

審議結果報告書

平成 23 年 6 月 3 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ラミクタール錠25mg、同錠100mg
[一 般 名] ラモトリギン
[申 請 者] グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日] 平成22年8月18日

[審 議 結 果]

平成 23 年 6 月 1 日に開催された医薬品第一部会において、本一部変更承認申請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、再審査期間は平成 28 年 10 月 15 日までとされた。

審査報告書

平成 23 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]	ラミクタール錠 25 mg、同錠 100 mg
[一 般 名]	ラモトリギン
[申 請 者 名]	グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 8 月 18 日
[剤形・含量]	1 錠中にラモトリギン 25 又は 100 mg を含有する錠剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品（４）新効能医薬品、（６）新用量医薬品及び（１０）その他の医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第三部

審査結果

平成 23 年 5 月 13 日

[販 売 名] ラミクタール錠 25 mg、同錠 100 mg
[一 般 名] ラモトリギン
[申 請 者 名] グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日] 平成 22 年 8 月 18 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制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、年齢、性別、病型等の患者背景と本剤の有効性及び安全性の関係、併用薬別の有効性及び安全性、気分エピソード別の有効性及び安全性、皮膚障害に関連する有害事象、自殺関連有害事象及び他害行為に関連する有害事象等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下記発作に対する抗てんかん薬との併用療法
 部分発作（二次性全般化発作を含む）
 強直間代発作
 Lennox-Gastaut 症候群における全般発作

双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制

（下線部今回追加）

[用 法 ・ 用 量] てんかん患者における抗てんかん薬との併用療法に用いる場合：

成人（ラミクタール錠 25 mg、ラミクタール錠 100 mg）：

・バルプロ酸ナトリウムを併用する場合：

通常、ラモトリギンとして最初の 2 週間は 1 回 25 mg を隔日に経口投与し、次の 2 週間は 1 日 25 mg を 1 回経口投与する。その後は、1～2 週間毎に 25～50 mg ずつ漸増する。維持用量は 1 日 100～200 mg とし、2 回に分割して経口投与する。

・バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合：

（1）本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤^{注1）}を併用する場合：

通常、ラモトリギンとして最初の 2 週間は 1 日 50 mg を 1 回経口投与し、次の 2 週間は 1 日 100 mg を 2 回に分割して経口投与する。その後は、1～2 週間毎に最大 100 mg ずつ漸増する。維持用量は 1 日 200～400 mg とし、2 回に分割して経口投与する。

（2）（1）以外の抗てんかん薬^{注2）}を併用する場合：

バルプロ酸ナトリウムを併用する場合に従う。

小児（ラミクタール錠小児用 2 mg、ラミクタール錠小児用 5 mg、ラミクタール錠 25 mg、ラミクタール錠 100 mg）：

・バルプロ酸ナトリウムを併用する場合：

通常、ラモトリギンとして最初の 2 週間は 1 日 0.15 mg/kg を 1 回経口投与し、次の 2 週間は 1 日 0.3 mg/kg を 1 回経口投与する。その後は、1～2 週間毎に最大 0.3 mg/kg ずつ漸増する。維持用量は、バルプロ酸ナトリウムに加えて本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤^{注 1)}を併用する場合は 1 日 1～5 mg/kg とし、本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤^{注 1)}を併用していない場合は 1 日 1～3 mg/kg とし、2 回に分割して経口投与する。なお、1 日用量は最大 200 mg までとする。

・バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合：

(1) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤^{注 1)}を併用する場合：

通常、ラモトリギンとして最初の 2 週間は 1 日 0.6 mg/kg を 2 回に分割して経口投与し、次の 2 週間は 1 日 1.2 mg/kg を 2 回に分割して経口投与する。その後は、1～2 週間毎に最大 1.2 mg/kg ずつ漸増する。維持用量は 1 日 5～15 mg/kg とし、2 回に分割して経口投与する。なお、1 日用量は最大 400 mg までとする。

(2) (1) 以外の抗てんかん薬^{注 2)}を併用する場合：

バルプロ酸ナトリウムを併用する場合に従う。

双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制に用いる場合（ラミクタール錠 25 mg、ラミクタール錠 100 mg）：

・単剤療法の場合：

通常、成人にはラモトリギンとして最初の 2 週間は 1 日 25 mg を 1 回経口投与、次の 2 週間は 1 日 50 mg を 1 回又は 2 回に分割して経口投与し、5 週目は 1 日 100 mg を 1 回又は 2 回に分割して経口投与する。6 週目以降は維持用量として 1 日 200 mg を 1 回又は 2 回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて最大 100 mg ずつ、1 日用量は最大 400 mg までとし、いずれも 1 日 1 回又は 2 回に分割して経口投与する。

・バルプロ酸ナトリウムを併用する場合：

通常、成人にはラモトリギンとして最初の 2 週間は 1 回 25 mg を隔日に経口投与、次の 2 週間は 1 日 25 mg を 1 回経口投与し、5 週目は 1 日 50 mg を 1 回又は 2 回に分割して経口投与する。6 週目以降は維持用量として 1 日 100 mg を 1 回又は 2 回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて最大 50 mg ずつ、1 日用量は最大 200 mg までとし、いずれも 1 日 1 回又は 2 回に分割して経口投与する。

・バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合^{注3)}：

(1) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤^{注1)}を併用する場合：

通常、成人にはラモトリギンとして最初の2週間は1日50 mgを1回経口投与、次の2週間は1日100 mgを2回に分割して経口投与し、5週目は1日200 mgを2回に分割して経口投与する。6週目は1日300 mgを2回に分割して経口投与し、7週目以降は維持用量として1日300～400 mgを2回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて最大100 mgずつ、1日用量は最大400 mgまでとし、いずれも1日2回に分割して経口投与する。

(2) (1) 以外の薬剤^{注4)}を併用する場合：

単剤療法の場合に従う。

注 1) フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、その他本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤

注 2) ゾニサミド、ガバペンチン、トピラマート、その他本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない又は影響が明らかでない薬剤

注 3) 本剤のグルクロン酸抱合に対する影響が明らかでない薬剤を投与されている患者は、バルプロ酸ナトリウムを併用する場合の用法・用量に従うこと。

注 4) リチウム、オランザピン、その他本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない薬剤

(下線部今回追加)

審査報告(1)

平成 23 年 3 月 18 日

・申請品目

[販 売 名]	ラミクタール錠 25 mg、同錠 100 mg
[一 般 名]	ラモトリギン
[申 請 者 名]	グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 8 月 18 日
[剤型・含量]	1 錠中にラモトリギン 25 又は 100 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下記発作に 対する抗てんかん薬との併用療法 部分発作（二次性全般化発作を含む） 強直間代発作 Lennox-Gastaut 症候群における全般発作 <u>双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制</u> (下線部今回追加)

[申請時用法・用量]	<u>てんかんに用いる場合:</u> 成人（ラミクタール錠 25 mg、ラミクタール錠 100 mg）： ・バルプロ酸ナトリウムを併用する場合： 通常、ラモトリギンとして最初の 2 週間は 1 回 25 mg を隔日に経口投与し、 次の 2 週間は 1 日 25 mg を 1 回経口投与する。その後は、1～2 週間毎に 25～50 mg ずつ漸増する。維持用量は 1 日 100～200 mg とし、2 回に分割 して経口投与する。 ・バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合： (1) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤 ^{注1)} を併用する場合： 通常、ラモトリギンとして最初の 2 週間は 1 日 50 mg を 1 回経口投与し、 次の 2 週間は 1 日 100 mg を 2 回に分割して経口投与する。その後は、1～ 2 週間毎に最大 100 mg ずつ漸増する。維持用量は 1 日 200～400 mg とし、 2 回に分割して経口投与する。 (2) (1) 以外の抗てんかん薬 ^{注2)} を併用する場合： バルプロ酸ナトリウムを併用する場合に従う。
--------------	--

小児（ラミクタール錠小児用 2 mg、ラミクタール錠小児用 5 mg、ラミクタール錠 25 mg、ラミクタール錠 100 mg）：
・バルプロ酸ナトリウムを併用する場合：
通常、ラモトリギンとして最初の 2 週間は 1 日 0.15 mg/kg を 1 回経口投与し、
次の 2 週間は 1 日 0.3 mg/kg を 1 回経口投与する。その後は、1～2 週間毎に最大 0.3 mg/kg ずつ漸増する。維持用量は、バルプロ酸ナトリウムに加えて本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤^{注1)}を併用する場合は 1 日 1～5 mg/kg とし、本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤^{注1)}を併用し

ていない場合は1日1～3 mg/kg とし、2 回に分割して経口投与する。なお、1 日用量は最大 200 mg までとする。

・バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合:

(1) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤^{注1)}を併用する場合:

通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日0.6 mg/kg を2回に分割して経口投与し、次の2週間は1日1.2 mg/kg を2回に分割して経口投与する。その後は、1～2週間毎に最大1.2 mg/kg ずつ漸増する。維持用量は1日5～15 mg/kg とし、2回に分割して経口投与する。なお、1日用量は最大400 mg までとする。

(2) (1) 以外の抗てんかん薬^{注2)}を併用する場合:

バルプロ酸ナトリウムを併用する場合に従う。

双極性障害に用いる場合:

成人(ラミクタール錠 25 mg、ラミクタール錠 100 mg):

・バルプロ酸ナトリウムを併用する場合:

通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1回25 mg を隔日に経口投与し、次の2週間は1日25 mg を1回経口投与する。5週目は1日50 mg を1回又は2回に分割して経口投与する。6週目より目標維持用量として1日100 mg を1回又は2回に分割して経口投与する。ただし、必要に応じて最大1日200 mg まで増量できる。

・バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合^{注3)}:

(1) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤^{注1)}を併用する場合:

通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日50 mg を1回経口投与し、次の2週間は1日100 mg を2回に分割して経口投与する。5週目は1日200 mg を、6週目は1日300 mg を2回に分割して経口投与する。7週目以降は、必要に応じて目標維持用量である1日400 mg まで増量し、2回に分割して経口投与する。

(2) (1) 以外の薬剤^{注4)}を併用する場合又は本剤の単剤療法の場合:

通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日25 mg を1回経口投与し、次の2週間は1日50 mg を1回又は2回に分割して経口投与する。5週目は1日100 mg を1回又は2回に分割して経口投与する。6週目より目標維持用量として1日200 mg を1回又は2回に分割して経口投与する。ただし、必要に応じて1日100～400 mg の範囲で経口投与できる。

注1) フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、その他本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤

注2) ゾニサミド、ガバペンチン、トピラマート、その他本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない又は影響が明らかでない薬剤

注3) 本剤のグルクロン酸抱合に対する影響が明らかでない薬剤を投与され

ている患者は、バルプロ酸ナトリウムを併用する際の用量に準じることを推奨する。

注4) 本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない薬剤

(下線部今回追加)

・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。

なお、本申請は新効能に係るものであり、「非臨床に関する資料」のうち、薬物動態試験成績及び毒性試験成績は提出されていない。

また、本申請においては、処方変更に関する品質に係る資料も提出されている。本報告書では新効能に係る事項のみを記載するが、機構において品質に関する審査を行った結果、大きな問題は認められなかった。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本剤の有効成分であるラモトリギン（本薬）は、英国 Wellcome Foundation 社（現グラクソ・スミスクライン社）において抗てんかん薬として開発されたトリアジン骨格を有する化合物であり、本邦においては 2008 年 10 月に、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）、強直間代発作及び Lennox-Gastaut 症候群における全般発作に対する抗てんかん薬との併用療法の効能・効果で承認されている。

海外では、2011 年 2 月現在、てんかんに関連する効能・効果で 112 の国又は地域で承認されており、今回の申請効能・効果である双極性障害に関連する効能・効果については、84 の国又は地域で承認されている。

本邦においては、20■年■月から臨床開発が開始され、今般申請者は、双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

本邦において、双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制の効能・効果を有する薬剤はないが、双極性障害における躁症状の改善の効能・効果を有する薬剤として、オランザピン（ジブレキサ[®]錠等）、躁病及び躁うつ病の躁状態の効能・効果を有する薬剤として、炭酸リチウム（リーマス[®]錠等）、バルプロ酸ナトリウム（デパケン[®]錠等）及びカルバマゼピン（テグレトール[®]錠等）がある。

2. 非臨床に関する資料

（ ）薬理試験成績の概要

< 提出された資料の概略 >

本申請においては、効力を裏付ける試験として、てんかんに係る効能・効果の承認申請時に提出されたキンドリングラットを用いた試験が再度提出された。なお、試験は本薬の遊離塩基又はイセチオン酸塩を用いて実施され、投与量は遊離塩基換算量として示されている。

（1）効力を裏付ける試験

1) 扁桃核キンドリングラットに対する作用

扁桃核キンドリングラットに本薬（5～20 mg/kg）を経口投与（p.o.）したとき、10 mg/kg 以上でキンドリング発作ステージの低下及び後発射持続時間の抑制が認められ、後発射持続時間抑制作用の 50 % 有効用量（ED₅₀）は 14.1 mg/kg であった（4.2.1.1.4）。

ラットのキンドリング形成に対する本薬の作用について検討するため、本薬（20 mg/kg/日、腹腔内投与（i.p.））を電気刺激の前に 16 日間反復投与した結果、キンドリング発作ステージの上昇及び後発射持続時間の増加がいずれも溶媒群と比較して有意に抑制された（4.2.1.1.5）。

（2）副次的薬理試験

1）*d*-アンフェタミン及びクロルジアゼポキシド併用投与により誘発される過活動に及ぼす影響（4.2.1.2.1）

マウスに本薬（5～20 mg/kg、p.o.）又はバルプロ酸（VPA、150 mg/kg、p.o.）を投与し、硫酸 *d*-アンフェタミン（1.25 mg/kg、i.p.）及び塩酸クロルジアゼポキシド（6.25 mg/kg、i.p.）を併用投与することにより誘発される過活動に対する影響を検討した結果、本薬 20 mg/kg 及び VPA により過活動は抑制された。

2）ケタミンにより誘発されるプレパルス抑制（Prepulse inhibition: PPI）障害に及ぼす影響（4.2.1.2.2）

マウスに本薬イセチオン酸塩（27 mg/kg、i.p.）を投与し、ケタミン（100 mg/kg、i.p.）により誘発される PPI 障害に対する影響を検討した結果、プレパルスの条件にかかわらず本薬は驚愕反応を減弱し、PPI 障害を改善した。

3）フェンシクリジン（PCP）により誘発される認知障害に及ぼす影響（逆転学習課題を用いたオペラント条件付け試験での評価）（4.2.1.2.3）

ラットオペラント条件付け試験により原学習及び逆転学習の課題を習得¹⁾させたラットに本薬イセチオン酸塩（5～20 mg/kg、i.p.）を投与し、PCP（1.5 mg/kg、i.p.）による逆転学習の障害に対する影響を検討した結果、本薬 20 mg/kg により改善が認められた。

