ヶ月	39	1.02 (0.29, 1.96)	56.70 (29.59, 85.96)
48～51 ヶ月	29	0.80 (0.17, 1.42)	63.52 (35.00, 88.06)
51～54 ヶ月	22	0.91 (0.10, 1.59)	70.70 (10.18, 96.55)
54 ヶ月超	13	0.99 (0.08, 1.47)	63.80 (33.96, 92.17)

中央値（第 1 四分位点、第 3 四分位点）

有害事象は 99.3 % (150/151 例) に認められた。死亡例は 1 例（溺死）に認められたが、てんかん発作に関連する事象ではなく因果関係は否定されている。その他の重篤な有害事象は、33 例（てんかん重積状態 6 例、痙攣 4 例、虫垂炎、大腿骨頸部骨折、胆嚢ポリープ、下腹部痛、損傷、激越、鼻咽頭炎、腸炎、急性腎盂腎炎、精神障害、肺炎、胸膜炎、大発作痙攣、転倒・痙攣、歩行困難・構音障害、妊娠・人工流産、直腸がん・胃ポリープ、頸部損傷・肋骨骨折、高熱・リンパ節炎、外傷後頭痛・仙骨骨折・頭部損傷、足関節部骨折・関節脱臼・肺炎、腫瘍切除・肺炎・喀血及び転倒・皮膚裂傷・痙攣各 1 例）に認められ、てんかん重積状態 4 例、痙攣 3 例、胆嚢ポリープ、下腹部痛、損傷、鼻咽頭炎、急性腎盂腎炎、精神障害、胸膜炎、大発作痙攣、転倒・痙攣、歩行困難、直腸がん・胃ポリープ、高熱・リンパ節炎、足関節部骨折・関節脱臼・肺炎、喀血、転倒・皮膚裂傷・痙攣各 1 例について因果関係が否定されていない。

²⁴⁾ [例において] [が認められたことから GCP 不適合とされ、当該症例の発作回数についての解析から除外されている（「III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断、2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断」の項参照）。

因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は 92.1 % (139/151 例) で認められ、主な事象は鼻咽頭炎 84 例、頭痛 37 例、傾眠 34 例、下痢 29 例、浮動性めまい 27 例、 γ -GTP 増加及び上気道の炎症各 23 例、便秘 20 例、恶心 18 例、発熱及び挫傷各 17 例並びに嘔吐 16 例等であった。

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）²⁰⁾について、収縮期血圧低下 10 例、拡張期血圧低下 22 例、脈拍数減少 2 例及び脈拍数増加 2 例が認められた。

心電図²²⁾について、11 例（不完全右脚ブロック、洞性頻脈及び心室性期外収縮各 2 例、心電図 ST-T 部分異常、心電図 ST-T 部分上昇、第一度房室ブロック、洞性徐脈及び徐脈各 1 例）で異常所見が認められた。

以上より申請者は、本剤を他の抗てんかん薬と長期併用投与したときの有効性が示され、安全性についても大きな問題はないと考えることを説明した。

(5) 長期継続投与試験 (5.3.5.4.4: N01222 試験<20■年■月～継続中 (データカットオフ: 20■年■月■日) >)

第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.2: N01221 試験) の完了症例及び第Ⅱ/Ⅲ相試験の長期継続投与試験 (5.3.5.2.1: N01020 試験) に組み入れられた患者を対象に、本剤を他の抗てんかん薬と長期併用投与したときの有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、第 1 期は第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.2: N01221 試験) の完了症例が対象であり、本剤 1000 mg/日を開始用量とし²⁵⁾、原則 4 週間²⁶⁾ごとに、第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.2: N01221 試験) の観察期間の 4 週あたりの部分発作回数と比較して部分発作回数の減少率が 50 % 未満の場合には本剤を增量し、50 % 以上の場合には維持することとし、第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.2: N01221 試験) の評価期間の 4 週あたりの発作回数と比較して悪化が認められる場合には本剤の增量が可能と設定された。なお、忍容性に問題が認められた場合又は 3000 mg/日で効果が認められなかった場合は投与量を維持、減量又は中止することと設定された。用量は、500、1000、2000 又は 3000 mg/日のいずれかであり、投与期間は 16 週間と設定された。また、第 1 期完了症例又は長期継続投与試験 (5.3.5.2.1: N01020 試験) からの移行症例については、第 2 期として、第 1 期又は長期継続投与試験 (5.3.5.2.1: N01020 試験) における投与量を継続し、医師の判断で 500～3000 mg/日の範囲で適宜増減可能と設定された。第 1 期及び第 2 期ともに、增量幅は 500 又は 1000 mg/日で、1 日 2 回に分割して朝夕に経口投与すると設定された。

総投与症例 398 例（第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.2: N01221 試験) からの移行例 (A 群) 313 例、長期継続投与試験 (5.3.5.2.1: N01020 試験) からの移行例 (B 群) 85 例) 全例が FAS であり、安全性解析対象であった。なお、有効性は第 1 期のみで評価され、A 群 313 例が有効性解析対象であった。

第 1 期の FAS における最終評価時の投与量（平均値 ± 標準偏差）は、 2348.2 ± 786.6 mg/日であり、投与量分布は 500 mg/日 1.9 % (6/313 例)、1000 mg/日 15.7 % (49/313 例)、1500 mg/日 0.6 % (2/313 例)、2000 mg/日 28.1 % (88/313 例)、3000 mg/日 53.7 % (168/313 例) であった。また、第 2 期の FAS における投与日数の中央値（最小値、最大値）は、A 群 336.5 日（29 日、603 日）、B 群 588.5 日（78 日、770 日）であり、最終評価時の本剤の投与量（平均値 ± 標準偏差）は A 群 2316.4 ± 796.8 mg/日、B 群 2570.6 ± 699.3 mg/日であった。

有効性評価項目である第 1 期における週あたりの部分発作回数及び第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.2: N01221 試

²⁵⁾ 第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.2: N01221 試験) の評価期間終了後、移行期間として盲検下にて 2000 及び 3000 mg/日群では 4 週間かけて 1000 mg/日（前半 2 週間は 2000 mg/日、後半 2 週間は 1000 mg/日投与）まで減量し、プラセボ、500 及び 1000 mg/日群は同量を継続投与した。

²⁶⁾ 発作回数が増加又は忍容性に問題が認められた場合には、2 週間まで短縮することも可能と設定された。

験) の観察期間からの週あたりの部分発作回数と比較した減少率は下表のとおりであった。

表 第1期における週あたりの部分発作回数及び部分発作回数減少率の推移 (FAS)

評価期間		例数	部分発作回数	減少率 (%)
第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.2) の観察期間		313	2.83 (1.50, 6.08)	-
本試験 開始後	4 週時	311	2.25 (1.00, 4.75)	22.22 (-16.25, 53.19)
	8 週時	304	2.00 (1.00, 5.25)	19.21 (-14.29, 51.86)
	12 週時	296	2.07 (1.00, 5.29)	24.40 (-8.94, 52.99)
	16 週時	285	2.00 (0.80, 4.33)	33.33 (-9.09, 60.00)
最終評価時		313	2.00 (0.80, 5.00)	30.43 (-13.21, 60.00)

中央値 (第1四分位点、第3四分位点)

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、A群 (第1期及び第2期) 93.0% (291/313例)、B群 (第2期) 100% (85/85例) に認められたが、死亡例は認められなかった。その他の重篤な有害事象はA群 20例 (てんかん重積状態及びてんかん各2例、浮動性めまい、脳手術、動悸、自殺企図、うつ病、不機嫌、髄膜種、頭蓋骨骨折、硬膜下血腫、皮膚裂傷、大腸菌性胃腸炎、疼痛、膝蓋骨骨折・出血性関節症、肺炎・抗痙攣剤濃度増加、肋骨骨折・交通事故及び皮膚裂傷・抗痙攣剤濃度増加・心電図ST部分上昇各1例)、B群 11例 (抗痙攣剤毒性、肺炎、てんかん、第2度熱傷、眼瞼下垂、てんかん重積状態、過敏性腸症候群、脊柱管狭窄症、腎孟腎炎・尿道狭窄、イレウス・結腸ポリープ及び急性副鼻腔炎・肺炎・無気肺各1例) に認められ、A群のてんかん重積状態及び抗痙攣剤濃度増加 (各2例)、浮動性めまい、膝蓋骨骨折・出血性関節症、動悸、自殺企図、心電図ST部分上昇、硬膜下血腫及び交通事故、B群の抗痙攣剤毒性、イレウス・結腸ポリープ、過敏性腸症候群及び脊柱管狭窄症については、因果関係が否定されていない。

因果関係が否定されなかつた有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、A群 (第1期及び第2期) 87.9% (275/313例)、B群 (第2期) 81.2% (69/85例) に認められ、主な事象は鼻咽頭炎 (A群 159例、B群 47例)、傾眠 (A群 100例、B群 10例)、頭痛 (A群 50例、B群 13例)、浮動性めまい (A群 37例、B群 5例)、下痢 (A群 31例、B群 9例)、悪心 (A群 16例、B群 9例) 等であった。

バイタルサイン (血圧及び脈拍数)²⁰⁾ について、A群 (第1期及び第2期) で、収縮期血圧低下4例、拡張期血圧低下12例、脈拍数減少2例及び脈拍数増加2例、B群 (第2期) で、収縮期血圧低下4例、拡張期血圧低下5例及び脈拍数減少1例が認められた。

心電図²²⁾について、A群 (第1期及び第2期) で3例 (心電図ST部分上昇、心電図T波振幅増加及び不完全右脚ブロック・心電図ST部分上昇各1例)、B群 (第2期) で2例 (心室性期外収縮及び不完全右脚ブロック各1例) に異常所見が認められた。

以上より申請者は、本剤を他の抗てんかん薬と長期併用投与したときの安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

<審査の概略>

(1) 本剤のてんかん治療における臨床的位置付けについて

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

申請者は、海外では英国におけるガイドライン (National Institute for Clinical Excellence, *The Epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care*, Clinical Guideline 20, 2004)、米国神経学会及び米国てんかん学会におけるガイドライン (French JA et al, *Epilepsia*, 45: 410-423, 2004) 及びエキスペートコンセンサスガイドライン (Karceski S et al, *Epilepsy Behav*, 7: S1-S64, 2005) 等において、本剤は部分発作に対する併用療法に対して推奨されていること、部分発作に対する抗てんかん薬の使用方法については、本邦で承認されていない薬剤を別とすれば、

国内外で大きな差異は認められることから、本剤は部分発作に対する併用療法における第1選択薬になり得ると考えることを説明した。また申請者は、海外ガイドラインで成人てんかん患者の部分発作に対する併用療法の標準的な治療薬とされている薬剤のうち、本邦で承認されているのはガバペンチン、ラモトリギン及びトピラマートのみであり、新たな治療の選択肢が求められていること、本剤の作用機序は既承認の抗てんかん薬と異なること（「3. 非臨床に関する資料、(i) 薬理試験の概要」の項参照）、投与開始時から有効用量を投与できること、TDM の必要がないこと等から、本剤はてんかんの部分発作に対する治療において有用な選択肢となり得ると考えることを説明した。

