

## 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] ガバペン錠200mg、同錠300mg、同錠400mg、同シロップ5%

[一 般 名] ガバペンチン

[申 請 者] ファイザー株式会社

[申請年月日] 平成22年9月17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、ガバペンシロップ 5%を承認し、ガバペン錠 200mg、同錠 300mg 及び同錠 400mg の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 4 年とし、ガバペンシロップ 5%は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、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 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]   | ガバペン錠 200 mg、同錠 300 mg、同錠 400 mg、同シロップ 5 %  |
| [一 般 名]   | ガバペンチン  |
| [申 請 者 名] | ファイザー株式会社   |
| [申請年月日]   | 平成 22 年 9 月 17 日  |
| [剤形・含量]   | ガバペン錠 200 mg、同錠 300 mg、同錠 400 mg:<br>1 錠中にガバペンチン 200、300 又は 400 mg を含有する錠剤<br>ガバペンシロップ 5 %:<br>1 mL 中にガバペンチン 50 mg を含有するシロップ剤 |
| [申請区分]    | ガバペン錠 200 mg、同錠 300 mg、同錠 400 mg<br>医療用医薬品 (6) 新用量医薬品<br>ガバペンシロップ 5 %<br>医療用医薬品 (6) 新用量医薬品及び (8) 剤型追加に係る医薬品                   |
| [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] ガバペン錠 200 mg、同錠 300 mg、同錠 400 mg、同シロップ 5 %  
[一般名] ガバペンチン  
[申請者名] ファイザー株式会社  
[申請年月日] 平成 22 年 9 月 17 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小児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、性別、年齢、ベースラインの発作頻度及び発作型と本剤の有効性及び安全性の関係、併用抗てんかん薬と本剤の有効性及び安全性の関係、中枢神経系有害事象、甲状腺機能関連有害事象、自殺関連有害事象等の発現状況、成長（身長、体重及び性機能の発達等）に及ぼす影響等については、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、成人及び13歳以上の小児にはガバペンチンとして初日1日量600 mg、2日目1日量1200 mgをそれぞれ3回に分割経口投与する。3日目以降は、維持量として1日量1200～1800 mgを3回に分割経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日最高投与量は2400 mgまでとする。  
通常、3～12歳の幼児及び小児にはガバペンチンとして初日1日量10 mg/kg、2日目1日量20 mg/kgをそれぞれ3回に分割経口投与する。3日目以降は維持量として、3～4歳の幼児には1日量40 mg/kg、5～12歳の幼児及び小児には1日量25～35 mg/kgを3回に分割経口投与する。症状により適宜増減するが、1日最高投与量は50 mg/kgまでとする。なお、いずれの時期における投与量についても、成人及び13歳以上の小児での投与量を超えないこととする。

（下線部今回追加）

## 審査報告 (1)

平成 23 年 4 月 4 日

### I. 申請品目

|            |  |
|------------|--|
| [販売名]      | ガバペン錠 200 mg、同錠 300 mg、同錠 400 mg、同シロップ 5 %   |
| [一般名]      | ガバペンチン   |
| [申請者名]     | ファイザー株式会社  |
| [申請年月日]    | 平成 22 年 9 月 17 日   |
| [剤型・含量]    | ガバペン錠 200 mg、同錠 300 mg、同錠 400 mg:<br>1 錠中にガバペンチン 200、300 又は 400 mg を含有する錠剤<br>ガバペンシロップ 5 %:<br>1 mL 中にガバペンチン 50 mg を含有するシロップ剤  |
| [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<br>(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、成人及び 13 歳以上の小児にはガバペンチンとして初日 1 日量 600 mg、2 日目 1 日量 1200 mg をそれぞれ 3 回に分割経口投与する。3 日目以降は、維持量として 1 日量 1200 mg～1800 mg を 3 回に分割経口投与する。<br>なお、症状により適宜増減するが、1 日最高投与量は 2400 mg までとする。<br><u>3～12 歳の幼児及び小児にはガバペンチンとして初日 1 日量 10 mg/kg (投与量上限: 1 日量 600 mg)、2 日目 20 mg/kg (投与量上限: 1 日量 1200 mg) をそれぞれ 3 回に分割経口投与する。3 日目以降は維持量として、3～4 歳の幼児には 1 日量 40 mg/kg、5～12 歳の幼児及び小児には 1 日量 25～35 mg/kg を 3 回に分割経口投与する (投与量上限: 1 日量 1800 mg)。なお、症状により適宜増減するが、1 日最高投与量は 50 mg/kg までとし、2400 mg を超えないこととする。</u><br>(下線部今回追加) |

### 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。

なお、本申請は新用量 (小児用量の追加) に係るものであるが、本剤の適応であるてんかんの部分発作においては、小児と成人で病態が異なる等の報告はないことから、「非臨床に関する資料」のうち、薬理試験成績は提出されていない。

また、ガバペンシロップ 5 % については、剤形追加に係る医薬品としても申請されており、品質及び生物学的同等性に係る資料が提出されている。本報告書では新用量に係る事項のみを記載するが、機構において剤形追加に係る医薬品として審査を行った結果、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ガバペンチン (本薬) は、 $\gamma$ -アミノ酪酸 (GABA) 誘導体であり、本邦においては 2006 年 7 月に成人の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の効能・効果で承認されている。

海外では、2011年1月現在、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について、米国、欧州等89の国又は地域で承認されており、そのうち小児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については、米国、欧州等61の国又は地域で承認されている。その他、てんかんの部分発作に対する単剤療法、神経障害性疼痛（末梢性神経障害性疼痛を含む）、三叉神経痛、帯状疱疹後神経痛及び糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛に対しても承認されている。

本邦では、2008年1月から小児てんかん患者を対象に臨床試験が開始され、今般申請者は、小児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、製造販売承認事項一部変更申請を行った。

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の効能・効果に対し、小児の用法・用量が設定されている類薬として、ラモトリギン（ラミクタール<sup>®</sup>錠）及びクロバザム（マイスタン<sup>®</sup>錠等）が本邦で既に承認されている。

## 2. 非臨床に関する資料

### (i) 薬物動態試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

ラットにおける吸収に関する試験成績が提出された。血漿中未変化体濃度は、高速液体クロマトグラフィー-紫外吸収検出（HPLC-UV）法によりバリデートされた方法で測定された（定量下限：0.50 µg/mL）。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

雄性幼若ラット<sup>1)</sup>（6例/群）に本薬50 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1.7時間後に最高血漿中濃度（C<sub>max</sub>: 16.9 µg/mL）に達し、1.7時間の消失半減期（t<sub>1/2</sub>）で消失した。0から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC<sub>0-∞</sub>）は79.8 µg·h/mLであり、静脈内投与時のAUC<sub>0-∞</sub>（101.0 µg·h/mL）から算出した経口投与時のバイオアベイラビリティ（BA）は79.0%であった。また、幼若ラットにおける本薬の薬物動態パラメータを成熟ラット（成人効能承認時資料4.2.2.2.3）と比較した結果は下表のとおりであり、成熟ラット及び幼若ラットで大きな差異はないと考えられている（4.2.2.2.1）。

表 幼若及び成熟ラットに本薬50 mg/kgを単回投与したときの薬物動態パラメータ

| 投与経路 | 対象                  | 例数 | C <sub>max</sub><br>(µg/mL) | t <sub>max</sub><br>(h) | t <sub>1/2</sub> <sup>a)</sup><br>(h) | AUC <sub>0-∞</sub><br>(µg·h/mL) | CL<br>(mL/min/kg) | Vd<br>(L/kg) |
|------|---------------------|----|-----------------------------|-------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|-------------------|--------------|
| 経口   | 幼若ラット               | 6  | 16.9 ± 1.4                  | 1.7 ± 0.5               | 1.7                                   | 79.8 ± 11.4                     | —                 | —            |
|      | 成熟ラット <sup>b)</sup> | 7  | 16.4 ± 2.1                  | 1.7 ± 0.8               | 1.7                                   | 73.1 ± 9.9                      | —                 | —            |
| 静脈内  | 幼若ラット               | 6  | —                           | —                       | 1.5                                   | 101.0 ± 27.2                    | 9.0 ± 2.3         | 1.2 ± 0.2    |
|      | 成熟ラット <sup>b)</sup> | 6  | —                           | —                       | 1.7                                   | 92.4 ± 15.7                     | 9.3 ± 1.9         | 1.4 ± 0.5    |

a) 調和平均値、b) <sup>14</sup>C標識体（本薬）を投与

#### <審査の概略>

##### (1) 幼若動物と成熟動物での薬物動態プロファイルの異同について

機構は、本申請において、幼若動物での吸収についてしか検討されていないが、その他の薬物動態

<sup>1)</sup> 試験に供したラットの正確な週齢は記録されていないが、試験報告書に“immature rat”、“体重129～151 g”と記載されていることから、当該試験に用いられたラットの週齢は4～5週齢であったと考えられている。

プロファイル（分布、代謝及び排泄）について、成熟動物と比較して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、幼若動物を用いた試験成績（4.2.2.2.1）より、全身クリアランス、 $t_{1/2}$ 及び分布容積が成熟動物とほぼ同等であったことを説明した上で、本薬は中枢以外に脾臓、水晶体等への移行が認められ、これらの組織への移行及び消化管吸収には、システムL等のアミノ酸輸送系が関与すると考えられるが、幼若動物を用いた試験（4.2.2.2.1）における本薬のBAは79.0%であり、成熟動物でのBA（79.0%、成人効能承認時資料4.2.2.2.3）と同等であったことから、システムL等のアミノ酸輸送系を介した本薬の移行に対して、成熟の影響は大きくないと考えることを説明した。また申請者は、ヒトアルブミン濃度は生後約1年で成人と同程度に達し、それ以前では薬物の血漿タンパク非結合型分率は高くなるとされているが（木村利美ら、*薬局*, 57: 3-7, 2006）、本薬の非結合型分率はヒト成人及び成熟動物ともに97%以上と高く、血漿タンパク結合に加齢による大きな差異は認められないと考えることを説明した。さらに申請者は、本薬はほとんど代謝を受けず、未変化体として尿中排泄されることから、糸球体ろ過による尿中排泄が重要な消失経路と考えられるが、糸球体ろ過の機構はラットでは生後21日程度、ヒトでは生後180日程度でほぼ成熟すると報告されており（Center for Drug Evaluation and Research, *Guidance for industry: nonclinical safety evaluation of pediatric drug products*, 2006）、成熟動物と幼若動物、成人と小児との間で大きな差異がないと考えられることを説明し、本薬は成熟に伴う体内動態の変化を受けにくい薬物と考えられることを説明した。

機構は、現段階で得られている知見より、申請者の説明に大きな問題はないと考えるが、ヒト小児における薬物動態に関する成人との異同については、臨床試験成績を踏まえて判断する必要があると考える。

## （ii）毒性試験成績の概要

### <提出された資料の概略>

本承認申請においては、幼若動物（マウス及びラット）を用いた単回投与毒性試験、反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験が新たに提出された。