< 審査の概略 >

（1）本薬の作用機序について

機構は、申請効能・効果である「双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制」に関する効力を裏付ける試験として、扁桃核キンドリングラットに対する試験成績を用いることの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、躁病エピソード及び大うつ病エピソードを反復するという双極性障害の病態を再現できる動物モデルは確立されておらず、今回の申請効能・効果である「双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制」に対する作用を直接的に検討することは不可能であったものの、キンドリング動物でみられる、反復刺激により発作反応が進行性に増強し、次第に誘発刺激がなくとも自発的に発作を発現するようになる現象は、双極性障害患者にみられる気分交代の加速パターンと類似しているとの報告があること（Post RM et al, *Ann NY Acad Sci*, 771: 677-696, 1995、Post RM, *Neurosci Biobehav Rev*, 31: 858-873, 2007）、扁桃核は情動反応形成の基盤であり、双極性障害の病態に関与する可能性が考えられていること（山末英典ら、*臨床精神医学*, 36: 855-860, 2007）から、扁桃核キンドリングモデルは双極性障害の主

¹⁾ ランプが点灯したレバーを押すと食餌が与えられる強化学習を約 2 週間実施して課題を習得させた後、逆の強化学習（点灯していないレバーを押すと食餌が与えられる）を約 2 週間実施して課題を習得させた。

な特徴である大うつ病エピソードと躁病エピソードの反復過程におけるエピソード間隔の短縮に関する評価系となり得ると考えられていること (Post RM, *Neurosci Biobehav Rev*, 31: 858-873, 2007) を説明した。

機構は、申請効能・効果である「双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制」に対する本薬の作用機序について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、双極性障害において症状の改善を示す作用機序は明確になっていないが、本薬は電位依存性ナトリウムチャネルの抑制作用を有しており、扁桃核キンドリングモデルで本薬と同様に有効性を示す薬剤 (VPA 及びカルバマゼピン) とも共通すること、キンドリング動物では脳内グルタミン酸濃度の上昇が報告されており (Kaura S et al, *J Neurochem*, 65: 1240-1249, 1995)、キンドリングの進展及び形成の一因として NMDA 受容体の活性化が重要であると考えられていること (森本清ら, *分子精神医学*, 1: 367-374, 2001)、双極性障害患者においても脳内グルタミン酸濃度が上昇しており (Newberg AR et al, *Expert Rev Neurother*, 8: 93-110, 2008)、NMDA 受容体拮抗薬が気分安定化作用を示したとの報告 (Diazgranados N et al, *Arch Gen Psychiatry*, 67: 793-802, 2010) もあることから、本薬のナトリウムチャネル抑制作用により、脳内グルタミン酸濃度が低下し、それに起因して NMDA 受容体の活性化が抑制されることが、本薬の双極性障害に対する作用機序の一つである可能性が考えられることを説明した。

機構は、双極性障害の動物モデルは確立されておらず、扁桃核キンドリングモデルも適切なモデルと言えるかは明確になっていないと考えるが、本薬の双極性障害における作用機序を検討するモデルの一つと考えることは可能と考えられ、現在得られている知見からは、適切な考察がなされているものと考ええる。

3. 臨床に関する資料

() 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要

< 提出された資料の概略 >

評価資料として、国内で実施された双極型障害患者を対象とした試験 (5.3.5.1.1: SCA104779、5.3.5.2.1: SCA106052) における薬物動態の成績及び海外で実施された健康成人における QTc への影響を検討した試験 (5.3.4.1.1: SCA104648) の成績が提出された。血清中未変化体濃度は高速液体クロマトグラフ-タンデム質量分析 (LC/MS/MS) 法 (定量下限: 0.004 ~ 0.01 µg/mL) によりバリデートされた方法で測定された。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) 患者における検討

< 日本人における成績 >

日本人双極型障害患者を対象に、本剤 25 ~ 200 mg/日を漸増法にて 1 日 1 回 8 ~ 16 週間反復投与したとき、最終投与後の血清中未変化体濃度は下左図のとおりであり、投与 24 時間以内に最大となり、その後経時的に低下した (5.3.5.1.1)。

日本人双極型障害患者を対象に、本剤 25 ~ 400 mg/日を漸増法にて 1 日 1 回又は 2 回に分けて 52 週間反復投与したとき、投与 6、16、28、40 又は 52 週時 (又は中止時) の血清中未変化体濃度は下右図のとおりであり、投与 24 時間以内に最大となり、その後経時的に低下した (5.3.5.2.1)。

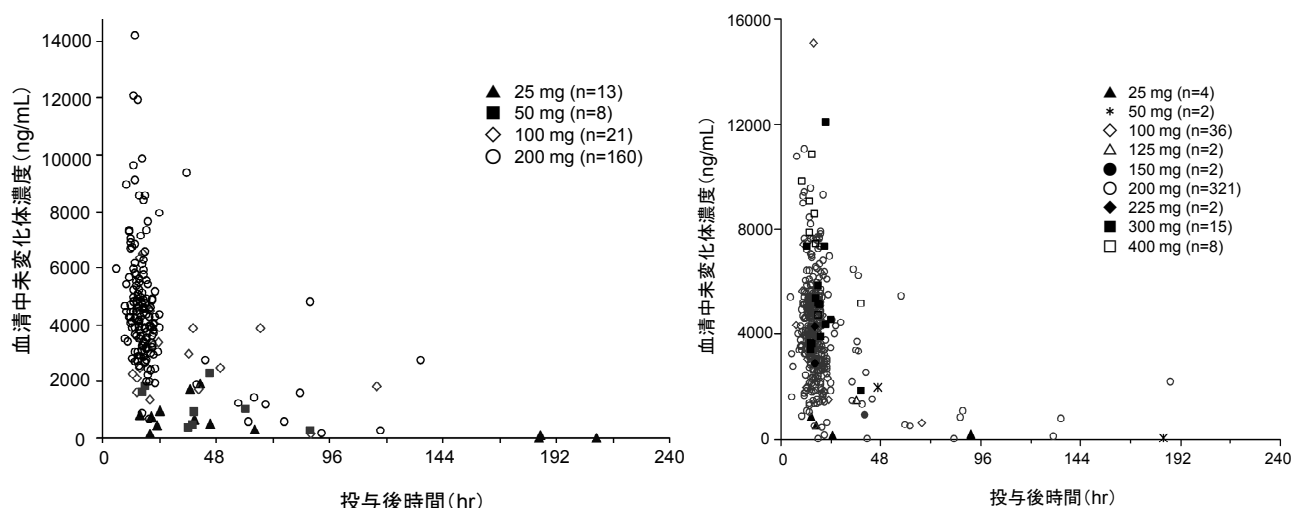


図 国内臨床試験における血清中未変化体濃度
(左: 第1相試験 (5.3.5.1.1: SCA104779)、右: 長期投与試験 (5.3.5.2.1: SCA106052))

(2) 薬力学試験

1) QTc への影響

外国人健康成人を対象に、モキシフロキサシン (MOX) 400 mg 又はプラセボを単回経口投与し (第1及び2期)、その後本剤 (100、300 及び 400 mg/日) 又はプラセボを漸増法にて1日2回反復経口投与 (第3～5期) したとき²⁾、QTcF 間隔の調整済み平均値のプラセボ群との差 ($\Delta\Delta\text{QTcF}$ 間隔) は下表のとおりであり、本剤はQTc 間隔の延長作用を有さないものと考えられている (5.3.4.1.1)。

表 外国人健康成人に本剤又はMOXを投与したときの $\Delta\Delta\text{QTcF}$ 間隔 (msec)

時間 (hr)	本剤 100 mg (54 例) ^{a)}	本剤 300 mg (51 例) ^{a)}	本剤 400 mg (49 例) ^{a)}	MOX (141 例) ^{b)}
0.25	-3.74 [-6.47, -1.00]	-5.86 [-8.76, -2.96]	-7.48 [-10.49, -4.46]	0.45 [-0.86, 1.75]
0.5	-4.26 [-6.99, -1.52]	-5.55 [-8.44, -2.66]	-6.64 [-9.65, -3.62]	6.00 [4.69, 7.31]
1	-3.79 [-6.53, -1.06]	-6.76 [-9.66, -3.86]	-5.31 [-8.33, -2.30]	10.86 [9.55, 12.17]
1.5	-3.11 [-5.84, -0.37]	-4.97 [-7.86, -2.08]	-6.77 [-9.79, -3.76]	12.07 [10.76, 13.37]
2	-3.31 [-6.04, -0.57]	-5.61 [-8.50, -2.72]	-6.85 [-9.87, -3.84]	12.56 [11.25, 13.87]
2.5	-2.63 [-5.37, 0.10]	-6.16 [-9.06, -3.27]	-5.60 [-8.62, -2.59]	14.81 [13.50, 16.11]
3	-2.65 [-5.39, 0.08]	-4.20 [-7.10, -1.31]	-4.55 [-7.56, -1.54]	12.74 [11.43, 14.04]
4	-4.41 [-7.15, -1.68]	-4.79 [-7.68, -1.90]	-6.38 [-9.39, -3.36]	14.09 [12.78, 15.40]
6	-0.73 [-3.47, 2.01]	-3.44 [-6.33, -0.55]	-6.00 [-9.01, -2.98]	11.34 [10.03, 12.65]
8	-0.45 [-3.19, 2.29]	-1.50 [-4.39, 1.39]	-2.81 [-5.82, 0.20]	9.53 [8.23, 10.84]
10	-2.54 [-5.28, 0.19]	-2.67 [-5.56, 0.22]	-4.86 [-7.88, -1.85]	11.31 [10.00, 12.62]
12	-3.50 [-6.24, -0.77]	-4.35 [-7.24, -1.46]	-4.32 [-7.34, -1.31]	8.81 [7.50, 10.12]
24	-	-	-	7.07 [5.77, 8.38]
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$) ^{c)}	2.59 (38.3)	7.22 (24.7)	9.61 (20.5)	

調整済み平均値 [90%信頼区間]

-: 算出せず

a) 投与薬剤、時点、投与薬剤と時点の交互作用を固定効果、被験者を変量効果、性別、3期の投与前のベースライン値、3期の投与前のベースライン値と時点の交互作用を共変量とした混合効果モデル

b) 投与順序、投与時期、投与薬剤、時点、投与薬剤と時点の交互作用を固定効果、被験者を変量効果、性別、各投与前のベースライン値、各投与前のベースライン値と時点の交互作用を共変量とした混合効果モデル

c) 幾何平均値 (変動係数 %)

< 審査の概略 >

(1) 併用薬による薬物動態への影響並びに双極性障害患者及びてんかん患者での薬物動態の異同について

機構は、本剤の薬物動態はグルクロン酸抱合を阻害又は誘導する薬剤の併用により影響を受けること

²⁾ 第1及び2期については交叉比較法にて、第3～5期については本剤群とプラセボ群の並行群間比較法にて検討されている。

から、国内臨床試験（5.3.5.1.1: 第 / 相試験及び5.3.5.2.1: 長期投与試験）における併用薬別の血清中未変化体濃度について説明するとともに、既承認効能・効果のてんかん患者における薬物動態との差異について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第 / 相試験（5.3.5.1.1）及び国内長期投与試験（5.3.5.2.1）における、本剤単剤（A群）、本剤のグルクロン酸抱合に影響を及ぼさない薬剤（リチウム等、B群）、本剤のグルクロン酸抱合を阻害する薬剤（VPA等、C群）及び本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤（フェノバルビタール等、D群）別の血清中未変化体濃度は下表のとおりであり、個体間変動が大きく厳密な検討は困難であるものの、本剤単剤（A群）及び本剤のグルクロン酸抱合に影響を及ぼさない薬剤（B群）を併用した患者と比較して、本剤のグルクロン酸抱合を阻害する薬剤を併用した場合（C群）では血清中未変化体濃度が高く、本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用した場合（D群）では血清中未変化体濃度が低い傾向にあったこと、またいずれの併用薬群においてもほぼ用量の増加に伴って血清中未変化体濃度の上昇が認められたことを説明した。

表 国内臨床試験（5.3.5.1.1、5.3.5.2.1）における本剤単剤及び併用薬別の血清中未変化体濃度

投与群	投与量 (mg)	例数 (測定時点数)	測定時間 ^{a)} (h)	血清中未変化体濃度 ^{b)} (µg/mL)
国内第 / 相試験（5.3.5.1.1）				
A	25	1 (1)	184.75	0.01
	200	3 (3)	15.33 (12.42, 20.08)	3.82 ± 2.48 (1.95, 6.64)
B	25	3 (3)	38.83 (15.63, 208.83)	0.50 ± 0.43 (0.02, 0.81)
	50	7 (7)	38.5 (17.25, 88.08)	0.93 ± 0.63 (0.25, 1.84)
	100	10 (10)	17.08 (12.92, 88)	2.64 ± 1.77 (0.17, 6.37)
	200	151 (152)	17.24 (6.33, 134.75)	4.51 ± 2.21 (0.16, 14.17)
C	25	7 (7)	37.08 (20.75, 64.5)	0.94 ± 0.63 (0.29, 1.90)
	50	1 (1)	45.33	2.26
	100	10 (10)	21.58 (15.63, 116)	3.64 ± 1.31 (1.80, 6.53)
	200	1 (1)	88	4.82
D	25	4 (4)	18.08 (14.5, 20.5)	3.04 ± 2.31 (0.16, 5.53)
国内長期投与試験（5.3.5.2.1）				
A	200	4 (16)	13.86 (11.58, 18.67)	3.15 ± 1.35 (1.08, 5.37)
	300	1 (4)	14.83 (14.58, 15.00)	3.55 ± 0.14 (3.35, 3.65)
B	25	4 (4)	20.90 (14.50, 91.00)	0.43 ± 0.34 (0.14, 0.87)
	50	2 (2)	115.2 (46.50, 184.00)	1.01 (0.05, 1.98)
	100	12 (24)	14.92 (7.17, 23.00)	3.07 ± 1.47 (1.49, 7.44)
	125	2 (2)	24.18 (12.13, 36.22)	2.49 (1.47, 3.51)
	150	2 (2)	27.75 (15.00, 40.50)	3.17 (0.92, 5.42)
	200	76 (293)	16.08 (4.58, 187.13)	4.16 ± 1.79 (0.09, 11.05)
	225	1 (2)	16.29 (16.08, 16.50)	3.59 (2.88, 4.31)
	300	6 (11)	19.08 (12.67, 38.75)	5.71 ± 2.61 (1.83, 12.07)
C	400	5 (8)	15.75 (10.33, 38.58)	7.93 ± 2.14 (4.72, 10.83)
	100	5 (12)	17.00 (12.17, 67.70)	5.77 ± 3.39 (0.64, 15.11)
D	200	4 (10)	18.67 (9.17, 58.08)	6.26 ± 2.20 (3.21, 9.30)
	200	1 (2)	5.17 (5.17, 5.17)	2.42 (1.61, 3.24)

a) 中央値（最小値、最大値）

b) 平均値又は平均値 ± 標準偏差（最小値、最大値）

また申請者は、てんかん患者と双極性障害患者における薬物動態の異同について、日本人難治てんかん成人患者を対象とした国内臨床試験（てんかんに係る効能・効果の承認申請時資料、前期第 相試験（5.3.5.2.10）、後期第 相試験（5.3.5.1.1）及び非盲検試験（5.3.5.2.2））で得られた血漿中未変化体濃度は、VPA を併用した患者（投与量: 100～200 mg/日）で 1.44～9.58 µg/mL であり、双極性障害患者での VPA 併用例における血清中未変化体濃度とほぼ重なっていたこと、本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤の併用例については、投与量が 200～400 mg/日であった患者は、双極性障害患者では 1 例のみ（200 mg/日）であったが、当該患者の血清中未変化体濃度はてんかん患者（投与量: 200～400 mg/日）の血漿中未変化体濃度の範囲（0.32～7.28 µg/mL）に含まれていたことを説明し、いずれの疾患におい