機構は、以上について了承し、本剤は国内の既存治療で効果不十分な部分発作を有するてんかん患者に対して、新たな治療の選択肢を提供するものと考える。

(2) 本剤の有効性について

1) 第II/III相試験 (5.3.5.1.1: N165 試験) 及び第III相試験 (5.3.5.1.2: N01221 試験) における有効性の差異について

機構は、第II/III相試験 (5.3.5.1.1: N165 試験) では本剤 1000 mg/日の有効性が検証されているものの、第III相試験 (5.3.5.1.2: N01221 試験) では本剤の有効性が検証されなかった理由について申請者に説明を求めた。

申請者は、第III相試験 (5.3.5.1.2) においては、主解析を評価期間における観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率について、閉鎖検定手順に従い、プラセボ群と本剤 1000 mg/日群、3000 mg/日群の間に統計学的な有意差が認められた場合に、プラセボ群と 1000 mg/日群の対比較を実施し、その後、プラセボ群と 3000 mg/日群の対比較を行うことを計画していたが、プラセボ群と本剤 1000 mg/日群、3000 mg/日群の間に統計学的な有意差が認められなかったことから ($p = 0.067$ 、Kruskal-Wallis 検定)、本試験における有効性は検証されなかったことを説明した。その上で申請者は、探索的な目的で実施したプラセボ群と本剤群 1000 mg/日群又は 3000 mg/日群の比較において、プラセボ群と本剤 3000 mg/日群の部分発作回数減少率の中央値の差と 95 %信頼区間は、14.93 % [1.98, 27.64] であり、本剤 3000 mg/日群の有効性は示唆されたと考えることを説明した。また申請者は、第II/III相試験 (5.3.5.1.1) 及び第III相試験 (5.3.5.1.2) における部分発作回数減少率は下表のとおりであり、第III相試験 (5.3.5.1.2) ではプラセボ群での部分発作回数減少率が第II/III相試験 (5.3.5.1.1) よりも高かったために本剤の有効性が検証されなかったと考えることを説明した。

表 国内臨床試験における観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率

	プラセボ群	500 mg/日群	1000 mg/日群	2000 mg/日群	3000 mg/日群
第II/III相試験 (5.3.5.1.1)					
評価例数	65	-	64	-	63
中央値 ^{a)}	6.11 (-22.53, 34.61)	-	19.61 (2.74, 60.14)	-	27.72 (-6.30, 55.29)
中央値の差 [95 %信頼区間] ^{b)}		-	21.4 [7.0, 36.6]	-	21.6 [6.2, 37.5]
第III相試験 (5.3.5.1.2)					
評価例数	69	68	68	68	66
中央値 ^{a)}	12.50 (-5.81, 31.25)	12.92 (-13.56, 41.89)	18.00 (-12.25, 39.91)	11.11 (-19.64, 39.09)	31.67 (0.00, 52.07)
中央値の差 [95 %信頼区間] ^{b)}		0.43 [-12.35, 13.21]	2.27 [-9.23, 14.44]	-2.12 [-15.30, 10.33]	14.93 [1.98, 27.64]

a) 中央値 (第1四分位点、第3四分位点)

b) Hodges-Lehmann 推定

次に申請者は、第III相試験 (5.3.5.1.2) においてプラセボ効果が高かった要因及び本剤 2000 mg/日群でプラセボ群よりも部分発作回数減少率が小さかった要因について検討するため、第II/III相試験 (5.3.5.1.1) と第III相試験 (5.3.5.1.2) の患者背景及び観察期間における部分発作回数を比較したこと、

その結果は下表のとおりであり、罹病期間、発症年齢、併用制限薬²⁷⁾の使用の有無、てんかん治療のための脳手術の既往の有無、精神発達遅滞の有無及び単純部分発作回数について、両試験間で差異が認められたことを説明した。

表 国内臨床試験における患者背景

		第II/III相試験			第III相試験			
		プラセボ群	1000 mg/日群	3000 mg/日群	プラセボ群	500 mg/日群	1000 mg/日群	2000 mg/日群
例数		70	72	71	70	71	70	70
年齢 ^{a)}		34.0 ± 10.3	33.9 ± 10.7	31.9 ± 10.3	34.9 ± 12.6	33.2 ± 10.6	32.8 ± 10.9	30.4 ± 10.1
性別 ^{b)}	男性	48.6 (34)	54.2 (39)	50.7 (36)	50.0 (35)	49.3 (35)	41.4 (29)	50.0 (35)
	女性	51.4 (36)	45.8 (33)	49.3 (35)	50.0 (35)	50.7 (36)	58.6 (41)	50.0 (35)
体重 ^{a)}		58.4 ± 10.8	59.9 ± 12.3	59.2 ± 13.0	60.2 ± 12.5	61.3 ± 12.8	61.8 ± 12.3	62.8 ± 16.5
罹病期間 ^{a)}		22.5 ± 11.6	23.1 ± 10.8	20.8 ± 10.8	16.3 ± 11.9	16.4 ± 10.9	14.5 ± 8.9	13.8 ± 9.6
発症年齢 ^{a)}		11.3 ± 7.6	11.0 ± 7.8	11.2 ± 8.2	18.6 ± 12.1	16.8 ± 11.7	18.3 ± 11.9	16.6 ± 9.9
併用抗てんかん薬 ^{b)}	1剤	10.0 (7)	9.7 (7)	5.6 (4)	8.6 (6)	7.0 (5)	7.1 (5)	14.3 (10)
	2剤	21.4 (15)	40.3 (29)	33.8 (24)	40.0 (28)	35.2 (25)	44.3 (31)	35.7 (25)
	3剤	67.1 (47)	48.6 (35)	59.2 (42)	51.4 (36)	57.7 (41)	48.6 (34)	50.0 (35)
	その他	1.4 (1)	1.4 (1)	1.4 (1)	0	0	0	0
てんかん発作型 ^{b)}	SPS	44.3 (31)	54.2 (39)	46.5 (33)	51.4 (36)	50.7 (36)	54.3 (38)	58.6 (41)
	CPS	87.1 (61)	83.3 (60)	85.9 (61)	91.4 (64)	91.5 (65)	88.6 (62)	92.9 (65)
	SGTC	27.1 (19)	25.0 (18)	21.1 (15)	25.7 (18)	31.0 (22)	30.0 (21)	20.0 (14)
てんかん類型 ^{b)} (推定起始部位)	前頭葉	25.7 (18)	44.4 (32)	36.6 (26)	24.3 (17)	40.8 (29)	31.4 (22)	34.3 (24)
	側頭葉	62.9 (44)	55.6 (40)	45.1 (32)	54.3 (38)	50.7 (36)	50.0 (35)	51.4 (36)
	前/側頭葉	80.0 (56)	80.6 (58)	69.0 (49)	74.3 (52)	84.5 (60)	78.6 (55)	82.9 (58)
	頭頂葉	8.6 (6)	18.1 (13)	9.9 (7)	7.1 (5)	7.0 (5)	1.4 (1)	4.3 (3)
	後頭葉	11.4 (8)	8.3 (6)	18.3 (13)	2.9 (2)	9.9 (7)	8.6 (6)	8.6 (6)
	多様性	0	0	0	10.0 (7)	0	4.3 (3)	4.3 (3)
	不明	7.1 (5)	5.6 (4)	8.5 (6)	8.6 (6)	4.2 (3)	8.6 (6)	4.3 (3)
てんかん治療のための脳手術 ^{b)}	あり	2.9 (2)	5.6 (4)	11.3 (8)	14.3 (10)	11.3 (8)	5.7 (4)	10.0 (7)
	なし	97.1 (68)	94.4 (68)	88.7 (63)	85.7 (60)	88.7 (63)	94.3 (66)	90.0 (63)
精神発達遅滞 ^{b)}	あり	7.1 (5)	11.1 (8)	5.6 (4)	28.6 (20)	33.8 (24)	34.3 (24)	34.3 (24)
	なし	92.9 (65)	88.9 (64)	94.4 (67)	71.4 (50)	66.2 (47)	65.7 (46)	65.7 (46)
併用制限薬の使用 ^{b)}	あり	10.0 (7)	5.6 (4)	9.9 (7)	41.4 (29)	36.6 (26)	41.4 (29)	38.6 (27)
	なし	90.0 (63)	94.4 (68)	90.1 (64)	58.6 (41)	63.4 (45)	58.6 (41)	61.4 (43)
BZD系薬剤の頓用使用	あり	21.4 (15)	25.0 (18)	26.8 (19)	28.6 (20)	26.8 (19)	17.1 (12)	24.3 (17)
	なし	78.6 (55)	75.0 (54)	73.2 (52)	71.4 (50)	73.2 (52)	82.9 (58)	75.7 (53)
								78.6 (55)

てんかん発作型については以下のとおり

SPS: 単純部分発作、CPS: 複雑部分発作、SGTC: 二次性全般化発作

a) 平均値 ± 標準偏差

b) % (例数)

表 国内臨床試験における観察期間の発作回数

	第II/III相試験 (5.3.5.1.1)			第III相試験 (5.3.5.1.2)				
	プラセボ	1000 mg/日	3000 mg/日	プラセボ	500 mg/日	1000 mg/日	2000 mg/日	3000 mg/日
例数	70	72	71	70	71	70	70	70
部分発作全体	2.61 (1.93, 5.38)	3.66 (1.75, 6.71)	3.21 (1.93, 6.54)	3.00 (1.42, 6.50)	2.67 (1.50, 6.08)	2.75 (1.83, 5.08)	3.21 (1.58, 6.83)	2.65 (1.33, 5.75)
単純部分発作	1.49 (0.58, 3.31)	3.73 (0.91, 5.72)	2.17 (0.83, 5.47)	1.00 (0.50, 2.95)	0.79 (0.33, 2.04)	1.04 (0.33, 2.50)	1.67 (0.50, 3.33)	0.75 (0.26, 2.46)
複雑部分発作	2.07 (1.16, 3.98)	2.07 (1.04, 3.68)	2.07 (1.16, 4.97)	1.87 (1.00, 4.69)	2.00 (1.08, 4.08)	2.13 (1.17, 3.58)	1.92 (1.00, 3.42)	1.36 (0.83, 2.67)
二次性全般化発作	0.33 (0.08, 0.52)	0.75 (0.08, 4.97)	0.50 (0.08, 1.33)	0.42 (0.08, 1.25)	1.00 (0.42, 2.25)	0.17 (0.08, 1.17)	0.91 (0.08, 1.58)	0.75 (0.17, 3.17)

中央値 (第1四分位点、第3四分位点)

その上で申請者は、第II/III相試験 (5.3.5.1.1) と第III相試験 (5.3.5.1.2) で差異が認められた患者背景について、部分発作回数及びその減少率に関するサブグループ解析を行ったが、いずれの因子においても一貫した傾向は認められず、評価期間の対数変換した週あたりの部分発作回数について共分散

²⁷⁾ 第III相試験 (5.3.5.1.2) においては、催眠鎮静剤、抗不安剤及び精神神経用剤について、種類及び用量の変更を行わない場合に使用可能であったが、第II/III相試験 (5.3.5.1.1) においてはこれらの薬剤は併用禁止であった。