#### （1）単回投与毒性試験（4.2.3.1.1、4.2.3.1.2、4.2.3.1.3）

単回投与毒性として、3週齢のマウスにおける経口投与及び静脈内投与試験、6～7日齢のラットにおける経口投与試験並びに3週齢のラットにおける経口投与及び静脈内投与試験が実施された。概略の致死量は、3週齢のマウスについて経口投与で8000 mg/kg以上及び静脈内投与で2000 mg/kg以上、6～7日齢のラット経口投与で2000 mg/kg、3週齢のラット経口投与で5000 mg/kg以上及び静脈内投与で2000 mg/kg以上と判断されている。

本薬の経口投与後の症状として、3週齢のマウスでは鎮静、運動失調、眼瞼下垂、努力性呼吸及び下痢等、6～7日齢のラットでは虚脱、努力性呼吸、呼吸数低下及び活動性低下、投与1週後に体重増加抑制等、3週齢のラットでは運動失調、活動性低下、下痢、鎮静、眼瞼下垂、跳躍、筋弛緩及び呼吸抑制等が認められた。本薬の静脈内投与後の症状として、3週齢のマウスでは鎮静、運動失調及び眼瞼下垂等、3週齢のラットでは筋弛緩、呼吸数増加、鎮静、運動失調及び眼球突出等が認められた。

#### （2）反復投与毒性試験

反復投与毒性として、幼若ラットにおける7週間反復経口投与毒性試験が実施された。

#### 1) 幼若ラットを用いた7週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2.1)

7～8日齢のラット(雌雄各20例/群)に本薬500、1000及び2000 mg/kg/日を7週間経口投与したとき、本薬投与に関連した死亡例は認められず、500 mg/kg/日群の雄及び2000 mg/kg/日群の雌で努力性呼吸、500 mg/kg/日以上群の雄で血漿カリウムの高値及び腎近位尿細管上皮の硝子滴沈着、雌で血漿コレステロールの増加、1000 mg/kg/日以上群の雌で副腎重量の低値、2000 mg/kg/日群の雄で前立腺重量の低値及び腎重量の高値が認められた。以上より無毒性量は、雄で500 mg/kg/日未満、雌で500 mg/kg/日と判断されている。なお、腎近位尿細管上皮の硝子滴沈着については、成熟動物と同様に $\alpha_{2\mu}$ グロブリン蓄積に起因した雄ラットに特異的な所見であると考えられ、毒性学的な意義は低く、ヒトへの外挿性のない変化と判断されていること(「<審査の概略>(1)幼若ラットにおける腎近位尿細管上皮の硝子滴沈着について」の項参照)を踏まえ、雄の腎臓以外の所見に関する無毒性量は、1000 mg/kg/日と判断されている。

#### (3) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性として、幼若ラットにおける発生神経毒性試験が実施された。

#### 1) 幼若ラットを用いた発生神経毒性試験 (4.2.3.5.4.1)

7日齢のラット(雄17～19及び雌17～18例/群)に本薬500、1000及び2000 mg/kg/日を7週間経口投与し、中枢神経系の発生に及ぼす影響を検討したとき、本剤投与に関連した死亡例は認められなかった。本薬1000 mg/kg/日以上群の雄及び2000 mg/kg/日群の雌で体重増加抑制、2000 mg/kg/日群の雌雄で軟便及び糞排泄減少が認められた。本試験では一般状態の変化に関する所見は認められているものの、中枢神経系に対し特記すべき影響は認められなかったことから、発生神経毒性に関する無毒性量は2000 mg/kg/日と判断されている。

#### <審査の概略>

##### (1) 幼若ラットにおける腎近位尿細管上皮の硝子滴沈着について

機構は、幼若ラットの雄で認められた腎近位尿細管上皮の硝子滴沈着について、成熟ラットと比較し、発現機序及び感受性に差異はないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、腎近位尿細管上皮において認められた硝子滴は、雄ラットに特異的な変化であり、成熟ラットの反復投与毒性試験(成人効能承認時資料4.2.3.2.5及び4.2.3.2.7)において、腎近位尿細管の硝子滴沈着は250 mg/kg/日では認められず、1000 mg/kg/日で認められており、本剤投与時に当該所見が認められる用量及び投与期間は幼若動物と成熟動物で実質的な差異はないと考えられることから、成熟ラットと同様に $\alpha_{2\mu}$ グロブリンの蓄積に起因したものと考えられることを説明した。その上で申請者は、幼若ラットにおける $\alpha_{2\mu}$ グロブリンの蓄積について、 $\alpha_{2\mu}$ グロブリンは一般に40日齢以降の雄ラットの肝臓で産生されることから、1週齢の幼若ラットに本薬を7週間反復投与した場合には、 $\alpha_{2\mu}$ グロブリンの産生開始後2週間程度本薬に曝露されていると考えられ、幼若動物を用いた試験(4.2.3.2.1)では500 mg/kg/日以上群の雄で硝子滴沈着が発現しているが、その程度は比較的軽微であったこと、その一方で成熟ラットの2週間反復投与(成人効能承認時資料4.2.3.2.9)では、50 mg/kg/日以上群の雄で、投与2日後の時点から腎近位尿細管上皮の硝子滴沈着が認められ、程度もより高度であったことを踏まえると、幼若ラットにおける腎近位尿細管上皮の硝子滴沈着がより早期に生じ

ることや、感受性が増加する可能性はないと考えることを説明した。なお申請者は、雄ラットにおける $\alpha_{2\mu}$ グロブリンの蓄積に起因した腎近位尿細管上皮における硝子滴沈着は、他の化合物でも認められているが、当該所見は雌ラット及び他の動物種で認められていないことから (Swenberg JA et al, *Environ Health Perspect*, 101 (Suppl 6): 39-44, 1993, Read NG et al, *Toxicology*, 52: 81-101, 1988, Swenberg JA et al, *Toxicol Appl Pharmacol*, 97: 35-46, 1989)、当該所見は雄ラット特異的な所見であり、ヒトへの外挿性は低いと考えることを説明した。

## (2) 幼若ラットにおける雄の前立腺及び雌の副腎の発育抑制について

機構は、幼若ラットを用いた反復投与毒性試験 (4.2.3.2.1) において、成熟ラットの反復投与毒性試験 (成人効能承認時資料 4.2.3.2.5 及び 4.2.3.2.7) で認められなかった雄前立腺重量及び雌副腎重量の用量依存的な低値が認められていることから、当該所見の発現機序及びヒト小児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、雄の前立腺重量の低値について、他の組織と比較して前立腺重量は個体間のばらつきが大きく、本薬投与時の各個体の測定値は対照の測定値の変動範囲内であること、前立腺に剖検所見及び病理組織学的な変化は認められていないことを踏まえると、毒性学的には意義の乏しい変化であると考えられることを説明し、雌の副腎重量の低値についても、対照と比較して絶対重量に統計学的な有意差は認められていないこと、対応する剖検所見及び病理組織学的所見が認められていないことを踏まえると、毒性学的には意義の乏しい変化であると考えられることを説明した。その上で申請者は、いずれの所見についても、再現性を確認するための試験を実施しておらず、本薬の影響である可能性を否定できないことから、添付文書において、反復投与毒性試験において前立腺及び副腎の発育抑制が認められた旨を記載し、情報提供を行うことを説明した。なお申請者は、小児を対象とした国内臨床試験及び国内外市販後報告 (1993年2月5日 (国際誕生日) ~2010年12月31日) では、性ホルモンの変動に関連した有害事象<sup>2)</sup> は軽度の思春期早発症 (男性1例: 国内長期投与試験)、思春期遅発症及び思春期早発症 (男性各1例、国内外市販後報告)、不規則月経及び希発月経 (女性各1例、国内外市販後報告) に認められたが、いずれも非重篤であったこと、副腎障害に関連する有害事象<sup>3)</sup> については、小児を対象とした国内臨床試験では認められず、国内外市販後報告 (1993年2月5日 (国際誕生日) ~2010年12月31日) において1例 (クッシング様1例) のみが認められ、非重篤であったことから、いずれの所見についても臨床上問題となる可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、以上について了承するが、生殖器系の発達に対する影響に関しては、添付文書において情報提供を行うとともに、本薬による雌雄生殖器系の発育及び性ホルモンの変動に関連する事象の発現状況について、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. 臨床に関する資料

### (i) 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>

評価資料として母集団薬物動態 (PPK) 解析に関する資料 (5.3.3.5.1) が、参考資料として、外国

<sup>2)</sup> MedDRA HLTの「男性性腺機能障害」、「女子性腺機能障害」、「思春期内分泌異常」及び「性腺機能の内分泌異常NEC」と定義。

<sup>3)</sup> MedDRA HLTの「副腎髄質障害」、「副腎皮質機能亢進」、「副腎皮質機能低下」及び「副腎障害NEC」と定義。



人健康小児を対象に実施された単回投与試験（参考 5.3.3.1.1: 945-202 試験、参考 5.3.3.1.2: 945-296 試験）の成績が提出された。なお、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) 健康小児における検討

外国人健康小児（4～12 歳、薬物動態評価例数 24 例）を対象に、体重に応じて本剤（100、300 及び 400 mg カプセル）200、300 又は 400 mg<sup>4)</sup> を 8 時間絶食後に単回経口投与したとき、投与量別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、200 mg を投与された 4～6 歳の被験者では 300 mg を投与された 7～12 歳の被験者と比較して  $t_{max}$  は短縮し、 $AUC_{0-\infty}$  は低値を示した（参考 5.3.3.1.1）。

表 外国人健康小児に本剤（カプセル剤）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

| 体重 (kg) <sup>a)</sup>      | 20.5 (16.4, 24.0)               | 33.2 (27.2, 35.8)               | 44.5 (37.6, 52.1)               |
|----------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| 投与量 <sup>b)</sup>          | 200 mg<br>9.8 mg/kg (8.3, 12.2) | 300 mg<br>9.1 mg/kg (8.4, 11.0) | 400 mg<br>9.1 mg/kg (7.7, 10.6) |
| 年齢 (歳)                     | 4～6                             | 7～12                            | 8～12                            |
| 例数                         | 7                               | 8                               | 9                               |
| $C_{max}$ (µg/mL)          | 4.4 ± 1.4                       | 4.6 ± 1.2                       | 4.5 ± 1.2                       |
| $t_{max}$ (h)              | 1.4 ± 0.5                       | 2.9 ± 0.6                       | 2.7 ± 1.0                       |
| $t_{1/2}$ (h)              | 5.40 ± 0.9                      | 4.26 ± 0.4                      | 4.87 ± 0.5                      |
| $AUC_{0-\infty}$ (µg·h/mL) | 28.8 ± 12.1                     | 37.7 ± 6.7                      | 37.4 ± 11.5                     |
| 尿中排泄率 (%)                  | 30.7 ± 8.1                      | 48.9 ± 15.6                     | 37.0 ± 10.5                     |

a) 平均値（最小値，最大値）

b) 上段：被験者への投与量、下段：体重あたりの投与量（平均値（最小値，最大値））

外国人健康小児<sup>5)</sup>（1～47 ヶ月齢、薬物動態評価例数 24 例）を対象に、本剤（海外市販用シロップ<sup>6)</sup> 50 mg/mL）10 mg/kg を 2 時間絶食後に単回経口投与したとき、各月齢区分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  $AUC_{0-\infty}$  はいずれの年齢でも同程度であったが、 $t_{1/2}$  は年齢の上昇に伴い短縮する傾向が認められた（参考 5.3.3.1.2）。