ても本剤のグルクロン酸抱合を阻害する薬剤との併用により血清中未変化体濃度は上昇し、誘導する薬剤との併用により血清中未変化体濃度は低下するという傾向が認められ、両疾患において、本剤の薬物動態に大きな差異はないと考えることを説明した。さらに申請者は、双極性障害患者においてはリチウム、VPA 及びカルバマゼピン等の気分安定薬、クエチアピン及びオランザピン等の抗精神病薬との併用が想定されるが、これらの薬剤のうちクエチアピン以外との相互作用については既に検討されており、添付文書上で情報提供がなされていること、クエチアピンとの相互作用については検討されていないが、クエチアピンは CYP3A4 の他、複数の経路で代謝され（セロクエル[®]錠添付文書）、本剤の肝代謝酵素に対する IC₅₀ は 100 μM 以上であること（てんかんに係る効能・効果の承認申請時資料 5.3.2.2.2）、本剤は主に UGT1A4 によりグルクロン酸抱合により代謝を受けるが、クエチアピンによる UGT1A4 の阻害又は誘導に関する報告は認められていないこと等を踏まえると、本剤とクエチアピンの併用により薬物相互作用が発現する可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、てんかん患者と双極性障害患者で薬物動態に大きな差異はなく、本剤の薬物動態は併用薬により影響を受けることから、てんかん患者と同様に双極性障害患者においても、併用薬によるグルクロン酸抱合に及ぼす影響を考慮して、本剤の用法・用量を調節することが適切と考える。なお、具体的な用法・用量については「（ ）有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞（４）用法・用量について」の項において議論することとする。

（ ）有効性及び安全性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

有効性及び安全性に関する評価資料として、双極 型障害患者を対象とした国内第 / 相試験（5.3.5.1.1: SCA104779）及び国内長期投与試験（5.3.5.2.1: SCA106052）の成績が提出された。また、参考資料として双極 型障害患者を対象とした海外臨床試験（参考 5.3.5.1.2: SCAB2003、参考 5.3.5.1.3: SCAB2006）成績等が提出された。

（１）国内第 / 相試験（5.3.5.1.1: SCA104779 <2007 年 11 月～2009 年 10 月＞）

DSM-IV-TR（Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders fourth edition Text Revision）により、最も新しいエピソードが大うつ病、軽躁病又は躁病エピソードと診断された双極 型障害患者（目標症例数：第 1 期 200 例、第 2 期 90 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照ランダム化治療中止試験が実施された。

用法・用量は、第 1 期（非盲検期）では、第 1 期開始前から投与されている双極性障害に対する治療薬の有無により異なり、本剤を単剤投与する場合又は本剤のグルクロン酸抱合に影響を及ぼさない薬剤と併用する場合には、本剤 200 mg/日を経口投与（開始用量は 25 mg/日とし、2、4 及び 5 週後にそれぞれ 50、100、200 mg/日に増量）することとし、本剤のグルクロン酸抱合を阻害する薬剤（VPA）と併用する場合には、本剤 100 mg/日を経口投与（開始用量は 25 mg/隔日とし、2、4 及び 5 週後にそれぞれ 25、50 及び 100 mg/日に増量）した後、6 週目以降に VPA を中止し、本剤 200 mg/日を投与することと設定された。いずれも 1 日 1 回夕方に経口投与すると設定され、投与期間は漸増期を含め 8～16 週間と設定された。なお、200 mg/日で安全性に問題があると判断された場合には 100 mg/日に減量し、減量後医師により安全性に問題がないと判断され、かつ有効性が認められない場合には 200 mg/日に増量することが可能とされた。また、第 1 期に併用していた双極性障害に対する治療薬は、第 2 期開始前の規定され

た時期³⁾までに投与を終了することとされた。第2期(二重盲検期)では、第1期に本剤投与により症状が安定した患者(Clinical Global Impression of Severity (CGI-S)スコア⁴⁾3以下が4週間以上持続し、第2期開始前の1週間以上は本剤単剤で治療した患者)を対象に、本剤又はプラセボを1日1回夕方に経口投与することとし、本剤の用量は第1期終了時と同用量を継続投与することと設定され、投与期間は26週間と設定された。

第1期では総投与症例215例全例がFAS及び安全性解析対象であり、有効性解析対象であった。第2期では、総投与症例103例(本剤群45例、プラセボ群58例)がFAS⁵⁾及び安全性解析対象であり、有効性解析対象であった。

主要評価項目である第2期のFAS⁵⁾での第2期開始から中止・脱落するまでの期間(Time to Withdrawal from Study: TWS⁶⁾)は下図表のとおりであり、イベント発現までの時間(中央値)は、本剤群ではプラセボ群と比較して長く、その分布に統計学的な有意差が認められた($p=0.010$ 、ログランク検定)。

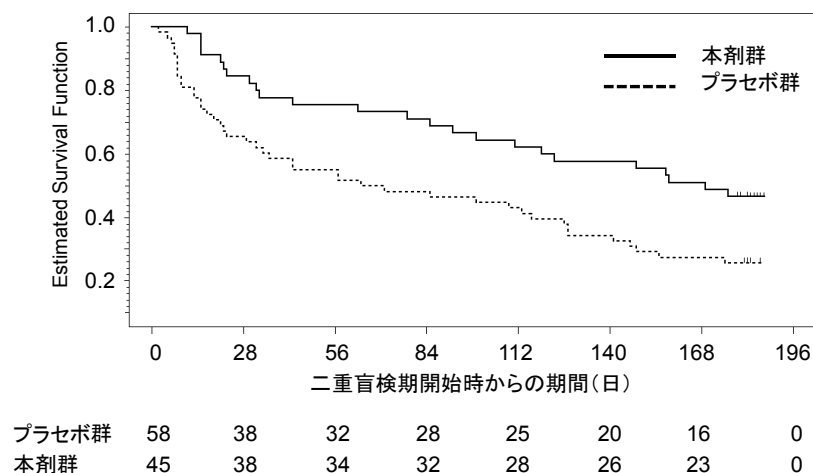


図 国内第 / 相試験における TWS の Kaplan-Meier 曲線

表 国内第 / 相試験における TWS

	プラセボ群	本剤群
評価例数	58 例	45 例
イベント発現割合	74.1 % (43 例)	53.3 % (24 例)
TWS 中央値 [95 %信頼区間 (日)]	67.5 [32.0, 127.0]	169.0 [111.0, n/c]
プラセボ群との比較 ^{a)}	$p=0.010$	

n/c: 算出不能

a) ログランク検定

第1期における有害事象(臨床検査値異常を含む)は、75.8%(163/215例)に認められた。死亡例が1例(自殺既遂)に認められたが、因果関係は否定されている。その他の重篤な有害事象は、13例(躁病8例、双極型障害・自殺企図・自殺念慮、双極型障害、感情不安定、意識変容状態及び薬疹各1例)に認められ、意識変容状態、薬疹及び双極型障害・自殺企図・自殺念慮については、因果関係は

³⁾ 第2期開始前の以下の期間までに投与を終了することと規定された。

抗うつ薬、抗精神病薬、睡眠薬、抗不安薬、リチウム:1週間、抗てんかん薬、気分安定薬、MAO阻害薬:2週間

⁴⁾ 0: 判定不能、1: 正常(症状なし)、2: 疾患の存在が否定できない程度、3: 軽症、4: 中等症、5: 重症、6: 非常に重症、7: 極めて重症

⁵⁾ 第2期に移行した被験者のうち、治療期間の有効性評価項目がすべて未実施の被験者を除いた集団。ただし治験薬投与後の有効性評価を行う前に、気分エピソードの再発・再燃のために治療が行われた被験者は含める。

⁶⁾ TWSの定義は以下のとおり。

第2期に気分エピソードの再発・再燃のために治療が行われるまでの期間(Time to intervention for Mood Episode: TIME)。ただし、再発・再燃のための治療前に治験を中止した被験者では治験中止までの期間(原疾患の再発・再燃、有害事象発現等の理由を問わない)。

否定されていない。なお、第2期に移行しなかった3例において、第1期終了後に重篤な有害事象（横紋筋融解・幻覚・転倒・転落・呼吸停止・皮下血腫及び背部痛各1例）が認められているが、いずれも因果関係は否定されている。

第1期における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、32.1%（69/215例）に認められ、主な事象は頭痛9例、傾眠及び薬疹各8例、発疹及び悪心各6例等であった。

第2期における有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群51.7%（30/58例）、本剤群64.4%（29/45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（躁病）及び本剤群1例（上肢骨折）に認められたが、いずれも因果関係は否定されている。

第2期における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6.9%（4/58例）、本剤群6.7%（3/45例）に認められ、本剤群で認められた事象は、耳鳴、体重減少及び多汗症各1例であった。

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）、心電図について、第1期及び第2期ともに臨床的に問題となる変化は認められなかった。

以上より申請者は、本剤により症状が安定した双極型障害患者において、本剤100～200 mg/日の有効性が示され、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。

（2）国内長期投与試験（5.3.5.2.1: SCA106052<2008年5月～2010年10月>）

第 / 相試験（5.3.5.1.1: SCA104779）の第2期を完了又は中止した患者（目標症例数63例）を対象に、本剤の長期投与時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、6週間の用量調整期（本剤を単剤投与する場合又は本剤のグルクロン酸抱合に影響を及ぼさない薬剤と併用する場合は、先行試験で本剤群であった患者では5週目まで同用量を継続、先行試験でプラセボ群であった患者では25 mg/日から開始し、2、4及び5週後にそれぞれ50、100、200 mg/日に増量することとされ、6週目は先行試験での第1期終了時の用量とすることとされた。また、本剤のグルクロン酸抱合を阻害する薬剤（VPA）と併用する場合は、先行試験で本剤群であった患者では5週目まで半量を継続、先行試験でプラセボ群であった患者では25 mg/隔日から開始し、2、4及び5週後にそれぞれ25、50及び100 mg/日に増量することとされ、6週目は先行試験での第1期終了時の半量とすることとされた）の後に、長期投与期として、本剤を単剤投与する場合又は本剤のグルクロン酸抱合に影響を及ぼさない薬剤を併用する場合には100～400 mg/日、本剤のグルクロン酸抱合を阻害する薬剤（VPA）と併用する場合には50～200 mg/日、本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤と併用する場合には200～400 mg/日を投与すると設定された。用量調整期及び長期投与期では、原則として1日1回夕方に経口投与することと設定されたが、長期投与期には1日2回に分割して投与することも可能とされ、投与期間は用量調整期を含めて52週間と設定された。

総投与症例92例全例がFAS及び安全性解析対象であり、有効性解析対象であった。

有効性評価項目であるFASでのCGI-S、HAM-D17合計点及びYMRS合計点の推移は下表のとおりであった。

表 各評価時期の CGI-S、HAM-D17 合計点、YMRS 合計点の変化量 (FAS、OC)

評価時期	例数	CGI-S		HAM-D17		YMRS	
		合計点	変化量	合計点	変化量	合計点	変化量
試験開始時	92	2.9 ± 1.1	-	9.7 ± 8.0	-	3.0 ± 5.5	-
6 週	84	2.2 ± 0.9	-0.7 ± 1.0	4.3 ± 4.9	-4.7 ± 7.2	2.6 ± 4.4	-0.3 ± 5.9
16 週	78	2.1 ± 0.9	-0.7 ± 1.2	5.2 ± 6.0	-3.8 ± 7.5	1.7 ± 3.0	-1.3 ± 6.1
28 週	77	2.1 ± 1.0	-0.7 ± 1.2	4.5 ± 5.1	-4.5 ± 7.7	2.0 ± 5.2	-1.1 ± 5.8
40 週	70	2.1 ± 1.0	-0.6 ± 1.2	4.7 ± 5.5	-3.9 ± 7.7	1.7 ± 4.0	-1.1 ± 6.7
52 週	68	1.8 ± 0.8	-1.0 ± 1.1	3.9 ± 5.3	-4.4 ± 6.9	0.8 ± 1.7	-2.1 ± 6.0
最終評価時 (LOCF) ^{a)}	92	2.1 ± 1.2	-0.8 ± 1.2	5.5 ± 7.3	-4.3 ± 7.2	1.9 ± 5.6	-1.1 ± 7.1

平均値 ± 標準偏差

a) HAM-D17 及び YMRS については 91 例

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、81.5 %（75/92 例）に認められた。死亡例は 1 例（胃癌）に認められたが、本剤との因果関係は否定されている。その他の重篤な有害事象は 12 例（躁病 3 例、自殺念慮、自然流産、咽頭炎、譫妄、躁病・洞不全症候群、喘息、うつ病・自傷行動、卵巣出血及びうつ病各 1 例）に認められ、躁病・洞不全症候群及びうつ病・自傷行動については、本剤との因果関係は否定されていない。

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、20.7 %（19/92 例）に認められ、主な事象は悪心 3 例及び体重増加及び頭痛 2 例等であった。

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

心電図について、異常所見が 1 例（洞不全症候群）に認められた。

以上より申請者は、双極 型障害患者において、本剤を長期投与したときの安全性に大きな問題はなく、有効性も示唆されたと考えることを説明した。

< 審査の概略 >

(1) 本剤の有効性について

1) 国内第 / 相試験 (5.3.5.1.1) における有効性評価について

機構は、国内第 / 相試験 (5.3.5.1.1) の主要評価項目は、治験の中止をイベントとした「治験が中止となるまでの時間」(TWS) とされており、その多くが医師によって気分エピソードの再発・再燃により治療介入が必要と判断されたことによるものであったことから、治療介入が必要とされる判断基準について、医師間で差異が生じ、有効性評価に影響を及ぼした可能性がないか申請者に説明を求めた。