分析モデルを用いて評価した結果、いずれの因子についても治療効果との間に統計学的に有意な交互作用は認められなかったことを説明した。

また申請者は、第Ⅱ/Ⅲ試験（5.3.5.1.1）では、てんかんの効能・効果を有していないベンゾジアゼピン（BZD）系薬剤をてんかんの治療のために継続して投与されている場合には抗てんかん薬として集計し、合計で3剤以内を併用可能としていたが、第Ⅲ相試験（5.3.5.1.2）では、てんかんの効能・効果を有している薬剤のみを抗てんかん薬として取り扱い、3剤までを併用可能と設定していたこと、他のBZD系薬剤については併用制限薬として、用法・用量を変更せず併用可能と設定していたことから、てんかんの治療目的で使用された薬剤数は、実質的に第Ⅲ相試験（5.3.5.1.2）の方が多かったことを説明した。そして申請者は、この規定の差異が有効性評価に及ぼした影響を検討するために、第Ⅲ相試験（5.3.5.1.2）において、てんかんの治療に用いられた薬剤を第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1.1）と同じ基準で併用抗てんかん薬数別の部分発作回数減少率を集計したこと、しかしながら、その結果は下表のとおりであり、第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1.1）と同じ集団（併用抗てんかん薬数が3剤以下）においても本剤の有効性は示唆されなかったことを説明した。

表 第Ⅲ相試験における観察期間の併用抗てんかん薬数別の部分発作回数減少率

	プラセボ群	500 mg/日群	1000 mg/日群	2000 mg/日群	3000 mg/日群
3剤以下	53 13.89 (-1.82, 33.25)	54 13.81 (-13.55, 42.11)	58 13.80 (-13.92, 31.25)	57 8.33 (-17.48, 40.38)	55 28.75 (-2.41, 50.61)
4剤以上	16 5.25 (-10.22, 26.24)	14 3.81 (-13.58, 34.38)	10 37.40 (23.08, 54.10)	11 19.23 (-63.16, 37.80)	11 50.00 (13.45, 75.00)

上段: 例数

下段: 中央値（第1四分位点、第3四分位点）

さらに申請者は、第Ⅲ相試験（5.3.5.1.2）の各用量群での観察期間における週あたりの部分発作回数について、20回以上であった症例は、プラセボ群6例、500mg/日群0例、1000mg/日群1例、2000mg/日群5例及び3000mg/日群2例であり、プラセボ群と2000mg/日群に多く認められたが、これらの患者を除外した結果は下表のとおりであり、除外した集団においても本剤の有効性は示唆されなかったことを説明した。

表 第Ⅲ相試験における観察期間の週あたりの部分発作回数別の部分発作回数減少率

	プラセボ群	500 mg/日群	1000 mg/日群	2000 mg/日群	3000 mg/日群
20回未満	63 13.89 (-4.92, 32.14)	68 12.92 (-13.56, 41.89)	67 18.18 (-12.00, 40.54)	63 10.47 (-26.42, 40.38)	64 31.67 (-0.97, 53.12)
20回以上	6 -0.63 (-6.26, 5.97)	0 -	1 -36.15	5 17.90 (-0.04, 21.02)	2 26.64 (3.45, 49.83)

上段: 例数

下段: 中央値（第1四分位点、第3四分位点）

以上を踏まえ申請者は、第Ⅲ相試験（5.3.5.1.2）において、プラセボ群の部分発作回数減少率が高値を示した要因及び2000mg/日群での治療効果が低値を示した要因を特定することは出来なかったが、国内外プラセボ対照比較試験（国内：第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1.1）及び第Ⅲ相試験（5.3.5.1.2）、海外：N051試験（参考5.3.5.1.3）、N132試験（参考5.3.5.1.4）、N138試験（参考5.3.5.1.5）及びN01005試験（参考5.3.5.1.7））における週あたりの部分発作回数、観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率、レスポンダーレート（50%、75%）及び発作消失割合は下表のとおりであり、第Ⅲ相試験（5.3.5.1.2）を除きいずれもプラセボに対する本剤1000～3000mg/日の有効性が示されていることを踏まえると、本剤の日本人患者における有効性についても示されていると考えることを説明した。

表 国内外プラセボ対照比較試験における各有効性評価項目の成績

試験名	投与群 (評価例数)	週あたりの 部分発作回数 ^{a)}		観察期間からの週あたりの 部分発作回数減少率 (%)			対数化調整済平均値 (LSM) ^{d)}		レスポンダーレート ^{f)}		発作 消失 割合 ^{g)}	
		観察期間	評価期間	中央値 ⁱ⁾	中央値の差 ^{b)}	p 値 ^{c)}	LSM	減少率 ^{b)}	p 値 ^{c)}	50 %	75 %	
第II/III 相試験 (国内)	プラセボ (70)	2.73 (1.99, 5.38)	2.67 (1.50, 5.39)	6.11 (-22.53, 34.61)	-	-	1.563	-	-	13.8 (9/65)	1.5 (1/65)	0 (0/70)
	1000 mg/日 (72)	3.58 (1.75, 5.76)	2.25 (1.04, 5.38)	19.61 (2.74, 60.14)	21.4 [7.0, 36.6]	0.005	1.354	18.8 [6.0, 29.9]	0.006	31.3 (20/64)	14.1 (9/64)	2.8 (2/72)
	3000 mg/日 (71)	3.44 (1.93, 6.63)	2.08 (1.21, 6.57)	27.72 (-6.30, 55.29)	21.6 [6.2, 37.5]	0.007	1.302	23.0 [10.7, 33.6]	< 0.001	28.6 (18/63)	12.7 (8/63)	4.2 (3/71)
第III相 試験 (国内)	プラセボ (70)	3.00 (1.42, 6.50)	2.45 (1.17, 5.25)	12.50 (-5.81, 31.25)	-	-	1.384	-	-	11.6 (8/69)	4.3 (3/69)	0.0 (0/69)
	500 mg/日 (71)	2.58 (1.50, 6.13)	2.13 (1.13, 5.21)	12.92 (-13.56, 41.89)	0.43 [-12.35, 13.21]	0.918	1.363	2.1 [-11.6, 14.0]	0.754	19.1 (13/68)	5.9 (4/68)	0 (0/68)
	1000 mg/日 (70)	2.75 (1.71, 5.17)	2.33 (1.04, 4.04)	18.00 (-12.25, 39.91)	2.27 [-9.23, 14.44]	0.700	1.351	3.2 [-10.2, 15.0]	0.619	17.6 (12/68)	5.9 (4/68)	2.9 (2/68)
	2000 mg/日 (70)	3.25 (1.58, 7.00)	2.60 (1.13, 6.50)	11.11 (-19.64, 39.09)	-2.12 [-15.30, 10.33]	0.745	1.387	-0.3 [-14.3, 11.9]	0.958	16.2 (11/68)	7.4 (5/68)	2.9 (2/68)
	3000 mg/日 (70)	2.65 (1.33, 5.50)	2.00 (0.92, 4.67)	31.67 (0.00, 52.07)	14.93 [1.98, 27.64]	0.025	1.268	10.9 [-1.6, 21.8]	0.084	33.3 (22/66)	10.6 (7/66)	3.0 (2/66)
N051 (海外)	プラセボ (112)	2.50 (1.33, 4.62)	2.58 (1.25, 5.17)	6.08	-	-	1.453	-	-	10.4 (11/106)	2.8 (3/106)	0.9 (1/106)
	1000 mg/日 (106)	2.83 (1.75, 4.38)	2.00 (1.21, 4.08)	17.71	17.96 [3.13, 34.38]	0.004	1.274	16.4 [2.7, 28.1]	0.006	22.8 (23/101)	10.9 (11/101)	5.0 (5/101)
	2000 mg/日 (106)	2.59 (1.50, 6.25)	1.85 (0.86, 5.60)	26.53	25.92 [9.08, 41.90]	< 0.001	1.258	17.7 [4.1, 29.4]	0.003	31.6 (30/95)	16.8 (16/95)	2.1 (2/96)
N132 (海外)	プラセボ (95)	1.83 (1.40, 3.50)	1.73 (1.10, 3.40)	6.83 (-27.04, 29.79)	-	-	1.366	-	-	10.8 (10/93)	1.1 (1/93)	0 (0/93)
	1000 mg/日 (98)	2.50 (1.67, 7.23)	1.77 (1.00, 5.13)	32.45 (8.16, 59.22)	26.83 [12.18, 41.80]	< 0.001	1.131	20.9 [6.8, 32.9]	0.001	33.0 (31/94)	12.8 (12/94)	3.2 (3/94)
	3000 mg/日 (101)	2.08 (1.42, 4.47)	1.29 (0.69, 3.10)	37.08 (4.38, 69.94)	30.98 [15.57, 47.29]	< 0.001	1.041	27.7 [15.1, 38.5]	< 0.001	39.8 (39/98)	20.4 (20/98)	9.2 (9/98)
N138 (海外)	プラセボ (105)	1.72 (0.97, 3.25)	1.75 (0.86, 3.13)	7.16 (-15.23, 38.40)	-	-	1.150	-	-	16.7 (17/102)	5.9 (6/102)	1.0 (1/102)
	3000 mg/日 (181)	1.75 (0.93, 3.03)	1.06 (0.32, 2.52)	39.86 (-3.19, 74.29)	29.32 [17.77, 41.23]	< 0.001	0.899	22.2 [14.3, 29.4]	< 0.001	42.1 (72/171)	23.4 (40/171)	8.2 (14/171)
N01005 (海外)	プラセボ (47)	2.0 (1.1, 3.9)	1.5 (1.0, 3.5)	15.6 (-5.7, 41.4)	-	-	1.085	-	-	10.6 (5/47)	2.1 (1/47)	0 (0/47)
	2000 mg/日 (47)	1.6 (1.2, 2.5)	1.0 (0.6, 1.7)	45.4 (-13.1, 76.9)	28.3 [11.3, 42.8]	0.005	0.813	23.8 [12.7, 33.4]	< 0.001	43.5 (20/46)	28.3 (13/46)	8.5 (4/47)

a) 中央値 (第1四分位点、第3四分位点)

b) [] 内は信頼区間 (N165、N01221、N138 試験: 95 %、N051、N132 試験: 98 %、N01005 試験: 90 %)

c) Wilcoxon 検定

d) 評価期間における対数変換した週あたりの部分発作回数に対する共分散分析モデルに基づく最小二乗平均値

e) 投与群を因子、観察期間における対数変換した週あたりの部分発作回数を共変量とする共分散分析

f) 評価期間の週あたりの部分発作回数が観察期間と比較して 50 又は 75 %以上改善した患者の割合 (%)

g) 評価期間において発作が消失した患者の割合 (%)

機構は、第III相試験 (5.3.5.1.2) において、本剤 1000 及び 3000 mg/日群の有効性が検証されず、その要因については種々の検討を行ったものの明確になっていないが、レスポンダーレートではプラセボに対して本剤が上回る傾向が認められること、第II/III相試験 (5.3.5.1.1) では 1000 mg/日群の有効性が検証され、本剤 3000 mg/日群での有効性についても示唆されていること、海外プラセボ対照比較試験 (参考 5.3.5.1.3: N051 試験、参考 5.3.5.1.4: N132 試験、参考 5.3.5.1.5: N138 試験及び参考 5.3.5.1.7: N01005 試験) では本剤 1000~3000 mg/日の有効性は示されており、海外ガイドラインにおいても本剤は部分発作に対する併用療法として標準的な位置付けとなっていることを踏まえると、既存治療で効果不十分な部分発作を有するてんかん患者に対する本剤の有効性は示されたと考えることは可能と判断する。

