

審査報告書

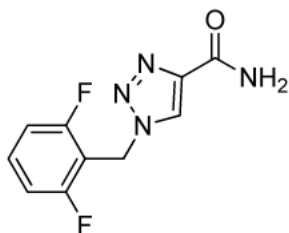
平成 25 年 2 月 18 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販売名]	イノベロン錠 100 mg、同錠 200 mg
[一般名]	ルフィナミド
[申請者名]	エーザイ株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 8 月 30 日
[剤形・含量]	1 錠中にルフィナミド 100 又は 200 mg を含有する錠剤
[申請区分]	医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]	



分子式： $C_{10}H_8F_2N_4O$

分子量： 238.19

化学名：

(日本名) 1-(2,6-ジフルオロベンジル)-1*H*-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド

(英名) 1-(2,6-difluorobenzyl)-1*H*-1,2,3-triazole-4-carboxamide

[特記事項] 希少疾病用医薬品 (指定番号 (23 薬) 第 247 号)

医薬品事前評価相談実施品目

[審査担当部] 新薬審査第三部

審査結果

平成 25 年 2 月 18 日

[販 売 名] イノベロン錠 100 mg、同錠 200 mg
[一 般 名] ルフィナミド
[申 請 者 名] エーザイ株式会社
[申請年月日] 平成 24 年 8 月 30 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない Lennox-Gastaut 症候群における強直発作及び脱力発作に対する他の抗てんかん薬との併用療法における本剤の有効性は示され、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考える。なお、中枢神経系の有害事象の発現状況及び挫傷、事故による転倒等の有害事象との関連、てんかん重積状態、皮膚障害に関連する有害事象、自殺関連有害事象及び QT/QTc 短縮及び催不整脈作用に関連する有害事象の発現状況、肝機能障害患者及び 4 歳未満又は 15.0 kg 未満の患者における有効性及び安全性等については、製造販売後調査において検討する必要があると考える。

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、下記の承認条件を付した上で、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 Lennox-Gastaut 症候群における強直発作及び脱力発作に対する抗てんかん薬との併用療法
[用法・用量] 4 歳以上の小児
 体重 15.0～30.0 kg の場合: 通常、ルフィナミドとして、最初の 2 日間は 1 日 200 mg を 1 日 2 回に分けて食後に経口投与し、その後は 2 日ごとに 1 日用量として 200 mg 以下ずつ漸増する。維持用量は 1 日 1000 mg とし、1 日 2 回に分けて食後に経口投与する。なお、症状により、1 日 1000 mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 2 日以上の間隔をあけて 1 日用量として 200 mg 以下ずつ行うこと。
 体重 30.1 kg 以上の場合: 成人の用法・用量に従う。
 成人
 通常、ルフィナミドとして、最初の 2 日間は 1 日 400 mg を 1 日 2 回に分けて食後に経口投与し、その後は 2 日ごとに 1 日用量として 400 mg 以下ずつ漸増する。維持用量は体重 30.1～50.0 kg の患者には 1 日 1800 mg、体重 50.1～70.0 kg の患者には 1 日 2400 mg、体重 70.1 kg 以上の患者には 1 日 3200 mg とし、1 日 2 回に分けて食後に経口投与する。なお、症状により維持用量を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 2 日以上の間隔をあけて 1 日用量として 400 mg 以下ずつ行うこと。
[承認条件] 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例にかかるデータが集積されるまでの間は、全症例を対象とした使用成績調査を

実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告 (1)

平成 24 年 12 月 14 日

I. 申請品目

[販 売 名]	イノベロン錠 100 mg、同錠 200 mg
[一 般 名]	ルフィナミド
[申 請 者 名]	エーザイ株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 24 年 8 月 30 日
[剤 形 ・ 含 量]	1 錠中にルフィナミド 100 又は 200 mg を含有する錠剤
[申 請 時 効 能 ・ 効 果]	Lennox-Gastaut 症候群 (4 歳以上) における強直発作及び脱力発作に対する抗てんかん薬との併用療法
[申 請 時 用 法 ・ 用 量]	小児 体重 30.0 kg 未満の場合: 通常、ルフィナミドとして、最初の 2 日間は 1 日 200 mg を 1 日 2 回に分けて食後に経口投与する。その後は、2 日ごとに 200 mg 以下ずつ増量する。維持用量は 1000 mg を 1 日最高投与量とし、1 日 2 回に分けて食後に経口投与する。なお、症状により 1 日 1000 mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 2 日以上の間隔をあけて 1 日用量として 200 mg 以下ずつ行うこと。 体重 30.0 kg 以上の場合: 成人の用法・用量に従う。 成人 通常、ルフィナミドとして、最初の 2 日間は 1 日 400 mg を 1 日 2 回に分けて食後に経口投与する。その後は、2 日ごとに 400 mg 以下ずつ増量する。維持用量は下表の投与量を 1 日最高投与量とし、1 日 2 回に分けて食後に経口投与する。なお、症状により 1 日最高投与量を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 2 日以上の間隔をあけて 1 日用量として 400 mg 以下ずつ行うこと。

体重	30.0~50.0 kg	50.1~70.0 kg	70.1 kg 以上
1 日最高投与量	1800 mg	2400 mg	3200 mg

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

Lennox-Gastaut 症候群 (LGS) は、てんかん発作（主に軸性強直発作、脱力発作、非定型欠伸発作）、脳波異常（覚醒時におけるびまん性の緩徐棘徐波の群発、睡眠時における速い律動波や緩徐多棘波の群発、とりわけ特徴的な全般性の約 10 Hz の速波律動）並びに知的発達の遅れ及びパーソナリティ障害を臨床的特徴とするてんかん症候群の一つである (Roger J et al editors, 井上有史監訳, てんかん症候群—乳幼児・小児・青年期のてんかん学 第4版, 中山書店, 123-145, 2007)。長期予後は不良であり、発作が完全に消失する症例は 10% を下回ると報告されており (Roger J et al editors, 井上有史監訳, てんかん

症候群—乳幼児・小児・青年期のてんかん学 第4版, 中山書店, 123-145, 2007、Yagi K, *Epilepsia*, 37Suppl 3:48-51, 1996)、LGS の診断から 13~27 年後までの死亡率は 17.5 %であったと報告されている (Blatter-Arifi, *Hsweiz Rund sch Med Praxix*, 36: 909-918, 1991)。

本剤の有効成分であるルフィナミド (本薬) は、Ciba-Geigy 社 (現 Novartis Pharma AG 社) が創出したトリアゾール骨格を有する新規化合物である。本薬の臨床開発は、海外では 19 年 から Ciba-Geigy 社により開始され、本邦では 19 年 から日本チバガイギー株式会社 (現ノバルティスファーマ株式会社) による臨床試験が開始され、様々なたんかん及びてんかん症候群に対する治療効果に対する検討が行われたが、これらの開発は 20 年に戦略的な理由により中止された。その後、海外では 20 年 から申請者による臨床開発が再開され、欧州では 2007 年 1 月に、米国では 2008 年 11 月に「Lennox-Gastaut 症候群 (4 歳以上) に伴う発作に対する併用療法」を効能・効果として承認され、2012 年 10 月現在、35 ヶ国で承認されている。なお米国では、成人の難治性部分発作に対する併用療法についても同時に承認申請されていたが、米国食品医薬品局 (FDA) より当該効能・効果に対する有効性及び至適用量範囲が明確でないと判断され、承認には至っていない。

本邦においては、2007 年 10 月に開催された第 14 回未承認薬使用問題検討会議において国内で早期に本剤の治験を開始すべきとされ、20 年 月 から LGS 患者を対象とした臨床試験が開始された。今般申請者は、「Lennox-Gastaut 症候群 (4 歳以上) における強直発作及び脱力発作に対する抗てんかん薬との併用療法」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申請を行った。

本剤については、2010 年 2 月 17 日に未承認薬開発支援事業による開発支援品目に選定されており (平成 22 年 2 月 17 日付医政発 0217 第 4 号 厚生労働省医政局長通知)、また「医療上の必要性が高い未承認の医薬品又は適応の開発の要望に関する意見募集について」 (平成 21 年 6 月 18 日 厚生労働省医政局研究開発振興課 医薬食品局審査管理課) に対し、2009 年 8 月に「日本てんかん学会」及び「日本小児神経学会」より、「レノックス・ガストー症候群 (4 歳以上) に伴う発作に対する併用療法」に対する要望書が提出され、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議での検討結果を受けて、2010 年 5 月 21 日付で申請者に対し開発要請が行われている。また本剤は、2011 年 6 月 10 日付で希少疾病用医薬品に指定されている (指定番号 (23 薬) 第 247 号)。

なお、本邦においては、他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない LGS における全般発作に対する他の抗てんかん薬との併用療法の効能・効果を有する薬剤として、ラモトリギン (ラミクタール[®]錠) が承認されている。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

1) 特性

原薬は白色の結晶性の粉末であり、性状、溶解性、吸湿性、分配係数、融点、旋光度、粒子径、比表面積、かさ密度、結晶多形について検討されている。原薬には少なくとも 4 種類の結晶形 (型、 型、 型及び 型) が確認されているが、 型では 型が得られることが確認されている。

原薬の化学構造は、元素分析、紫外吸収 (UV) スペクトル、赤外吸収 (IR) スペクトル、質量スペクトル (MS)、核磁気共鳴スペクトル (¹H-NMR、¹³C-NMR) 及び単結晶 X 線回折により確認されている。

2) 製造方法

原薬は [] 及び [] を出発物質として合成される。重要工程として、 [] と [] の [] を行う工程と、 [] 工程が設定されており、重要中間体として、 [] ([])、 [] [] [] [] [] ([] 及び [])、 [] [] [] [] [] が管理されている。なお、審査の過程において、再処理工程が削除されている。