申請者は、国内第 / 相試験 (5.3.5.1.1) の開始前に、治験担当医師を対象とした評価者会議を実施し、気分エピソードの再発・再燃により追加の治療が必要と判断されるまでの時間 (Time to intervention for Mood Episode: TIME) の評価方法について評価者間の評価基準の統一を図ったこと、評価者会議に出席しなかった医師においては、評価者会議を記録した DVD を閲覧することにより評価基準の統一を図ったことを説明した。また申請者は、治療介入時には CGI-S、HAM-D (17 項目) 及び YMRS の評価並びに介入が必要と判断した理由及び経緯を担当医師が記録し、その内容を医学専門家及び治験調整医師が検討すること、必要に応じ担当医師へフィードバックを行い治療介入の妥当性について確認することとしており、治療介入が行われたすべての症例について評価した結果、介入は妥当であったと判断されたことから、国内第 / 相試験 (5.3.5.1.1) における有効性評価は適切に行われていたと考えることを説明した。

機構は、国内第 / 相試験 (5.3.5.1.1) の主要評価項目として設定された TWS において、time to event の評価に関連するイベントとして、気分エピソードの再発・再燃前の中止（原疾患の再発・再燃、有害

事象発現などの理由を問わない) がイベントとして定義されていることから、当該評価項目の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第 / 相試験 (5.3.5.1.1) において、計画当初は TIME を主要評価項目に設定することを計画していたが、TIME には気分エピソードの再発・再燃により医療機関を受診できずに治験を中止した症例及び薬剤の副作用等、種々の理由により治療が中断された症例は含まれないことから、治療継続の指標である TWS が実際の医療現場の状況を反映していると判断し、TWS を主要評価項目として設定したことを説明した。

機構は、本剤の有効性評価において、time to event に関連する指標として、治験薬に起因しない中止をイベントとして定義すべきではないと考えることから、気分エピソードの再発・再燃により追加の治療が必要と判断されるまでの時間 (TIME) を評価指標として、本剤の有効性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、気分エピソードの再発・再燃以外の理由により治療を中止した症例は本剤群 4 例 (有害事象 1 例、同意の撤回 3 例)、プラセボ群 6 例 (有害事象 4 例、治験責任医師の判断 1 例、同意の撤回 1 例) と少数であったことを説明した上で、国内第 / 相試験 (5.3.5.1.1) における TIME を指標とした場合の結果は下図表のとおりであり、イベント発現までの時間 (中央値) は、本剤群ではプラセボ群と比較して長く、その分布に統計学的な有意差が認められたことから ($p = 0.013$, ログランク検定)、TIME を指標とした場合であっても本剤の有効性は示されていると考えることを説明した。

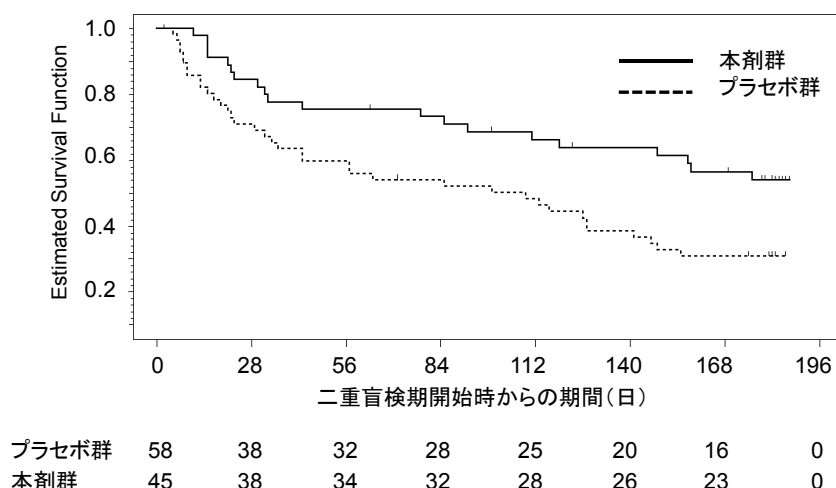


図 国内第 / 相試験 (5.3.5.1.1) における TIME の Kaplan-Meier 曲線

表 国内第 / 相試験 (5.3.5.1.1) における TIME

	プラセボ群	本剤群
評価例数	58 例	45 例
イベント発現割合	63.8 % (37 例)	44.4 % (20 例)
TIME 中央値 [95 % 信頼区間] (日)	109.0 [43.0, 141.0]	n/c [119.0, n/c]
プラセボ群との比較 a)	p = 0.013	

n/c: 算出不能

a) ログランク検定

さらに申請者は、海外にて実施された双極 型障害患者を対象とした長期比較試験 (参考 5.3.5.1.2: SCAB2003 及び参考 5.3.5.1.3: SCAB2006) では、TIME を主要評価項目の一つとして設定しており、本剤の気分エピソードの再発・再燃抑制効果が示されていることを説明した。

機構は、気分エピソードの再発・再燃により追加の治療が必要と判断されるまでの時間 (TIME) を主要評価項目と設定した上で、本剤の有効性を評価するべきであったと考えるが、国内第 / 相試験

表 国内第 / 相試験 (5.3.5.1.1) における直前のエピソード別の TIME、TIMan、TIDep

			TIME		TIMan		TIDep	
			プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
直前の 気分 エピソード	躁病 又は 軽躁病	評価例数	15	8	15	8	15	8
		イベント発現割合	40.0 % (6 例)	37.5 % (3 例)	20.0 % (3 例)	12.5 % (1 例)	20.0 % (3 例)	25.0 % (2 例)
		イベント発現までの時間 中央値 [95 %信頼区間] (日)	n/c [127.0, n/c]	n/c [119.0, n/c]	n/c [148.0, n/c]	n/c [n/c, n/c]	n/c [n/c, n/c]	n/c [176.0, n/c]
		プラセボ群との比較 ^{a)}		0.88 [0.22, 3.51]		0.57 [0.06, 5.51]		1.19 [0.20, 7.13]
	大うつ病	評価例数	43	37	43	37	43	37
		イベント発現割合	72.1 % (31 例)	45.9 % (17 例)	16.3 % (7 例)	10.8 % (4 例)	55.8 % (24 例)	35.1 % (13 例)
		イベント発現までの時間 中央値 [95 %信頼区間] (日)	57.0 [29.0, 116.0]	n/c [85.0, n/c]	n/c [n/c, n/c]	n/c [n/c, n/c]	99.0 [43.0, 155.0]	n/c [157.0, n/c]
		プラセボ群との比較 ^{a)}		0.42 [0.23, 0.76]		0.42 [0.12, 1.46]		0.42 [0.21, 0.83]

n/c: 算出不能

a) ハザード比 [95 %信頼区間]、投与群を因子とした比例ハザードモデル

また申請者は、直前の気分エピソードが大うつ病エピソードの患者を対象とした海外臨床試験（参考 5.3.5.1.2: SCAB2003）及び直前の気分エピソードが躁病又は軽躁病エピソードの患者を対象とした海外臨床試験（参考 5.3.5.1.3: SCAB2006）において同様の有効性が認められていたことを併せて説明した。

機構は、双極性障害における主たる気分エピソード別の本剤の有効性に差異が認められないか、またいずれの気分エピソードの発現に対し抑制作用を示すと考えられるのか申請者に説明を求めた。

申請者は、双極 型障害の患者は少なくとも 1 回の躁病エピソード又は混合性エピソードを発現しており、ほとんどの患者は 1 回かそれ以上の大うつ病エピソードを経験していること、双極性障害患者は初めに大うつ病エピソードが出現することが多く、一般的に躁病エピソードより大うつ病エピソードの方が高頻度に出現し、持続期間が長くなることを説明した (Keller MB et al, *JAMA*, 255: 3138-3142, 1986、Hlastala SA et al, *Depress Anxiety*, 5: 73-83, 1997)。その上で申請者は、国内第 / 相試験 (5.3.5.1.1) における TIME、TIMan 及び TIDep について、過去の主たる気分エピソード⁷⁾別の結果は下表のとおりであり、「主に大うつ病エピソードを有する患者」において、本剤の気分エピソードの再発・再燃抑制が認められたこと、「主に躁病又は軽躁病エピソードを有する患者」は症例数が少なかったことから明確に結論付けることは困難であるものの、本剤群でイベント発現までの時間が長い傾向が認められたことを説明した。

⁷⁾ 過去 3 年の病歴をもとに、以下の順で定義された。

過去 3 年の大うつ病エピソード数が、躁病又は軽躁病エピソード数より多い場合は「主に大うつ病エピソードを有する患者」、躁病又は軽躁病エピソード数が大うつ病エピソード数より多い場合は「主に躁病又は軽躁病エピソードを有する患者」とする（混合性エピソードは含めない）。

過去 3 年のエピソード数が大うつ病エピソードと躁病又は軽躁病エピソードで同数であった場合、過去 1 年のエピソード数と比較し、多い方とする。

過去 1 年でも、大うつ病エピソードと躁病又は軽躁病エピソードのエピソード数が同数であった場合、直近のエピソードとする。

表 国内第 / 相試験 (5.3.5.1.1) における過去の主たるエピソード別の TIME、TIMan、TIDep

			TIME		TIMan		TIDep	
			プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
過去の 主たる 気分エ ピソード	躁病 又は 軽躁病	評価例数	14	7	14	7	14	7
		イベント発現割合	50.0 % (7 例)	42.9 % (3 例)	21.4 % (3 例)	14.3 % (1 例)	28.6 % (4 例)	28.6 % (2 例)
		イベント発現までの時間 中央値 [95 %信頼区間] (日)	148.0 [113.0, n/c]	176.0 [119.0, n/c]	n/c [148.0, n/c]	n/c [n/c, n/c]	n/c [127.0, n/c]	n/c [176.0, n/c]
		プラセボ群との比較 ^{a)}		0.74 [0.19, 2.86]		0.57 [0.06, 5.48]		0.87 [0.16, 4.74]
	大うつ病	評価例数	44	38	44	38	44	38
		イベント発現割合	68.2 % (30 例)	44.7 % (17 例)	15.9 % (7 例)	10.5 % (4 例)	52.3 % (23 例)	34.2 % (13 例)
		イベント発現までの時間 中央値 [95 %信頼区間] (日)	57.0 [29.0, 126.0]	n/c [110.0, n/c]	n/c [n/c, n/c]	n/c [n/c, n/c]	109.0 [43.0, n/c]	n/c [157.0, n/c]
		プラセボ群との比較 ^{a)}		0.45 [0.25, 0.83]		0.44 [0.13, 1.52]		0.46 [0.23, 0.91]

n/c: 算出不能

a) ハザード比 [95 %信頼区間]、投与群を因子とした比例ハザードモデル

機構は、国内第 / 相試験 (5.3.5.1.1) における本剤の有効性について、TIDep 及び TIMan のいずれにおいても、プラセボと比較して、イベント発現までの時間が延長する傾向が認められており、直前の気分エピソード又は過去の主たる気分エピソード別の評価においても、評価例数が少数であり十分な検討は困難であるものの、気分エピソード発現までの時間が延長する傾向が認められていることから、本剤の有効性を否定するものではないと考える。なお機構は、気分エピソード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引き続き検討することが必要と考える。

3) 本剤の有効性に影響を及ぼす因子について

機構は、本剤の有効性に影響を及ぼす可能性がある因子について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第 / 相試験 (5.3.5.1.1) における患者背景別の TIME に関する結果は下表のとおりであり、本剤の有効性に大きな影響を及ぼす患者背景因子は認められないと考えることを説明した。

表 国内第 / 相試験 (5.3.5.1.1) における患者背景別の TIME

		イベント発現割合		TIME 中央値 [95 %信頼区間] (日)		プラセボ群 との比較 ^{a)}
		プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	
性別	男性	63.0 % (17/27)	38.9 % (7/18)	141.0 [43.0, n/c]	n/c [148.0, n/c]	0.50 [0.21, 1.20]
	女性	64.5 % (20/31)	48.1 % (13/27)	85.0 [23.0, 127.0]	n/c [78.0, n/c]	0.48 [0.24, 0.96]
年齢	65 歳未満	63.0 % (34/54)	44.2 % (19/43)	109.0 [43.0, 141.0]	n/c [148.0, n/c]	0.50 [0.29, 0.89]
	65 歳以上	75.0 % (3/4)	50.0 % (1/2)	91.0 [9.0, n/c]	n/c [21.0, n/c]	0.68 [0.07, 6.58]
大うつ病エピソード の初発時期	29 歳未満	75.9 % (22/29)	36.4 % (8/22)	57.0 [32.0, 116.0]	n/c [85.0, n/c]	0.30 [0.13, 0.67]
	29 歳以上	51.7 % (15/29)	52.2 % (12/23)	146.0 [23.0, n/c]	158.0 [111.0, n/c]	0.84 [0.40, 1.81]
躁病又は混合性 エピソードの初発時期	31 歳未満	74.2 % (23/31)	35.0 % (7/20)	43.0 [23.0, 126.0]	n/c [85.0, n/c]	0.30 [0.13, 0.71]
	31 歳以上	51.9 % (14/27)	52.0 % (13/25)	146.0 [64.0, n/c]	176.0 [92.0, n/c]	0.84 [0.40, 1.80]
罹病期間	12 年未満	61.3 % (19/31)	50.0 % (10/20)	126.0 [43.0, 155.0]	n/c [78.0, n/c]	0.63 [0.29, 1.35]
	12 年以上	66.7 % (18/27)	40.0 % (10/25)	85.0 [29.0, 148.0]	n/c [119.0, n/c]	0.41 [0.19, 0.90]
現在のエピソード の持続期間	6 週未満	65.4 % (17/26)	47.1 % (8/17)	126.0 [57.0, n/c]	n/c [111.0, n/c]	0.55 [0.24, 1.28]
	6 週以上	62.5 % (20/32)	42.9 % (12/28)	64.0 [19.0, 127.0]	n/c [78.0, n/c]	0.47 [0.23, 0.97]
過去 1 年の気分 エピソードの発現回数	3 回未満	60.5 % (26/43)	42.9 % (12/28)	116.0 [36.0, n/c]	n/c [92.0, n/c]	0.59 [0.30, 1.16]
	3 回以上	73.3 % (11/15)	47.1 % (8/17)	57.0 [15.0, 127.0]	n/c [111.0, n/c]	0.31 [0.12, 0.78]

n/c: 算出不能 () 内は治療介入例数/評価例数

a) ハザード比 [95 %信頼区間]、投与群を因子とした比例ハザードモデル

機構は、前治療薬の有無及び種類が本剤の有効性に及ぼす影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第 / 相試験 (5.3.5.1.1) において、第 1 期に併用されていた治療薬別の TIME に関する結果は下表のとおりであり、いずれの前治療薬についても本剤の有効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。