表 外国人健康小児に本剤（シロップ）10 mg/kg 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

| 例数                         | 1 ヶ月以上 3 ヶ月以下  | 3 ヶ月超 12 ヶ月以下  | 12 ヶ月超 30 ヶ月以下   | 30 ヶ月超 48 ヶ月以下    |
|----------------------------|----------------|----------------|------------------|-------------------|
| 月齢 (ヶ月)                    | 1.2 ± 0.5      | 7.0 ± 3.3      | 18.4 ± 6.0       | 36.0 ± 7.0        |
| 体重 (kg) <sup>a)</sup>      | 4.9 (3.6, 6.6) | 7.8 (6.0, 9.8) | 11.3 (9.7, 13.9) | 13.9 (11.9, 16.9) |
| $C_{max}$ (µg/mL)          | 3.6 ± 1.6      | 3.9 ± 1.8      | 3.4 ± 0.8        | 3.9 ± 0.7         |
| $t_{max}$ (h)              | 2.8 ± 1.1      | 2.0 ± 1.0      | 2.0 ± 0          | 2.4 ± 0.9         |
| $t_{1/2}$ (h)              | 5.2 ± 1.4      | 4.8 ± 2.2      | 3.4 ± 0.8        | 2.9 ± 0.7         |
| $AUC_{0-\infty}$ (µg·h/mL) | 31.1 ± 9.5     | 26.5 ± 14.0    | 20.9 ± 4.3       | 23.8 ± 4.5        |
| CL/F (mL/min)              | 28.5 ± 10.6    | 57.0 ± 20.6    | 93.3 ± 19.8      | 101 ± 25.1        |

a) 平均値（最小値，最大値）

### (2) PPK 解析

日本人小児てんかん患者を対象とした第Ⅲ相試験（5.3.5.2.1）及び長期投与試験（5.3.5.2.2）、外国人健康小児を対象とした第Ⅰ相試験（参考 5.3.3.1.1 及び参考 5.3.3.1.2）、外国人小児てんかん患者を対象とした試験（参考 5.3.5.1.1、参考 5.3.5.1.2、参考 5.3.5.1.3、参考 5.3.5.2.4 及び参考 5.3.5.2.5）から得られた血漿中未変化体濃度データ 341 例 1057 時点（外国人健康小児 48 例 422 時点、小児てんかん

<sup>4)</sup> 体重あたりの投与量が同程度となるよう、被験者を体重別に 3 群（16～25、26～36、37～50 kg）に分類し、それぞれに 200、300 又は 400 mg が投与された。

<sup>5)</sup> 4 つの月齢群（1 ヶ月以上 3 ヶ月以下、3 ヶ月超 12 ヶ月以下、12 ヶ月超 30 ヶ月以下、30 ヶ月超 48 ヶ月以下）を設定し、被験者を組み入れた。

<sup>6)</sup> 国内申請シロップ剤とは香料の配合比が異なる（国内申請製剤：■ %、海外市販製剤：■ %）。

患者 293 例 635 時点（うち日本人 88 例 318 時点）を用いて、PPK解析が実施された。その結果、 $CL/F = 1.29^{blk} \times 0.110 \times (\text{年齢}/7)^{-0.0959} \times CL_{Cr}$ （黒人: blk = 1、非黒人: blk = 0）、 $Vd/F = 1.42^{POP} \times 43.0 \times (\text{体重}/25.9)^{0.770}$ （てんかん患者: POP = 1、健康被験者: POP = 0）という PPK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に対して人種（黒人又は非黒人）、年齢及びCL<sub>Cr</sub>が、Vd/Fに対して対象集団（てんかん患者又は健康被験者）及び体重がそれぞれ同定されたが、人種（黒人又は非黒人）については、個別の黒人におけるCL/Fは他の人種におけるCL/Fの範囲内であったこと、Vd/Fに関する対象集団（てんかん患者又は健康被験者）の影響については、試験デザイン（採血ポイント数及び服薬からの採血時間）の差異が影響した可能性が考えられ、類似の試験デザインで実施した試験間ではてんかん患者と健康被験者における薬物動態が類似していたこと（成人効能承認時資料 5.3.3.4.1、5.3.3.4.3、5.3.3.4.5）から、臨床問題となることはない判断されている。また、CL/Fの変動因子として年齢が同定されたことについて、5歳未満の被験者では5歳以上の被験者と比べて体重あたりのCL/Fが増大する傾向が認められており、外国人健康小児を対象とした第I相試験（参考 5.3.3.1.1 及び参考 5.3.3.1.2）の結果と一致する結果が得られた（5.3.3.5.1）。

### <審査の概略>

#### (1) 小児における本剤投与後の薬物動態の成人との比較について

機構は、本剤の小児における薬物動態について、各年齢区分別に成人と比較して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、海外臨床試験（参考 5.3.3.1.1 及び参考 5.3.3.1.2）の併合解析より、年齢と本剤（カプセル剤又はシロップ剤）約 10 mg/kg単回経口投与時の薬物動態パラメータの関係は下表のとおりであり、5歳以上の小児におけるAUC<sub>0-∞</sub>は成人と同程度であるものの、5歳未満の小児におけるAUC<sub>0-∞</sub>は5歳以上の小児及び成人と比較して30%低値を示したことを説明した。なお申請者は、この差異が認められた理由として、本薬は代謝をほとんど受けず、吸収された本薬は未変化体のまま腎で排泄されるが、糸球体ろ過速度は生後3~6ヶ月程度で成人と同様に成熟するのに対し（Maples HD et al, 篠崎公一ら監訳、*薬物動態学と薬力学の臨床応用-TDMの正しい理解のために*、メディカル・サイエンス・インターナショナル、189-204、2009）、成人の体重とほぼ同様となるのは約16歳であるため（Rowland M et al, *Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics 4<sup>th</sup> edition*, Lippincott Williams & Wilkins, 373-401, 2010）、体重あたりのクリアランスは低年齢で高値を示すと考えられることを説明し、体重あたり同一の用量を投与した場合に、より低年齢での曝露量が低値になったものと考えられることを説明した。

表 本剤約 10 mg/kg を単回経口投与したときの血漿中未変化体の年齢別の薬物動態パラメータ

|                              | 5歳未満        | 5歳以上       | 成人          |
|------------------------------|-------------|------------|-------------|
| 例数                           | 27          | 21         | 4           |
| 年齢範囲                         | 1ヶ月~4歳      | 5~12歳      | 22~29歳      |
| 体重 (kg)                      | 10.5 ± 4.3  | 36.0 ± 9.3 | 94.0 ± 9.4  |
| 投与量 (mg/kg)                  | 10.1 ± 0.5  | 9.1 ± 0.9  | 8.6 ± 0.9   |
| C <sub>max</sub> (µg/mL)     | 3.7 ± 1.3   | 4.5 ± 1.2  | 4.1 ± 1.1   |
| t <sub>max</sub> (h)         | 2.1 ± 0.9   | 2.5 ± 0.9  | 3.3 ± 0.5   |
| t <sub>1/2</sub> (h)         | 4.3 ± 1.7   | 4.7 ± 0.6  | 5.5 ± 0.4   |
| AUC <sub>0-∞</sub> (µg·h/mL) | 25.6 ± 10.4 | 36.0 ± 9.4 | 36.1 ± 10.2 |

以上を踏まえ申請者は、国内第III相試験（5.3.5.2.1）における本剤の維持用量について、5歳未満の小児では40 mg/kg、5~12歳では25~35 mg/kg、13~15歳では1200又は1800 mgと設定した結果、5歳未満における本剤の血漿中未変化体濃度は、5歳以上の血漿中未変化体濃度の範囲内であったこ

と、5～12歳と13～15歳における本剤の体重あたりの投与量における血漿中未変化体濃度は概ね一致していたことを説明し、当該試験成績と同様の用法・用量を申請用法・用量としたことを説明した。

機構は、小児における本剤の薬物動態について、申請者の説明に大きな問題はないものと考えているが、用法・用量の適切性については、臨床試験成績を踏まえて判断すべきと考える。

## (ii) 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、既存の抗てんかん薬で十分な効果が認められない部分発作を有する小児てんかん患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2.1: A9451162 試験）及び国内長期投与試験（5.3.5.2.2: A9451165 試験）の成績が提出された。また参考資料として、海外で実施された臨床試験成績が提出された。

### (1) 国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2.1: A9451162<2008年1月～2009年12月>）

既存の抗てんかん薬で十分な効果が認められず、併用抗てんかん薬が3剤以内の部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する小児てんかん患者（目標症例数95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、安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された（薬物動態は「(i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項参照）。

用法・用量は、ベースライン期の抗てんかん薬の用法・用量を変更せずに本剤（3～12歳はシロップ剤（50 mg/mL）、13～15歳は錠剤（200 mg錠））を3～4歳では40 mg/kg/日、5～12歳では25～35 mg/kg/日（ただし、いずれも1800 mg/日を超えない）、13～15歳では1200又は1800 mg/日を維持用量として1日3回12週間経口投与<sup>7)</sup>（治療期）すると設定された。治療期終了後、長期継続投与試験（5.3.5.2.2: A9451165）へ移行するか、1週間の減量期間を経て投与を終了することと設定された。

総投与症例89例全例がITT（Intent To Treat）集団及び安全性解析対象であった。また、ITT集団から有害事象による中止例（2例）及び治験薬投与日数が28日未満の症例（1例）の3例を除外した86例がMITT（Modified Intent To Treat）集団<sup>8)</sup>であり、有効性解析対象であった。

主要評価項目<sup>9)</sup>であるMITT集団でのてんかんの部分発作のR Ratio（Response Ratio）<sup>10)</sup>の平均値とその95%信頼区間は-0.158 [-0.221, -0.096]であり、95%信頼区間の上限値（-0.096）が海外第Ⅲ相試験（参考5.3.5.1.1）のプラセボ群のR Ratioの調整平均値（-0.072）を下回ることが確認された。なお、MITT集団でのベースライン及び各評価時期別における28日あたりのてんかんの部分発作回数及びR Ratioは下表のとおりであった。

<sup>7)</sup> 1日目は、3～12歳で10 mg/kg/日（ただし600 mg/日を超えない）、13～15歳で600 mg/日、2日目は3～12歳で20 mg/kg/日（ただし1200 mg/日を超えない）、13～15歳で1200 mg/日を投与することとし、3日目以降は維持用量を投与するとされた。

<sup>8)</sup> 治験薬が28日以上投与され、かつベースライン期及び治療期において有効性評価に用いるてんかん発作が28日以上測定されている患者集団と定義された。