3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状(外観)、確認試験(IR、液体クロマトグラフィー<HPLC>、結晶多形<粉末 X 線回折測定>)、純度試験(溶状、重金属、類縁物質<HPLC>、残留溶媒<ガスクロマトグラフィー>)、強熱残分、 []、 [] 及び定量法(HPLC)が設定されている。

4) 原薬の安定性

原薬の安定性試験結果は表1のとおりであり、原薬は保存期間中安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産	30℃	65% RH	ポリエチレン袋(二重)	60ヶ月
加速試験	/3ロット	40℃	75% RH	+ファイバードラム	6ヶ月

以上より、原薬のリテスト期間は、二重のポリエチレン袋に入れ、これをファイバードラムに詰めて室温で保存するとき、36ヶ月と設定された。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、原薬、結晶セルロース、乳糖水和物、トウモロコシデンプン、クロスカルメロースナトリウム、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、軽質無水ケイ酸、タルク、酸化チタン、マクロゴール6000及び三二酸化鉄からなる淡赤色のフィルムコート錠であり、原薬を100mg又は200mg含有する。含量が異なる製剤間の同等性については、溶出試験によって生物学的に同等であることが確認されている。原薬の [] が製剤の [] に影響することが確認されていること(参考 [] : [] []) から、 [] が原薬規格として設定され、管理されている。なお、本薬の開発過程においては、初期海外開発用製剤、海外開発用製剤、国内開発用製剤、中期開発用製剤、申請製剤(海外市販製剤)、申請処方製剤(申請製剤と処方は同一であるが含量が異なる製剤: 海外市販製剤)が使用されている(「4. (i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要」の項参照)。

2) 製造方法

製剤の製造工程は、 [] の [] ・ []、 [] ([]、 []、 []、 [] 及び [])、 []、 []、打錠、コーティング、 [] 並びに充てん・包装・表示からなり、 [] 工程及び [] 工程が重要工程とされている。

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状(外観)、確認試験(薄層クロマトグラフィー、HPLC)、純度試験(類縁物質<HPLC>)、製剤均一性(含量均一性試験)、溶出性、微生物限度及び定量法(HPLC)

が設定されている。なお、審査の過程において、純度試験（類縁物質）及び溶出性の規格値が変更されている。

4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験結果は表2のとおりである。長期保存試験では100 mg錠、200 mg錠及び■ mg錠の試験結果が提出され、ブラケット法（200 mg錠の減数試験）及びマトリキシング法が適用されている。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表2 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産	30℃	65% RH	アルミラミネートフィルム ^{b)} /アルミ箔	60ヶ月
加速試験	/3ロット ^{a)}	40℃	75% RH	アルミラミネートフィルム ^{b)} /アルミ箔	6ヶ月

a) 200 mg錠の長期保存試験については、■、■及び■ヶ月までのデータがそれぞれ1ロットずつ提出されている。

b) 内側から■、■及び■からなるフィルム

以上より、製剤の有効期間は、「原薬及び製剤の安定性試験へのブラケット法及びマトリキシング法の適用について」（平成14年7月31日付医薬審発第0731004号厚生労働省医薬局審査管理課長通知）に基づき、アルミラミネートフィルム/アルミ箔からなる一次包装に包装して室温保存するとき、60ヶ月と設定された。

<審査の概略>

(1) 小児用製剤について

機構は、海外では小児用製剤として懸濁液剤が市販されていることから、小児用製剤の国内開発状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、海外では懸濁液剤（濃度40 mg/mL、460 mL）が市販されているが、国内の小児てんかん専門医から意見を聴取したところ、1回処方本数が大量となること、計量用シリンジを用いた家庭での用量調整が必要なこと等、利便性の観点から本邦の医療現場で受け入れられる可能性は低いと指摘されたことから、本邦への導入を断念したことを説明した。その上で申請者は、国内臨床試験では、4歳以上の小児患者においても本剤の服用が可能であったことから、現時点で小児用製剤を上市しないことに臨床使用上大きな問題はないと考えるが、本邦向け小児用製剤の開発の要否については、本剤上市後に小児用製剤のニーズ調査を実施し、当該調査の結果を踏まえて改めて検討することを説明した。

機構は、本剤の投与対象として一定数の小児患者が見込まれることを踏まえると、本邦の医療環境に適した小児用製剤が錠剤と同時に上市されることが適切と考えるが、本剤の医療上の必要性及び国内臨床試験での服薬状況を踏まえると、現時点で錠剤のみを臨床現場に提供することは受け入れ可能と考える。なお機構は、本邦において小児用製剤に対するニーズがあると判断された場合は、開発について積極的に検討すべきと考える。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の薬理試験として、効力を裏付ける試験、副次的薬理試験、安全性薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験の成績が提出された。また、本申請で提出された薬理試験の一部については、標準作業手順

書に規定された保存期間の満了に伴い原資料が破棄されているため、参考資料として提出されている。機構は、提出された資料が海外の承認申請でも使用され、資料作成時点では生データは標準作業手順書に従って適切に保管されていたと申請者から説明されていることを踏まえ、これらの試験成績を参考として評価することは可能と判断した。

(1) 効力を裏付ける試験

1) イオンチャンネルに対する作用

① 電位依存性イオンチャンネルに対する作用 (4.2.1.1.1)

ラット培養大脳皮質錐体細胞において、本薬 (0.1~100 $\mu\text{mol/L}$) は、保持電位-100 mV では電位依存性ナトリウム (Na) チャンネルに対する抑制作用は認められなかったが、保持電位-70 mV では本薬 100 $\mu\text{mol/L}$ により抑制が認められた。一方、本薬は電位依存性カリウム (K) 及びカルシウム (Ca) チャンネルに対して影響を及ぼさなかった。また、本薬 (0.1~100 $\mu\text{mol/L}$) の電位依存性 Na チャンネルの不活性化状態からの回復に及ぼす影響を検討した結果、短時間プレパルス (15 msec) では 100 $\mu\text{mol/L}$ まで影響は認められなかったが、持続的プレパルス (500 msec) では 1 $\mu\text{mol/L}$ 以上で回復の遅延が認められた。

② Na 依存性活動電位に対する作用 (4.2.1.1.2)

マウス培養脊髄神経細胞において、本薬 (0.01~500 $\mu\text{mol/L}$) は、Na 依存性持続性高頻度発火の頻度を抑制し、その 50% 阻害濃度 (IC_{50}) は 3.8 $\mu\text{mol/L}$ であった。

2) 抗けいれん作用

① 最大電撃けいれん (MES) に対する作用

マウスに本薬 (5~45 mg/kg) を経口投与 (p.o.) し、投与 1 時間後に MES に対する抑制作用を検討した結果、50% 有効用量 (ED_{50}) 及びその 95% 信頼区間 (mg/kg) は 19.2 [13.7, 24.9] であり、運動機能に対する防御指数 (PI)¹⁾ は > 62.5 であった (4.2.1.1.3)。

マウスに本薬 (10~60 mg/kg) を経口投与し、投与 2、4 及び 8 時間後に MES に対する抑制作用を検討した結果、投与 2 及び 4 時間後の ED_{50} は、それぞれ 23.2 及び 26.2 mg/kg であったが、投与 8 時間後では抑制作用は認められなかった。また、投与 2 及び 4 時間後における $\text{PI}^{1)}$ は、それぞれ > 51.7 及び > 45.8 mg/kg であった (4.2.1.1.4)。

マウスに本薬 (18~36 mg/kg/日) を単回又は 5 日間反復経口投与したとき、反復投与後の MES 抑制作用は単回投与時と同程度であった (4.2.1.1.5)。

マウスに本薬 (18~34 mg/kg、p.o. 又は 10~20 mg/kg、腹腔内投与 (i.p.)) 及び他の抗てんかん薬を投与したとき、MES 抑制作用の ED_{50} 及び $\text{PI}^{1)}$ は表 3 のとおりであった (4.2.1.1.6)。

表 3 本薬及び他の抗てんかん薬のマウスにおける MES に対する ED_{50} 及び PI

	経口投与		腹腔内投与	
	ED_{50} (mg/kg) ^{a)}	PI	ED_{50} (mg/kg) ^{a)}	PI
本薬	23.87 [19.31, 28.62]	> 41.9	15.53 [12.50, 18.08]	> 32.2
フェニトイン (PHT)	9.04 [7.39, 10.62]	9.59	9.50 [8.13, 10.44]	6.89
フェノバルビタール (PB)	20.09 [14.78, 31.58]	4.82	21.78 [14.99, 25.52]	3.17
エトスクシミド (ESM)	> 2000	< 0.44	> 1000	< 0.44
バルプロ酸ナトリウム (VPA)	664.80 [605.33, 718.00]	1.90	271.66 [246.97, 337.89]	1.57

a) 平均値 [95% 信頼区間]

マウスに本薬を経口又は腹腔内投与し、MES に対する抑制作用を検討した結果、 ED_{50} はそれぞれ 17

¹⁾ 牽引試験又はローターロッド試験から算出した運動機能に対する 50% 毒性用量 (TD_{50}) と抗けいれん作用の ED_{50} との比。

及び 11 mg/kg であった (4.2.1.1.8)。

ラットに本薬 (4.5~12 mg/kg) 及び他の抗てんかん薬を経口投与したとき、MES 抑制作用の ED₅₀ 及び PI¹⁾ は表 4 のとおりであった。また、ラットに本薬 (6 mg/kg/日) を単回又は 5 日間反復経口投与したとき、反復投与後の本薬の MES 抑制作用は単回投与時と同程度であった (4.2.1.1.6)。

表 4 本薬及び他の抗てんかん薬のラットにおける MES に対する ED₅₀ 及び PI

	ED ₅₀ (mg/kg) ^{a)}	PI
本薬	6.13 [4.71, 7.47]	163
PHT	29.82 [21.92, 38.91]	> 100
PB	9.14 [7.58, 11.86]	6.68
ESM	> 1200	< 0.84
VPA	489.54 [351.14, 728.37]	0.57

a) 平均値 [95%信頼区間]