表 国内第 / 相試験 (5.3.5.1.1) における前治療薬別の TIME

		イベント発現割合		TIME 中央値 [95 %信頼区間] (日)		プラセボ群 との比較 ^{a)}
		プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	
リチウム	あり	63.0 % (17/27)	38.9 % (7/18)	99.0 [22.0, n/c]	n/c [111.0, n/c]	0.47 [0.20, 1.14]
	なし	64.5 % (20/31)	48.1 % (13/27)	109.0 [43.0, 146.0]	176.0 [92.0, n/c]	0.51 [0.25, 1.03]
バルプロ酸	あり	61.9 % (13/21)	44.4 % (4/9)	99.0 [43.0, n/c]	n/c [32.0, n/c]	0.63 [0.20, 1.93]
	なし	64.9 % (24/37)	44.4 % (16/36)	116.0 [23.0, 148.0]	n/c [119.0, n/c]	0.47 [0.25, 0.88]
抗うつ薬	あり	64.0 % (16/25)	40.0 % (8/20)	57.0 [19.0, 127.0]	n/c [85.0, n/c]	0.33 [0.14, 0.79]
	なし	63.6 % (21/33)	48.0 % (12/25)	126.0 [57.0, n/c]	158.0 [92.0, n/c]	0.70 [0.34, 1.42]
抗精神病薬	あり	64.3 % (18/28)	61.5 % (8/13)	64.0 [23.0, 127.0]	111.0 [30.0, n/c]	0.67 [0.29, 1.54]
	なし	63.3 % (19/30)	37.5 % (12/32)	114.5 [32.0, n/c]	n/c [157.0, n/c]	0.47 [0.23, 0.97]

n/c: 算出不能 () 内は治療介入例数/評価例数

a) ハザード比 [95 %信頼区間]、投与群を因子とした比例ハザードモデル

機構は、提示された部分集団解析の結果から、本剤の有効性に大きな影響を及ぼすような患者背景因子及び前治療薬は認められないと考えるが、少数例での検討に留まる集団も認められることから、本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼす因子については、製造販売後調査においてさらに検討する必要があると考える。

(2) 本剤の安全性について

1) 双極性障害及び既承認効能・効果における安全性プロファイルについて

機構は、双極性障害患者に本剤を投与した際の安全性について、既承認効能・効果であるてんかん患者と比較して、安全性プロファイルに差異が認められないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、申請効能・効果である「双極性障害の気分エピソードの再発・再燃抑制」についてはランダム化治療中止試験、てんかん患者では無作為化二重盲検並行群間比較試験として臨床試験を実施しており、試験デザインが異なることから、得られた臨床試験の成績を比較検討することは困難であることを説明した上で、双極性障害患者を対象とした国内臨床試験 (5.3.5.1.1: 第 / 相試験及び 5.3.5.2.1: 長期投与試験) と、国内の承認用法・用量を用いててんかん患者を対象に実施した国内非盲検非対照試験 (LAM107844: てんかんに係る効能・効果の承認申請時資料 5.3.5.2.9 及び 5.3.5.2.14) における成人での有害事象の発現状況を比較した結果は下表のとおりであり、双極性障害患者で特異的な事象は認められず、重症度についてもその多くが軽度又は中等度であったことから、双極性障害患者とてんかん患者において、本剤の安全性プロファイルに大きな差異はないと考えることを説明した。

表 国内臨床試験における適応疾患ごとの有害事象発現率 (%)

	双極性障害				てんかん
	第 / 相試験			長期投与試験	
	第 1 期	第 2 期			
		プラセボ	本剤		
評価例数	215	58	45	92	51
有害事象	75.8 (163)	51.7 (30)	64.4 (29)	81.5 (75)	94.1 (48)
鼻咽頭炎	22.8 (49)	22.4 (13)	24.4 (11)	39.1 (36)	19.6 (10)
頭痛	10.2 (22)	3.4 (2)	4.4 (2)	6.5 (6)	2.0 (1)
浮動性めまい	7.4 (16)	1.7 (1)	2.2 (1)	4.3 (4)	19.6 (10)
下痢	5.1 (11)	1.7 (1)	0	6.5 (6)	5.9 (3)
傾眠	4.2 (9)	3.4 (2)	0	2.2 (2)	13.7 (7)
嘔吐	3.3 (7)	0	2.2 (1)	7.6 (7)	7.8 (4)
挫傷	2.8 (6)	0	0	1.1 (1)	15.7 (8)
上腹部痛	1.9 (4)	0	2.2 (1)	15.2 (14)	0
口内炎	1.9 (4)	1.7 (1)	2.2 (1)	12.0 (11)	2.0 (1)
発熱	1.9 (4)	1.7 (1)	0	2.2 (2)	13.7 (7)
上気道の炎症	0	0	0	1.1 (1)	9.8 (5)

発現率 (%) (発現例数)

機構は、双極性障害患者を対象とした臨床試験と、てんかん患者を対象とした臨床試験の成績を比較検討することは困難と考えるものの、両試験成績で認められた有害事象に大きな差異はなく、疾患による大きな差異はないと考えるが、双極性障害患者における本剤の安全性プロファイルについては、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

2) 皮膚障害に関連する有害事象について

機構は、本剤投与によりスティーブンス・ジョンソン症候群 (Stevens-Johnson Syndrome: SJS)、中毒性表皮壊死症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN) 等の重篤な皮膚障害が発現することが知られていることから、日本人双極性障害患者における本剤の皮膚障害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、本剤投与により発疹等の皮膚障害に加えて、SJS、TEN 等の重篤な皮膚障害及び過敏症候群の発現が認められており、本剤投与開始時の初期投与量及び漸増量が高すぎる場合又は VPA との併用により皮膚障害の発現リスクが上昇することが示されている (Messenheimer J et al, *Drug Saf*, 18: 281-296, 1998) ことを説明した上で、皮膚障害の発現リスクを軽減するために、双極性障害患者を対象とした海外臨床試験 (参考 5.3.5.1.2: SCAB2003 及び参考 5.3.5.1.3: SCAB2006) では、てんかん患者における用法・用量と同様に設定し実施した結果、重篤な皮膚障害は 0.15 % (2/1305 例) に認められたが、医師により重度と判断された事象はなく、治療又は経過観察で回復していることを踏まえ、国内臨床試験 (5.3.5.1.1: 第 / 相試験及び 5.3.5.2.1: 長期投与試験) の用法・用量についても、海外臨床試験の用法・用量を参考に設定したことを説明した。その上で申請者は、国内臨床試験 (5.3.5.1.1: 第 / 相試験及び 5.3.5.2.1: 長期投与試験) で認められた発疹に関連する有害事象⁸⁾ は下表のとおりであり、ほとんどが投与開始 8 週までに認められ、SJS 及び TEN は認められなかったこと、重篤な皮膚障害は国内第 / 相試験 (5.3.5.1.1) において、第 1 期の 1 例 (薬疹) に認められたが、当該症例は本剤の投与を中止し、キョウミノチン[®] 静注及びヒルドイド[®] ローション (ヘパリン類似物質) の塗布のみで治癒したこと、その他の発疹に関連した有害事象はほとんどが軽度又は中等度であり、追跡不能の患者を除いたすべての事象が無処置又は抗アレルギー薬等による処置により回復したことを説明した。

表 国内臨床試験 (5.3.5.1.1、5.3.5.2.1) における発疹に関連する有害事象発現率

	第 Ⅰ 相試験				長期投与試験
	第 Ⅰ 期	第 Ⅱ 期			
		プラセボ	本剤		
例数	215	58	45	92	
発疹に関連する有害事象	9.8 (21)	1.7 (1)	4.4 (2)	3.3 (3)	
薬疹	3.7 (8)	0	0	0	
発疹	3.3 (7)	0	0	1.1 (1)	
紅斑	0.9 (2)	0	2.2 (1)	0	
蕁麻疹	0.9 (2)	0	0	0	
皮膚炎	0.5 (1)	1.7 (1)	0	1.1 (1)	
中毒性皮疹	0.5 (1)	0	0	0	
アレルギー性皮膚炎	0	0	2.2 (1)	1.1 (1)	

発現率 (%) (発現例数)

機構は、本剤による皮膚障害の発現に関するリスク因子について申請者に説明を求めた。

申請者は、国内臨床試験 (5.3.5.1.1: 第 / 相試験及び 5.3.5.2.1: 長期投与試験) は、本剤の漸増期を経た後、本剤又はプラセボに割り付けられる試験デザインであり、全例で本剤の使用経験があることが

⁸⁾ 以下の事象を「発疹に関連する有害事象」と定義した。

血管浮腫、皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、水疱性皮膚炎、薬疹、紅斑、多形紅斑、結節性紅斑、性器発疹、光線性皮膚症、光線過敏性反応、発疹、紅斑性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹、皮膚病変、多形日光疹、全身性皮疹、麻疹様発疹、膿疱性皮疹、小水疱性皮疹、SJS、蕁麻疹。

ら、患者背景別の影響について検討しなかったことを説明した上で、現在の承認用法・用量にて漸増が行われた海外プラセボ対照試験 8 試験⁹⁾における患者背景・対象疾患別の皮膚障害に関連する有害事象⁸⁾の発現率を検討した結果は下表のとおりであり、患者背景（性別、年齢、人種）について、評価例数が少ない部分集団を除き、いずれの部分集団においても大きな違いは認められなかったこと、双極性障害患者を対象とした海外プラセボ対照試験では、双極性障害の分類、投与直前の気分エピソード及び罹病期間についてリスク因子と考えられるものはなかったこと、また、国内臨床試験（5.3.5.1.1: 国内第 / 相試験及び 5.3.5.2.1: 長期投与試験）では、SJS 及び TEN は認められておらず、てんかん患者における皮膚障害の発現状況を上回るものではないと考えることを説明した。

表 海外プラセボ対照試験における皮膚障害に関連する有害事象発現率

すべて		プラセボ群	本剤群
		6.3 (46/735)	8.6 (56/651)
性別	男性	4.4 (15/340)	5.1 (14/275)
	女性	7.8 (31/395)	11.2 (42/376)
年齢	13～17 歳	0 (0/12)	20.0 (1/5)
	18～64 歳	6.5 (46/708)	8.7 (55/631)
	65～74 歳	0 (0/13)	0 (0/13)
	その他	0 (0/2)	0 (0/2)
人種	白人	7.0 (38/542)	9.2 (45/490)
	黒人	4.6 (4/87)	9.1 (6/66)
	その他	3.8 (4/106)	5.3 (5/95)
対象疾患	てんかん	2.1 (1/48)	13.0 (6/46)
	双極性障害	6.6 (45/687)	8.3 (50/605)

発現率（％）（発現例数/評価例数）

また申請者は、本剤の国内外での市販後データ（1990 年 11 月 5 日（国際誕生日）～2010 年 9 月 30 日、推定累積曝露量: 670 万人・年¹⁰⁾）における皮膚障害に関連する有害事象¹¹⁾は 13929 例の報告が認められており、その詳細は下表のとおりであったこと、SJS/TEN 又はその他の重篤な皮膚障害はその多くが 8 週間以内に発現しており、SJS/TEN を発現した患者における併用薬は、双極性障害の患者で精神疾患薬、てんかん患者で抗てんかん薬の併用が多く、両疾患ともに VPA が多く併用されていたことを説明した。

表 国内外市販後データにおける皮膚障害及び重篤な皮膚障害の発現例数

	双極性障害	てんかん	その他/不明	合計
SJS/TEN	359	723	476	1558
SJS/TEN を除く重篤症例	759	1351	776	2886
上記を除くすべての症例	3113	2960	3412	9485
合計	4231	5034	4664	13929

以上を踏まえ申請者は、双極性障害患者における皮膚障害のリスクはてんかん患者のそれを上回るものではなく、定められた用法・用量に従い漸増すること、医師及び患者に対し皮膚障害に関する注意喚起を行うことにより、皮膚障害のリスクを軽減できると考えることを説明した。また申請者は、用法・用量を遵守させるために、てんかんと同様にスターターバックを準備する計画であることを併せて説明した。

機構は、双極性障害患者における本剤の皮膚障害のリスクについては、既承認効能・効果であるてんかん患者における発現状況を上回るものではないと考えられるが、現時点ではてんかん患者と同様の注

⁹⁾ 双極性障害: SCAB2001、SCAA2008、SCAB2009、SCAA2010、SCA40910、SCA30924、SCA100223（いずれも急性期を対象とした試験）、てんかん: LAM40097。

¹⁰⁾ 1990 年 11 月 5 日（国際誕生日）～2010 年 5 月 31 日のデータをもとに算出。

¹¹⁾ MedDRA SOC で「皮膚および皮下組織障害」に該当する事象と定義。

意喚起を行うことが適切と考える。また機構は、SJS/TEN等の重篤な皮膚障害の発現のリスクを最小化するためには、初期投与量及び漸増方法の遵守が重要と考えることから、医師等の医療従事者及び患者に対して十分な情報提供を行う必要があると考える。なお、双極性障害患者における本剤投与時の皮膚障害の発現状況については、製造販売後調査においてさらに検討する必要があると考える。

3) 自殺関連有害事象について

機構は、本剤による自殺関連の有害事象の発現状況及びそのリスク因子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（5.3.5.1.1: 第 / 相試験及び5.3.5.2.1: 長期投与試験）において、自殺関連有害事象¹²⁾は10例（第 / 相試験の第1期で4例（自傷行動、企図的多剤過量投与、自殺企図・自殺念慮及び自殺既遂各1例）、長期投与試験6例（自傷行動5例及び自殺念慮1例））に認められ、第 / 相試験（5.3.5.1.1）で認められた自殺企図・自殺念慮及び長期投与試験（5.3.5.2.1）で認められた自傷行動1例については、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、海外で実施された急性期の双極性障害患者を対象としたプラセボ対照試験7試験¹³⁾における自殺関連有害事象¹²⁾の発現状況について、患者背景（性別、年齢、人種）及び対象疾患別の発現率を比較した結果は下表のとおりであり、年齢別では18～24歳の集団においてプラセボ群よりも本剤群で発現率が高かったものの、因果関係が否定されなかった有害事象及び重度の事象の発現率に差異はなく、本剤による自殺関連有害事象と年齢の関連は明確ではないと考えること、その他の部分集団についてはプラセボ群との比較で大きな差異は認められなかったことを説明した。

表 双極性障害患者を対象とした海外プラセボ対照試験における自殺関連有害事象の発現率

		プラセボ群	本剤群
すべて		1.7 (12/687)	1.7 (10/605)
性別	男性	1.3 (4/314)	2.4 (6/254)
	女性	2.1 (8/373)	1.1 (4/351)
年齢	18～24歳	0.9 (1/108)	3.8 (3/78)
	25～64歳	1.8 (10/564)	1.4 (7/512)
	65～74歳	0 (0/13)	0 (0/13)
	その他	50.0 (1/2)	0 (0/2)
人種	白人	2.3 (12/517)	2.2 (10/460)
	黒人	0 (0/78)	0 (0/59)
	その他	0 (0/92)	0 (0/86)
対象疾患	双極 型障害	1.9 (10/536)	2.2 (10/454)
	双極 型障害	1.3 (2/151)	0 (0/151)

発現率（%）（発現例数/評価例数）

機構は、自殺関連有害事象の発現時期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（5.3.5.1.1: 第 / 相試験及び5.3.5.2.1: 長期投与試験）で認められた自殺関連有害事象¹²⁾は10例中5例が投与開始後28日以内に認められたこと、海外臨床試験（参考5.3.5.1.2: SCAB2003及び参考5.3.5.1.3: SCAB2006）においては、26例中16例で投与開始後2ヶ月以内に認められたことを説明した。なお申請者は、国内外市販後データ（1990年11月5日（国際誕生日）～2010年9月30日、推定累積曝露量: 670万人・年¹⁰⁾）における自殺関連事象¹²⁾は下表のとおりであったが、その発現時期に明確な傾向は認められなかったことを説明した。