<sup>9)</sup> 主要評価項目については、本試験においてR Ratio（平均値）の95%信頼区間の上限値が海外第Ⅲ相試験（参考5.3.5.1.1: 945-86/186試験）のプラセボ群の調整平均値（-0.072）を下回ることが確認することと計画された。

<sup>10)</sup> R Ratio = (T-B) / (T+B)

T = 治療期12週間の総発作回数を28日あたりの発作頻度に換算（発作回数/28日）

B = ベースライン期6週間の総発作回数を28日あたりの発作頻度に換算（発作回数/28日）

表 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.2.1) における評価時期別のてんかんの部分発作回数及び R Ratio (MITT)

| 時期     | 例数 | てんかんの部分発作回数/28日 <sup>a)</sup> | R Ratio <sup>b)</sup>            |
|--------|----|-------------------------------|----------------------------------|
| ベースライン | 86 | 37.44 (2.7, 423.3)            | -                                |
| 1~4週   | 86 | 24.50 (0.0, 964.4)            | -0.149 ± 0.3143 [-0.216, -0.081] |
| 5~8週   | 84 | 21.00 (0.0, 490.0)            | -0.181 ± 0.3280 [-0.252, -0.110] |
| 9~12週  | 80 | 16.00 (0.0, 470.4)            | -0.225 ± 0.3494 [-0.303, -0.147] |
| 1~12週  | 86 | 23.33 (0.0, 647.8)            | -0.158 ± 0.2915 [-0.221, -0.096] |

a) 中央値 (最小値, 最大値)

b) 平均値 ± 標準偏差 [95%信頼区間]

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は 87.6% (78/89 例) に認められたが、死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象は 3 例 (咽頭炎、胃腸炎及び細菌感染<sup>11)</sup> 各 1 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。

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 52.8% (47/89 例) に認められ、主な事象は傾眠 35 例、痙攣及び食欲亢進各 3 例、悪心、流涎過多、体重増加、運動失調、感情不安定、気分変化及び発疹各 2 例等であった。

臨床検査値異常変動は 59.6% (53/89 例) で認められ、主な異常変動はサイロキシシン (T4) 減少 27 例、好中球数減少及び好酸球数増加各 15 例、リンパ球数増加及び尿 pH 増加各 9 例等であったが、臨床的上問題となる異常は認められなかった。

バイタルサイン (血圧及び脈拍数) 及び体重について、ベースラインからの変動が大きい症例が認められたが、治験の中止や治験薬の減量は認められなかった。

心電図について、臨床的に問題となる異常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部分発作を有する小児てんかん患者において、本剤を他の抗てんかん薬と併用したときの有効性が確認され、安全性に関して大きな問題は認められず、忍容性も認められたと説明した。

## (2) 国内長期継続投与試験 (5.3.5.2.2: A9451165<2008年5月~2010年12月>)

国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.2.1: A9451162) の完了症例を対象に、本剤を既存の抗てんかん薬と長期併用投与したときの有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された (薬物動態は「(i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項参照)。

用法・用量は、本剤 (3~12 歳はシロップ剤 (50 mg/mL)、13~15 歳は錠剤 (200 mg 錠)) を国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.2.1) における維持用量の範囲内 (3~4 歳: 40 mg/kg/日、5~12 歳: 25~35 mg/kg/日、13~15 歳: 1200 又は 1800 mg/日) で投与するが、必要に応じて 3~12 歳では 50 mg/kg/日、13~15 歳では 2400 mg/日 (いずれも 2400 mg/日を超えない) まで増量可能と設定され、1 日 3 回 52 週間経口投与 (治療期) し、1 週間の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 65 例全例が ITT 集団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 ITT 集団での R Ratio<sup>12)</sup> の推移は下表のとおりであり、治療期を通して -0.327 ~ -0.256 の範囲内で推移し、大きな変動は認められなかった。なお、部分発作の発現頻度の推移は下表のとおりであった。

<sup>11)</sup> 胃腸炎は治験薬服用前 (ベースライン期)、細菌感染は治験終了後に発現した。

<sup>12)</sup>  $R\ Ratio = (T - B) / (T + B)$

T = 治療期 52 週間の総発作回数を 28 日あたりの発作頻度に換算 (発作回数/28 日)

B = 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.2.1) のベースライン期 6 週間の総発作回数を 28 日あたりの発作頻度に換算 (発作回数/28 日)

表 国内長期投与試験（5.3.5.2.2）における評価時期別のてんかんの部分発作回数及びR Ratio（ITT）

| 時期     | 例数 | てんかんの部分発作回数/28日 <sup>a)</sup> | R Ratio <sup>b)</sup>            |
|--------|----|-------------------------------|----------------------------------|
| ベースライン | 65 | 39.1 (4.0, 423.3)             | -                                |
| 1~8週   | 65 | 17.0 (0.0, 564.5)             | -0.263 ± 0.3141 [-0.341, -0.185] |
| 9~16週  | 60 | 14.8 (0.0, 846.0)             | -0.256 ± 0.3513 [-0.347, -0.166] |
| 17~24週 | 58 | 12.8 (0.0, 603.5)             | -0.300 ± 0.3671 [-0.396, -0.203] |
| 25~36週 | 54 | 13.0 (0.0, 812.0)             | -0.280 ± 0.3753 [-0.382, -0.177] |
| 37~52週 | 47 | 13.6 (0.0, 220.9)             | -0.327 ± 0.3712 [-0.436, -0.218] |
| 最終評価時  | 65 | -                             | -0.292 ± 0.3871 [-0.388, -0.196] |

a) 中央値（最小値, 最大値）

b) 平均値 ± 標準偏差 [95%信頼区間]

有害事象（臨床検査値異常を含む）は89.2%（58/65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2例（脳症・てんかん重積状態、気管支肺炎各1例）に認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定されている。

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20.0%（13/65例）に認められ、認められた事象は傾眠7例、流涎過多、鼻咽頭炎、血中ALP増加、食欲減退、痙攣、攻撃性、激越、不眠症、チック及び発疹各1例であった。

臨床検査値異常変動は73.8%（48/65例）に認められ、主な異常変動はサイロキシシン（T4）減少23例、好中球数減少15例、リンパ球数増加14例、尿比重増加12例、尿pH増加9例及び好酸球数増加8例等であったが、臨床上特に問題となる異常は認められなかった。

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）及び体重については、ベースラインからの変動が大きい被験者が認められたが、治験薬の投与中止や減量は認められなかった。

以上より申請者は、部分発作を有する小児てんかん患者に対して、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、忍容性及び有効性が認められたと考えることを説明した。

## <審査の概略>

### (1) 本剤の小児てんかん治療における臨床的位置付けについて

機構は、本剤の小児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、日本てんかん学会が作成した「新規抗てんかん薬を用いた薬物療法ガイドライン」（藤原建樹, てんかん研究, 28: 48-65, 2010）において、本剤が小児の難治部分てんかんに対して推奨度B<sup>13)</sup>として記載されていること、海外の成書では部分発作に対する抗てんかん薬のうち、本剤は補助薬として第2選択薬に位置付けられていること（福井次矢ら監修, ハリソン内科学 第2版, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 2441, 2006）、米国神経学会（American Academy of Neurology）及び米国てんかん学会（American Epilepsy Society）におけるガイドラインでは、小児難治性てんかん患者に対する併用薬物治療として、本剤は部分発作頻度減少に有効なLevel A<sup>14)</sup>の薬剤と位置付けられていること（French JA et al, *Neurology*, 62: 1261-1273, 2004）、英国におけるガイドライン（National Institute for Health and Clinical Excellence, *The Epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care*, Clinical Guideline 20, 2004）では、本剤は部分発作（二

<sup>13)</sup> 勧告（推奨度）の強さの分類は以下のとおり。

A.: 行うよう強く勧められる、B.: 行うよう勧められる、C.: 行うよう勧めるだけの根拠が明確でない、D.: 行わないよう勧められる

<sup>14)</sup> levelの分類は以下のとおり。

A. Established as effective, ineffective, or harmful for the given condition in the specified population、B. Probably effective, ineffective, or harmful for the given condition in the specified population、C. Possibly effective, ineffective, or harmful for the given condition in the specified population、U. Data inadequate or conflicting given current knowledge treatment is unproven

次性全般化発作を含む) に対する第2選択薬に位置付けられていることを説明した。その上で申請者は、国内臨床試験において、本剤の有効性が示唆されており、安全性にも大きな問題は認められなかったことから、本邦においても、本剤は小児てんかん患者における部分発作(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小児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する。

## (2) 本剤の有効性について

### 1) 国内第Ⅲ相試験(5.3.5.2.1)の試験デザインについて

#### ① 対象患者の適切性について

機構は、国内第Ⅲ相試験(5.3.5.2.1)の投与対象は「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」とされているが、実際に組み入れられた患者の適切性について申請者に説明を求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験(5.3.5.2.1)では、併用抗てんかん薬数が1剤の症例(10例)、過去に服用を中止した併用抗てんかん薬数が0剤及び1剤の症例(0剤:5例、1剤:7例)、罹病期間が2年以内の症例(5例)が組み入れられたことを説明した上で、「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」の定義は、一定の診断基準で規定されるものではなく、「ある程度の期間、適切な診断と薬物療法が実施されたにもかかわらず、十分にてんかんの部分発作がコントロールされていないてんかん患者」と考えられており、てんかんの部分発作のコントロールに要する薬剤の種類及びその用量、薬剤数、投与期間についての明確な基準はないことを説明した。そのため申請者は、国内第Ⅲ相試験(5.3.5.2.1)では選択基準に「抗てんかん薬による治療開始後1年以上経過し、かつ、2種類以上の抗てんかん薬をそれぞれ4週間以上投与したにもかかわらず十分なてんかんの部分発作のコントロールが得られていない者」及び「スクリーニング来院時に1~3剤の抗てんかん薬を服用している者」と設定し、当該基準に該当する症例を対象患者としたことを説明した。

機構は、国内第Ⅲ相試験(5.3.5.2.1)において組み入れられた一部の患者では、既存の抗てんかん薬に対する反応性が十分に確認されていない可能性が否定できないものの、他の抗てんかん薬との併用を前提として、他の抗てんかん薬で十分な効果が得られていない小児てんかん患者における部分発作に対する本剤の有効性を評価することは可能と考える(なお、併用抗てんかん薬数別の有効性については、「3) 併用抗てんかん薬が本剤の有効性に及ぼす影響について」の項参照)。

#### ② 試験計画の適切性について

機構は、国内第Ⅲ相試験(5.3.5.2.1)の試験デザインについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験(5.3.5.2.1)の試験計画を立案時、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を有する15歳未満の小児てんかん患者の症例数は本邦で約5000人程度と想定され、対象患者数が少なく、本試験の選択・除外基準に合致し同意を取得できる患者はさらに少なくなることが想定されたため、実施可能性の観点から、本邦においてプラセボ対照二重盲検比較試験などの大規模な検証的試験の実施は困難と判断したことを説明した。また、プラセボ対照二重盲検比較試験として実施された海外第Ⅲ相試験(参考5.3.5.1.1)において、プラセボ群及び本剤群のR Ratio(調整平均値)は、それぞれ-0.072及び-0.161(MITT)であり、本剤の有効性は示されていたことから、