ラットに本薬 (1.25~30 mg/kg) を経口投与し、投与 1、2、4 及び 8 時間後に MES に対する抑制作用を検討した結果、ED₅₀ 及びその 95%信頼区間 (mg/kg) は、それぞれ 4.3 [0.61, 10.6]、5.5 [0.71, 12.2]、11.4 [6.9, 16.1] 及び 13.5 [7.7, 20.0] であった (4.2.1.1.7)。

ラットに本薬を経口又は腹腔内投与し、MES に対する抑制作用を検討した結果、経口投与時の ED₅₀ は投与 1、4 及び 8 時間後でそれぞれ 8、5 及び 14 mg/kg であり、腹腔内投与時の ED₅₀ は 8 mg/kg であった (4.2.1.1.8)。

ラットに本薬 (6 又は 30 mg/kg) を経口投与し、本薬の MES 抑制作用と血漿中濃度との相関を検討した結果、本薬 6 mg/kg では MES の抑制率は 0~30% と低く、血漿中濃度との相関は明らかではなかったが、本薬 30 mg/kg では MES 抑制作用と血漿中濃度との相関が認められた (4.2.1.1.10)。

マウス及びラットに本薬又は本薬の代謝物 (CGP47291、CGP47292、CGP47293 及び CGP47294) を経口投与し、MES 抑制作用を検討した結果、本薬の ED₅₀ はそれぞれ 17 及び 8 mg/kg であったが、いずれの代謝物もそれぞれ 300 及び 60 mg/kg まで抑制作用を示さなかった (4.2.1.1.9)。

② 薬物誘発けいれんに対する作用

マウスに本薬 (ペンチレンテトラゾール (PTZ) 試験: 18~100 mg/kg、ビククリン (BIC) 試験: 23~120 mg/kg、ピクロトキシン (PIC) 試験: 47~125 mg/kg、ストリキニーネ (STR) 試験: 125~500 mg/kg) 及び他の抗てんかん薬を腹腔内投与したとき、薬物誘発けいれん抑制作用の ED₅₀ 及び PI¹⁾ は表 5 のとおりであった。また、マウス及びラットに本薬 (マウス: 22~80 mg/kg、ラット: 125~1000 mg/kg) 及び他の抗てんかん薬を経口投与したとき、PTZ 誘発けいれん抑制作用の ED₅₀ 及び PI¹⁾ は表 6 のとおりであった (4.2.1.1.6)。

表 5 本薬及び他の抗てんかん薬のマウスにおける薬物誘発けいれんに対する ED₅₀ 及び PI (i.p.)

	PTZ		BIC		PIC		STR	
	ED ₅₀ ^{a)} (mg/kg)	PI	ED ₅₀ ^{a)} (mg/kg)	PI	ED ₅₀ ^{a)} (mg/kg)	PI	ED ₅₀ ^{a)} (mg/kg)	PI
本薬	54.04 [38.09, 74.93]	> 9.25	50.46 [23.86, 87.81]	> 9.91	76.26 [63.96, 90.74]	> 6.56	37.5 % ^{b)}	-
PHT	>300	< 0.22	>100	< 0.65	>100	< 0.65	50 % ^{b)}	< 0.65
PB	13.17 [5.87, 15.93]	5.24	37.72 [26.49, 47.39]	1.83	27.51 [20.88, 34.82]	2.51	95.30 [91.31, 99.52]	0.72
ESM	130.35 [110.99, 150.45]	3.38	459.01 [349.92, 633.13]	0.96	242.69 [227.84, 255.22]	1.82	62.5 % ^{b)}	< 0.44
VPA	148.59 [122.64, 177.02]	2.87	359.95 [294.07, 438.54]	1.18	387.21 [341.37, 444.38]	1.10	292.96 [261.12, 323.43]	1.45

-: 算出不能

a) 平均値 [95%信頼区間]

b) 最大抑制率

表6 本薬及び他の抗てんかん薬の PTZ 誘発けいれんに対する ED₅₀ 及び PI (p.o.)

	マウス		ラット	
	ED ₅₀ (mg/kg) ^{a)}	PI	ED ₅₀ (mg/kg) ^{a)}	PI
本薬	45.75 [34.20, 60.42]	> 21.9	> 1000	-
PHT	> 300	< 0.29	> 800	-
PB	12.59 [7.99, 19.07]	7.69	11.55 [7.74, 15.00]	5.29
ESM	192.71 [158.59, 218.44]	4.56	53.97 [45.57, 60.85]	18.8
VPA	388.31 [348.87, 438.61]	3.26	179.62 [146.73, 210.35]	1.56

-: 算出不能

a) 平均値 [95%信頼区間]

マウスに本薬 (PTZ 試験: 3~300 mg/kg、PIC 及び STR 試験: 30~300 mg/kg) を経口投与したとき、投与 1、2 及び 4 時間後の PTZ 誘発けいれん抑制作用の ED₅₀ 及びその 95%信頼区間 (mg/kg) は、それぞれ 114 [51.7, 262]、31.9 [13.8, 52.8] 及び 76.3 [50.5, 121] であったが、PIC 及び STR 誘発けいれん抑制作用は部分的 (抑制率: それぞれ 10~30% 及び 10~40%) であった (4.2.1.1.7)。

マウスに本薬 (300 mg/kg) を経口投与したとき、PTZ 及び PIC 誘発けいれん抑制率は、それぞれ 60% 及び 40% であったが、STR 誘発けいれんは抑制されなかった (4.2.1.1.8)。

③ 扁桃核キンドリングに対する作用

扁桃核キンドリングラットに本薬 (20 又は 60 mg/kg/日) を連日の電気刺激 1 時間前に経口投与し、キンドリング形成に対する作用を検討した結果、後発射持続時間の延長が促進されたが²⁾、運動発作には影響が認められなかった (4.2.1.1.8)。

扁桃核キンドリングネコに本薬 (100 又は 300 mg/kg/日)、カルバマゼピン (CBZ、40 mg/kg/日) 及び VPA (15 又は 60 mg/kg/日) を 27 日間、電気刺激 1 時間前に経口投与し、キンドリング形成に対する作用を検討した結果、いずれの薬剤においても後発射持続時間の延長及び発作ステージの上昇が用量依存的に抑制された。また、キンドリング形成後のネコに本薬 (30~300 mg/kg/日)、CBZ (20 又は 40 mg/kg/日) 及び VPA (15~180 mg/kg/日) を 3 日おきに 3 回ずつ漸増経口投与したとき、いずれの薬剤においても後発射持続時間及び発作ステージは用量依存的に減少したが、休薬により回復した。なお、CBZ 20 及び 40 mg/kg 並びに VPA 180 mg/kg では運動障害が認められたが、本薬では運動障害は認められなかった (参考 4.2.1.1.11)。

④ その他の動物モデルにおける作用

海馬、運動皮質及び視床に刺激電極を埋植したネコに本薬 (30 又は 100 mg/kg)、CBZ (3~30 mg/kg) 及び VPA (100 又は 300 mg/kg) を漸増腹腔内投与し、局所電気刺激により誘発される後発射持続時間に対する作用を検討した結果、本薬はいずれの部位においても後発射持続時間に影響を及ぼさなかったが、CBZ はいずれの部位においても後発射持続時間を短縮し、VPA は運動皮質及び視床における後発射持続時間を短縮した。一方、海馬及び運動皮質に刺激電極を埋植したネコに本薬 (100 又は 300 mg/kg) を漸増腹腔内投与し、後発射持続時間に対する作用を検討した結果、本薬 300 mg/kg で海馬及び運動皮質における後発射持続時間の短縮が認められた (参考 4.2.1.1.12、参考 4.2.1.1.13)。

ネコにペニシリンを網膜下投与した直後に、本薬 (100 又は 300 mg/kg)、CBZ (30 mg/kg) 及び VPA (300 mg/kg) を腹腔内投与し、ペニシリン誘発焦点性皮質棘波に対する作用を検討した結果、本薬 300

²⁾ 本試験と同一の実験条件で行われたラットキンドリング試験では、欠神発作発現時に現れる 3 Hz の棘徐波複合が観察されており、欠神発作へ効果を示す PB、ESM 等ではキンドリング形成の抑制が認められたのに対し、欠神発作への効果が認められていないカルバマゼピン (CBZ) 及び PHT ではキンドリング形成の促進が認められている (Schmutz M et al, *J Neural Transm*, 72:245-257, 1988)。本薬は、欠神発作のモデルである PTZ 誘発けいれんに対し、ラットでは抑制効果を示さない (4.2.1.1.6) ため、CBZ や PHT と同様に、ラットにおけるキンドリング形成を促進したと考えられている。

mg/kg では有意な抑制が認められ、本薬 100 mg/kg 及び CBZ では抑制傾向が認められたが、VPA では影響が認められなかった (4.2.1.1.13)。

運動皮質に水酸化アルミニウムゲルを注入し慢性的なけいれん発作を誘発したサルに本薬 (30~75 mg/kg/日³⁾) を 15 日間反復経口投与し、慢性けいれん発作に対する抑制作用を検討した結果、3 例では、発作頻度の減少が認められたものの、発作の平均持続時間に影響は認められなかったが、1 例 (M#1033) ではけいれんの完全な消失が認められた。なお、いずれの動物においても休薬により発作頻度が回復した (4.2.1.1.14)。

(2) 副次的薬理試験

1) 神経伝達物質受容体等に対する作用

マウス全脳シナプス膜標本を用いたフルニトラゼパム及び GABA 結合試験において、本薬はそれぞれ 100 及び 10 µmol/L まで結合阻害作用を示さなかった。また、マウス全脳シナプトソームを用いたアデノシン取り込み試験において、本薬は 100 µmol/L まで取り込み阻害作用を示さなかった (4.2.1.1.6)。