¹²⁾ MedDRA SMQで「自殺/自傷」に該当する有害事象と定義。

¹³⁾ 大うつ病エピソードの急性期（双極 型障害、最も新しいエピソードが大うつ病）: SCAB2001、SCA40910、SCA30924
大うつ病エピソードの急性期（双極 型障害及び双極 型障害、最も新しいエピソードが大うつ病）: SCAB2010
大うつ病エピソードの急性期（双極 型障害、最も新しいエピソードが大うつ病）: SCA100223
躁病エピソードの急性期（双極 型障害、最も新しいエピソードが躁病又は混合性）: SCAB2008、SCAB2009

表 国内外市販後データにおける自殺関連事象の発現例数

	双極性障害	てんかん	その他/不明	合計
自殺既遂/致死の企図の過量投与	19	7	71	97
自殺企図/非致死の企図の過量投与	65	59	194	318
自傷行動又は自傷念慮	6	12	2	20
自殺念慮	87	35	45	167
合計	177	113	312	602

その上で申請者は、これまでに実施された本剤のプラセボ対照試験のメタアナリシス¹⁴⁾において、双極性障害患者を含む精神疾患患者では、投与開始後 1 ヶ月以内に自殺関連有害事象が多く認められたこと、FDA での抗てんかん薬のメタアナリシス¹⁵⁾においても、自殺関連事象のハザードは投与開始後 4 週以降と比較して投与開始後 4 週までで高かったことが示されていることを説明した。

機構は、他の適応疾患と双極性障害患者で自殺関連有害事象のリスクに差異がないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、現在の承認用法・用量にて実施されたてんかん患者を対象とした海外臨床試験 (LAM40097 試験) における自殺関連有害事象の発現率は、本剤群 2.2 % (1/46 例)、プラセボ群 0 % (0/48 例) であり、てんかん患者と双極性障害患者で大きな差異はないと考えられることを説明した。その上で申請者は、双極性障害患者では自殺のリスクを伴っており (Jamison KR, *J Clin Psychiatry*, 61(Suppl 9): 47-51, 2000)、FDA が実施したメタアナリシス¹⁵⁾において、てんかん及び双極性障害を含む適応に対して本剤を含む抗てんかん薬を投与された患者群では、プラセボ群と比較して自殺念慮及び自殺企図の発現リスクが高いことが示されていること、またそのリスクは若年成人で高いことが示されていることから、添付文書上にて自殺リスクに関する注意喚起を行う予定であることを説明した。

機構は、提示されたプラセボ対照試験の解析結果は、いずれも双極性障害の急性期の患者を対象としたものであり、申請効能・効果である「双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制」を目的として本剤を使用した場合の自殺リスクについては明確になっていないと考える。しかしながら機構は、これまでに実施されたメタアナリシスの結果等を踏まえると、本剤投与による自殺リスクは否定できず、双極性障害患者では潜在的に自殺リスクを有していると考えられることから、投与にあたっては患者及びその家族等に対して十分な情報提供及び注意喚起を行う必要があると考える。また、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) 他害行為に関連する有害事象について

機構は、本剤投与時の他害行為に関連する有害事象の発現状況について申請者に説明を求めた。

申請者は、国内臨床試験 (5.3.5.1.1: 第 / 相試験、5.3.5.2.1: 長期投与試験) で認められた他害行為に関連する有害事象¹⁶⁾は下表のとおりであり、第 / 相試験 (5.3.5.1.1) の第 2 期において、本剤群の

¹⁴⁾ 対象とした試験は以下のとおり。

双極性障害: SCAB2001、SCAA2010、SCAA2012、SCAB2005、SCAB2003、SCAB2006、SCAA2008、SCAB2009、SCA30901、SCA40910、SCA30924、SCA100223

うつ病: SCAA2011、SCA20022、SCA20025

統合失調症: SCA30926、SCA101464

てんかん: P42006、H34046、P42005、H34035、H34086、P42016、H34123、P42030/P42031、P42040、SCAB4001、LAM40097、LAM1000034

神経障害性疼痛: LAM40006、NPP30004、NPP30005、NPP30010

健康成人: SCA10908

¹⁵⁾ Briefing document for the July 10, 2008 Advisory Committee Meeting to Discuss Antiepileptic Drugs (AEDs) and Suicidality, Division of Neurology Products, 2008 (<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-4372b1-01-FDA-Katz.pdf>)

¹⁶⁾ MedDRA SMQ で「敵意/攻撃性」に含まれる事象及び FDA Talk Paper (FDA Issues Public Health Advisory on Cautions for Use of Antidepressants in Adults and Children, (issued 3/22/2004)) に記載されている事象と定義。

発現率はプラセボ群を上回るものではなかったこと、第 / 相試験（5.3.5.1.1）の第1期及び長期投与試験（5.3.5.2.1）で認められた有害事象は第 / 相試験（5.3.5.1.1）の第2期と類似していたことを説明し、海外臨床試験においても同様の傾向が認められたことを説明した。

表 国内臨床試験（5.3.5.1.1、5.3.5.2.1）における他害行為に関連する有害事象発現率

	第 / 相試験			長期投与試験
	第 1 期	第 2 期		
		プラセボ	本 剤	
例数	215	58	45	92
他害行為に関連する有害事象	7.9 (17)	5.2 (3)	2.2 (1)	8.7 (8)
躁病	3.7 (8)	1.7 (1)	0	4.3 (4)
不眠症	3.3 (7)	3.4 (2)	2.2 (1)	1.1 (1)
易刺激性	0.5 (1)	1.7 (1)	0	2.2 (2)
不安	0.5 (1)	0	0	0
症状限定パニック発作	0	0	0	1.1 (1)

発現率（％）（発現例数）

また申請者は、国内外市販後データ（1990年11月5日（国際誕生日）～2010年9月30日、推定累積曝露量670万人・年¹⁰⁾）において、他害行為に関連する有害事象¹⁶⁾は2272例に認められ、主な事象は、攻撃性（355例）及び怒り（104例）であったが、他害行為そのものを示唆する事象は少なかったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、国内外臨床試験において、本剤群とプラセボ群で認められたいずれの事象についても発現率は類似しており、明確なリスク因子は認められていないこと、他者に危害を加えたという明確な根拠は得られておらず、本邦の添付文書においても「その他の副作用」の項において、攻撃性、激越、易刺激性及び不眠が既に記載されていることから、新たな注意喚起を行う必要はないと考えることを説明した。

機構は、双極性障害患者に本剤を投与した際の他害行為に関連する有害事象の発現リスクについては、本剤投与により増加する傾向は認められておらず、現時点では新たな注意喚起を行う必要はないと考えるが、双極性障害患者における他害行為に関連する有害事象の発現状況については、製造販売後調査で引き続き検討する必要があると考える。

5) 投与中止時の安全性について

機構は、てんかん患者において本剤の投与を中止する際には漸減することが規定されているが、双極性障害患者における投与中止時の安全性について申請者に説明を求めた。

申請者は、国内臨床試験（5.3.5.1.1: 第 / 相試験及び5.3.5.2.1: 長期投与試験）では、本剤の投与中止時に漸減期間は設定されていないことを説明した上で、国内臨床試験（5.3.5.1.1: 第 / 相試験及び5.3.5.2.1: 長期投与試験）において投与中止1～3週間後までに認められた有害事象は下表のとおりであり、多くが軽度又は中等度であったこと、重度の有害事象は第 / 相試験（5.3.5.1.1）で4例（幻覚・横紋筋融解、転倒・転落・呼吸停止・皮下血腫、うつ病及び背部痛各1例）、長期投与試験（5.3.5.2.1）で6例（自殺念慮、自然流産、躁病、洞不全症候群、自傷行動・うつ病及び躁病各1例）に認められたが、洞不全症候群及び自傷行動・うつ病を除き、本剤との因果関係は否定されていることを説明した。

表 国内臨床試験（5.3.5.1.1、5.3.5.2.1）における投与中止後の有害事象発現率

	第 1 期 / 第 2 期 相試験			長期投与試験
	第 1 期	第 2 期		
		プラセボ群	本剤	
例数	112	7	4	92
有害事象	22.3 (25)	28.6 (2)	0	21.7 (20)
便秘	3.6 (4)	14.3 (1)	0	2.2 (2)
悪心	1.8 (2)	0	0	1.1 (1)
体重減少	1.8 (2)	0	0	0
うつ病	1.8 (2)	0	0	1.1 (1)
躁病	0	0	0	2.2 (2)
γ-GTP 増加	0	0	0	2.2 (2)

発現率（％）（発現例数）

また申請者は、海外臨床試験（参考 5.3.5.1.2: SCAB2003 及び参考 5.3.5.1.3: SCAB2006）において、本剤投与終了後の有害事象の発現率は本剤群 10.1 %（23/227 例）、プラセボ群 12.6 %（24/190 例）であり、認められた有害事象の種類、発現率及び重症度は同様であったこと、急性期の双極性障害患者を対象としたプラセボ対照試験 11 試験¹⁷⁾においても、本剤投与終了後の有害事象の発現率は、本剤群 10.7 %（128/1192 例）、プラセボ群 12.2 %（126/1034 例）であり、認められた有害事象の種類、発現率及び重症度は同様であったことから、双極性障害患者では漸減せずに本剤の投与を中止しても大きな問題はないと考えることを説明した。

機構は、双極性障害患者を対象とした国内臨床試験（5.3.5.1.1: 第 / 相試験及び 5.3.5.2.1: 長期投与試験）において、本剤を漸減せずに中止した場合でも、臨床上問題となる有害事象は認められていないことから、双極性障害患者においては投与中止に際し漸減することを規定する必要性は低いと考えるが、双極性障害患者における本剤の中止後の安全性については製造販売後調査にて検討することが必要と考える。

6) 無菌性髄膜炎について

機構は、2010 年 8 月に米国 FDA より本剤投与時の無菌性髄膜炎のリスクについて警告がなされており、同年 10 月に米国添付文書において注意喚起が強化されているが、本邦での対応について、申請者に説明を求めた。

申請者は、双極性障害を対象とした国内臨床試験（5.3.5.1.1: 第 / 相試験及び 5.3.5.2.1: 長期投与試験）及び海外臨床試験¹³⁾において無菌性髄膜炎は発現していないこと、国内外臨床試験及び市販後安全性データ（2010 年 8 月 12 日データカットオフ）において、髄膜炎、無菌性髄膜炎及びウイルス性髄膜炎が 46 例報告されており、全例が重篤と判断されているが、本邦の添付文書において無菌性髄膜炎はすでに「重大な副作用」の項に記載されていることを説明した上で、ほとんどの患者では本剤の投与が中止されており、多くが投与中止により症状の回復又は改善が認められたが、本剤の再投与により髄膜炎の再発が 14 例認められていること等を踏まえ、添付文書における記載を改訂し、注意喚起を追記することを説明した。

機構は、双極性障害患者を対象とした国内外臨床試験では無菌性髄膜炎は認められておらず、当該事象の発現リスクは小さいと考えるが、当該事象の発現リスクは否定できないと考える。また、集積されたデータからは、無菌性髄膜炎を発現した患者において、本剤を再投与することにより再発する可能性が大きいことは否定できないことから、添付文書上において注意喚起として追記することは適切である

¹⁷⁾ 対象とした試験は、以下のとおり。

SCAB2001、SCAB2003（二重盲検期）、SCAB2005、SCAB2006（二重盲検期）、SCAA2008、SCAB2009、SCAA2010、SCAA2012（二重盲検期）、SCA40910（二重盲検期）、SCA30924、SCA100223

と考える。なお、無菌性髄膜炎の発現状況については、製造販売後調査で引き続き検討することが必要と考える。

(3) 他剤との併用時の有効性及び安全性について

機構は、本剤のグルクロン酸抱合に影響を及ぼす薬剤又は他の気分安定薬と併用した際の有効性及び安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内長期投与試験（5.3.5.2.1）においては、他の気分安定薬及び本剤のグルクロン酸抱合に影響を及ぼす薬剤の併用を可能としていたこと、それらの併用薬の有無別の有効性は下表のとおりであったことを説明し、各サブグループが少数例であり評価は困難であるが、いずれの患者集団においても CGI-S、HAM-D17 及び YMRS の減少・維持していたことを説明した。

表 国内長期投与試験における併用薬剤別の CGI-S、HAM-D 及び YMRS の推移（FAS、OC）

評価時期	リチウム	VPA	Inducer ^{a)}	その他 ^{b)}
CGI-S				
0 週	3.1 ± 1.1 (13)	3.1 ± 0.6 (10)	3.5 (2)	2.8 ± 1.2 (70)
6 週	2.4 ± 1.0 (13)	2.2 ± 0.8 (10)	2.5 (2)	2.1 ± 0.9 (62)
16 週	2.8 ± 0.8 (11)	2.4 ± 1.1 (10)	3.0 (2)	1.9 ± 0.9 (58)
28 週	2.5 ± 0.8 (11)	1.9 ± 1.1 (9)	3.0 (2)	2.0 ± 1.0 (58)
40 週	2.6 ± 1.1 (8)	2.3 ± 0.9 (8)	2.5 (2)	2.0 ± 0.9 (54)
52 週	2.1 ± 1.1 (8)	1.8 ± 0.8 (6)	2.0 (2)	1.7 ± 0.8 (54)
HAM-D17				
0 週	9.8 ± 7.4 (13)	12.7 ± 7.2 (10)	14.5 (2)	9.4 ± 8.4 (70)
6 週	5.0 ± 4.4 (13)	3.3 ± 3.9 (10)	8.0 (2)	4.3 ± 5.1 (62)
16 週	7.0 ± 8.1 (11)	8.1 ± 8.0 (10)	5.0 (2)	4.6 ± 5.2 (58)
28 週	4.4 ± 4.4 (11)	3.1 ± 4.0 (9)	1.0 (2)	4.8 ± 5.4 (58)
40 週	6.3 ± 8.2 (8)	6.5 ± 5.5 (8)	7.0 (2)	4.1 ± 5.1 (54)
52 週	3.8 ± 4.2 (8)	5.8 ± 6.2 (6)	10.0 (2)	3.6 ± 5.0 (54)
YMRS				
0 週	5.5 ± 7.3 (13)	1.9 ± 2.8 (10)	0.0 (2)	2.7 ± 5.4 (70)
6 週	4.1 ± 4.6 (13)	4.4 ± 4.8 (10)	3.0 (2)	2.1 ± 4.2 (62)
16 週	3.4 ± 4.6 (11)	3.0 ± 3.3 (10)	5.0 (2)	1.2 ± 2.4 (58)
28 週	1.6 ± 2.9 (11)	3.1 ± 4.7 (9)	6.0 (2)	1.7 ± 5.5 (58)
40 週	1.5 ± 2.5 (8)	2.5 ± 2.4 (8)	0.0 (2)	1.7 ± 4.3 (54)
52 週	2.0 ± 2.5 (8)	1.0 ± 1.3 (6)	0.0 (2)	0.6 ± 1.6 (54)