2) 併用抗てんかん薬及び発作型が本剤の有効性に及ぼす影響について

機構は、併用抗てんかん薬別の有効性について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、第II/III相試験 (5.3.5.1.1) における部分発作回数及び評価期間における観察期間からの部分発作回数減少率について、併用抗てんかん薬別に検討した結果は下表のとおりであり、併用薬に

より有効性に大きな差異は認められないと考えることを説明した。

表 第II/III相試験（5.3.5.1.1）の評価期間における観察期間からの週あたりの部分発作回数の減少率（FAS）

		例数 ^{a)}	週あたりの部分発作回数 ^{b)}		観察期間からの減少率（%） ^{b)}	中央値の差 [95%信頼区間] ^{c)}
			観察期間	評価期間		
カルバ マゼピン	プラセボ群	42	2.88 (2.07, 5.38)	2.71 (1.33, 5.39)	12.14 (-14.05, 35.73)	
	1000 mg/日群	44	3.15 (1.74, 6.17)	2.25 (1.15, 5.67)	18.76 (3.08, 44.11)	10.6 [-6.2, 25.5]
	3000 mg/日群	37	2.43 (1.91, 5.63)	1.75 (0.83, 3.42)	28.15 (-6.30, 50.69)	15.0 [-4.4, 33.7]
フェニトイン	プラセボ群	34	2.38 (1.41, 3.56)	2.48 (0.92, 4.53)	0.01 (-31.55, 42.45)	
	1000 mg/日群	36	3.89 (2.44, 8.73)	4.21 (1.56, 6.92)	19.20 (1.77, 57.46)	17.5 [-3.3, 40.6]
	3000 mg/日群	36	3.33 (1.92, 8.28)	2.33 (0.96, 7.54)	23.14 (-9.87, 45.06)	18.7 [-8.5, 42.8]
バルプロ酸 ナトリウム	プラセボ群	22	3.52 (2.08, 9.42)	4.21 (1.75, 10.42)	-10.43 (-37.56, 37.46)	
	1000 mg/日群	20	3.99 (2.44, 7.79)	2.50 (1.42, 6.54)	17.38 (0.65, 57.46)	23.8 [-4.8, 54.8]
	3000 mg/日群	28	4.60 (2.06, 10.02)	2.38 (1.20, 7.78)	22.99 (-1.25, 52.09)	27.1 [-1.0, 54.1]
クロバザム	プラセボ群	22	2.88 (2.07, 5.55)	2.41 (1.50, 4.90)	19.83 (-14.43, 36.84)	
	1000 mg/日群	9	2.75 (2.37, 10.02)	1.92 (1.18, 9.83)	30.34 (8.96, 65.52)	24.2 [-10.9, 54.2]
	3000 mg/日群	19	3.81 (2.24, 12.89)	2.08 (1.32, 15.75)	25.15 (-25.39, 50.69)	5.7 [-24.5, 37.3]
ゾニサミド	プラセボ群	17	2.15 (1.41, 6.21)	2.47 (1.18, 9.84)	-6.51 (-27.70, 20.96)	
	1000 mg/日群	14	1.92 (1.08, 4.06)	1.37 (0.45, 2.80)	10.92 (-0.60, 61.31)	30.2 [-6.7, 75.4]
	3000 mg/日群	12	3.60 (2.14, 5.72)	2.28 (1.35, 6.62)	22.58 (-15.14, 44.16)	26.5 [-7.4, 65.4]

a) 観察期間に部分発作があり、評価期間のデータがある症例数

b) 中央値（第1四分位点、第3四分位点）

c) Hodges-Lehmann 推定

また申請者は、併用抗てんかん薬の数によるサブグループ解析の結果は下表のとおりであり、併用抗てんかん薬の数により各用量群間で一定した傾向は認められず、評価期間の対数変換した週あたりの部分発作回数について共分散分析を行った結果、投与群と併用抗てんかん薬数の交互作用は認められなかった（p = 0.2127）ことから、併用抗てんかん薬の数は有効性に影響を及ぼさないと考えることを説明した。

表 第II/III試験（5.3.5.1.1）の評価期間における観察期間からの週あたりの部分発作回数の減少率（FAS）

		例数 ^{a)}	週あたりの部分発作回数 ^{b)}		観察期間からの減少率（%） ^{b)}	中央値の差 [95%信頼区間] ^{c)}
			観察期間	評価期間		
全体	プラセボ群	65	2.73 (1.99, 5.38)	2.67 (1.50, 5.39)	6.11 (-22.53, 34.61)	
	1000 mg/日群	64	3.58 (1.75, 5.76)	2.25 (1.04, 5.38)	19.61 (2.74, 60.14)	21.4 [7.0, 36.6]
	3000 mg/日群	63	3.44 (1.93, 6.63)	2.08 (1.21, 6.57)	27.72 (-6.30, 55.29)	21.6 [6.2, 37.5]
併用なし ^{d)}	プラセボ群	1	3.48	4.25	-22.15	
	1000 mg/日群	1	34.32	11.83	65.52	-
	3000 mg/日群	0	-	-	-	-
1剤	プラセボ群	6	2.32 (1.99, 2.97)	2.54 (2.00, 3.40)	-3.55 (-57.86, 6.11)	
	1000 mg/日群	8	1.91 (1.08, 2.26)	0.65 (0.28, 1.17)	58.70 (48.00, 80.19)	76.8 [46.4, 142.4]
	3000 mg/日群	5	3.52 (2.24, 5.22)	2.77 (1.42, 4.08)	28.64 (15.69, 36.66)	39.6 [8.3, 120.2]
2剤	プラセボ群	18	4.22 (2.49, 10.02)	3.63 (2.67, 7.00)	13.25 (-12.38, 33.54)	
	1000 mg/日群	28	3.70 (1.66, 5.43)	2.21 (1.04, 5.92)	19.20 (2.43, 60.38)	12.3 [-13.5, 34.7]
	3000 mg/日群	25	3.40 (1.54, 6.30)	2.07 (1.18, 3.58)	31.61 (16.20, 55.29)	21.7 [0.7, 44.9]
3剤	プラセボ群	40	2.25 (1.53, 3.99)	2.39 (1.13, 4.67)	4.20 (-29.62, 39.65)	
	1000 mg/日群	27	3.64 (2.40, 8.76)	3.34 (1.92, 7.58)	12.92 (-0.60, 36.92)	10.9 [-10.8, 33.4]
	3000 mg/日群	33	3.81 (2.24, 7.80)	2.08 (1.21, 6.73)	20.82 (-12.33, 50.69)	14.5 [-9.2, 37.7]

a) 観察期間に部分発作があり、評価期間のデータがある症例数

b) 中央値（第1四分位点、第3四分位点）

c) Hodges-Lehmann 推定

d) 治験開始時に抗てんかん薬を服用していたが、併用開始日が不明であったため、「併用なし」として集計された。

機構は、第II/III相試験（5.3.5.1.1）において、てんかん発作型により本剤の有効性に差異がないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、第II/III相試験（5.3.5.1.1）におけるてんかん発作型別の部分発作回数減少率は下表のとおりであり、各発作型ごとの症例数が少なく、厳密な比較は困難であるが、複雑部分発作、単純 + 複雑部分発作の本剤群及び二次性全般化発作の3000 mg/日群においては、プラセボ群との間に統計学的な有意差が認められており、単純部分発作の本剤群及び二次性全般化発作の1000 mg/日群においては

プラセボ群と統計学的な有意差は認められていないものの、中央値の差はプラセボ群と比較して大きかったことから、本剤はいずれの発作型に対しても有効性が示唆されたと考えることを説明した。

表 第II/III相試験での評価期間における観察期間からの週あたりの部分発作回数の減少率 (FAS)

		例数 ^{a)}	週あたりの部分発作回数 ^{b)}		観察期間からの 減少率 (%) ^{b)}	中央値の差 [95 %信頼区間] ^{c)}
			観察期間	評価期間		
単純部分 発作	プラセボ群	29	1.33 (0.58, 3.31)	0.80 (0.17, 2.50)	32.94 (-16.07, 50.12)	
	1000 mg/日群	35	2.82 (0.75, 5.38)	1.80 (0.18, 5.00)	26.90 (6.47, 89.81)	15.4 [-13.7, 47.9]
	3000 mg/日群	29	1.74 (0.45, 5.47)	0.99 (0.08, 3.79)	31.24 (-5.13, 63.85)	3.6 [-24.8, 34.3]
複雑部分 発作	プラセボ群	57	2.07 (1.16, 3.98)	2.08 (1.00, 4.17)	-0.60 (-35.58, 35.25)	
	1000 mg/日群	54	1.99 (0.99, 3.08)	1.35 (0.33, 3.34)	21.62 (-0.60, 59.76)	22.0 [1.9, 43.0]
	3000 mg/日群	55	2.07 (1.16, 5.22)	1.50 (0.58, 4.40)	25.15 (-12.33, 55.99)	21.8 [1.4, 42.3]
単純 + 複雑 部分発作	プラセボ群	64	2.63 (1.87, 5.47)	2.56 (1.38, 5.15)	3.99 (-27.69, 35.54)	
	1000 mg/日群	63	3.48 (1.68, 5.55)	2.17 (0.93, 5.17)	19.70 (3.57, 59.76)	22.0 [7.1, 37.3]
	3000 mg/日群	62	3.42 (1.91, 6.54)	2.21 (1.08, 6.50)	26.52 (-6.30, 50.85)	21.0 [4.9, 37.4]
二次性 全般化 発作	プラセボ群	18	0.21 (0.08, 0.50)	0.21 (0.08, 0.58)	4.28 (-17.36, 56.10)	
	1000 mg/日群	15	0.21 (0.08, 4.32)	0.17 (0.00, 2.00)	25.88 (-34.13, 100.00)	16.8 [-30.2, 81.3]
	3000 mg/日群	14	0.46 (0.08, 1.06)	0.17 (0.00, 0.46)	80.75 (30.84, 100.00)	51.4 [0.0, 99.0]

a) 観察期間に部分発作があり、評価期間のデータがある症例数

b) 中央値（第1四分位点、第3四分位点）

c) Hodges-Lehmann 推定

機構は、併用抗てんかん薬の種類及びその薬剤数並びに部分発作の各部分発作型別の本剤の有効性については、少数例の部分集団における検討ではあるものの、大きな差異は認められていないことから、現時点で特に大きな問題はないと考える。なお機構は、併用抗てんかん薬別及びそれらの薬剤数並びに発作型別の有効性及び安全性について、製造販売後調査においても引き続き検討が必要と考える。