ラット脳から単離した細胞膜を用いたアドレナリン (α_1 、 α_2 及び β)、セロトニン (5-HT₁ 及び 5-HT₂)、ヒスタミン (H₁) 並びにムスカリン性アセチルコリン受容体結合試験において、本薬 (10 µmol/L) は α_2 及び β 受容体に対しそれぞれ 13 及び 36 %の結合阻害作用を示したが、その他の受容体に対する結合阻害作用は示さなかった (4.2.1.2.1)。

ラット脳から単離した細胞膜を用いた NMDA 受容体、NMDA 受容体グリシン結合部位、AMPA 受容体及びカイニン酸受容体結合試験において、本薬 (10~100 µmol/L) はいずれの受容体に対しても結合阻害作用を示さなかった (4.2.1.2.2)。

代謝型グルタミン酸受容体 (mGluR1、mGluR2、mGluR4 及び mGluR5) を発現させた培養細胞において、本薬 (10 又は 100 µmol/L) は mGluR5 におけるキスカル酸誘発ホスホイノシトール代謝回転に対して 100 µmol/L で 61 %の阻害作用を示したが、その他の受容体に対しては影響を及ぼさなかった (4.2.1.2.3)。

2) 筋弛緩作用及び協調運動に対する作用

マウスに本薬 (75~1200 mg/kg) を経口投与し、投与 1 時間後に牽引試験⁴⁾ により筋弛緩作用を検討した結果、本薬 600 及び 900 mg/kg でそれぞれ 20 及び 10 %の動物に筋弛緩作用が認められたが、本薬 1200 mg/kg では筋弛緩作用は認められなかった。また、ローターロッド試験⁵⁾ により協調運動抑制作用を検討した結果、本薬 150 mg/kg 以上 (900 mg/kg を除く) で協調運動抑制が認められたが、用量依存性は認められなかった (4.2.1.1.3)。

マウスに本薬 (100~1200 mg/kg) を経口投与し、投与 2、4 及び 8 時間後に牽引試験⁴⁾ により筋弛緩作用を検討した結果、いずれの投与後時間においても明確な筋弛緩作用は認められなかった。また、ローターロッド試験⁵⁾ により協調運動抑制作用を検討した結果、本薬 300 mg/kg 以上で協調運動抑制が認められたが、用量依存性は認められなかった (4.2.1.1.4)。

³⁾ 4 例のサルにそれぞれ以下のとおり投与した。

M#1029 及び 1033: 初日に 75 mg/kg、その後 50 mg/kg/日を 14 日間投与、M#1030: 30 mg/kg/日を 15 日間投与、M#1032: 50 mg/kg/日を 15 日間投与

⁴⁾ 水平ワイヤーをマウス前肢で保持させ、10 秒以内に後肢をワイヤー上に載せることができない場合を筋弛緩作用ありと評価した。

⁵⁾ ロッド (直径 3.8 cm、16 回転/分) にマウスを載せ、300 秒留まることができない場合を協調運動抑制と評価した。

マウスに本薬（62.5～500 mg/kg、i.p.又は125～1000 mg/kg、p.o.）及び他の抗てんかん薬（PHT、PB、ESM及びVPA）を投与し、ローターロッド試験⁶⁾により協調運動抑制作用を検討した結果、各薬剤のTD₅₀は、腹腔内投与でそれぞれ> 500かつ< 1000、65.46、69.01、440.83及び425.84 mg/kg、経口投与でそれぞれ> 1000、86.71、96.78、879.21及び1264.39 mg/kgであった。また、ラットに本薬（125～1000 mg/kg）及び他の抗てんかん薬（PHT、PB、ESM及びVPA）を経口投与し、運動失調、正向反射消失及び筋緊張の消失を指標に運動機能障害作用を検討した結果、各薬剤のTD₅₀は、それぞれ約1000、> 3000、61.09、1012.31及び280.26 mg/kgであった（4.2.1.1.6）。

3) 記憶及び学習に対する作用

マウスに本薬（0.01～100 mg/kg）を経口投与し、ステップダウン型受動回避試験⁷⁾により学習改善作用を検討した結果、本薬投与により学習改善作用が認められたが、逆U字型の用量反応性を示した。また、マウスに本薬（0.3～30 mg/kg）を経口投与した後、電撃により健忘を誘発し、ステップスルー型受動回避試験⁸⁾により学習改善作用を検討した結果、本薬投与により学習改善作用が認められたが、逆U字型の用量反応性を示した（4.2.1.2.4）。

電撃により健忘を誘発したマウスに本薬（0.3～30 mg/kg）を腹腔内投与し、受動回避試験により学習改善作用を検討した結果、本薬投与により学習改善作用が認められたが、U字型の用量反応性を示した（4.2.1.1.8）。

4) 侵害刺激に対する作用（4.2.1.2.5）

坐骨神経部分結紮ラットに本薬（10～300 mg/kg）、CBZ（0.3～30 mg/kg）及びラモトリギン（LTG、3～100 mg/kg）を経口投与並びにガバペンチン（GBP、3～100 mg/kg）を皮下投与し、機械的痛覚過敏反応に対する作用を検討した結果、本薬投与により25～30%の抑制が認められ、CBZ及びLTGでも抑制が認められたが、GBPでは抑制は認められなかった。また、本薬（10～300 mg/kg/日）を5日間反復経口投与及びGBP（250 mg/kg/日）を5日間反復皮下投与したとき、本薬投与により抑制は認められなかったが、GBPでは抑制が認められた。

坐骨神経部分結紮モルモットに本薬（3～100 mg/kg）、CBZ（0.3～30 mg/kg）及びLTG（3～100 mg/kg）を経口投与並びにGBP（3～100 mg/kg）を皮下投与したとき、本薬、CBZ及びLTGで用量依存性の抑制が認められたが、GBPでは軽度の抑制が認められたのみであった。

足底部フロイント完全アジュバント注入ラットに本薬（最大300 mg/kg）及びCBZ（最大100 mg/kg）を経口投与並びにGBPを単回（最大100 mg/kg）及び反復（250 mg/kg）皮下投与したとき、いずれの薬剤においても機械的痛覚過敏反応への影響は認められなかった。また、足底部カラゲニン注入モルモットに本薬（最大300 mg/kg）及びCBZ（最大30 mg/kg）を経口投与したとき、いずれの薬剤においても機械的痛覚過敏反応への影響は認められなかった。

⁶⁾ ロッド（直径1インチ、6回転/分）にマウスを載せ、1分留まることができない場合を協調運動抑制と評価した。

⁷⁾ マウスをグリッド床上のプラットフォームに乗せ、マウスがグリッド床に降りたときに電気刺激（1 mA、1 sec）を与え、同試験を24時間後に実施し、プラットフォーム滞在時間が延長した場合を学習改善と判定した。

⁸⁾ マウスを明箱に入れ、明箱から暗箱に入った直後に電気刺激（1 mA、1 sec）を与え、同試験を24時間後に実施し、明箱の滞在時間が延長した場合を学習改善と判定した。

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に及ぼす影響

マウスに本薬 (30~300 mg/kg) を経口投与し、Irwin 変法により中枢神経系に及ぼす影響を検討した結果、300 mg/kg の 3/3 例で探索行動の増加が認められた。また、自発運動量に対する影響を検討した結果、100 mg/kg で立ちあがり行動の抑制が認められ、300 mg/kg で静的活動、動的活動、立ち上がり行動、活動時間及び移動時間の減少が認められた。一方、運動協調性 (ローターロッド試験⁹⁾)、体温及びヘキソバルビタール誘発睡眠時間については、いずれの用量においても影響は認められなかった (4.2.1.3.3)。

サルに本薬 (30~200 mg/kg) を漸増経口投与したとき、60 mg/kg 以上で投与 3 時間後に直腸温の軽微な上昇が用量依存的に認められ、200 mg/kg で軽度の自発運動量、不穏及び興奮の減少が認められたが、体重及び摂餌量の変化は認められなかった (4.2.1.3.6)。

2) 心血管系及び呼吸器系に及ぼす影響

本薬 (0.1~10 µmol/L) の hERG 電流に及ぼす影響を検討した結果、6.0~12.1%の阻害作用が認められた。(参考 4.2.1.3.1)

本薬 (100 µmol/L) の hERG 電流に及ぼす影響を検討した結果、35.9%の阻害作用が認められたが、媒体 (1% DMSO) においても 31.6%の阻害作用が認められた (4.2.1.3.2)。

麻酔イヌに本薬 (1~10 mg/kg) を漸増静脈内投与し、心血管系及び呼吸器系に及ぼす影響を検討した結果、血圧、心拍数、心電図及び動脈血流に変化は認められなかったが、10 mg/kg で一回換気量の軽微な増加が認められた (4.2.1.3.5)。

イヌに本薬 (20~200 mg/kg) を 52 週間経口投与し、心拍数並びに PQ、QRS 及び QT 間隔に及ぼす影響を検討した結果、心電図に本薬投与による影響は認められなかった (4.2.3.2.26)。

サルに本薬 (35~300 mg/kg) を 13 週間経口投与し、心拍数並びに PQ、QRS 及び QT 間隔に及ぼす影響を検討した結果、投与 28 日目にすべての用量で、投与 86 日目に 300 mg/kg で QT 間隔の短縮が認められたが、偶発的なものと考えられている (4.2.3.2.30)。

3) 腎・泌尿器系に及ぼす影響 (4.2.1.3.5)

ラットに本薬 (30~300 mg/kg) を経口投与し、尿量並びに尿及び血漿中電解質に及ぼす影響を検討した結果、300 mg/kg で尿中カリウムの高値が認められた。

4) 血糖値に及ぼす影響 (参考 4.2.1.3.4)

ラットに本薬 (10 又は 100 mg/kg) を経口投与し、血糖値に及ぼす影響を検討した結果、100 mg/kg で一過性かつ軽度の血糖値の上昇が認められた。

(4) 薬力学的薬物相互作用試験 (参考 4.2.1.4.1)