平均値 ± 標準偏差（評価例数）

a) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤

b) リチウム及び本剤のグルクロン酸抱合に影響を及ぼさない薬剤

また申請者は、他剤との併用時の安全性について、国内第 / 相試験（5.3.5.1.1）の第 1 期及び国内長期投与試験（5.3.5.2.1）における併用薬別の有害事象発現状況は下表のとおりであり、併用薬の有無により発現した有害事象の種類、発現頻度及びその重症度に差異は認められなかったことを説明した。

表 国内臨床試験（5.3.5.1.1、5.3.5.2.1）における併用薬別の有害事象発現率

	第 / 相試験（第1期）			長期投与試験			
	リチウム	VPA	その他 ^{a)}	リチウム	VPA	Inducer ^{b)}	その他 ^{a)}
例数	102	77	64	13	10	2	70
有害事象	75.5 (77)	75.3 (58)	76.6 (49)	84.6 (11)	80.0 (8)	100 (2)	80.0 (56)
悪心	6.9 (7)	7.8 (6)	7.8 (5)	0	10.0 (1)	50.0 (1)	7.1 (5)
嘔吐	2.0 (2)	5.2 (4)	3.1 (2)	0	10.0 (1)	50.0 (1)	7.1 (5)
下痢	4.9 (5)	6.5 (5)	4.7 (3)	7.7 (1)	20.0 (2)	0	4.3 (3)
便秘	6.9 (7)	7.8 (6)	3.1 (2)	0	0	0	4.3 (3)
鼻咽頭炎	22.5 (23)	16.9 (13)	25.0 (16)	61.5 (8)	50.0 (5)	50.0 (1)	32.9 (23)
頭痛	14.7 (15)	15.6 (12)	4.7 (3)	0	10.0 (1)	0	7.1 (5)
浮動性めまい	6.9 (7)	13.0 (10)	1.6 (1)	0	10.0 (1)	0	4.3 (3)
傾眠	2.0 (2)	3.9 (3)	6.3 (4)	0	0	0	2.9 (2)
体重減少	1.0 (1)	2.6 (2)	6.3 (4)	0	20.0 (2)	0	2.9 (2)
躁病	2.9 (3)	5.2 (4)	1.6 (1)	7.7 (1)	0	0	4.3 (3)
不眠症	3.9 (4)	2.6 (2)	4.7 (3)	0	0	0	1.4 (1)
そう痒症	3.9 (4)	2.6 (2)	6.3 (4)	0	0	0	1.4 (1)
発疹	2.9 (3)	2.6 (2)	4.7 (3)	0	0	0	1.4 (1)
薬疹	1.0 (1)	2.6 (2)	7.8 (5)	0	0	0	0
挫傷	3.9 (4)	5.2 (4)	0	0	0	0	1.4 (1)

発現率（％）（発現例数）

a) リチウム及び本剤のグルクロン酸抱合に影響を及ぼさない薬剤

b) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤

機構は、本剤と他の気分安定薬又は本剤のグルクロン酸抱合に影響を及ぼす薬剤を併用した際の有効性については、併用例が少なく、限定的な情報しか得られていないものの、特段問題となる傾向は認められていないと考える。また、安全性についても、本剤と他の気分安定薬又はグルクロン酸抱合に影響を及ぼす薬剤の併用により临床上問題となるような有害事象は認められていないと考えるが、併用薬の特性により本剤の用法・用量が設定された臨床試験で得られた知見であり、本剤投与時には併用薬の種類により規定された用法・用量を遵守することが重要と考える（併用薬別の用法・用量については、「（4）用法・用量について」の項参照）。なお、気分安定薬を含む併用薬使用時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さらに検討が必要と考える。

（4）用法・用量について

1) 開始用量及び漸増方法について

機構は、双極性障害に対する本剤の申請用法・用量における開始用量及び漸増方法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、重篤な発疹等の皮膚障害の発現を最小限にするために本剤の投与開始時には緩やかな漸増投与を行う必要があることを説明した上で、双極性障害患者を対象とした海外臨床試験（参考 5.3.5.1.2: SCAB2003 及び参考 5.3.5.1.3: SCAB2006）においては、てんかんに対する用法・用量をもとに規定した漸増方法により試験を実施したこと、国内臨床試験（5.3.5.1.1: 第 / 相試験及び 5.3.5.2.1: 長期投与試験）においても同様の漸増方法を採用したことを説明した。その上で申請者は、国内第 / 相試験（5.3.5.1.1）の第1期において、本剤単剤投与又は本剤のグルクロン酸抱合に影響を及ぼさない薬剤との併用時では、1 及び 2 週目は 25 mg/日、3 及び 4 週目は 50 mg/日、5 週目は 100 mg/日と漸増し、6 週目に維持用量である 200 mg/日を投与することと設定していたこと、本剤のグルクロン酸抱合を阻害する薬剤（VPA）併用時では、1 及び 2 週目は 25 mg を隔日投与（12.5 mg/日）、3 及び 4 週目は 25 mg/日、5 週目は 50 mg/日と漸増し、6 週目に維持用量である 100 mg/日を投与することと設定していたこと、本剤のグルクロン酸抱合を阻害する薬剤（VPA）併用時の 1 及び 2 週目を除き、いずれも 1 日 1 回投与することと規定していたことを説明し、当該臨床試験の第1期においては 215 例中 1 例で重篤な皮膚障

害（薬疹）が認められたものの、キョウミノチン[®]静注及びヒルロイド[®]ローション塗布のみで治癒したこと、その他の皮膚障害についても、臨床上大きな問題とはなっていないことを説明した（本剤投与時の皮膚障害については、「（２）本剤の安全性について、２）皮膚障害に関連する有害事象について」の項参照）。なお申請者は、本剤単剤投与又は本剤のグルクロン酸抱合に影響を及ぼさない薬剤との併用時において、３週目以降の漸増方法に１日２回の分割投与も可能と設定したことについて、１日１回と比較して１日２回では血中濃度の変化が緩徐であり、安全性上の問題は生じにくいと考えられたこと、維持用量投与時には１日２回投与が可能であることを踏まえ、漸増期においても１日２回の用法を設定したことを説明した。また申請者は、本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤との併用時の漸増方法は国内第 / 相試験（５.３.５.１.１）において検討されていないものの、国内臨床試験（５.３.５.１.１：第 / 相試験及び ５.３.５.２.１：長期投与試験）における本剤の血清中濃度を検討した結果、これらの薬剤との併用時には、併用しない場合と比較して、本剤の血清中濃度が低下することが示されており（「（ ）臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要、＜審査の概略＞（１）併用薬による薬物動態への影響並びに双極性障害患者及びてんかん患者での薬物動態の異同について」の項参照）、このような薬物動態特性は国内外で類似していること、てんかんにおける本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤の併用時における漸増方法は国内外で共通していることから、双極性障害患者においても本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤の併用時の漸増方法は海外と同様に設定することが適切と判断し、１及び２週目は 50 mg/日、３及び４週目は 100 mg/日、５週目は 200 mg/日、６週目に 300 mg/日と漸増すること、３週目以降は１日２回投与と設定したことを説明した。なお申請者は、当該漸増方法については、てんかん患者において本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用する際の漸増速度及び維持用量を超えるものではないことを併せて説明した。

機構は、提示された開始用量及び漸増方法について、本剤単剤投与時又は本剤のグルクロン酸抱合に影響を及ぼさない薬剤との併用時並びに本剤のグルクロン酸抱合を阻害する薬剤（VPA）との併用時については、国内臨床試験（５.３.５.１.１：第 / 相試験及び ５.３.５.２.１：長期投与試験）においても検討されており、国内第 / 相試験（５.３.５.１.１）の第１期において重篤な皮膚障害が１例で認められたものの、投与中止及び適切な処置により治癒していることから、本剤投与開始時の用法・用量として当該漸増方法を設定することに大きな問題はないと考える。また機構は、グルクロン酸抱合を誘導する薬剤との併用時における漸増方法について、国内臨床試験（５.３.５.１.１：第 / 相試験及び ５.３.５.２.１：長期投与試験）で検討されていないことからその適切性について判断することは困難であるが、てんかん患者での漸増方法の漸増速度及び維持用量を上回るものではないこと等を踏まえると、安全性上大きな問題となる可能性は低いと考えられることから、提示された漸増方法を設定することは可能と考える。なお機構は、てんかんと双極性障害では漸増方法が一部異なることから、臨床現場での混乱が生じないよう十分な情報提供を行うべきと考える。

２）維持用量及び最高用量について

機構は、本剤の双極性障害に対する維持用量及び最高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、国内第 / 相試験（５.３.５.１.１）では、海外臨床試験成績（参考 ５.３.５.１.２：SCAB2003 及び参考 ５.３.５.１.３：SCAB2006）を参考に本剤の単剤投与時の維持用量を 200 mg/日と設定し、当該試験において本剤の有効性及び安全性が示されていることから、単剤投与時の維持用量は 200 mg/日と設定したこと、国内長期投与試験（５.３.５.２-１）では、患者の状態に応じて 100～400 mg/日で用量調節を行うことと

していたこと、併用薬を使用する際には、本剤の薬物動態学的特性を考慮して、本剤のグルクロン酸抱合に影響を及ぼさない薬剤との併用時には単剤投与時と同様の用量範囲（100～400 mg/日）、本剤のグルクロン酸抱合を阻害する薬剤（VPA）との併用時には50～200 mg/日、本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤との併用時には200～400 mg/日の範囲で用量調節を行うこととしていたことを説明し、長期投与試験においてはいずれのパターンについても1日1回又は2回に分割投与可能としていたことを説明した。その上で申請者は、国内長期投与試験（5.3.5.2.1）において、単剤投与例及び本剤のグルクロン酸抱合に影響を及ぼさない薬剤との併用例における最頻投与量の分布と最終評価時のCGI-Sの変化量は下表のとおりであり、単剤投与例又はグルクロン酸抱合に影響を及ぼさない薬剤との併用例ともに100 mg/日超200 mg/日以下の範囲に多く分布が認められ、投与期間中のCGI-Sに大きな変動は認められなかったこと、その他の用量幅においては少数例での検討ではあるものの、同様に大きな変動は認められず、本剤の有効性が示唆されていると考えることを説明した。また申請者は、各用量幅での有害事象発現率は下表のとおりであり、一定の傾向は認められなかったこと、最大で本剤400 mg/日が投与された症例は、単剤投与例では存在せず、グルクロン酸抱合に影響を及ぼさない薬剤との併用例では8例¹⁸⁾と少数例であるものの、臨床上問題となる有害事象は認められていないことを説明した。

表 国内長期投与試験（5.3.5.2.1）における最頻投与量別の有効性及び安全性

投与量 (mg/日)	CGI-S			有害事象発現率	
	評価時期	単剤	No Inhibitor/ No Inducer ^{a)}	単剤	No Inhibitor/ No Inducer ^{a)}
100 以下	開始時	-	3.3 ± 1.2 (3)	-	100.0 % (3/3 例)
	最終評価時	-	1.3 ± 0.6 (3)		
100 超 200 以下	開始時	1.5 ± 1.0 (4)	2.9 ± 1.1 (51)	25.0 % (1/4 例)	84.3 % (43/51 例)
	最終評価時	1.3 ± 0.6 (3)	1.9 ± 1.0 (48)		
200 超 300 以下	開始時	3.0 (1)	2.8 ± 1.7 (6)	100.0 % (1/1 例)	66.7 % (4/6 例)
	最終評価時	2.0 (1)	2.8 ± 1.2 (6)		
300 超 400 以下	開始時	-	3.0 (1)	-	100 % (1/1 例)
	最終評価時	-	2.0 (1)		

a) グルクロン酸抱合に影響を及ぼさない薬剤

また申請者は、本剤のグルクロン酸抱合を阻害する薬剤（VPA）との併用例及び本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤との併用例はそれぞれ10及び2例と少数例であり、各症例で併用薬剤の投与期間が異なることを説明した上で、本剤のグルクロン酸抱合を阻害する薬剤（VPA）との併用例では4例¹⁹⁾で最大200 mg/日が投与されていたこと、投与中に大きな気分変動は認められず本剤の有効性が示唆されていると考えられたこと、本剤のグルクロン酸抱合を阻害する薬剤（VPA）との併用後に認められた有害事象は、鼻咽頭炎及び体重減少等であったが、いずれも軽度又は中等度であり、投与継続が可能であったことを説明した。なお申請者は、本剤200 mg/日とVPA併用例1例において、重篤な有害事象としてうつ病が発現し、治験の中止に至ったものの、本剤との因果関係は否定されていることを説明した。さらに申請者は、本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤との併用例について、いずれも最大400 mg/日が投与されており、投与期間中の症状は安定していたこと、併用により鼻咽頭炎等の有害事象が認められたが、いずれも軽度であり投与継続が可能であったこと、本剤との因果関係は否定されていることを説明した。

以上より申請者は、単剤投与又は本剤のグルクロン酸抱合に影響を及ぼさない薬剤との併用時では、維持用量を200 mg/日、最高用量を400 mg/日とすること、本剤のグルクロン酸抱合を阻害する薬剤（VPA）

¹⁸⁾ 400 mg/日が1日だけ投与された2例を除く。

¹⁹⁾ 200 mg/日が1日だけ投与された1例を除く。

との併用時には維持用量を 100 mg/日、最高用量を 200 mg/日とすること、本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤との併用時には維持用量として 300～400 mg/日とすることが適切と判断したことを説明した。

機構は、国内第Ⅰ相試験（5.3.5.1.1）で気分エピソードの再発・再燃抑制に対する本剤の一定の有効性は示されていることから、単剤投与時の維持用量を 200 mg/日と設定することに大きな問題はないと考える。また、単剤投与時の最高用量並びに併用薬剤別の維持用量及び最高用量については、本剤の薬物動態学的特性を踏まえた上で設定されていること、国内長期投与試験（5.3.5.2.1）において検討された症例数が限られているものの、当該症例では安全性上大きな問題は認められておらず、有効性も示唆されていると考えられること、本剤のグルクロン酸抱合を阻害する薬剤（VPA）併用時及び本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤との併用時については、既承認効能・効果であるてんかんにおける用法・用量を上回らないこと、単剤投与及び本剤のグルクロン酸抱合に影響を及ぼさない薬剤との併用時については、てんかんにおける用法・用量は設定されていない又はてんかんに対する用法・用量を上回るが、いずれも欧州での用法・用量と同様であること等を踏まえると、現時点でこれらの維持用量及び最高用量を設定することを特に否定するものではないと考える。しかしながら、単剤投与時に最高用量が投与された症例及び各併用薬剤別の投与例数は少数例であることから、製造販売後調査において併用薬剤別の有効性及び安全性を詳細に検討する必要があると考える。