日本人小児患者においては、海外第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1.1）の成績と同程度の本剤の有効性を確認することを目的として、海外第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1.1）と同様の選択基準、投与期間を設定し、同様の有効性評価を行う非盲検非対照試験を実施することが妥当であると判断したことを説明した。その上で申請者は、本剤の有効性については、一定の精度を担保した上で評価する必要があると考え、本試験の R Ratio の 95 %信頼区間の上限値が、海外第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1.1）におけるプラセボ群の R Ratio の調整平均値 (-0.072) を下回ることを確認する計画としたことを説明した。

機構は、本邦における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を有する 15 歳未満の小児てんかん患者数が少なく、実施可能性の観点から、本邦の当該疾患領域における小児臨床試験を、大規模な臨床試験として実施することは困難であることに対して一定の理解はするものの、今後の開発においては、国際共同試験を実施すること等により、エビデンスを構築することが適切と考える。なお、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2.1）は非盲検非対照試験として実施されたものの、本剤の有効性が示された海外第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1.1）の成績を踏まえた上で、本試験成績により一定の有効性を評価することは可能と考える。

## 2) 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Ⅲ相試験（5.3.5.2.1）における患者背景別の R Ratio は下表のとおりであり、いずれの集団においても R Ratio は負の値であり、てんかんの部分発作頻度の減少が認められていることから、本剤の有効性に影響を及ぼす可能性のある因子は認められなかったことを説明した。

表 国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2.1）における患者背景別の R Ratio (MITT)

|                        |          | 例数 | R Ratio        |
|------------------------|----------|----|----------------|
| 性別                     | 男        | 47 | -0.155 ± 0.289 |
|                        | 女        | 39 | -0.163 ± 0.299 |
| 年齢                     | 3～4 歳    | 11 | -0.155 ± 0.203 |
|                        | 5～12 歳   | 60 | -0.165 ± 0.307 |
|                        | 13～15 歳  | 15 | -0.134 ± 0.298 |
| 罹病期間                   | 5 年未満    | 29 | -0.187 ± 0.297 |
|                        | 5 年以上    | 57 | -0.143 ± 0.290 |
| ベースラインの発作頻度<br>(/28 日) | 28 回未満   | 39 | -0.165 ± 0.351 |
|                        | 28 回以上   | 47 | -0.153 ± 0.235 |
| 発作型                    | 単純部分発作   | 24 | -0.166 ± 0.550 |
|                        | 複雑部分発作   | 74 | -0.146 ± 0.401 |
|                        | 二次性全般化発作 | 29 | -0.097 ± 0.526 |

平均値 ± 標準偏差

機構は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2.1）の結果から、検討された各患者背景は特に有効性に大きな影響を及ぼすものではないと考えるが、これらの因子が本剤の有効性に及ぼす影響については、製造販売後調査においても検討が必要と考える。

## 3) 併用抗てんかん薬が本剤の有効性に及ぼす影響について

機構は、併用した抗てんかん薬数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Ⅲ相試験（5.3.5.2.1）における併用抗てんかん薬数別の R Ratio は下表のとおりであり、国内第Ⅲ相試験において併用抗てんかん薬数が 1 剤の患者における R Ratio は、併用抗てんかん薬数が 2 及び 3 剤の患者と比較して大きく、てんかんの部分発作頻度の減少の程度が小さかったことを説明した。なお申請者は、併用抗てんかん薬数が 1 剤の患者で部分発作頻度の減少の程度が小さかった要因について患者背景等を検討したが、明確にはならなかったことを説明した。

表 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.2.1) における併用抗てんかん薬数別の R Ratio (MITT)

|                       | 1 剤            | 2 剤            | 3 剤            |
|-----------------------|----------------|----------------|----------------|
| 例数                    | 10             | 36             | 40             |
| R Ratio <sup>a)</sup> | -0.040 ± 0.317 | -0.169 ± 0.264 | -0.178 ± 0.309 |

a) 平均値 ± 標準偏差

機構は、併用抗てんかん薬の種類が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Ⅲ相試験 (5.3.5.2.1) における主な併用抗てんかん薬は、カルバマゼピン (CBZ)、バルプロ酸 (VPA)、クロバザム (CLB)、ゾニサミド (ZNS) 及びフェニトイン (PHT) であったことを説明した上で、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.2.1) における当該抗てんかん薬の併用の有無別の R Ratio は下表のとおりであり、PHT 併用例では他の集団に比べて R Ratio の値が大きく、てんかんの部分発作頻度の減少の程度が小さい傾向が認められたが、いずれの集団においても R Ratio は負の値を示し、てんかんの部分発作頻度の減少が認められたことを説明した。なお申請者は、PHT 併用例でてんかんの部分発作頻度の減少の程度が小さくなった要因について、患者背景等を PHT 非併用例と比較したが、その要因は明確にならなかったことを説明した。

表 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.2.1) における抗てんかん薬の併用の有無別の R Ratio (MITT)

| 薬剤名 |                       | CBZ            | VPA            | CLB            | ZNS            | PHT            |
|-----|-----------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 併用  | 例数                    | 46             | 45             | 37             | 27             | 15             |
|     | R Ratio <sup>a)</sup> | -0.179 ± 0.299 | -0.176 ± 0.274 | -0.152 ± 0.282 | -0.148 ± 0.277 | -0.051 ± 0.203 |
| 非併用 | 例数                    | 40             | 41             | 49             | 59             | 71             |
|     | R Ratio <sup>a)</sup> | -0.135 ± 0.284 | -0.138 ± 0.311 | -0.163 ± 0.301 | -0.163 ± 0.300 | -0.181 ± 0.303 |

a) 平均値 ± 標準偏差

機構は、併用抗てんかん薬数及び併用抗てんかん薬の種類別の有効性について、少数例での検討であり、てんかんの部分発作頻度の減少の程度がやや小さい集団があるものの、いずれの集団についても本剤投与によりてんかんの部分発作頻度が減少する傾向は認められていることを踏まえると、現段階において併用抗てんかん薬数及び種類について、本剤の有効性に大きな影響を与えるものではないと考える。なお、併用薬の数及び種類等、併用薬が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響については、製造販売後調査においてさらに検討することが必要と考える。

### (3) 安全性について

#### 1) 成人と小児における安全性プロファイルの異同について

機構は、成人と小児における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、小児を対象とした国内臨床試験 (第Ⅲ相試験 (5.3.5.2.1)、長期投与試験(5.3.5.2.2)) 及び成人を対象とした国内臨床試験 (第Ⅲ相試験 (成人効能承認時資料 5.3.5.1.1)、長期投与試験 (成人効能承認時資料 5.3.5.2.7) において認められた主な有害事象は下表のとおりであり、第Ⅲ相試験において認められた主な有害事象は、小児及び成人のいずれにおいても傾眠及び感染症に関連する事象であったこと、小児では鼻咽頭炎及びインフルエンザの発現率が成人よりも高く、浮動性めまい及び頭痛については成人よりも低かったことを説明した。また申請者は、長期投与試験においても、主な有害事象は傾眠及び感染症に関連する事象であり、鼻咽頭炎の発現率が小児と成人でほぼ同様であったが、その他の事象の発現状況については第Ⅲ相試験での発現状況とほぼ同様であり、小児ではインフルエンザの発現率が高く、浮動性めまい及び頭痛の発現率は低かったことを説明した。その上で申請者は、小児と成人における有害事象を比較した結果、鼻咽頭炎及びインフルエンザの発現が成人と



比較して高値を示したものの、小児において特異的な有害事象は認められなかったと考えられたことを説明した。

表 小児及び成人を対象とした国内第Ⅲ相試験及び長期投与試験における有害事象発現状況

|         | 第Ⅲ相試験     |            |            |           | 長期投与試験    |            |
|---------|-----------|------------|------------|-----------|-----------|------------|
|         | 小児        | 成人         |            |           | 小児        | 成人         |
|         | 本剤        | 本剤 1200 mg | 本剤 1800 mg | プラセボ      | 本剤        | 本剤         |
| 評価例数    | 89        | 86         | 41         | 82        | 65        | 185        |
| 有害事象発現率 | 87.6 (78) | 80.2 (69)  | 85.4 (35)  | 78.0 (64) | 89.2 (58) | 92.4 (171) |
| 傾眠      | 39.3 (35) | 51.2 (44)  | 46.3 (19)  | 24.4 (20) | 15.4 (10) | 25.4 (47)  |
| 鼻咽頭炎    | 27.0 (24) | 11.6 (10)  | 7.3 (3)    | 20.7 (17) | 43.1 (28) | 41.1 (76)  |
| インフルエンザ | 10.1 (9)  | 0          | 0          | 0         | 13.8 (9)  | 2.2 (4)    |
| 浮動性めまい  | 2.2 (2)   | 18.6 (16)  | 19.5 (8)   | 6.1 (5)   | 0         | 15.1 (28)  |
| 頭痛      | 2.2 (2)   | 10.5 (9)   | 14.6 (6)   | 17.1 (14) | 1.5 (1)   | 25.9 (48)  |
| 咽喉頭疼痛   | 0         | 9.3 (8)    | 12.2 (5)   | 4.9 (4)   | 0         | 6.5 (12)   |
| 下痢      | 6.7 (6)   | 1.2 (1)    | 4.9 (2)    | 0         | 10.8 (7)  | 7.6 (14)   |
| 発熱      | 5.6 (5)   | 5.8 (5)    | 7.3 (3)    | 4.9 (4)   | 12.3 (8)  | 13.5 (25)  |
| 挫傷      | 6.7 (6)   | 1.2 (1)    | 2.4 (1)    | 0         | 4.6 (3)   | 11.4 (21)  |

発現率 (%) (発現例数)

機構は、成人と比較して小児で鼻咽頭炎及びインフルエンザの発現率が高値を示した理由を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、鼻咽頭炎に関しては、第Ⅲ相試験においては、成人と比較して小児で発現率が高かったが、長期投与試験では、成人と小児の発現率はほぼ同程度であり、小児における発現率が高いという一定の傾向は認められなかったこと、鼻咽頭炎は小児及び成人を対象としたいずれの第Ⅲ相試験においても発現率の高い有害事象の一つで、重症度はいずれも軽度又は中等度であり、因果関係を否定できなかったのは小児の1例 (1.1 %) のみであったことから、成人と小児で発現状況が大きく異なるものではないと考えることを説明した。また申請者は、インフルエンザに関しては、小児で認められた事象はいずれも治験薬との因果関係が否定されていること、試験期間中のインフルエンザ流行状況が各試験で異なったこと<sup>15)</sup>が一因であると考えられたことから、インフルエンザについても小児と成人で有害事象の発現状況が異なるものではないと考えることを説明した。