マウスに本薬 (17 又は 25 mg/kg) 及び他の抗てんかん薬 (ESM (1000 mg/kg)、クロナゼパム (0.75 又は 1 mg/kg)、PB (15 又は 20 mg/kg)、VPA (200 又は 300 mg/kg)、CBZ (10 又は 15 mg/kg) 及び PHT (7.5 又は 10 mg/kg)) を経口投与し、MES に対する抑制作用を検討した結果、本薬はいずれの薬物との併用投与においても、相加的な抑制作用を示した。

⁹⁾ ロッド (直径 16 mm、1 回転/3 秒) にマウスを載せ、滞留時間 (最大 2 分間) を評価した。

<審査の概略>

(1) 本薬の作用機序について

機構は、Lennox-Gastaut 症候群 (LGS) に対し用いられる他の抗てんかん薬との比較を含めて、本薬の作用機序について説明するよう申請者に求めた。

まず申請者は、LGS の最も典型的な発作は全般発作であり、主な発作型は軸性強直発作、脱力発作及び非定型欠神発作であるが、非けいれん性てんかん重積状態、ミオクロニー発作、部分発作、強直間代発作等の多様なけいれん発作を生じる疾患であること (Roger J et al editors, 井上有史監訳, てんかん症候群—乳幼児・小児・青年期のてんかん学 第4版, 中山書店, 123-145, 2007)、LGS の病態発症機序については、現時点で明らかとなっていないことを説明した。その上で申請者は、LGS に対し用いられる他の抗てんかん薬として、VPA、LTG 及びトピラマート (TPM) が挙げられること (大塚頌子, 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「てんかんの診断・治療ガイドライン作成とその実証的研究」平成15年度報告書, 115-124, 2004、藤原建樹, てんかん研究, 28: 48-65, 2010) を説明した。

次に申請者は、公表文献等¹⁰⁾に基づき、本薬、VPA、LTG 及び TPM の *in vitro* 薬理学的プロファイルを比較した結果、いずれの薬剤も Na チャネルの不活性化状態促進作用を有するが、本薬では他剤と異なり、短時間の繰り返し脱分極刺激による頻度依存性の Na 電流阻害作用が認められないこと

(4.2.1.1.1)、Na 依存性持続性高頻度発火を緩やかに広い濃度範囲で抑制すること (4.2.1.1.2)、Ca チャネルへの作用及び GABA 受容体への結合が認められないこと (4.2.1.1.1、4.2.1.1.6) を説明した。その上で申請者は、Na チャネルの不活性化状態促進作用について、本薬は短時間プレパルス後には作用を示さないが、持続的プレパルス後には低濃度から作用を示していること (4.2.1.1.1) から、長時間の脱分極後に強く作用を示し、神経が常に興奮状態にあると考えられる LGS 患者の発作に対して作用を発揮しやすいと考えられることを説明した。

さらに申請者は、MES モデルは強直間代発作、PTZ 誘発けいれんモデルはミオクロニー発作又は欠神発作の動物モデルと考えられていること (Pitkänen A et al editors, *Models of Seizures and Epilepsy. 1st ed.* Academic Press, 539-549, 2005) を説明した上で、本薬及び VPA はいずれのマウスモデルに対しても臨床用量に相当する用量付近で薬効を示したが、LTG 及び TPM については、マウス MES モデルに対する薬効は示したものの、マウス PTZ 誘発けいれんモデルに対しては薬効を示さなかったこと (4.2.1.1.6, Barton ME et al, *Epilepsy Research*, 47: 217-227, 2001) を説明した。

以上より申請者は、現時点で LGS の病態発生機序は明確になっておらず、本薬の LGS に対する作用機序を明確に説明することは困難であるものの、本薬の抗けいれん作用は主に Na チャネルとの相互作用によるものであると考えることを説明した。さらに申請者は、LGS を模する動物モデルは現時点で存在しないが、本薬は強直間代発作、ミオクロニー発作、欠神発作等の様々なてんかん発作の動物モデルに対して薬効を示したことから、本薬は LGS 患者が呈する様々な発作に対して有効性が期待できると考えることを説明した。

¹⁰⁾ Lang DG et al, *J Pharmacol Exp Ther*, 266: 829-835, 1993、Vreugdenhil M et al, *Epilepsia*, 40: 1512-1522, 1999、Taverna S et al, *J Pharmacol Exp Ther*, 288: 960-968, 1999、Xie X et al, *Pflügers Arch- Eur J Physiol*, 441: 425-433, 2001、McLean MJ et al, *Epilepsia*, 41 Suppl 1: S21-24, 2000、McLean MJ et al, *J Pharmacol Exp Ther*, 237: 1001-1011, 1986、Stefani A et al, *Eur J Pharmacol*, 307: 113-116, 1996、Cunningham MO et al, *Neuropharmacology*, 39: 2139-2146, 2000、Kelly KM et al, *Neurosci Lett*, 116: 233-238, 1990、Sitges M et al, *Neuropharmacology*, 52: 598-605, 2007、Kammerer M et al, *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 383: 531-542, 2011、トピナ®錠申請資料概要

機構は、LGS に対する本薬の作用機序について、現時点で明確にはなっていないものの、現在得られている知見から適切な考察がなされているものと考え、以上の説明を了承するが、本薬の臨床効果については臨床試験成績を踏まえて判断する必要があると考える。

(2) 本薬の安全性について

機構は、安全性薬理試験において認められた所見が臨床上問題となる可能性がないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬の好ましくない生理学的変化として、マウス及びサルを用いた中枢神経系に及ぼす影響を検討した試験(4.2.1.3.3、4.2.1.3.6)において、マウスでは自発運動量の減少及び探索行動の増加が、サルでは軽度の自発運動量、不穏及び興奮の減少が認められたことを説明した。そして申請者は、マウスの探索行動の増加の発現機序は不明であるが、それ以外の所見については本薬の Na チャネルの不活性化状態促進作用に伴う中枢神経系の抑制を介して発現したと考えられることを説明した。さらに申請者は、これらの所見が認められなかった最大用量(マウス: 30 mg/kg、サル: 100 mg/kg)における C_{max} 及び AUC_{0-24} (マウス: 72 $\mu\text{mol/L}$ 及び 472 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ ¹¹⁾、サル: 118.5 $\mu\text{mol/L}$ 及び 2142 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ ¹²⁾) と推定臨床最大曝露量 (C_{max} : 97 $\mu\text{mol/L}$ 及び AUC_{0-24} : 1923 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ ¹³⁾) から算出した安全域は、それぞれマウスで 0.7 倍及び 0.2 倍、サルで 1.2 倍及び 1.1 倍であったことを説明した。その上で申請者は、LGS 患者を対象とした国内外臨床試験においても傾眠等の中枢神経系抑制に関連した有害事象の発現が認められており(「4. (iii) <審査の概略> (3) 1) 中枢神経系の有害事象(傾眠、浮動性めまい等)について」の項参照)、本剤の臨床使用時にこれらの事象が発現する可能性は否定できないことから、添付文書上で適切な注意喚起を行うことを説明した。

機構は、以上の説明を了承するが、臨床使用時の中枢神経系に関する安全性については、「4. (iii) <審査の概略> (3) 1) 中枢神経系の有害事象(傾眠、浮動性めまい等)について」の項で引き続き議論することとする。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

マウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌ、サル及びヒヒにおける吸収、分布、代謝及び排泄に関する試験成績が提出された。生体試料中未変化体及び代謝物(CGP47292 及び代謝物IV)濃度は、液体クロマトグラフィー法(定量下限: 未変化体: 血漿中 0.11~2.1 $\mu\text{mol/L}$ 、尿中 0.53~21 $\mu\text{mol/L}$ 、CGP47292: 血漿中 0.25~2 $\mu\text{mol/L}$ 、尿 42 $\mu\text{mol/L}$ 又は尿及び胆汁中 1.45~2.15 $\mu\text{g/sample}$ 、代謝物IV: 尿及び胆汁中 0.85~0.99 $\mu\text{g/sample}$)により測定された。¹⁴C 標識体(本薬)を用いた試験における生体試料中放射能濃度は液体シンチレーションカウンター又はオートラジオグラフィーにより測定された。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 \pm 標準偏差で示されている。

¹¹⁾ マウスに ¹⁴C 標識体(本薬) 5 mg/kg を経口投与した薬物動態単回投与試験(4.2.2.3.1)で実施された血中濃度測定結果より得られた値を 6 倍した値。

¹²⁾ サルにおける 26/52 週間反復投与毒性試験(4.2.3.2.33)で実施された本薬 60 mg/kg 及び 200 mg/kg 投与時の血中濃度測定結果より外挿して求めた値。

¹³⁾ 外国人健康成人を対象とした第 I 相試験(5.3.3.1.9)における投与 3 日目における $C_{max,ss}$ 及び AUC_{0-12h} を 2 倍した値。

(1) 吸収

雄性マウス (3 例/群) に ^{14}C 標識体 (本薬) 5 mg/kg を自由摂食下で単回静脈内又は経口投与したとき、静脈内投与時の血漿中総放射能濃度の t_{\max} は 0.17 時間¹⁴⁾、 C_{\max} は 17.4 $\mu\text{mol/L}$ 、 $\text{AUC}_{0.17-48\text{h}}$ は 73.52 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ であり、経口投与時の血漿中総放射能濃度の t_{\max} は 1.42 時間、 C_{\max} は 12.0 $\mu\text{mol/L}$ 、 $\text{AUC}_{0-48\text{h}}$ は 71.12 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ であった (4.2.2.3.1)。