(3) 本剤の安全性について

1) 中枢神経系有害事象（傾眠、浮動性めまい等）について

機構は、本剤投与時の中枢神経系有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内プラセボ対照試験（第II/III相試験（5.3.5.1.1）及び第III相試験（5.3.5.1.2））及び国内長期継続投与試験（5.3.5.2.1: N01020 試験及び 5.3.5.4.4: N01222 試験）で認められた主な中枢神経系有害事象²⁸⁾は下表のとおりであり、認められた事象の多くは軽度又は中等度であり、投与中に回復又は軽快したこと、傾眠については 1000 mg/日以上で発現率が高い傾向にあったものの、用量依存性は認められず、その他の事象については発現率及び重症度に用量依存性は認められなかったことを説明した。

²⁸⁾ MedDRA SOC「神経系障害」、「全身障害および投与局所様態」、「耳および迷路障害」及び「眼障害」に分類される以下の PT。
健忘、平衡障害、灼熱感、小脳症候群、頸髄神経根痛、認知障害、協調運動異常、意識レベルの低下、注意力障害、浮動性めまい、体位性めまい、異常感觉、構語障害、不全失語症、脳症、本態性振戦、頭部不快感、頭痛、運動過多、過眠症、感覺鈍麻、運動低下、企図振戦、嗜眠、記憶障害、精神的機能障害、片頭痛、前兆を伴わない片頭痛、神経毒性、眼振、麻痺、不全麻痺、睡眠の質低下、鎮静、感覺障害、副鼻腔炎に伴う頭痛、傾眠、昏迷、失神、緊張性頭痛、振戦、上位運動ニューロンの病変、無力症、歩行困難、疲労、酩酊感、びくびく感、歩行障害、易刺激性、倦怠感、不活発、調節障害、複視、眼運動障害、耳鳴、回転性めまい、頭位性回転性めまい

表 国内臨床試験において認められた中枢神経系有害事象の発現率

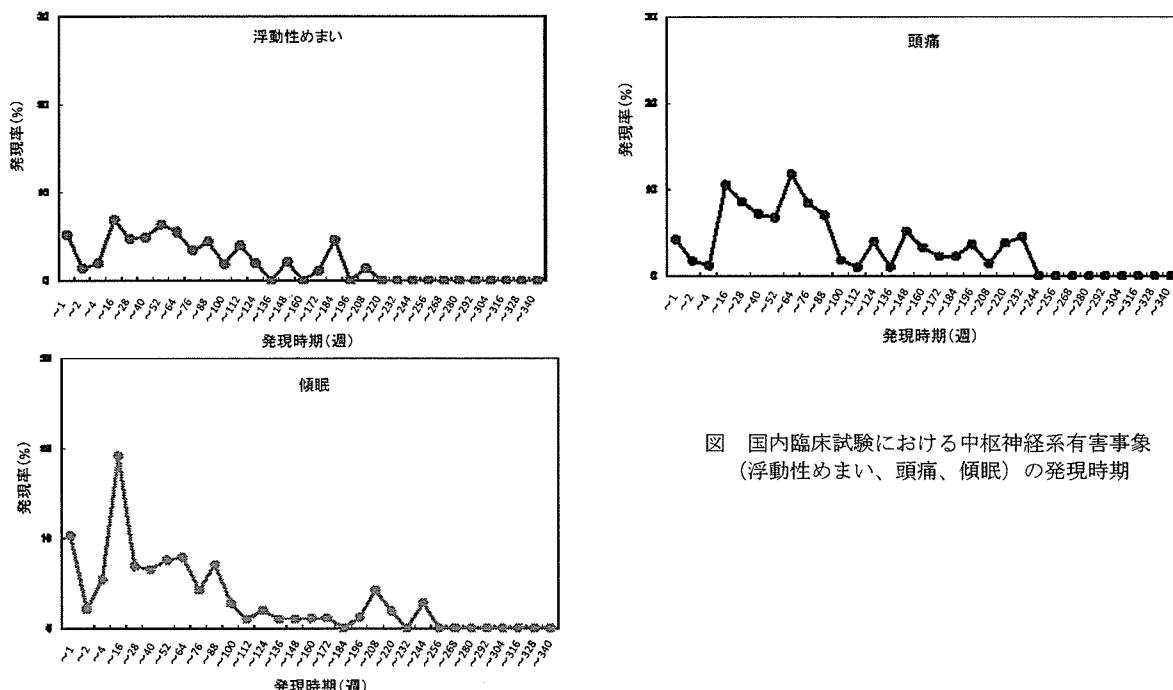
	プラセボ対照試験 ^{a)}					長期継続投与試験	
	プラセボ群	500 mg/日群	1000 mg/日群	2000 mg/日群	3000 mg/日群	N01020 (5.3.5.2.1)	N01222 ^{b)} (5.3.5.4.4)
評価例数	140	71	142	70	141	151	313
中枢系有害事象全体	22.1 (31)	21.1 (15)	27.5 (39)	24.3 (17)	27.7 (39)	57.6 (87)	52.7 (165)
傾眠	7.9 (11)	7.0 (5)	13.4 (19)	17.1 (12)	14.9 (21)	25.2 (38)	34.8 (109)
浮動性めまい	5.0 (7)	7.0 (5)	7.7 (11)	5.7 (4)	6.4 (9)	21.2 (32)	13.7 (43)
頭痛	10.7 (15)	5.6 (4)	4.9 (7)	4.3 (3)	2.8 (4)	29.1 (44)	16.6 (52)

発現率 (%) (例数)

a) 第II/III相試験 (5.3.5.1.1)、第III相試験 (5.3.5.1.2) 併合

b) 第III相試験 (5.3.5.1.2) からの移行例のみ

また申請者は、長期継続投与試験 (5.3.5.2.1: N01020 試験、5.3.5.4.4: N01222 試験) において中枢神経系有害事象の発現率が高値を示したことについて、国内臨床試験 (第II/III相試験 (5.3.5.1.1)、第III相試験 (5.3.5.1.2)、長期継続投与試験 (5.3.5.2.1: N01020 試験、5.3.5.4.4: N01222 試験)) における各事象の発現時期は下図のとおりであり、発現時期に一定の傾向は認められず、投与期間の延長により増加する傾向は認められなかったことから、観察期間が長期化することにより確認された有害事象が多くなったことによると考えることを説明した。

図 国内臨床試験における中枢神経系有害事象
(浮動性めまい、頭痛、傾眠) の発現時期

機構は、国内臨床試験で認められた挫傷及び事故による転倒と傾眠及び浮動性めまいとの関連について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験（プラセボ対照比較試験（第II/III相試験 (5.3.5.1.1) 及び第III相試験 (5.3.5.1.2)）、長期継続投与試験 (5.3.5.2.1: N01020 試験及び 5.3.5.4.4: N01222 試験 (第III相試験 (5.3.5.1.2) からの移行例のみ)) における傷害に関連する有害事象²⁹⁾ は下表のとおりであり、その多くがてんかん発作に伴うものであったこと、これらの症例のうち傾眠又は浮動性めまいを発現して

²⁹⁾ MedDRA SOC 「障害、中毒及び処置合併症」に分類される以下のPT。

足関節部骨折、背部損傷、脳挫傷、軟骨損傷、胸部損傷、鎖骨骨折、脳震盪、挫傷、擦過傷、硬膜外血腫、顔面損傷、顔面骨骨折、転倒、大腿骨頸部骨折、腓骨骨折、足骨折、骨折、仙骨骨折、歯肉損傷、手骨折、頭部損傷、損傷、額の骨折、関節脱臼、関節損傷、関節捻挫、裂傷、靭帯損傷、靭帶断裂、四肢圧挫損傷、四肢損傷、下肢骨折、口腔内損傷、多発性骨折、筋挫傷、爪裂離、溺水、頸部損傷、膝蓋骨骨折、眼窩周囲血腫、多発外傷、橈骨骨折、肋骨骨折、肩甲骨骨折、引っかき傷、皮膚損傷、皮膚裂傷、頭蓋骨骨折、脊椎圧迫骨折、皮下血腫、硬膜下血腫、腱損傷、熱傷、舌損傷、歯牙破折、歯牙損傷、外傷性血腫、外傷性出血、尺骨骨折、上肢骨折、椎骨損傷、むち打ち損傷、創傷、手首関節骨折

いた症例はプラセボ対照比較試験 2 例（プラセボ群及び 1000 mg/日群各 1 例）、長期継続投与試験 5 例であり、少數例であったことを説明した。

表 国内臨床試験において認められた傷害に関連する有害事象の発現率

	プラセボ対照比較試験 ^{a)}					長期継続投与試験	
	プラセボ 群	500 mg/日 群	1000 mg/日 群	2000 mg/日 群	3000 mg/日 群	N01020 (5.3.5.2.1)	N01222 ^{b)} (5.3.5.4.4)
評価例数	140	71	142	70	141	151	313
傷害関連有害事象	17.9 (25)	18.3 (13)	19.0 (27)	22.9 (16)	19.1 (27)	51.0 (77)	37.1 (116)
挫傷	4.3 (6)	4.2 (3)	7.7 (11)	10.0 (7)	8.5 (12)	30.5 (46)	17.6 (55)
擦過傷	2.1 (3)	4.2 (3)	2.8 (4)	0	2.8 (4)	17.9 (27)	7.3 (23)
損傷	0.7 (1)	2.8 (2)	1.4 (2)	4.3 (3)	0.7 (1)	1.3 (2)	5.8 (18)
皮膚裂傷	2.1 (3)	1.4 (1)	1.4 (2)	1.4 (1)	0.7 (1)	12.6 (19)	5.8 (18)
熱傷	2.9 (4)	2.8 (2)	1.4 (2)	2.9 (2)	2.1 (3)	7.9 (12)	4.8 (15)
関節捻挫	2.1 (3)	0	0.7 (1)	0	0.7 (1)	8.6 (13)	4.8 (15)

発現率 (%) (例数)

a) 第II/III相試験 (5.3.5.1.1)、第III相試験 (5.3.5.1.2) 併合

b) 第III相試験 (5.3.5.1.2) からの移行例のみ

機構は、本剤投与時に発現した傾眠、浮動性めまい及び頭痛等の中枢神経系有害事象について、その多くが軽度又は中等度であり、投与中に回復又は軽快していることから、臨床上大きな問題となる可能性は低いと考えるが、これらの事象の発現時期に一定の傾向は認められないことから、本剤投与中はこれらの事象の発現に注意する必要があると考える。また機構は、認められた転倒に関連する有害事象は、その多くがてんかん発作に伴う事象であり、傾眠及び浮動性めまいに伴う事象は少數例であったが、重大な事故につながる可能性は否定できないことから、添付文書上において注意喚起を行う必要があると考える。なお、中枢神経系有害事象の発現状況及び転倒等の有害事象との関連については、製造販売後調査においても検討が必要と考える。