機構は、本剤の長期投与により発現する有害事象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、小児を対象とした国内臨床試験 (5.3.5.2.1 及び 5.3.5.2.2) における主な有害事象の発現時期は下表のとおりであり、投与開始初期に有害事象が発現する傾向が認められたが、投与期間が長くなることにより、有害事象の発現率が高くなる傾向は認められなかったことを説明した。なお申請者は、長期投与試験 (5.3.5.2.2) において1～8週目における有害事象発現率が高値を示した理由として、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.2.1) において発現・消失し、長期投与試験移行後に再度発現した有害事象を集計したことによると考えられたことを説明し、成人を対象とした国内長期投与試験 (成人効能承認時資料 5.3.5.2.7) においても同様の傾向が認められていることを併せて説明した。

<sup>15)</sup> 感染症発生動向調査において、治験実施期間 (成人 (第Ⅲ相試験: 2000年3月1日～2002年10月24日、長期投与試験: 2001年2月21日～2003年11月10日)、小児 (第Ⅲ相試験: 2008年1月10日～2009年12月24日、長期投与試験: 2008年5月28日～2010年12月22日)) にかかる各シーズン (9月～翌年8月) 全体の定点医療機関 (全国約5000の医療機関) あたりの累積患者数は、成人での試験実施中では、2000/2001年シーズン65.6、2001/2002年シーズン143.7であり、小児での試験実施中では2008/2009年シーズン288.7、2009/2010年シーズン411.7であり、小児での試験実施期間中は成人での試験実施期間中と比較してインフルエンザの発生が著しく多かった (病原微生物検出情報, Vol. 25: 278-279; 2004年11月号, Vol 30: 285-286, 2009年11月号, Vol 31: 248-250, 2010年9月号)。

表 国内臨床試験（5.3.5.2.1、5.3.5.2.2）における発現時期別の有害事象発現率

|         | 第Ⅲ相試験     |           |           |           | 長期投与試験    |           |           |           |           |           |
|---------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|         | 1～4週      | 5～8週      | 9～12週     | 全体        | 1～8週      | 9～16週     | 17～24週    | 25～36週    | 37～52週    | 全体        |
| 評価例数    | 89        | 87        | 83        | 89        | 65        | 62        | 58        | 54        | 47        | 65        |
| 発現率     | 77.5 (69) | 41.4 (36) | 44.6 (37) | 87.6 (78) | 60.0 (39) | 35.5 (22) | 39.7 (23) | 48.1 (26) | 48.9 (23) | 89.2 (58) |
| 傾眠      | 36.0 (32) | 2.3 (2)   | 1.2 (1)   | 39.3 (35) | 6.2 (4)   | 0         | 0         | 3.7 (2)   | 8.5 (4)   | 15.4 (10) |
| 鼻咽頭炎    | 15.7 (14) | 8.0 (7)   | 3.6 (3)   | 27.0 (24) | 23.1 (15) | 3.2 (2)   | 8.6 (5)   | 5.6 (3)   | 6.4 (3)   | 43.1 (28) |
| インフルエンザ | 5.6 (5)   | 1.1 (1)   | 3.6 (3)   | 10.1 (9)  | 3.1 (2)   | 3.2 (2)   | 3.4 (2)   | 5.6 (3)   | 0         | 13.8 (9)  |
| 転倒・転落   | 4.5 (4)   | 2.3 (2)   | 1.2 (1)   | 7.9 (7)   | 4.6 (3)   | 0         | 0         | 1.9 (1)   | 0         | 6.2 (4)   |
| 咽頭炎     | 3.4 (3)   | 0         | 4.8 (4)   | 7.9 (7)   | 3.1 (2)   | 0         | 3.4 (2)   | 0         | 0         | 6.2 (4)   |
| 下痢      | 3.4 (3)   | 1.1 (1)   | 2.4 (2)   | 6.7 (6)   | 1.5 (1)   | 4.8 (3)   | 1.7 (1)   | 0         | 4.3 (2)   | 10.8 (7)  |
| 挫傷      | 3.4 (3)   | 3.4 (3)   | 0         | 6.7 (6)   | 0         | 1.6 (1)   | 1.7 (1)   | 0         | 2.1 (1)   | 4.6 (3)   |
| 発熱      | 2.2 (2)   | 2.3 (2)   | 1.2 (1)   | 5.6 (5)   | 4.6 (3)   | 1.6 (1)   | 1.7 (1)   | 1.9 (1)   | 4.3 (2)   | 12.3 (8)  |

発現率 (%) (発現例数)

機構は、小児における本剤投与時の安全性について、成人と比較して小児特異的な有害事象は認められておらず、長期投与により新たな事象は認められていないことを踏まえると、本剤を小児に投与したときの安全性に大きな問題はないと考えるが、小児における安全性については製造販売後においても引き続き検討することが必要と考える。

## 2) 成長に対する影響について

機構は、本剤が小児の成長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、国内臨床試験（5.3.5.2.1、5.3.5.2.2）及び海外臨床試験（参考 5.3.5.1.1、参考 5.3.5.2.3）におけるベースラインからの体重の最大の変化量は下表のとおりであり、増加が認められたことを説明した。

表 国内外臨床試験における体重のベースラインからの最大の変化量 (kg)

|                   | 国内臨床試験      |              | 海外臨床試験      |             |              |
|-------------------|-------------|--------------|-------------|-------------|--------------|
|                   | 第Ⅲ相試験       | 長期投与試験       | 第Ⅲ相試験       |             | 長期投与試験       |
|                   | 本剤          | 本剤           | 本剤          | プラセボ        | 本剤           |
| 評価例数              | 89          | 65           | 119         | 127         | 236          |
| 変化量 <sup>a)</sup> | 1.4 ± 1.4   | 4.7 ± 3.4    | 1.7 ± 1.9   | 0.9 ± 1.6   | 4.0 ± 3.1    |
| 中央値 (最小値, 最大値)    | 1.2 (-2, 6) | 3.5 (-1, 14) | 1.6 (-4, 7) | 1.0 (-3, 8) | 3.2 (-3, 15) |

a) 平均値 ± 標準偏差

また申請者は、小児期における平均的な身長及び体重の変化を踏まえた評価として、身長標準偏差スコア（身長SDS）及び体重標準偏差スコア（体重SDS）<sup>16)</sup>を用いて、ベースライン時及び治療期終了時/二重盲検期終了時での身長SDS・体重SDSを算出<sup>17)</sup>し、身長・体重の変化の推移を検討した結果は下表のとおりであり、国内外臨床試験ともに、ベースライン時及び治療期終了時/二重盲検期終了時の身長SDS及び体重SDS（平均値）に大きな変化はなく、小児の成長（身長、体重）に対し、本剤投与による明確な影響を示唆する結果は認められなかったことを説明した。

<sup>16)</sup> 身長SDS・体重SDSは、患者の身長・体重が、性及び年齢（月齢）に応じた標準と比較してどの程度の差が認められるかを示す指標であり、性及び年齢の異なる患者間での比較並びに患者集団間での比較を可能とする指標である。0 SDSは標準身長・標準体重を示し、正値は標準より大きいことを、負値は標準より小さいことを示す。なお、SDSの算出には、使用可能な標準に応じた、国内臨床試験及び海外臨床試験それぞれに式（1）及び（2）を使用した。

（1）SDS = (被験者の観測値 - 平均値) / 標準偏差

（2）SDS = [(被験者の観測値/M)<sup>L-1</sup>] / (LS)

なお、平均値、標準偏差及びL、M、S（Box-Coxの変換係数、中央値、変動係数）の各パラメータは、各患者の性別・年齢（月齢）別の標準データを示す。

<sup>17)</sup> 算出にあたって参照する標準身長・標準体重については、国内試験では立花によるデータ（立花克彦，成長科学協会研究年報，25: 367-378, 2001）を使用し、海外試験ではCDC（Centers for Disease Control and Prevention、米国疾病対策予防センター）公開のデータ（URL: <http://www.cdc.gov/growthcharts/Default.htm>）を使用した。

表 国内外臨床試験における身長 SDS 及び体重 SDS

|                                   | 第Ⅲ相試験   |              |              | 長期投与試験       |              |              |
|-----------------------------------|---------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
|                                   | 国内臨床試験  | 海外臨床試験       |              | 国内臨床試験       | 海外臨床試験       |              |
|                                   | 本剤      | 本剤           | プラセボ         | 本剤           | 本剤           |              |
| 身長                                |         |              |              |              |              |              |
| ベースライン時                           | 例数      | 89           | 116          | 127          | 65           | 215          |
|                                   | SDS スコア | -0.59 ± 1.33 | -0.08 ± 1.37 | -0.14 ± 1.30 | -0.64 ± 1.41 | -0.10 ± 1.24 |
| 治療期終了時/<br>二重盲検期終了時 <sup>a)</sup> | 例数      | 89           | 108          | 117          | 65           | 215          |
|                                   | SDS スコア | -0.66 ± 1.33 | -0.11 ± 1.32 | -0.09 ± 1.21 | -0.68 ± 1.42 | -0.07 ± 1.25 |
| 体重                                |         |              |              |              |              |              |
| ベースライン時                           | 例数      | 89           | 118          | 128          | 65           | 232          |
|                                   | SDS スコア | -0.20 ± 1.23 | 0.11 ± 1.30  | 0.19 ± 1.31  | -0.08 ± 1.30 | 0.21 ± 1.31  |
| 治療期終了時/<br>二重盲検期終了時 <sup>a)</sup> | 例数      | 89           | 119          | 126          | 65           | 235          |
|                                   | SDS スコア | -0.11 ± 1.25 | 0.21 ± 1.40  | 0.20 ± 1.31  | -0.05 ± 1.38 | 0.32 ± 1.29  |

平均値 ± 標準偏差

a) 治療期終了時: 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.2.1)、国内長期投与試験 (5.3.5.2.2) 及び海外長期投与試験 (参考 5.3.5.2.3)  
二重盲検期終了時: 海外第Ⅲ相試験 (参考 5.3.5.1.1)

機構は、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.2.1) において、サイロキシン (T4) の減少が認められていることから、本剤の投与により、成長に影響を及ぼす可能性はないか申請者に説明を求めた。