雄性ラット (2~3 例/群) に ^{14}C 標識体 (本薬) 5 mg/kg を絶食下で単回静脈内又は経口投与したとき、静脈内投与時の血液中総放射能濃度の t_{\max} は 0.1 時間¹⁴⁾、 C_{\max} は 23.52 $\mu\text{mol/L}$ 、 $\text{AUC}_{0.1-72\text{h}}$ は 272 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ であり、経口投与時の血液中総放射能濃度の t_{\max} は 2.7 時間、 C_{\max} は 13.92 $\mu\text{mol/L}$ 、 $\text{AUC}_{0-72\text{h}}$ は 197 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ であった。なお、いずれの投与経路においても血漿中総放射能濃度は、血液中総放射能濃度と同程度であった。また、雄性ラットに ^{14}C 標識体 (本薬) 60 mg/kg を絶食下又は 600 mg/kg を非絶食下でそれぞれ単回経口投与したとき、血液中総放射能濃度の t_{\max} は 8 及び 28 時間、 C_{\max} は 141.28 及び 299.70 $\mu\text{mol/L}$ 、 $\text{AUC}_{0-144\text{h}}$ は 2700 及び 15865 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ であった (参考 4.2.2.3.2)。

雄性ラット (4 例/群) に本薬 6 又は 30 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度の t_{\max} は 1.5 及び 3 時間、 C_{\max} は 15.1 及び 56.2 $\mu\text{mol/L}$ 、 $\text{AUC}_{0-8\text{h}}$ は 84.5 及び 361 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ 、 $t_{1/2}$ は 6 mg/kg 投与時で 5.4 時間¹⁵⁾ であった (4.2.1.1.10)。

雄性ラット (2 例) に本薬 30 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度の t_{\max} は 6 及び 3 時間 (個体ごとの値、以下同様)、 C_{\max} は 86 及び 92 $\mu\text{mol/L}$ 、 $\text{AUC}_{0-8\text{h}}$ は 587 及び 623 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ であった (4.2.2.2.1)。

雄性幼若ラット (12 例) に ^{14}C 標識体 (本薬) 5 mg/kg を絶食下で単回経口投与したとき、血液中総放射能濃度¹⁶⁾ の t_{\max} は 1 時間、 C_{\max} は 17.55 $\mu\text{mol/L}$ 、 $\text{AUC}_{0-72\text{h}}$ は 170 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ であり、吸収速度は成熟ラット (参考 4.2.2.3.2) と比較して速やかであった (参考 4.2.2.5.1)。

雄性イヌ (1~2 例/群) に ^{14}C 標識体 (本薬) 5 mg/kg を絶食下で単回静脈内又は経口投与したとき、静脈内投与時の血漿中総放射能濃度の t_{\max} は 0.25 及び 0.10 時間 (個体ごとの値、以下同様)、 C_{\max} は 21.68 及び 22.29 $\mu\text{mol/L}$ 、 $\text{AUC}_{0.1-72\text{h}}$ は 344 及び 278 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ であり、経口投与時の血漿中総放射能濃度の t_{\max} は 24 及び 4 時間、 C_{\max} は 2.45 及び 5.89 $\mu\text{mol/L}$ 、 $\text{AUC}_{0-72\text{h}}$ は 80.4 及び 66.8 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ であった。血漿中未変化体濃度の $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ は、静脈内及び経口投与時でそれぞれ 227¹⁷⁾ 及び 44.9¹⁸⁾ $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ であり、絶対的バイオアベイラビリティは 17.7%¹⁹⁾ であった。なお、いずれの投与経路においても血漿中総放射能濃度は、血液中総放射能濃度と同程度であった。また、雄性イヌに ^{14}C 標識体 (本薬) 60 又は 600 mg/kg を絶食下で単回経口投与したとき、血漿中総放射能濃度の t_{\max} は 6 及び 4 時間、 C_{\max} は 14.39 及び 63.61 $\mu\text{mol/L}$ 、 $\text{AUC}_{0-168\text{h}}$ は 172 及び 1292 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ であり、血漿中未変化体濃度の AUC (それぞれ $\text{AUC}_{0-48\text{h}}$ 及び $\text{AUC}_{0-72\text{h}}$) は 114 及び 1160 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ であった (4.2.2.2.4、参考 4.2.2.3.2)。

雄性イヌ (1 例/群) に ^{14}C 標識体 (本薬) 5 mg/kg を絶食下で単回経口投与したとき、血漿中総放射能濃度推移は投与 2 及び 24 時間後にピークを示し、それぞれの時点における血漿中総放射能濃度は 4.25 及び 5.06 $\mu\text{mol/L}$ であった。 $\text{AUC}_{0-48\text{h}}$ は 173 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ であった。また、雄性イヌに ^{14}C 標識体 (本薬) 60

¹⁴⁾ 投与後初回採血時点。

¹⁵⁾ 30 mg/kg 投与時の $t_{1/2}$ については最終消失相が不明瞭であったため算出せず。

¹⁶⁾ 各時点 3 例の値をプールして薬物動態パラメータを算出。

¹⁷⁾ 2 例の平均値。

¹⁸⁾ 1 例の値。

¹⁹⁾ 静脈内投与 2 例及び経口投与 1 例の $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ を用いて算出。

mg/kg を絶食下で単回経口投与したとき、血漿中総放射能濃度の t_{max} は 4 時間、 C_{max} は 25.86 $\mu\text{mol/L}$ 、 $t_{1/2}$ は 8.6 時間、 AUC_{0-48h} は 482 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ であった (4.2.2.4.8)。

雄性サル (2 例/群) に自由摂食下で ^{14}C 標識体 (本薬) 3 mg/kg を単回静脈内又は経口投与、30 又は 300 mg/kg を単回経口投与したとき、各個体の血漿中総放射能濃度の薬物動態パラメータは表 7 のとおりであり、経口投与時における本薬の吸収は用量比以下であった (4.2.2.2.7)。

表 7 サルにおける血漿中総放射能濃度の薬物動態パラメータ

	静脈内投与	経口投与		
	3 mg/kg	3 mg/kg	30 mg/kg	300 mg/kg
評価例数	2	2	2	2
t_{max} (h)	0.08、0.5	2、2	8、6	24、12
C_{max} ($\mu\text{mol/L}$)	14.0、13.9	10.9、9.3	72.4、61.0	136.1、125.9
AUC_{0-168h} ^{a)} ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$)	264、260	259、211	2019、1579	6503、6154
AUC ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$) /投与量 (mg/kg)	94.3、94.5	86.3、84.4	63.7、53.9	22.2、22.4

個体ごとの値を並記

a) 3 mg/kg (静脈内投与) は $AUC_{0.08-168h}$

雌雄サル (各 1 例) にそれぞれ本薬 278 又は 299 mg/kg を自由摂取下で単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度の t_{max} はいずれも 24 時間、 C_{max} は 175 及び 157 $\mu\text{mol/L}$ 、 AUC_{0-96h} は 8000 及び 6890 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ 、 $t_{1/2}$ は 11.6 及び 14.4 時間であった (参考 4.2.2.2.6)。

雄性ヒヒ (1~2 例/群) に ^{14}C 標識体 (本薬) 3 mg/kg を単回静脈内投与、5 又は 275 mg/kg を単回経口投与 (275 mg/kg 経口投与は非絶食下、それ以外は絶食下) したとき、血漿中総放射能濃度及び血漿中未変化体濃度のパラメータは表 8 のとおりであり、血漿中放射能のほとんどが未変化体由来と考えられた。275 mg/kg 投与時の血漿中未変化体濃度は 5 mg/kg 投与から予想される濃度の約 2 倍であった (参考 4.2.2.2.8、参考 4.2.2.2.9)。

表 8 ヒヒにおける血漿中総放射能濃度及び血漿中未変化体濃度の薬物動態パラメータ

	静脈内投与		経口投与			
	3 mg/kg		5 mg/kg		275 mg/kg	
評価例数	2		2		1	
測定対象	総放射能	未変化体	総放射能	未変化体	総放射能	未変化体
t_{max} (h)	0.25、0.25	0.5、0.5	12、12	8、12	24	24
C_{max} ($\mu\text{mol/L}$)	14.5、13.7	14.1、13.3	4.3、5.6	4.3、5.8	255	247
AUC ^{a)} ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$)	228、268	215、248	141、191	130、185	14359	14000
$t_{1/2}$ (hr)	10-12	9.4、12.7	13-15	10.9、15.5	16	16.2

個体ごとの値を並記

a) 5 mg/kg 経口投与時は AUC_{0-144h} 、それ以外は AUC_{0-168h}

雄性モルモット (3 例) に本薬 30 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度²⁰⁾ の t_{max} は 2.0 時間、 C_{max} は 52.5 $\mu\text{mol/L}$ 、 $AUC_{0.5-24h}$ は 389.6 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ であった (4.2.2.2.3)。

胆管カニキュレーション形成雄性イヌ (1 例) に本薬 600 mg/kg を 1 日 1 回 95 日間反復経口投与 (投与 1、29 及び 92 日目は ^{14}C 標識体 (本薬) を投与) したとき、投与 1、29 及び 92 日目における血漿中総放射能濃度の C_{max} は 99.9、27.0 及び 22.4 $\mu\text{mol/L}$ 、 AUC_{0-96h} は 4459、1197 及び 986 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ であり、投与 1 日目と比較して投与 29 及び 92 日目における吸収は不良であった。また、未変化体のトラフ濃度は投与 2~5 日目で 53.10~137.00 $\mu\text{mol/L}$ 、投与 30~33 日目で 50.00~201.00 $\mu\text{mol/L}$ 、投与 93~96 日目で 39.80~195.00 $\mu\text{mol/L}$ であった (4.2.2.2.5)。

²⁰⁾ 各時点 3 例の値をプールして薬物動態パラメータを算出。

(2) 分布

雄性白色マウスに ^{14}C 標識体 (本薬) 5 mg/kg を自由摂食下で単回静脈内又は経口投与したとき、静脈内投与 5 分後及び経口投与 15 分後の組織中放射能濃度は、肝臓及び大動脈で血液及び血漿中濃度の約 2 倍であったが、それ以外の組織²¹⁾ では同程度又はそれ以下であった (4.2.2.3.1)。