2) 本剤による好中球数及び白血球数減少について

機構は、本剤投与時の好中球数及び白血球数の減少について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外臨床試験（国内：プラセボ対照比較試験（第II/III相試験 (5.3.5.1.1) 及び第III相試験 (5.3.5.1.2)）、長期継続投与試験 (5.3.5.2.1: N01020 試験及び 5.3.5.4.4: N01222 試験（第III相試験 (5.3.5.1.2) からの移行例のみ））、海外プラセボ対照比較試験（参考 5.3.5.1.3: N051 試験、参考 5.3.5.1.4: N132 試験、参考 5.3.5.1.5: N138 試験及び参考 5.3.5.1.7: N01005 試験））において認められた有害事象又は臨床検査値異常変動³⁰⁾として認められた好中球数及び白血球数の減少は下表のとおりであり、国内臨床試験では、有害事象としては 3000 mg/日群で好中球数減少の発現頻度が高かったが、臨床検査値異常変動としては重症度、発現頻度ともに用量依存性が認められなかつたこと、海外プラセボ対照比較試験では 3000 mg/日群のみで好中球数減少が認められ、臨床検査値異常変動では 1000 mg/日群で好中球数減少の発現率が高かつたが、用量との関係は明確になつてないことを説明し、国内外の臨床試験で認められた有害事象のほとんどが軽度又は中等度であったことを説明した。また申請者は、海外臨床試験と比較して、国内臨床試験においてこれらの有害事象の発現率が高い傾向にあったが、その要因として、国内臨床試験での白血球数、好中球数のベースラインが低いこと（白血球数：国内 4915～5386/mm³、海外 5570～5970/mm³、好中球数：国内 2763～3044/mm³、海外 2970～3520/mm³）、併用抗てんかん薬数が海外臨床試験よりも国内臨床試験で多かつたことが影響した可能性が考えられることを説明した。

³⁰⁾ 好中球数減少: 1000 /mm³ 以下、白血球数減少: 2800 /mm³ 以下。

表 国内臨床試験において認められた好中球数及び白血球数減少の発現率

	プラセボ対照比較試験 ^{a)}					長期継続投与試験	
	プラセボ群	500 mg/日群	1000 mg/日群	2000 mg/日群	3000 mg/日群	N01020 (5.3.5.2.1)	N01222 ^{b)} (5.3.5.4.4)
有害事象							
評価例数	140	71	142	70	141	151	313
白血球数減少	1.4 (2)	0	2.1 (3)	2.9 (2)	2.1 (3)	3.3 (5)	2.6 (8)
好中球数減少	2.1 (3)	4.2 (3)	3.5 (5)	1.4 (1)	7.1 (10)	4.0 (6)	2.6 (8)
好中球減少症	1.4 (2)	0	0	0	0	0	1.0 (3)
臨床検査値異常変動							
評価例数	138	71	141	70	141	144	313
白血球数減少	4.3 (6)	5.6 (4)	7.8 (11)	7.1 (5)	7.1 (10)	11.1 (16)	7.7 (24)
好中球数減少	2.2 (3)	1.4 (1)	5.0 (7)	1.4 (1)	2.1 (3)	4.2 (6)	1.9 (6)

発現率 (%) (例数)

a) 第II/III相試験 (5.3.5.1.1)、第III相試験 (5.3.5.1.2) 併合

b) 第III相試験 (5.3.5.1.2) からの移行例のみ

表 海外プラセボ対照比較試験において認められた好中球数及び白血球数減少の発現率

	N051、N132、N138 試験併合				N01005 試験	
	プラセボ群	1000 mg/日群	2000 mg/日群	3000 mg/日群	プラセボ群	2000 mg/日群
有害事象						
白血球数減少	0	0	0	1.1 (3)	0	0
好中球数減少	0	0	0	0.7 (2)	0	0
臨床検査値異常変動						
白血球数減少	2.2 (7)	3.9 (8)	0	3.2 (9)	0	0
好中球数減少	2.2 (7)	5.9 (12)	1.9 (2)	1.8 (5)	0	0

発現率 (%) (例数)

さらに申請者は、海外市販後データ（1999年11月30日（国際誕生日）～2009年11月30日）における好中球数及び白血球数減少の発現頻度（10万人・年）は、下表のとおりであり、認められた事象の多くが重篤例であったが、これらの事象は自覚症状に乏しく重篤化しないと発見されにくいことが要因と考えられることを説明した。

表 海外市販後データにおける白血球減少及び好中球減少に関連する有害事象の報告頻度

有害事象	報告頻度 (件/10万人・年)
白血球減少及び好中球減少に関連する有害事象	5.50
無顆粒球症	0.40
発熱性好中球減少症	0.03
顆粒球減少症	0.11
白血球減少症	2.23
好中球減少症	1.46
リンパ球減少症	0.11
新生児好中球減少症	0.03
白血球障害	0.03
白血球数減少	0.90
好中球数減少	0.21

機構は、本剤投与時の好中球数及び白血球数減少の発現頻度について、他の抗てんかん薬における発現状況と比較して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外の臨床試験では、他の抗てんかん薬との比較を行っていないことから、公表文献 (Duggal HS et al, *Drugs Today*, 41: 517-526, 2005、Hart RG et al, *Ann Neurol*, 11: 309-312, 1982、Barr RD et al, *Arch Dis Child*, 57: 681-684, 1982、May RB et al, *Epilepsia*, 34: 1098-1101, 1993、Jenelle L et al, *DICP Ann Pharmacother*, 24: 1214-1219, 1990、Tohen M et al, *Am J Psychiatry*, 152: 413-418, 1995) をもとに他の抗てんかん薬による白血球数減少及び好中球数減少の発現頻度について検討した結果、非重篤な白血球数減少の発現頻度は、カルバマゼピン (CBZ) で2～14%、バルプロ酸ナトリウム (VPA) で15～26.7%、中等度から重篤な白血球数減少については、CBZで2.1%、VPAで0.4%、重篤な好中球数減少につい

ては抗けいれん薬で 0.08 %、CBZ で 0.11 %、VPA で 0.02 %と報告されており、本剤の国内外臨床試験で認められた好中球数及び白血球数減少はすべて非重篤であることを考慮すると、本剤での白血球数及び好中球数減少の発現頻度は CBZ 及び VPA より低いと考えることを説明した。

以上より申請者は、白血球数減少及び好中球数減少は、有害事象としては海外プラセボ対照比較試験よりも国内臨床試験で多く認められたものの、臨床検査値異常変動としては国内外の臨床試験で大きな差異は認められなかつたこと、海外では定期的な血液モニタリングは行われていないこと等を踏まえ、本邦においても血液検査を義務付ける必要はないと考えるが、添付文書上の「重大な副作用」の項において注意喚起を行うことを説明した。

機構は、本剤による白血球数減少及び好中球数減少について、国内外の臨床試験で認められた事象は多くが軽度又は中等度であり、現時点で定期的な血液モニタリングを実施する必要性は低いと考えるが、添付文書上での注意喚起することが適切であり、本剤投与時の血液障害については、併用薬の影響も含め、製造販売後調査においてもさらに検討が必要と考える。

3) 本剤による自殺リスクについて

機構は、抗てんかん薬投与時には自殺リスクが上昇することが報告されており、本邦の抗てんかん薬の添付文書においても注意喚起がなされていることから、本剤による自殺関連有害事象の発現リスクについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験（第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1.1）、第Ⅲ相試験（5.3.5.1.2）、長期継続投与試験（5.3.5.2.1: N01020 試験、5.3.5.4.4: N01222 試験）における自殺関連有害事象³¹⁾は、3 例（自傷行為（N1020 試験）、自傷行動（第Ⅱ/Ⅲ相試験 3000 mg/日群）、自殺企図（N01222 試験）各 1 例）であり、自傷行動については、試験開始前から感情不安定で自己否定の傾向があり、自傷行為も認められていたことから因果関係が否定されているが、それ以外の事象については因果関係が否定されていないことを説明した。また申請者は、国内外で実施されたプラセボ対照比較試験 23 試験³²⁾における自殺関連有害事象の発現頻度は下表のとおりであり、てんかん患者ではプラセボ群と比較して本剤群で高かつたことを説明した。

表 国内外臨床試験における自殺関連有害事象の発現頻度

	本剤群 ^{a)}	プラセボ群 ^{a)}	リスク比	リスク差
全体	0.49 (13/2641)	0.38 (6/1585)	1.3 [0.5, 3.4]	0.0011
てんかん	0.59 (6/1025)	0.32 (2/625)	1.8 [0.4, 9.0]	0.0027
不安障害	0.44 (5/1126)	0.18 (1/542)	2.4 [0.3, 20.6]	0.0026
認知障害	0.27 (1/364)	0.64 (2/314)	0.4 [0.0, 4.7]	-0.0036
その他	0.79 (1/126)	0.96 (1/104)	0.8 [0.1, 13.0]	-0.0017

a) 発現率 (%) (発現例数/評価例数)

また申請者は、米国 FDA より本剤を含む 11 種類の抗てんかん薬における自殺リスクに関するメタアナリシス（てんかん及び精神疾患、その他の疾患を対象としたプラセボ対照試験 199 試験、43892 例（抗てんかん薬群 27863 例、プラセボ群 16029 例）のデータに基づき解析）の結果が下表のとおり公表され、プラセボ群と比較した抗てんかん薬群の自殺行動及び自殺念慮の発現例数の推定オッズ比とその 95 %信頼区間は 1.80 [1.24, 2.66] であり、リスク差は 1000 人あたり 1.9 人であったこと、適応別の解析では、てんかん患者では精神疾患患者及びその他の患者と比較して推定オッズ比が高いこと

³¹⁾ MedDRA SMQ 「自殺・自傷」と定義。

³²⁾ 以下の 23 試験。

てんかん: N165 (5.3.5.1.1)、N051 (参考 5.3.5.1.3)、N052 (参考 5.3.5.1.6)、N132 (参考 5.3.5.1.4)、N138 (参考 5.3.5.1.5)、N159、N166、N01005 (参考 5.3.5.1.7)

不安障害: N01086、N019、N043、N044、N045、N122

認知障害: N010、N011、N012、N013、N014、N023

その他: N01014、N01059、N01165

が示されていることを説明した。

表 抗てんかん薬における対象疾患ごとの自殺関連事象のオッズ比とリスク差

対象疾患	プラセボ投与群 頻度 (/1000 pts)	薬剤投与群 頻度 (/1000 pts)	リスク差 (/1000 pts)	オッズ比
てんかん	1.0	3.4	2.4	3.53
精神疾患	5.7	8.5	2.9	1.51
その他	1.0	1.8	0.9	1.87
全体	2.4	4.3	1.9	1.80

さらに申請者は、各薬剤ごとの自殺行為又は自殺念慮発現に対するオッズ比及び治療期間の差を補正した推定発現率比は下表のとおりであり、本剤は自殺念慮又は自殺行為に関してプラセボに対する推定オッズ比は他剤と比較して高かったものの、プラセボとの比較において統計学的な有意差は認められておらず、本剤の自殺リスクは他剤を上回るものではないと考えることを説明した。