（５）本剤の効能・効果について

機構は、国内第Ⅰ相試験（5.3.5.1.1）及び国内長期投与試験（5.3.5.2.1）では、双極性障害患者のみを対象としているが、本剤の効能・効果を「双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制」とすることの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、DSM-IV-TR における双極性障害には、双極性障害、双極性障害及び気分循環性障害が含まれるが、双極性障害及び双極性障害は ICD-10（疾病及び関連保健問題の国際統計分類 第 10 版）ではその区別がなく、双極性障害及び双極性障害ではいずれも気分エピソードの再発・再燃を抑制することが重要と考えられていること（岡本泰昌, *精神科治療学*, 17(増), 134-139, 2002）、国内では双極性障害と双極性障害を区別せずに「双極性障害」の治療ガイドラインが作成され、双極性障害の治療にも援用されており（鈴木枝里子ら, *精神科治療学*, 23: 933-942, 2008）、日常診療においては厳密に区別されずに治療が行われていることを説明するとともに、海外では双極性障害の治療ガイドラインが発表されているが（Yatham LN et al, *Bipolar Disord*, 11: 225-255, 2009）、その治療方法は双極性障害と大きく異なるものではないことを説明した。その上で申請者は、双極性障害又は双極性障害患者を対象に、気分エピソードの再発・再燃抑制に対する本剤の有効性及び安全性を検討した海外臨床試験（SCAA2012 試験）において、双極性障害患者での有効性が示唆されており、安全性についても双極性障害患者と大きな差異はないことが示されていることから（Calabrese JR et al, *J Clin Psychiatry*, 61: 841-850, 2000）、本剤の投与対象を双極性障害に限定せず、「双極性障害」とすることが適切と考えることを説明した。

機構は、本邦の医療実態を踏まえた申請者の説明は理解できるものであり、本剤の投与対象を「双極性障害」患者とすることに大きな問題はないと考える。また機構は、直前の気分エピソード及び主たる気分エピソードに対し、本剤投与によりいずれの気分エピソードの再発・再燃が抑制されるのかについては、「（１）本剤の有効性について、２）本剤の気分エピソード別の有効性について」の項で議論して

いるように、いずれの患者においても有効性を否定するものではないと考えられることから、特に規定する必要はないと考える。なお機構は、国内第 / 相試験（5.3.5.1.1）で本剤の有効性及び安全性が示されたのは、双極性障害患者における気分エピソードの再発・再燃抑制のみであり、その他の双極性障害の病型に対する本剤の有効性及び安全性については、公表文献等に基づく考察にとどまることから、双極性障害の病型別の本剤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が必要であるとする。

（6）本剤の臨床的位置付けについて

機構は、双極性障害治療における本剤の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、国内外の主な双極性障害治療ガイドライン（上島国利編集、*気分障害 治療ガイドライン*、医学書院、201-284、2004、American Psychiatric Association, *Am J Psychiatry*, 159 (4 Suppl): 1-50, 2002、Goodwin GM, Consensus Group of the British Association for Psychopharmacology, *J Psychopharmacol*, 23: 346-388, 2009、Grunze H et al, *World J Biol Psychiatry*, 5: 120-135, 2004、Grunze H et al, *World J Biol Psychiatry*, 10: 85-116, 2009、Grunze H et al, *World J Biol Psychiatry*, 11: 81-109, 2010）では、双極性障害の薬物療法を急性期躁病、急性期うつ病及び維持療法に区分していることを説明した上で、国内外臨床試験（5.3.5.1.1、参考 5.3.5.1.2、参考 5.3.5.1.3）において、本剤は気分エピソードの再発・再燃抑制効果が示されていることから、本剤は維持療法に用いられる薬剤と位置付けられると考えられること、国内ガイドライン（上島国利編集、*気分障害 治療ガイドライン*、医学書院、201-284、2004）において維持療法に位置付けられている薬剤はリチウム、VPA 及びカルバマゼピンであるが、海外ガイドラインでは本剤が維持療法の第一選択薬として位置付けられており、特に大うつ病エピソードの予防に対して推奨されていること（Goodwin GM, Consensus Group of the British Association for Psychopharmacology, *J Psychopharmacol*, 23: 346-388, 2009、Grunze H et al, *World J Biol Psychiatry*, 5: 120-135, 2004）を説明した。また申請者は、海外ガイドラインでは急性期の大うつ病エピソードに対して本剤が推奨されているが、これまでに急性期の躁病又は大うつ病エピソードを有する双極性障害患者を対象とした海外臨床試験において、本剤の有効性は示されていないことを踏まえ、本剤が急性期の治療に用いられないよう、医師等の医療従事者に情報提供を行い、本剤の適正使用を推進する予定であることを説明した。

機構は、現在得られている国内外臨床試験成績からは、双極性障害の気分エピソードの再発・再燃抑制が認められているのみであり、双極性障害の急性期症状に対する治療において本剤が使用されることがないよう、臨床現場に対し適切な情報提供を行う必要があると考える。また機構は、本剤の適正使用を推進するためには、DSM 診断基準等に基づく双極性障害の適切な診断及び YMRS や HAM-D 等の評価尺度を用いた症状評価が重要であり、臨床現場においてこれらの診断基準及び症状評価は必ずしも浸透していないと考えることから、継続的に啓発及び情報提供を行う必要があると考える。さらに機構は、双極性障害の特徴として、症状が一時的に寛解しても適切な治療を行わないことにより症状が再発し、遷延化することが想定されることから、患者に対し双極性障害の疾患特性並びに治療継続の重要性を理解させるための教育資料を作成することが適切と考える。

・機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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た。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（5.3.5.1.1、5.3.5.2.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、治験依頼者において、重篤で予測できない副作用等について情報入手から治験責任医師及び治験実施医療機関の長へ直ちに通知されていない事例が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、全体としては治験が GCP に従って行われたと判断されたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

・総合評価

提出された資料から、本剤の双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制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。本剤は双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制に対して、有効性が示された薬剤であり、海外ガイドライン等において、双極性障害の維持療法における第一選択薬の一つと考えられていることから、双極性障害の維持療法に対し新たな治療を提供するものであり、臨床的意義はあると考える。また機構は、本剤の効能・効果及び用法・用量の具体的な記載方法については、専門協議での検討を踏まえて判断したいと考える。なお機構は、気分エピソード別の有効性、皮膚障害に関連する有害事象、自殺関連有害事象及び他害行為に関連する有害事象等の発現状況等については、製造販売後調査において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 23 年 5 月 12 日

・申請品目

[販 売 名] ラミクタール錠 25 mg、同錠 100 mg
[一 般 名] ラモトリギン
[申 請 者 名] グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日] 平成 22 年 8 月 18 日

・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、双極性障害患者を対象として、年齢、性別、病型等の患者背景と本剤の有効性及び安全性の関係、併用薬剤別の有効性及び安全性、気分エピソード別の有効性及び安全性、皮膚障害に関連する有害事象、自殺関連有害事象及び他害行為に関連する有害事象、離脱症状に関連する有害事象等の発現状況、本剤の投与量と有効性及び安全性の関係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、双極性障害患者を対象に、目標症例数として 1000 例、1 症例あたりの観察期間を 1 年間とし、本剤の離脱症状を確認するため、投与終了後 1 ヶ月間を後観察期間とした使用成績調査を実施することを説明した。

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、本剤の双極性障害患者に対する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) 本剤の適正使用について

機構は、本剤の双極性障害における急性期の気分エピソードに対する有効性及び安全性は明確になっていないことについて注意喚起することが適切とする機構の考え方が、専門協議で支持されたことから、添付文書にその旨を記載するよう申請者に求めた。

申請者は、効能・効果に関連する使用上の注意の項で「双極性障害の気分エピソードの急性期治療に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。」と記載することを説明した。

また機構は、本剤の適正使用にあたっては、双極性障害の病態及びその適切な診断方法について周知

するとともに、本剤をどの時期から投与するかを情報提供すべきとの意見が専門委員よりあったことから、医師等の医療従事者及び患者に対する教育資料を作成し、本剤の適正使用を推進するよう申請者に求め、申請者は了解した。

さらに機構は、本剤の用法・用量は、てんかん患者に対する用法・用量と一部異なることから、双極性障害患者における用法・用量を遵守させることが可能となるような投与管理ツールを作成するよう申請者に求めた。

申請者は、てんかん患者における服薬支援に使用している資料と同様に、双極性障害患者においても、服薬指導シートを用いて投与初期の服用方法を指導するとともに、医師及び薬剤師に対し併用薬による漸増方法が異なることが明確となるよう、漸増方法の全体像が把握できるような資料を作成することを説明した。

機構は、以上について了承するが、これらの教育資料を使用し、本剤の適正使用が推進されるよう医師及び薬剤師等の医療従事者に適切に情報提供を行うとともに、これらの教育資料の有用性については、製造販売後調査においてさらに検討し、検討結果を踏まえ適宜改善していく必要があると考える。

・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
14	21～23	先行試験でプラセボ群であった患者では25 mg/日から開始し、 <u>2、4 及び 5 週</u> 後にそれぞれ 50、100、200 mg/日に増量することとされ、 <u>6 週目</u> は先行試験での第 1 期終了時の用量とすることとされた。	先行試験でプラセボ群であった患者では25 mg/日から開始し、 <u>2 及び 4 週</u> 後にそれぞれ 50 <u>及び</u> 100 mg/日に増量することとされ、 <u>5 週後</u> には先行試験での第 1 期終了時の用量とすることとされた。
14	25～27	先行試験でプラセボ群であった患者では25 mg/隔日から開始し、 <u>2、4 及び 5 週</u> 後にそれぞれ 25、50 <u>及び</u> 100 mg/日に増量することとされ、 <u>6 週目</u> は先行試験での第 1 期終了時の半量とすることとされた。	先行試験でプラセボ群であった患者では25 mg/隔日から開始し、 <u>2 及び 4 週</u> 後にそれぞれ 25 <u>及び</u> 50 mg/日に増量することとされ、 <u>5 週後</u> には先行試験での第 1 期終了時の半量とすることとされた。
27	12	表 国内長期投与試験における併用薬剤別の CGI-S、HAM-D 及び YMRS の推移（FAS、OC）	表 国内長期投与試験における併用薬剤別の CGI-S、HAM-D ¹⁷ 及び YMRS の推移（FAS、OC）

・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。なお、本剤の再審査期間は、てんかんの併用療法に係る効能・効果を承認した際の期間（８年間）の残余期間（平成 28 年 10 月 15 日まで）とすることが適切と判断する。

[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下記発作に対する抗てんかん薬との併用療法
 部分発作（二次性全般化発作を含む）
 強直間代発作
 Lennox-Gastaut 症候群における全般発作
 双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制
 （下線部今回追加）

[用法・用量] てんかん患者における抗てんかん薬との併用療法に用いる場合：
 成人（ラミクタール錠 25 mg、ラミクタール錠 100 mg）：

・バルプロ酸ナトリウムを併用する場合:

通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1回25 mgを隔日に経口投与し、次の2週間は1日25 mgを1回経口投与する。その後は、1~2週間毎に25~50 mg ずつ漸増する。維持用量は1日100~200 mg とし、2回に分割して経口投与する。

・バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合:

(1) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤^{注1)}を併用する場合:

通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日50 mgを1回経口投与し、次の2週間は1日100 mgを2回に分割して経口投与する。その後は、1~2週間毎に最大100 mg ずつ漸増する。維持用量は1日200~400 mg とし、2回に分割して経口投与する。

(2) (1) 以外の抗てんかん薬^{注2)}を併用する場合:

バルプロ酸ナトリウムを併用する場合に従う。

小児(ラミクタール錠小児用2 mg、ラミクタール錠小児用5 mg、ラミクタール錠25 mg、ラミクタール錠100 mg):

・バルプロ酸ナトリウムを併用する場合:

通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日0.15 mg/kgを1回経口投与し、次の2週間は1日0.3 mg/kgを1回経口投与する。その後は、1~2週間毎に最大0.3 mg/kg ずつ漸増する。維持用量は、バルプロ酸ナトリウムに加えて本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤^{注1)}を併用する場合は1日1~5 mg/kg とし、本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤^{注1)}を併用していない場合は1日1~3 mg/kg とし、2回に分割して経口投与する。なお、1日用量は最大200 mg までとする。

・バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合:

(1) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤^{注1)}を併用する場合:

通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日0.6 mg/kgを2回に分割して経口投与し、次の2週間は1日1.2 mg/kgを2回に分割して経口投与する。その後は、1~2週間毎に最大1.2 mg/kg ずつ漸増する。維持用量は1日5~15 mg/kg とし、2回に分割して経口投与する。なお、1日用量は最大400 mg までとする。

(2) (1) 以外の抗てんかん薬^{注2)}を併用する場合:

バルプロ酸ナトリウムを併用する場合に従う。

双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制に用いる場合(ラミクタール錠25 mg、ラミクタール錠100 mg):

・単剤療法の場合:

通常、成人にはラモトリギンとして最初の2週間は1日25 mgを1回経口投与、次の2週間は1日50 mgを1回又は2回に分割して経口投与し、5週目

は1日100 mgを1回又は2回に分割して経口投与する。6週目以降は維持用量として1日200 mgを1回又は2回に分割して経口投与する。年齢、症状に応じて適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて最大100 mgずつ、1日用量は最大400 mgまでとし、いずれも1日1回又は2回に分割して経口投与する。

・バルプロ酸ナトリウムを併用する場合:

通常、成人にはラモトリギンとして最初の2週間は1回25 mgを隔日に経口投与、次の2週間は1日25 mgを1回経口投与し、5週目は1日50 mgを1回又は2回に分割して経口投与する。6週目以降は維持用量として1日100 mgを1回又は2回に分割して経口投与する。年齢、症状に応じて適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて最大50 mgずつ、1日用量は最大200 mgまでとし、いずれも1日1回又は2回に分割して経口投与する。

・バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合^{注3)}:

(1) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤^{注1)}を併用する場合:

通常、成人にはラモトリギンとして最初の2週間は1日50 mgを1回経口投与、次の2週間は1日100 mgを2回に分割して経口投与し、5週目は1日200 mgを2回に分割して経口投与する。6週目は1日300 mgを2回に分割して経口投与し、7週目以降は維持用量として1日300～400 mgを2回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて最大100 mgずつ、1日用量は最大400 mgまでとし、いずれも1日2回に分割して経口投与する。

(2) (1) 以外の薬剤^{注4)}を併用する場合:

単剤療法の場合に従う。

注 1) フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、その他本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤

注 2) ゾニサミド、ガバペンチン、トピラマート、その他本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない又は影響が明らかでない薬剤

注 3) 本剤のグルクロン酸抱合に対する影響が明らかでない薬剤を投与されている患者は、バルプロ酸ナトリウムを併用する場合の用法・用量に従うこと。

注 4) リチウム、オランザピン、その他本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない薬剤

(下線部今回追加)