雄性白色ラットに ^{14}C 標識体 (本薬) 5 mg/kg を絶食下で単回静脈内又は経口投与したとき、静脈内投与 6 分後及び経口投与 2 時間後の組織中放射能濃度は、肝臓及び副腎で血液及び血漿中濃度よりも高く、それ以外の組織²²⁾ では同程度又はそれ以下であった。また、雄性白色ラットに ^{14}C 標識体 (本薬) 5 mg/kg を絶食下で 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したとき、10 日目の投与後 24 時間における組織中放射能濃度は、単回投与後 24 時間における組織中放射能濃度の 1.1~1.7 倍であった。さらに、雄性有色ラットに ^{14}C 標識体 (本薬) 5 mg/kg を絶食下で単回静脈内投与し、全身オートラジオグラフィにより測定したとき、血管壁、眼及び鼻甲介に放射能が検出され、胃及び小腸を除く組織中放射能濃度はおおむね経時的に低下した (参考 4.2.2.3.2)。

妊娠 13 及び 18 日目のラットに ^{14}C 標識体 (本薬) 300 mg/kg を自由摂食下で単回経口投与したとき、投与 0.5~24 時間後における胎盤及び胎児中の放射能濃度は、母体の血中放射能度と同程度であり、全身オートラジオグラフィにより測定したとき、乳腺に放射能が検出された (4.2.2.3.3)。

妊娠 17 日目のウサギに ^{14}C 標識体 (本薬) 700 mg/kg²³⁾ を絶食下で単回経口投与したとき、投与 24 時間後における子宮及び乳腺の放射能濃度は、母体の血中放射能度より高く、卵巣、胎盤及び胎児中の放射能濃度は母体の血中放射能度と同程度又はそれ以下であった (4.2.2.3.4)。

イヌ、ラット、ヒヒ及びマーモセット血清に ^{14}C 標識体 (本薬) (2.0 µg/mL) を添加し、*in vitro* (平衡透析法) での血清タンパク結合率を検討したとき、本薬の血清タンパク結合率は、それぞれ 23.0、29.0、28.2 及び 27.9 %であった (参考 5.3.2.1.1)。

(3) 代謝

ラット肝細胞に ^{14}C 標識体 (本薬) 200 µg を添加したとき、 $t_{1/2}$ は 16 時間であった (参考 4.2.2.4.3)。

ラット血漿及び肝臓の 12000 × g 上清 (S12) 画分を用いて、本薬の類縁物質 (類縁物質²⁴⁾) の代謝を検討したとき、 $t_{1/2}$ はそれぞれ 1 分未満及び 3.0~4.2 分であった (5.3.2.2.1)。

雄性マウスに自由摂食下で ^{14}C 標識体 (本薬) 5 mg/kg を単回静脈内投与、5、60 又は 200 mg/kg を単回経口投与したとき、いずれの投与経路及び投与量においても尿中の主代謝物は CGP47292 であった。また、200 mg/kg を単回経口投与したときの糞中には未変化体が主に認められた (4.2.2.3.1、4.2.2.4.1)。

雄性ラット (3 例) に ^{14}C 標識体 (本薬) 5 mg/kg を絶食下で単回静脈内又は経口投与したとき、投与 24 時間後までの未変化体の尿中における投与放射能に対する割合は 5~8 %であり、主代謝物は CGP47292 (30~36 %) 及び CGP47291 (12~24 %) であった (参考 4.2.2.3.2)。

胆管カニューレション形成雄性ラット (3 例) に ^{14}C 標識体 (本薬) 60 mg/kg を絶食下で単回経口投与したとき、未変化体の尿中における投与放射能に対する割合は 2.7~4.5 % (個体ごとの値の範囲、以下同様) であり、主代謝物は CGP47292 (16.7~45.5 %) 及び CGP47291 (7.5~21.3 %) であった。また、

²¹⁾ 経口投与時の胃及び小腸を除く。

²²⁾ 経口投与時の胃を除く。

²³⁾ 実際の投与量は 570 及び 680 mg/kg であったため、報告書には線形を仮定して算出した 700 mg/kg 投与時の外挿値の結果が記載されている。

²⁴⁾ 血漿及び肝臓中のエステラーゼにより加水分解され、カルボン酸 (CGP47292) を生成する。

*新薬承認情報提供時に置き換え

胆汁中には未変化体 (0.1~2.2%) の他、代謝物IV (1.8~6.4%) 及び CGP47292 (1.2~1.8%) が認められ、糞中には主に未変化体が認められた (4.2.2.4.4)。

妊娠 13 日目のラット (4 例/時点) に ^{14}C 標識体 (本薬) 270 mg/kg を自由摂食下で単回経口投与したとき、投与 0.5~24 時間後の血漿中には主に未変化体が認められ、CGP47292 は未変化体の 3~6% (個体ごとの値の範囲) であった (4.2.2.2.2)。

妊娠 13 日目のラット (3~4 例/時点) に ^{14}C 標識体 (本薬) 300 mg/kg を自由摂食下で単回経口投与したとき、未変化体の尿中における投与放射能に対する割合は 2~4% (個体ごとの値の範囲、以下同様) であり、主代謝物は CGP47292 (20~25%) 及び CGP47291 (3~8%) であった (4.2.2.3.3)。

妊娠 17 日目のウサギ (2 例) に ^{14}C 標識体 (本薬) 700 mg/kg²³⁾ を絶食下で単回経口投与したとき、投与 24 時間後までの血漿中には未変化体が 60~80% (個体ごとの値の範囲、以下同様) 認められ、CGP47292 は 20~30% 認められた。また、投与 24 時間後の尿中には CGP47292 がいずれの個体においても 90% より多く認められた (4.2.2.3.4)。

雄性イヌ (1~2 例/群) に ^{14}C 標識体 (本薬) 5 mg/kg を絶食下で単回静脈内又は経口投与したとき、血漿中未変化体の AUC は血漿中総放射能の AUC の 87 及び 75%、投与 24 時間後までの尿中には CGP47292 が 80~90% 認められた。また、雄性イヌに ^{14}C 標識体 (本薬) 60 又は 600 mg/kg を絶食下でそれぞれ単回経口投与したとき、血漿中未変化体の AUC は血漿中総放射能の AUC の 66 及び 90% であった (4.2.2.2.4)。

雄性イヌ (1 例/群) に ^{14}C 標識体 (本薬) 5 及び 60 mg/kg を絶食下で単回経口投与したとき、5 mg/kg 投与 8 及び 24 時間後、並びに 60 mg/kg 投与 4 及び 24 時間後の血漿中には未変化体が 88~94% 認められ、5 mg/kg 投与 72 時間後及び 60 mg/kg 投与 48 時間後までの主代謝物 (CGP47292) の尿中における投与放射能の割合は 13.30 及び 2.29% であり、未変化体は 1.33 及び 0.31%、代謝物VIb は 4.01 及び 1.61%、代謝物IV は 2.22 及び 0.71% であった。また、投与 72 時間後までの糞中には主に未変化体 (33.8 及び 73.4%) が認められ、主代謝物は CGP47292 (12.2 及び 1.8%) であった (4.2.2.4.8)。

雌雄サル (各 1 例) にそれぞれ本薬 278 又は 299 mg/kg を自由摂食下で単回経口投与したとき、血漿中 CGP47292 濃度の $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ はいずれも 269 $\mu\text{mol}\cdot\text{h}/\text{L}$ であり、血漿中未変化体濃度の $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ の約 3~4% であった (参考 4.2.2.2.6)。

雄性サル (2 例/群) に自由摂食下で ^{14}C 標識体 (本薬) 3 mg/kg を単回静脈内投与、あるいは 3、30 又は 300 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 72 又は 96 時間後までの主代謝物 (CGP47292) の尿中における投与放射能に対する割合は、静脈内投与で 37.2% 並びに経口投与でそれぞれ 36.7、31.2 及び 11.9% であり、未変化体の割合は静脈内投与で 3.9% 並びに経口投与でそれぞれ 4.4、2.7 及び 1.4%、代謝物IV の割合は静脈内投与で 1.7% 並びに経口投与でそれぞれ 1.3、1.2 及び 0.7% であった。また、投与 72 又は 96 時間後までの主代謝物 (CGP47292) の糞中における投与放射能に対する割合は、静脈内投与で 25.9% 並びに経口投与でそれぞれ 28.1、33.7 (個体ごとの値は 43.4 及び 24.0) 及び 18.4% であり、未変化体の割合は静脈内投与で 0.7% 並びに経口投与でそれぞれ 1.2、11.6 (個体ごとの値は 2.3 及び 20.8) 及び 49.7% であった (4.2.2.4.9)。

雄性ヒヒ (1~2 例/群) に ^{14}C 標識体 (本薬) 3 mg/kg を単回静脈内投与、5 又は 275 mg/kg を単回経口投与 (275 mg/kg 経口投与は非絶食下、それ以外は絶食下) したとき、3 mg/kg 投与 168 時間後までに尿中にそれぞれ投与量の 1.3 及び 2.2% (個体ごとの値、以下同様)、5 mg/kg 投与 120 及び 24 時間後までにそれぞれ 0.56 及び 0.48%、275 mg/kg 投与 72 時間後までに 0.95% の未変化体が認められ、主代謝物は CGP47292 であった (参考 4.2.2.2.8、参考 4.2.2.2.9)。

雄性モルモット(3例)に本薬 30 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中 CGP47292 濃度²⁵⁾の AUC_{0.5-24h} は 71.9 μmol·h/L であり、血漿中未変化体濃度の AUC_{0.5-24h} の約 18%であった(4.2.2.2.3)。

胆管カニューレション形成雄性イヌ(1例)に本薬 600 mg/kg を絶食下で1日1回95日間反復経口投与(投与1、29及び92日目は¹⁴C標識体(本薬)を投与)したとき、投与1、29及び92日目において、投与72又は96時間後までの尿中にはいずれも主に未変化体及びCGP47292が認められ、投与放射能に対する割合は、それぞれ5.82、0.62及び0.13%並びに2.57、0.77及び0.82%であった。また、投与48時間後までの胆汁中には主に代謝物IV(それぞれ0.40、0.08及び0.05%)が認められた(4.2.2.4.7)。