申請者は、ベースライン値に関わらず「T4 の正常下限値×0.8 未満」を異常変動と定義したとき、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.2.1) において 30 % (27/89 例)、国内長期投与試験 (5.3.5.2.2) において 35.4 % (23/65 例) に T4 減少が認められたが、いずれも臨床的な異常と考えられる変動ではなかったこと、国内臨床試験 (5.3.5.2.1、5.3.5.2.2) では、因果関係が否定されなかった有害事象として甲状腺機能異常は認められなかったことを説明した。また申請者は、海外臨床試験では甲状腺機能に関わる臨床検査は行っていないが、国内外市販後データ (1993 年 2 月 5 日 (国際誕生日) ~2010 年 12 月 31 日、てんかん患者での推定使用実績: 1,011,448 人・年) において、てんかん又は痙攣に対して本剤が投与された症例のうち、甲状腺機能関連有害事象<sup>18)</sup> は、27 例 30 件 (甲状腺機能低下症 10 件、甲状腺障害 5 件、血中甲状腺刺激ホルモン増加 3 件、甲状腺炎及び血中甲状腺刺激ホルモン減少各 2 件、甲状腺摘除、自己免疫性甲状腺炎、甲状腺腫、眼球突出症、サイロキシン減少、粘液水腫、甲状腺機能検査異常及びバセドウ病各 1 件) が報告されたが、17 歳以下では 3 例 (甲状腺機能低下症、血中甲状腺刺激ホルモン減少及び血中甲状腺刺激ホルモン増加各 1 例) のみであり、いずれも非重篤であったことを説明した。以上より申請者は、本剤による甲状腺機能への明らかな影響は認められず、小児患者における成長に対し、本剤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、国内外臨床試験から、本剤投与による成長 (身長、体重) への明確な影響は認められておらず、甲状腺ホルモンの低下についても特に問題となる症状は認められていないことから、現時点では本剤が小児の成長に影響を及ぼす可能性は低いと考えることに大きな問題はないと考えるが、検討された症例数も限られており、小児に投与した際の成長に及ぼす影響については、製造販売後においても引き続き検討することが必要と考える。

#### 4) 自殺関連事象について

機構は、成人に比べ小児において本剤投与後の自殺リスクが高くなることはないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内で実施された小児及び成人を対象とした臨床試験 (小児: 5.3.5.2.1 及び 5.3.5.2.2、成人: 成人効能承認時資料 5.3.5.1.1: 945-8J、5.3.5.2.7: 945-9J 及び 5.3.5.2.9: 945-12J<sup>19)</sup>) における自殺関

<sup>18)</sup> MedDRA の「甲状腺機能障害」の SMQ (Standardized MedDRA Query) と定義された。

<sup>19)</sup> 成人適応承認申請時の臨床試験。945-8J: プラセボ対照試験 (本剤 1200 mg/日群 86 例、1800 mg/日群 41 例、プラセボ群 82 例)、945-9J: 非盲検長期投与試験 (本剤群 185 例)、945-12J: 非盲検長期投与試験 (本剤群 85 例)

連有害事象<sup>20)</sup>について検討した結果、小児てんかん患者を対象とした国内臨床試験（5.3.5.2.1、5.3.5.2.2）において、自殺関連有害事象<sup>20)</sup>は認められなかったこと、成人を対象とした国内臨床試験（成人効能承認時資料 5.3.5.1.1、5.3.5.2.7、5.3.5.2.9）では、社会的理由による自殺1例のみが認められたことを説明した。また申請者は、抗てんかん薬 11 種の自殺関連有害事象に関する米国FDAのAdvisory Committee（2008年7月10日開催）において解析対象となった25の本剤のプラセボ対照試験のうち、てんかん患者を対象とした試験は6試験（成人4試験: 543例、小児2試験: 235例）<sup>21)</sup>であり、自殺関連有害事象<sup>22)</sup>は2例（自殺念慮を伴う攻撃性及び自殺念慮各1例）に認められ、いずれも小児てんかん患者（0.85%（2/235例））であり、自殺念慮を伴う攻撃性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。しかしながら申請者は、国内外市販後データ（1993年2月5日（国際誕生日）～2010年12月31日、てんかん患者での推定使用実績: 1,011,448人・年）において、てんかん又は痙攣に対して本剤が投与された症例における自殺関連有害事象<sup>20)</sup>は110例であり、このうち17歳以下の小児は9例であり、その他の年齢（18～30歳12例、31～50歳36例、51～64歳6例、65～74歳2例、75歳以上5例）と比較して多くはないと考えることを説明した。

以上より申請者は、本剤投与による自殺リスクは、成人てんかん患者と比較して、小児てんかん患者で高くなる傾向は認められず、国内外臨床試験における自殺関連有害事象の発現頻度も低いことから、新たな注意喚起は必要ないと考えることを説明した。

機構は、現段階で本剤投与時の小児患者における自殺リスクについては、成人を上回るものではないと考えるが、自殺関連事象については製造販売後においても引き続き検討することが必要と考える。

#### 5) 感情不安定、敵意等の他害行為について

機構は、現在の添付文書において、海外臨床試験で本剤を小児に投与したときに、感情不安定、敵意、運動過多及び思考障害の発現率がプラセボと比較して高値を示したと記載されていることから、本邦において、成人と比較して小児で本剤投与後の他害行為の発現リスクが高くなっていないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、小児及び成人を対象とした国内第Ⅲ相試験（小児: 5.3.5.2.1、成人: 成人効能承認時資料 5.3.5.1.1）における他害行為関連有害事象<sup>23)</sup>は、小児を対象とした国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2.1）において7.9%（7/89例、感情不安定2例、易刺激性、異常行動、皮膚裂傷、裂傷及び不眠症各1例）に認められ、重症度はいずれも軽度であったこと、成人を対象とした国内第Ⅲ相試験（成人効能承認時資料: 5.3.5.1.1）においてプラセボ群4.9%（4/82例、損傷・易刺激性、皮膚裂傷・易刺激性・不安、易刺激性及び不眠症各1例）、本剤1200mg群3.5%（3/86例、不眠症2例及び易刺激性1例）、1800mg群9.8%（4/41例、不安・不眠症・妄想性人格障害、不眠症、損傷及び皮膚裂傷各1例）に認められ、重症度はいずれも軽度～中等度であったことから、他害行為関連有害事象の発現状況に小児と成人の間で著しい差は認められなかったことを説明した。また申請者は、小児を対象とした海外第Ⅲ相試験（参考5.3.5.1.1）における他害行為関連有害事象は、プラセボ群5.5%（7/128例、敵意3例、情動不安定2例、不眠症・激越及び不眠症各1例）、本剤群13.4%（16/119例、敵意6例、情動不安定5例、

<sup>20)</sup> MedDRA基本語のうち自殺既遂、希死念慮を有するうつ病、企図的過量投与、故意の自傷行為、企図的多剤過量投与、故意の中毒、自傷行為、自傷念慮、自殺行為、自殺念慮及び自殺企図と定義された。

<sup>21)</sup> 成人: 877-210G、877-210P、945-005、945-006（いずれも併用療法）、小児: 945-086/186（併用療法）、945-094（単独療法）

<sup>22)</sup> Columbia Category (Columbia University Suicidality Classification Methodology) に基づいた分類のうちCompleted suicide（自殺既遂）、Suicide attempt（自殺企図）、Preparatory acts toward imminent suicidal behavior（自殺準備）及びSuicidal ideation（自殺念慮）が自殺関連事象と定義された。

<sup>23)</sup> 抗うつ薬の開発の際に、医薬品医療機器総合機構安全部より「抗うつ薬の他害行為に関する検討について（2009年5月22日開催）」において提示されたリストに含まれる101のMedDRA基本語が他害行為関連有害事象と定義された。

敵意・人格障害、敵意・激越、敵意・不眠症、不眠症及び人格障害各1例)に認められ、本剤群の3例に認められた事象(情動不安定、敵意・人格障害、敵意・激越各1例)は重度であり、本剤群においてプラセボ群と比較して敵意及び情動不安定の発現率が高くなっていたが、発現例数が少数であることから、その要因については明確にならなかったことを説明した。なお申請者は、国内外市販後データ(1993年2月5日(国際誕生日)~2010年12月31日、てんかん患者での推定使用実績:1,011,448人・年)において、てんかん又は痙攣に対して本剤が投与された症例における他害行為関連事象は233例に認められ、性別では男性121例、女性101例、不明11例であり、年齢別では17歳以下57例、18~30歳39例、31~50歳47例、51~64歳21例、65~74歳5例、75歳以上10例、不明54例であり著しい差は認められなかったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、他害行為に関連する注意喚起は既に添付文書において記載されており、他害行為に関し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、国内臨床試験において認められた他害行為に関連する有害事象は、成人を対象とした国内臨床試験での発現状況と大きな差異は認められないと考えられることから、現時点では、新たな注意喚起を行う必要はないと考える。なお、小児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、製造販売後調査において引き続き検討することが必要と考える。

#### (4) 用法・用量について

##### 1) 維持用量について

機構は、小児における本剤の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、海外第Ⅲ相試験(参考5.3.5.1.1)では、体重別に本剤100又は200mgカプセルを投与することとしており、体重あたり23.2~35.3mgを投与することと設定<sup>24)</sup>していたが、海外臨床試験(参考5.3.3.1.1及び参考5.3.3.1.2)の併合解析より、5歳未満の小児におけるAUC<sub>0-∞</sub>は5歳以上の小児及び成人と比較して30%低値を示したことから(「(i)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)小児における本剤投与後の薬物動態の成人との比較について」の項参照)、国内第Ⅲ相試験(5.3.5.2.1)においては、3~4歳の小児では5歳以上の小児と同等の血中濃度を得るために、3~4歳の小児に対する維持用量について、5~12歳の小児に対する投与量(30mg/kg/日)より約30%高い40mg/kg/日と設定し、試験を実施したことを説明した。その上で申請者は、国内外第Ⅲ相試験(国内:5.3.5.2.1、海外:参考5.3.5.1.1)における年齢別のR Ratioは下表のとおりであり、国内第Ⅲ相試験(5.3.5.2.1)では年齢による差は認められなかったこと、海外第Ⅲ相試験(参考5.3.5.1.1)におけるR Ratioについて、5~12歳ではプラセボ群と比較して本剤群で小さかったのに対し、3~4歳でプラセボ群と本剤群で差は認められなかったが、評価例数が少なく、年齢の影響は明確になっていないと考えることを説明した。

<sup>24)</sup> 体重17~25.9kg: 600mg/日(23.2~35.3mg/kg/日)、体重26~36.9kg: 900mg/日(24.4~34.6mg/kg/日)、体重37~50.9kg: 1200mg/日(23.6~32.4mg/kg/日)、体重51~72kg: 1800mg(25.0~35.3mg/kg/日)を投与することと設定された。

表 国内外臨床試験 (5.3.5.2.1、参考 5.3.5.1.1) における各年齢ごとの R Ratio (MITT)

|    |         | 国内第Ⅲ相試験 |                | 海外第Ⅲ相試験 |                |      |                |
|----|---------|---------|----------------|---------|----------------|------|----------------|
|    |         | 本剤      |                | 本剤      |                | プラセボ |                |
|    |         | 例数      | R Ratio        | 例数      | R Ratio        | 例数   | R Ratio        |
| 年齢 | 3~4 歳   | 11      | -0.155 ± 0.203 | 8       | -0.182 ± 0.351 | 13   | -0.186 ± 0.338 |
|    | 5~12 歳  | 60      | -0.165 ± 0.307 | 105     | -0.163 ± 0.305 | 107  | -0.075 ± 0.332 |
|    | 13~15 歳 | 15      | -0.134 ± 0.298 |         |                |      |                |
|    | 合計      | 86      | -0.158 ± 0.292 | 113     | -0.164 ± 0.308 | 120  | -0.087 ± 0.333 |