表 抗てんかん薬別の自殺関連事象（自殺行為又は自殺念慮）の推定オッズ比及び推定発現率比

薬剤名 ^{a)}	オッズ比 [95 %信頼区間]	推定発現率比 ^{b)} [95 %信頼区間]
本剤	2.75 [0.62, 19.36]	2.84 [0.64, 19.93]
カルバマゼピン	0.65 [0.08, 4.42]	0.64 [0.08, 4.30]
バルプロ酸ナトリウム	0.72 [0.29, 1.84]	0.64 [0.26, 1.63]
Felbamate	ND [ND, ND]	ND [ND, ND]
ガバペンチン	1.57 [0.12, 47.66]	1.49 [0.11, 44.82]
ラモトリギン	2.08 [1.03, 4.40]	2.14 [1.07, 4.52]
Oxcarbazepine	1.91 [0.15, 56.33]	1.99 [0.15, 58.71]
Pregabalin	1.88 [0.41, 13.58]	1.95 [0.42, 14.07]
Tiagabine	inf [0.20, inf]	inf [0.22, inf]
トピラマート	2.53 [1.21, 5.85]	2.61 [1.25, 6.03]
ゾニサミド	2.52 [0.26, 67.94]	2.66 [0.28, 71.03]
全体	1.80 [1.24, 2.66]	1.82 [1.25, 2.68]

ND: 算出不能、inf: 無限大

a) 英語表記の薬剤は国内未承認。

b) 治療期間の差を補正した解析、期間不明又は期間ゼロの 18 例を除く。

以上を踏まえ申請者は、本剤投与時の自殺リスクは他の抗てんかん薬と同程度と考えられることから、添付文書において、類薬と同様の注意喚起を行うことが適切と考えることを説明した。

機構は、本剤による自殺リスクは否定できないものの、現時点で他の抗てんかん薬を上回るものではないと考えることから、類薬と同様の注意喚起を行うことで特に問題はないと考える。なお、本剤投与時の自殺関連有害事象については、製造販売後調査においても検討が必要と考える。

4) 投与中止時の離脱症状について

機構は、抗てんかん薬の投与中止時において、急激に減量することによりてんかん発作が誘発される可能性が懸念されることから、本剤の投与中止時の安全性を説明した上で、適切な減量方法について申請者に説明を求めた。

申請者は、海外臨床試験（参考 5.3.5.1.6: N052 試験）では、当初減量せずに本剤の投与を中止することとしていたが、重篤例を含む痙攣発作が 12.3 % (7/57 例、重症度は高度 4 例及び中等度 3 例) に認められたため、治験実施計画書を改訂し、1 週間ごとに 1000 mg/日ずつ 4 週間かけて減量することとしたところ、その後の痙攣発作の発現状況は 11.1 % (2/18 例、いずれも非重篤、重症度は軽度及び中等度各 1 例) であったこと、国内臨床試験（5.3.5.1.1: 第Ⅱ/Ⅲ相試験、5.3.5.1.2: 第Ⅲ相試験、長期投与試験（5.3.5.2.1: N01020 試験、5.3.5.4.4: N01222 試験））においては、投与中止時には 2～10 週間かけて減量した後に投与を中止することと設定していたが、減量せずに投与を中止した症例も存在していたこと、国内臨床試験における減量期間及び投与中止後の後観察期間における離脱発作が疑われる有害事象³³⁾ の発現状況は下表のとおりであり、認められた有害事象の発現率が低く、減量の有無と

³³⁾ MedDRA の以下の PT と定義。

離脱発作の間に明確な関連性は見出せなかつたことを説明した。しかしながら申請者は、一般的に抗てんかん薬は連用中に投与量を急激に減量又は中止することにより離脱発作が現れるとされていることを踏まえると、本剤の投与量を漸減することにより、安全に投与を中止することができる考えることを説明し、添付文書において、投与中止の際には漸減するよう注意喚起することを説明した。

表 国内臨床試験における減量期間及び後観察期間での離脱発作が疑われる有害事象発現率

投与量	プラセボ対照比較試験 ^{a)}					長期投与試験 ^{b)}
	プラセボ	500 mg/日	1000 mg/日	2000 mg/日	3000 mg/日	
減量期間	5.9 (1/17)	0 (0/5)	0 (0/19)	0 (0/4)	0 (0/15)	3.3 (4/123)
後観察期間 減量あり	5.9 (1/17)	0 (0/5)	0 (0/19)	0 (0/4)	0 (0/15)	2.4 (3/123)
減量なし	0 (0/4)	33.3 (1/3)	0 (0/10)	0 (0/3)	0 (0/9)	0 (0/44)

a) 第II/III相試験（5.3.5.1.1）、第III相試験（5.3.5.1.2）併合

b) N01020 試験（5.3.5.2.1）、N01222 試験（5.3.5.4.4）併合

機構は、投与中止時の減量期間が設定されていなかった海外臨床試験（参考 5.3.5.1.6: N052 試験）において、重篤な痙攣発作が認められたが、漸減して中止することにより、重症度の高い痙攣発作の発現が抑制されていること、漸減により投与を中止すると設定された国内臨床試験では、安全性上大きな問題は認められていないことを踏まえると、本剤投与中止時には患者の状態を観察しながら、慎重に漸減することが必要と考える。なお、本剤を減量及び中止したときの安全性については、製造販売後調査においても検討が必要と考える。

(4) 用法・用量について

機構は、本剤の開始用量及び維持用量の設定根拠について、申請者に説明を求めた。

申請者は、国内プラセボ対照試験（第II/III相試験（5.3.5.1.1）、第III相試験（5.3.5.1.2））においては、開始用量を 500 mg/日（第II/III相試験（5.3.5.1.1）の 1000 mg/日群、第III相試験（5.3.5.1.2）の 500 mg/日群）又は 1000 mg/日（第II/III相試験（5.3.5.1.1）の 3000 mg/日群、第III相試験（5.3.5.1.2）の 1000 mg/日群、2000 mg/日群及び 3000 mg/日群）と設定していたが、開始用量別の投与開始 2 週間における有害事象の発現状況は下表のとおりであり、開始用量による大きな差異は認められず、重症度についてもほとんどが軽度であったこと、第II/III相試験（5.3.5.1.1）において、開始用量別の投与開始 2 週間における観察期からの週あたりの部分発作回数減少率（中央値）は 500 mg/日で 42.51 %、1000 mg/日で 56.89 %であり、1000 mg/日で投与開始することで部分発作回数減少率が大きい傾向が認められていることから、本剤の開始用量を 1000 mg/日と設定することが適切と考えることを説明した。

表 開始用量別有害事象発現率

	プラセボ	500 mg/日	1000 mg/日
例数	139	143	281
有害事象発現率	28.8 (40)	37.1 (53)	29.5 (83)
傾眠	1.4 (2)	5.6 (8)	6.8 (19)
鼻咽頭炎	2.2 (3)	5.6 (8)	5.3 (15)
浮動性めまい	0.7 (1)	2.8 (4)	2.1 (6)
好中球数減少	1.4 (2)	1.4 (2)	1.8 (5)
挫傷	1.4 (2)	0.7 (1)	1.8 (5)
上気道の炎症	1.4 (2)	0.7 (1)	1.4 (4)
倦怠感	0	0	1.4 (4)
咽喉頭疼痛	0.7 (1)	0.7 (1)	1.1 (3)
うつ病	0	0	1.1 (3)
下痢	2.2 (3)	1.4 (2)	0.7 (2)

発現率 (%) (例数)

薬物離脱性痙攣、てんかん、部分発作、痙攣、局在性痙攣、単純部分発作、複雑部分発作、二次性全般化を伴う部分発作、大発作痙攣、てんかん重積状態、自律神経発作、精神運動発作

また申請者は、本剤の維持用量については、第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1.1）及び海外プラセボ対照試験（参考 5.3.5.1.3: N051 試験及び参考 5.3.5.1.4: N132 試験）で、本剤 1000 mg/日の有効性が検証されていることを踏まえると、本剤 1000 mg/日を維持用量と設定することが適切であると考えることを説明した。

機構は、本剤の 1 日最大用量の設定根拠について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外の臨床試験における部分発作回数減少率、レスポンダーレート及び発作消失割合の比較において、本剤 1000 mg/日群とそれ以上の用量群を比較した場合、高用量群により高い有効性が示されている指標もあること（「(2) 本剤の有効性について、1) 第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: N165 試験）及び第Ⅲ相試験（5.3.5.1.2: N01221 試験）における有効性の差異について」の項参照）、第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1.1）では、本剤 3000 mg/日群の有効性が示唆されていること、固定用量で実施された国内プラセボ対照試験（第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1.1）、第Ⅲ相試験（5.3.5.1.2））における主な有害事象の発現頻度は下表のとおりであり、3000 mg/日群とそれ以下の用量において、有害事象発現率に差異は認められなかったことから、3000 mg/日を 1 日最大用量とすることは適切と考えることを説明した。

表 国内臨床試験における有害事象発現率（第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1.1）、第Ⅲ相試験（5.3.5.1.2））

	プラセボ群	500 mg/日群	1000 mg/日群	2000 mg/日群	3000 mg/日群
評価例数	140	71	142	70	141
有害事象発現率	81.4 (144)	78.9 (56)	82.4 (117)	75.7 (53)	81.6 (115)
鼻咽頭炎	25.0 (35)	23.9 (17)	26.1 (37)	28.6 (20)	28.4 (40)
傾眠	7.9 (11)	7.0 (5)	13.4 (19)	17.1 (12)	14.9 (21)
挫傷	4.3 (6)	4.2 (3)	7.7 (11)	10.0 (7)	8.5 (12)
浮動性めまい	5.0 (7)	7.0 (5)	7.7 (11)	5.7 (4)	6.4 (9)
上気道の炎症	5.0 (7)	4.2 (3)	5.6 (8)	5.7 (4)	5.7 (8)
好中球数減少	2.1 (3)	4.2 (3)	3.5 (5)	1.4 (1)	7.1 (10)
下痢	6.4 (9)	11.3 (8)	4.9 (7)	1.4 (1)	2.1 (3)
頭痛	10.7 (15)	5.6 (4)	4.9 (7)	4.3 (3)	2.8 (4)

発現率 (%) (例数)

機構は、本剤の用法・用量として、開始及び維持用量を 1000 mg/日とすることに大きな問題はないと考える。また、最大用量については、国内外の臨床試験成績において、本剤 3000 mg/日は 1000 mg/日よりも有効性が高い傾向にあり、1000～3000 mg/日で安全性に大きな差異はないと考えられることがから、3000 mg/日を最大用量として設定することに大きな問題はないと考えるが、具体的な用法・用量の記載方法については、専門協議での検討を踏まえて判断することとした。

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施し、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについては支障のないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（N165 試験、N01221 試験、N01020 試験、N01222 試験）に対して GCP 実地調査が実施された。その結果、一部の治験実施医療機関において、原資料（[]）の一部が保存されておらず信頼性が確認できなかったことから、該当する症例（N01020 試験）については GCP 不適合と判断した。また、治験依頼者において上記の事項に対し、手順書に従った適切なモニタリングが実施されたとは言い難いことが認められた。

その他、当該治験実施機関においては、他の原資料（[]、[] 及び []）を記録し

た [] の一部及び [] が保存されていないこと等が認められた。さらに、他の治験実施機関の一部において、治験実施計画書からの逸脱（[] の投与）が認められた。

以上の結果から、GCP 不適合と判断した [] 症例について、該当する評価時点の有効性評価を承認申請資料から削除した上で、審査を行うことについては支障のないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