平均値 ± 標準偏差

また申請者は、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.2.1) における各年齢別の有害事象発現率は下表のとおりであり、3~4 歳の評価例数が少数例であるため、厳密な比較は困難ではあるが、3~4 歳でのみ著しく発現率が高い事象は認められなかったことを説明した。

表 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.2.1) における年齢別の有害事象発現状況

|         | 3~4 歳     | 5~12 歳    | 13~15 歳   |
|---------|-----------|-----------|-----------|
| 例数      | 11        | 63        | 15        |
| 発現率     | 90.9 (10) | 85.7 (54) | 93.3 (14) |
| 傾眠      | 54.5 (6)  | 36.5 (23) | 40.0 (6)  |
| 鼻咽頭炎    | 54.5 (6)  | 23.8 (15) | 20.0 (3)  |
| インフルエンザ | 18.2 (2)  | 11.1 (7)  | 0         |
| 転倒・転落   | 0         | 9.5 (6)   | 6.7 (1)   |
| 咽頭炎     | 0         | 6.3 (4)   | 20.0 (3)  |
| 挫傷      | 0         | 6.3 (4)   | 13.3 (2)  |
| 下痢      | 0         | 7.9 (5)   | 6.7 (1)   |
| 発疹      | 0         | 7.9 (5)   | 0         |
| 発熱      | 0         | 7.9 (5)   | 0         |

発現率 (%) (発現例数)

以上より申請者は、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.2.1) において、年齢別に設定した維持用量で R Ratio に大きな差異は認められず、安全性についても 3~4 歳で特に大きな問題は認められなかったことから、本剤の維持用量として、3~4 歳で 40 mg/kg/日、5~12 歳で 25~35 mg/kg/日、13~15 歳で 1200 又は 1800 mg/日と設定することに問題はないと考えることを説明した。

## 2) 初期用量及び最高用量について

機構は、3~4 歳の小児と 5~12 歳の小児では維持用量が異なるにもかかわらず、初期用量 (初日 10 mg/kg/日 (上限 600 mg/日)、2 日目 20 mg/kg/日 (上限 1200 mg/日)) を同一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、本剤の初期用量について、維持用量と同様に 3~4 歳の小児と 5 歳以上の小児の曝露量の差を考慮し、3~4 歳の小児では 5~12 歳の小児よりも 30 %高い用量を設定することを検討したが、漸増期が有害事象の発現を低減し、安全に漸増することを目的とした過程であることを考慮すると、各年齢で異なる初期用量を設定する必要はないと考えられたこと、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.2.1) では、米国の承認用量に基づき 2~3 日間の漸増期を設けたが、漸増期における有害事象の発現率は 31.5 % (28/89 例) で、主な事象は傾眠 21.3 % (19/89 例) であり、いずれも軽度から中等度であったこと、有害事象による中止例は認められなかったことから、設定した漸増方法に安全性上の問題はないと考えることを説明した。

機構は、3~4 歳の小児と 5~12 歳の小児で同一の最高用量 (50 mg/kg/日、ただし 2400 mg/日を超えない) を設定することの適切性について説明するとともに、13 歳以上の小児における最高用量 (2400 mg/日) の適切性について、有効性及び安全性を踏まえて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、12 歳以下の小児における最高用量について、海外長期投与試験 (参考 5.3.5.2.3) では、最大 60 mg/kg/日まで投与可能と設定したが、実際には 50 mg/kg/日を超えて投与された患者の割合は

13.5 % (32/237 例) と少数であったこと、50 mg/kg/日超を投与された患者及び 50 mg/kg/日以下を投与された患者における有害事象発現率はそれぞれ 84.4 % (27/32 例)、62.9 % (129/205 例) で、有害事象のほとんどは軽度又は中等度であり、50 mg/kg/日超でも安全性に問題はなく忍容性は良好と考えられたが、海外では 50 mg/kg/日を超える投与は承認されていないことから、海外承認用量と同様に本剤の最高用量として 50 mg/kg/日を設定し、国内長期投与試験 (5.3.5.2.2) を実施したことを説明した。また申請者は、国内長期投与試験 (5.3.5.2.2) における 13 歳以上の小児での最高用量については、米国における承認用量を採用したことを併せて説明した。その上で申請者は、国内長期投与試験 (5.3.5.2.2) において、最高用量における有効性を検討するため、維持用量、維持用量を超えて最高用量未満の用量、最高用量に分類し、それぞれの R Ratio を検討した結果は下表のとおりであり、最高用量を投与した患者での R Ratio は-0.277~-0.159 で推移し、治験期間を通しててんかんの部分発作頻度の減少が認められたと考えることを説明した。

なお申請者は、最高用量投与例では、その他の用量の投与例と比べ、R Ratio が大きい (てんかんの部分発作頻度の減少が小さい) 傾向にあったが、その要因については、最高用量を必要とした症例ではその他の用量の投与例と比較して、治療に対する反応性が低い患者集団であった可能性が考えられることを説明した。

表 国内長期投与試験 (5.3.5.2.2) における最終投与量別の R Ratio (ITT)

|                                | 8 週 (1 期)           | 16 週 (2 期)          | 24 週 (3 期)          | 36 週 (4 期)          | 52 週 (5 期)          |
|--------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| 全体                             | -0.263 ± 0.314 (65) | -0.256 ± 0.351 (60) | -0.300 ± 0.367 (58) | -0.280 ± 0.375 (54) | -0.327 ± 0.371 (47) |
| 維持用量 <sup>a)</sup>             | -0.269 ± 0.334 (34) | -0.296 ± 0.406 (32) | -0.337 ± 0.421 (31) | -0.364 ± 0.436 (29) | -0.434 ± 0.378 (26) |
| 維持用量超、<br>最高用量未満 <sup>b)</sup> | -0.285 ± 0.293 (11) | -0.201 ± 0.342 (9)  | -0.211 ± 0.286 (8)  | -0.243 ± 0.295 (7)  | -0.198 ± 0.249 (7)  |
| 最高用量 <sup>c)</sup>             | -0.241 ± 0.304 (20) | -0.215 ± 0.249 (19) | -0.277 ± 0.305 (19) | -0.159 ± 0.261 (18) | -0.194 ± 0.365 (14) |

平均値 ± 標準偏差 (症例数)

a) 3~4 歳 : ~40 mg/kg/日、5~12 歳 : ~35 mg/kg/日、13 歳以上 : ~1800 mg/日

b) 3~4 歳 : 41~49 mg/kg/日、5~12 歳 : 36~49 mg/kg/日、13 歳以上 : 1800<~<2400 mg/日

c) 3~4 歳 : 50 mg/kg/日、5~12 歳 : 50 mg/kg/日、13 歳以上 : 2400 mg/日

また申請者は、国内長期投与試験 (5.3.5.2.2) において、増量例<sup>25)</sup> 29 例における増量前後の R Ratio (平均値 ± 標準偏差) を比較した結果、増量前-0.165 ± 0.244、増量後-0.242 ± 0.254 であり、増量後に有効性が高くなることが示されたと考えることを説明した。

次に申請者は、国内長期投与試験 (5.3.5.2.2) における最終投与量別の有害事象発現状況は、維持用量投与例 94.1 % (32/34 例)、維持用量を超えて最高用量未満の用量投与例 81.8 % (9/11 例)、最高用量投与例 85.0 % (17/20 例) であり、症例数が少数であり、厳密な比較は困難ではあるが、いずれの用量においても同様の発現状況であると考えられたこと、認められた事象の重症度が悪化する傾向は認められなかったことを説明した。

以上より申請者は、国内長期投与試験 (5.3.5.2.2) において、維持用量を超えて最高用量まで投与することで新たな安全性上の問題を生じる傾向は認められず、増量後に有効性が示された症例が存在することから、本剤の最高投与量を 3~12 歳の小児で 50 mg/kg/日 (ただし、2400 mg/日を超えない)、13~15 歳の小児で 2400 mg/日と設定することは適切であると考えられることを説明した。

機構は、本剤の開始用量について、特に安全性上の問題は認められていないことから、現在の開始用量に特に問題はないと考える。また機構は、最高用量について、検討した症例数は限定されているものの、小児患者に維持用量を超えて最高用量まで投与したときに安全性上の問題は認められておら

<sup>25)</sup> 維持用量を超える用量を投与され、その後減量することなく完了又は中止に至った症例を増量例と定義。

ず、増量後に R Ratio の減少が認められていることから、本剤を増量することにより有効性が認められる患者が存在する可能性があると考えられることを踏まえると、最高用量を「50 mg/kg/日で 2400 mg/日を超えない」と設定することに大きな問題はないと考える。なお、維持用量より高用量を投与された際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。

### 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（5.3.5.2.1、5.3.5.2.2）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の情報入手から治験責任医師及び実施医療機関の長への通知が直ちに実施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。

### 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小児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、小児のてんかん患者における新たな治療の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、自殺関連の有害事象、他害行為関連の有害事象の発現状況、併用抗てんかん薬別の有効性及び安全性、成長への影響等については、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 23 年 5 月 12 日

### I. 申請品目

|         |  |
|---------|--|
| 〔販売名〕   | ガバペン錠 200 mg、同錠 300 mg、同錠 400 mg、同シロップ 5 % |
| 〔一般名〕   | ガバペンチン                                     |
| 〔申請者名〕  | ファイザー株式会社                                  |
| 〔申請年月日〕 | 平成 22 年 9 月 17 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ない部分発作を有する小児てんかん患者を対象として、性別、年齢、罹病期間、併用抗てんかん薬、ベースラインの発作頻度及び発作型と本剤の有効性及び安全性の関係、腎機能障害患者における有効性及び安全性、高用量を投与された患者における有効性及び安全性、眼障害、中枢神経系障害、甲状腺機能障害、自殺及び他害行為に関連する有害事象の発現状況、成長（身長、体重及び性機能の発達等）に対する影響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、小児てんかん患者を対象に、目標症例数として 300 例、1 症例あたりの観察期間を 1 年以上、最長 2 年間とした使用成績調査を実施することを説明した。なお申請者は、臨床試験で検討した年齢区分により本剤の有効性及び安全性を検討すること、本剤を初めて投与される患者のみではなく、錠剤からシロップ剤に切り替えられた症例についても調査を行う予定であることを説明した。

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、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を有する小児てんかん患者に対する本剤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。

### III. 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 4 年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、成人及び13歳以上の小児にはガバペンチンとして初日1日量600 mg、2日目1日量1200 mgをそれぞれ3回に分割経口投与する。3日目以降は、維持量として1日量1200～1800 mgを3回に分割経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日最高投与量は2400 mgまでとする。

通常、3～12歳の幼児及び小児にはガバペンチンとして初日1日量10 mg/kg、2日目1日量20 mg/kgをそれぞれ3回に分割経口投与する。3日目以降は維持量として、3～4歳の幼児には1日量40 mg/kg、5～12歳の幼児及び小児には1日量25～35 mg/kgを3回に分割経口投与する。症状により適宜増減するが、1日最高投与量は50 mg/kgまでとする。なお、いずれの時期における投与量についても、成人及び13歳以上の小児での投与量を超えないこととする。

（下線部今回追加）