提出された資料から、本剤の他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する他の抗てんかん薬との併用療法に関する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断しており、既存の抗てんかん薬と作用機序が異なることから、てんかん治療に新たな選択肢を与えるものであり、臨床的意義はあると考える。なお、本剤の用法・用量における具体的な記載方法、腎機能障害患者における用法・用量の適切性については、専門協議での検討を踏まえて、最終的に判断することとしたい。また、中枢神経系有害事象、血液関連の有害事象、自殺関連の有害事象、本剤投与中止時の離脱症状の発現状況等については、製造販売後調査において引き続き検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告（2）

平成 22 年 5 月 12 日

I. 申請品目

[販売名]	イーケプラ錠 250 mg、同錠 500 mg
[一般名]	レベチラセタム
[申請者名]	ユーシービージャパン株式会社
[申請年月日]	平成 20 年 11 月 20 日

II. 審査内容

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

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

（1）製造販売後調査について

機構は、他の抗てんかん薬で十分な効果が認められていない部分発作（二次性全般化発作を含む）を有するてんかん患者を対象として、性別、年齢と本剤の有効性及び安全性との関係、腎機能障害の程度と有効性及び安全性の関係、本剤服用時期（食前又は食後）と有効性及び安全性の関係、併用抗てんかん薬の種類及び併用薬剤数別の有効性及び安全性、部分発作型別の有効性及び安全性、中枢神経系有害事象（傾眠、浮動性めまい）の発現状況と転倒等の事故による外傷との関連性、精神神経系有害事象（自殺関連の有害事象を含む）、白血球減少に関連する有害事象の発現状況、離脱・反跳現象の発現状況を検討するための製造販売後調査を実施するよう申請者に求めた。

申請者は、上記事項を検討するため、他の抗てんかん薬で十分な効果が認められていない部分発作（二次性全般化発作を含む）を有するてんかん患者を対象に、目標症例数として 3000 例（登録症例として [] 例）、1 症例あたり [] 週間を観察期間とした使用成績調査を実施するとともに、使用成績調査に組み入れられた症例で本剤を継続して服用している患者を対象に、目標症例数として 300 例（登録症例として [] 例）、観察期間を [] 週間（最長 [] 週間）とした長期使用に関する特定使用成績調査を実施することを説明した。なお申請者は、使用成績調査において、腎機能障害患者を [] 例程度組み入れ、本剤の投与量と有効性及び安全性との関係を検討する予定であることを併せて説明した。

機構は、以上について了承するが、本調査を速やかに実施し、本剤の他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない部分発作（二次性全般化発作を含む）を有するてんかん患者に対する併用療法の有効性及び安全性を確認するとともに、得られた結果について、適切に臨床現場に情報提供する必要があると考える。

（2）本剤の用法・用量及び腎機能障害患者（透析患者を含む）への本剤の投与について

機構は、本剤の用法・用量について、開始及び維持用量を 1000 mg、最大用量を 3000 mg とする機

構の考え方は専門協議で支持されたことから、本剤の用法・用量を「通常、成人にはレベチラセタムとして1日1000mgを1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により1日3000mgを超えない範囲で適宜増減するが、增量は2週間以上の間隔をあけて1日用量として1000mg以下ずつ行うこと。」と記載するよう指示し、申請者は了承した。

また機構は、腎機能障害患者及び血液透析を受けている患者に対する本剤の用法・用量について、外国人腎機能障害患者における薬物動態パラメータを基にしたシミュレーションの結果に基づくものであり、実際に日本人腎機能障害患者や血液透析を受けている患者に本剤を投与した場合の血中濃度がシミュレーション結果の推定範囲内にあることを確認することが必要という機構の考え方についても専門協議で支持されたことから、申請者に検討するよう求めた。

申請者は、腎機能障害者を対象に、目標症例数を■～■例（腎機能障害の程度（正常、軽度、中等度、重度、血液透析患者）別に各群■～■例）とし、本剤の単回投与時及び血液透析後に補充用量を投与した際の薬物動態を検討する臨床薬理試験を実施し、腎機能正常者と腎機能障害者における本剤の血漿中濃度を比較するとともに、クレアチニクリアランスとの関連、シミュレーション結果との差異について検討することを説明した。

機構は、速やかに日本人腎機能障害者を対象とした臨床薬理試験を実施し、本剤の日本人腎機能障害者における薬物動態パラメータを確認し、得られた結果を適切に臨床現場に情報提供する必要があると考える。

(3) 現在継続中の長期投与試験の最新の状況について

機構は、現在継続中の長期継続投与試験（5.3.5.4.4: N01222 試験）の最新の状況について申請者に求めた。

申請者は、20■年■月～20■年■月■日（データカットオフ）までに収集されたデータに基づき第2期における安全性に関する解析を実施し、以下のとおり説明した。なお有効性については、第2期では評価されていない。

用法・用量は、第1期（5.3.5.1.2: N01221 試験からの継続症例）又は長期継続投与試験（5.3.5.2.1: N01020 試験）における投与量を継続し、医師の判断で500～3000mg/日の範囲で適宜増減可能とし、增量幅は500又は1000mg/日で、1日2回に分割して朝夕に経口投与すると設定された。

第2期における総投与症例360例（第III相試験（5.3.5.1.2: N01221 試験）からの移行例（A群）275例、長期継続投与試験（5.3.5.2.1: N01020 試験）からの移行例（B群）85例）全例がFASであり、安全性解析対象であった。

第2期のFASにおける投与日数の中央値（最小値、最大値）は、A群588.5日（29日、925日）、B群840.5日（78日、1014日）であり、最終評価時の本剤の投与量（平均値±標準偏差）はA群2320.0±802.2mg/日、B群2576.5±709.2mg/日であった。

第2期における有害事象（臨床検査値異常を含む）は、A群93.1%（256/275例）、B群100%（85/85例）に認められたが、死亡例は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、A群22例（自殺企図、てんかん・薬物離脱性痙攣、完全流産、肺炎・抗痙攣剤濃度増加、皮膚裂傷・抗痙攣剤濃度増加・心電図ST部分上昇、大葉性肺炎、末梢性ニューロパシー・うつ病、不機嫌、腰椎骨折・頸椎骨折、出血性直腸潰瘍・てんかん重積状態、髄膜腫、頭蓋骨骨折、蜂巣炎、精神障害、てんかん、硬膜下血腫、皮膚裂傷、大腸菌性胃腸炎、肋骨骨折・交通事故、腸炎、人工流産及び疼痛各1例）、B群13例（抗痙攣剤毒性、発熱・複雑部分発作、大腿骨頸部骨折、肺炎、急性副鼻腔炎・肺炎・無気肺、注射部位感染・気道感染・てんかん・てんかん重積状態・嚥下性肺炎、第2度熱傷、腎孟腎炎・尿道狭窄、眼

瞼下垂、イレウス・結腸ポリープ、てんかん重積状態、過敏性腸症候群及び脊柱管狭窄症各 1 例)に認められたが、このうち 20[■]年[■]月[■]日(審査報告(1)におけるデータカットオフ)以降に認められた事象は、A 群 12 例(てんかん・薬物離脱性痙攣、完全流産、大葉性肺炎、末梢性ニューロパシー、不機嫌、腰椎骨折・頸椎骨折、出血性直腸潰瘍・てんかん重積状態、蜂巣炎、精神障害、てんかん、腸炎及び人工流産各 1 例)及び B 群 4 例(発熱・複雑部分発作、大腿骨頸部骨折、注射部位感染・気道感染・てんかん重積状態・嚥下性肺炎及び尿道狭窄各 1 例)であり、A 群のてんかん・薬物離脱性痙攣、完全流産、大葉性肺炎、出血性直腸潰瘍・てんかん重積状態及び腸炎、B 群の気道感染については因果関係が否定されていない。

因果関係が否定されなかつた有害事象(臨床検査値異常を含む)は、A 群 87.3 % (240/275 例)、B 群 84.7 % (72/85 例)に認められ、主な事象は鼻咽頭炎(A 群 149 例、B 群 50 例)、傾眠(A 群 46 例、B 群 13 例)、頭痛(A 群 37 例、B 群 14 例)、下痢(A 群 30 例、B 群 12 例)、湿疹(A 群 14 例、B 群 4 例)及び恶心(A 群 11 例、B 群 10 例)等であった。

第 2 期におけるバイタルサイン(血圧及び脈拍数)²⁰⁾について、A 群で収縮期血圧低下 6 例、収縮期血圧上昇 1 例、拡張期血圧低下 9 例、B 群で収縮期血圧低下 4 例、拡張期血圧低下 5 例、脈拍数減少 1 例が認められた。

第 2 期における心電図²²⁾について、A 群で 4 例(心電図 ST 部分上昇、心電図 T 波振幅増加、不完全右脚ブロック・心電図 ST 部分上昇、第一度房室ブロック各 1 例)、B 群で 3 例(心室性期外収縮、徐脈及び不完全右脚ブロック各 1 例)に異常所見が認められた。

以上より申請者は、20[■]年[■]月[■]日(データカットオフ)までの安全性の解析結果から、本剤の長期投与における安全性に特に問題はないと考えることを説明した。

また申請者は、データカットオフ(20[■]年[■]月[■]日)以降 20[■]年[■]月[■]日までに、長期継続投与試験(N01222 試験)においては、死亡例が 2 例(A 群 1 例(てんかんにおける原因不明の突然死)、B 群 1 例(息詰まり))で認められ、てんかんにおける原因不明の突然死については因果関係が否定されていないものの、死亡前のてんかん発作のコントロールは良好であり、治験薬との因果関係は「おそらく関連なし」と判断されていること、その他の重篤な有害事象は、A 群 8 例(頭部損傷、急性精神病、発作後状態、不機嫌、脳梗塞、治療食、マイコプラズマ性肺炎及びてんかん重積状態各 1 例)、B 群 4 例(腸管閉塞・尿路結石・尿路感染、肺炎、人工流産、治療薬毒性各 1 例)に認められ、A 群の脳梗塞、B 群の尿路結石及び尿路感染については因果関係が否定されていないことを説明した。

機構は以上について、本剤を長期投与した際のこれまでのデータに基づくと、本剤のベネフィットはリスクを上回るものと考えるが、本剤の安全性については製造販売後調査においてさらに確認が必要と考える。

(4) その他の事項について

機構は、専門委員から「本剤の血中濃度測定を必要な場合に実施できるようにすべきである」との意見があったことを踏まえ、必要に応じ本剤の血中濃度測定を実施できる体制を構築するよう申請者に求めたところ、申請者は了承し、国内での検査体制の確立に向けて検討するとともに、血中濃度測定が可能となった際には、国内臨床試験における本剤の血中濃度の分布や本剤の血中濃度測定の意義等を記載した資材を配布し、当該事項について周知する予定であることを説明した。

III. 審査報告（1）の訂正事項

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

頁	行	訂正前	訂正後
64	表	（表中、プラセボ群の有害事象発現率）81.4(144)	（表中、プラセボ群の有害事象発現率）81.4(114)

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は8年、原体及び製剤はいずれも毒薬及び劇薬に該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果] 他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法

[用法・用量] 通常、成人にはレベチラセタムとして1日1000mgを1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により1日3000mgを超えない範囲で適宜増減するが、增量は2週間以上の間隔をあけて1日用量として1000mg以下ずつ行うこと。