以上より、本薬の代謝経路は図1のように推定されている。

²⁵⁾ 各時点3例の値をプールして薬物動態パラメータを算出。

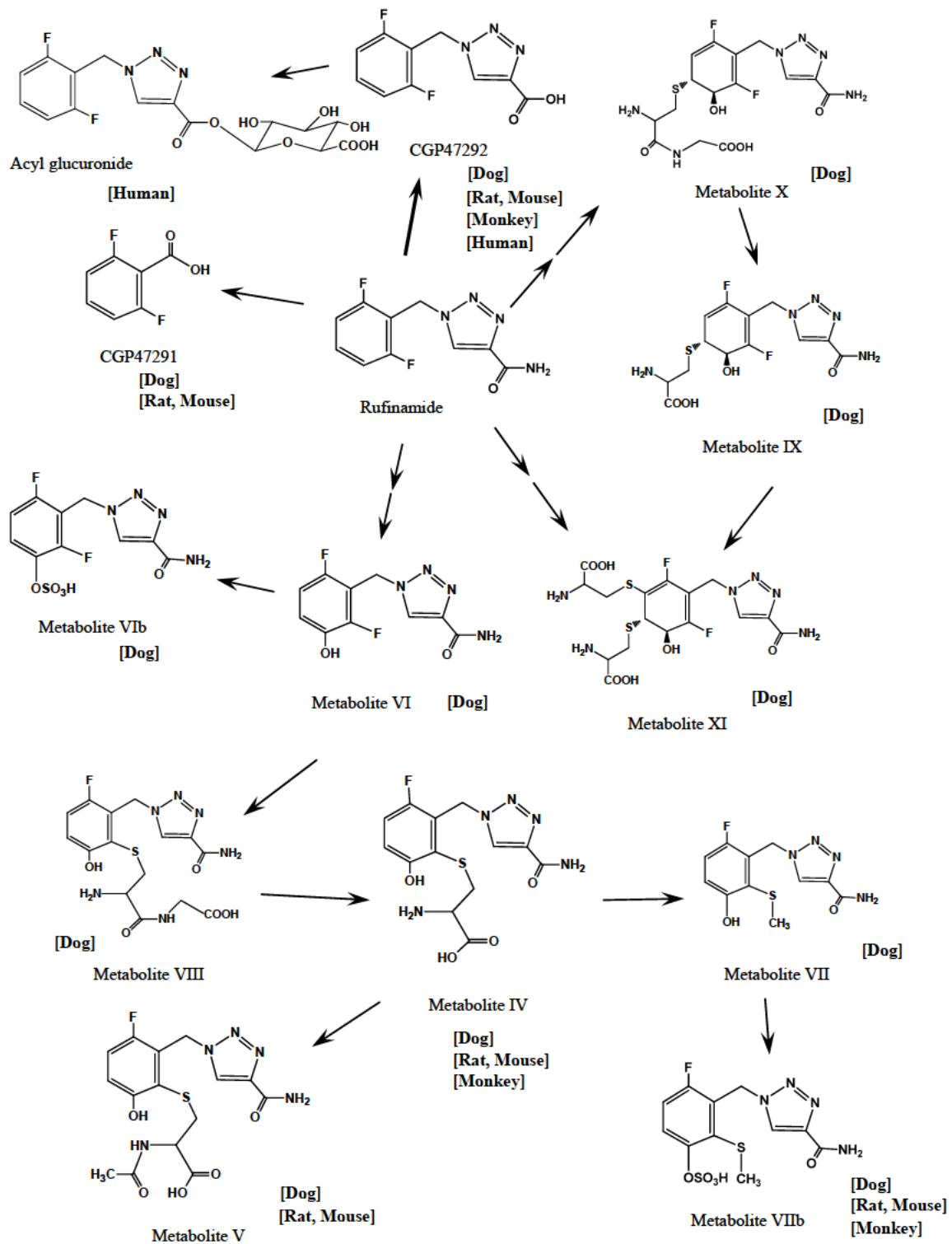


図1 本薬の推定代謝経路

雄性マウスに本薬 0、40、120 又は 400 mg/kg を自由摂食下で 14 日間反復経口投与したとき、120 及び 400 mg/kg 投与後の肝ミクロソームにおいてペントキシシゾルフィン *O*-脱ペンチル化酵素活性 (CYP2b10 活性) の上昇が認められた (4.2.2.4.2)。

雄性ラットに本薬 25.2 又は 252 mg/kg を自由摂食下で 4 日間反復経口投与したとき、いずれの用量でも NADPH チトクローム P450 レダクターゼ、7-エトキシマリン-*O*-脱エチル化酵素及びグルタチオン転移酵素の活性上昇が認められ、252 mg/kg 投与後ではエチルモルヒネ-*N*-脱エチル化酵素及びエゴキサイドヒドラーゼの活性上昇並びに CYP 含量の増加も認められた (4.2.2.4.6)。

雄性ラットに自由摂食下で本薬 600 mg/kg を 28 日間反復経口投与したとき、CYP 含量が増加及びアミノピリン *N*-脱メチル化酵素活性が上昇し、投与 8 日目以降では、ミクロソームタンパク量が増加及び UDP-グルクロン酸転移酵素活性が上昇した (4.2.2.4.5)。

(4) 排泄

雄性マウス (2~3 例/群) に ^{14}C 標識体 (本薬) 5 mg/kg を自由摂食下で単回静脈内投与、5、60 又は 200 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 168 時間後までに尿中に投与放射能のそれぞれ 61.51、54.29、59.43 及び 42.13 %、糞中にそれぞれ 30.99、45.00、39.72 及び 54.30 %が排泄された (4.2.2.3.1)。

雄性マウス (3 例/群) に ^{14}C 標識体 (本薬) 5、60 又は 200 mg/kg を自由摂食下で単回経口投与したとき、投与 24 時間後までに尿中に投与放射能のそれぞれ 51、25 及び 22 %、糞中にそれぞれ 35、57 及び 63 %が排泄された (4.2.2.4.1)。

雄性ラット (2~3 例/群) に ^{14}C 標識体 (本薬) 5 mg/kg を単回静脈内投与、5、60 又は 600 mg/kg を単回経口投与 (600 mg/kg 経口投与は非絶食下、それ以外は絶食下) したとき、投与 120 又は 168 時間後までに尿中に投与放射能のそれぞれ 60.77、56.35、60.57 及び 53.26 %が排泄された。また、5 mg/kg 静脈内又は経口投与 120 時間後までに糞中にそれぞれ 37.58 及び 42.15 %が排泄された (参考 4.2.2.3.2)。

雄性ラット (2 例) に本薬 30 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 24 時間後までに尿中に未変化体が投与量の 3.1 及び 9.4 % (個体ごとの値) 排泄された (4.2.2.2.1)。

雄性幼若ラット (1 例) に ^{14}C 標識体 (本薬) 5 mg/kg を絶食下で単回経口投与したとき、投与 168 時間後までに尿中に投与放射能の 63.42 %、糞中に 33.11 %が排泄された (参考 4.2.2.5.1)。

胆管カニューレーション形成雄性ラット (3 例) に ^{14}C 標識体 (本薬) 60 mg/kg を絶食下で単回経口投与したとき、投与 48 時間後までに尿中に投与放射能の 57.8 及び 56.3 % (個体ごとの値、以下同様)、胆汁中に 4.6 及び 12.7 %、糞中に 31.9 及び 29.7 %が排泄された (4.2.2.4.4)。

妊娠 13 日目のラット (4 例/時点) に ^{14}C 標識体 (本薬) 270 mg/kg を自由摂食下で単回経口投与したとき、投与 96 時間後までに尿中に未変化体が投与放射能の 1.3~2.1 %、CGP47292 が 11.1~20.4 % (個体ごとの値の範囲) 排泄された (4.2.2.2.2)。

妊娠 13 日目のラット (3~4 例/時点) に ^{14}C 標識体 (本薬) 300 mg/kg を自由摂食下で単回経口投与したとき、投与 96 時間後までに尿中に投与放射能の 32.06 %、糞中に 69.41 %排泄された (4.2.2.3.3)。

妊娠 17 日目のウサギ (2 例) に ^{14}C 標識体 (本薬) 700 mg/kg²³⁾ を絶食下で単回経口投与したとき、投与 24 時間後までに尿中に投与放射能の 16 及び 20 % (個体ごとの値) が排泄された (4.2.2.3.4)。

雄性イヌ (1~2 例/群) に絶食下で ^{14}C 標識体 (本薬) 5 mg/kg を単回静脈内投与、5、60 又は 600 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 120 又は 168 時間後までに尿中に投与放射能のそれぞれ 60.26、21.48、4.65 及び 2.24 %が排泄された。また、5 mg/kg 静脈内又は経口投与 120 時間後までに糞中にそれぞれ 40.58 及び 74.57 %が排泄された (参考 4.2.2.3.2)。

雄性イヌ (1 例/群) に ^{14}C 標識体 (本薬) 5 又は 60 mg/kg を絶食下で単回経口投与したとき、投与 96 時間後までに尿中に投与放射能のそれぞれ 33.41 及び 8.57 %、糞中にそれぞれ 66.99 及び 87.33 %が排泄された (4.2.2.4.8)。

雄性サル (2 例) に自由摂食下で ^{14}C 標識体 (本薬) 3 mg/kg を単回静脈内投与、3、30 又は 300 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 168 時間後までに尿中に投与放射能のそれぞれ 51.2、48.1、40.4 及び 17.1 %、糞中にそれぞれ 40.5、41.9、54.9 及び 76.6 %が排泄された (4.2.2.2.7)。

雌雄サル（各 1 例）にそれぞれ本薬 278 又は 299 mg/kg を自由摂取下で単回経口投与したとき、投与 168 時間後までに尿中に CGP47292 が本薬投与量の 9.8 及び 9.2 %排泄された（4.2.2.5.2）。

雄性ヒヒ（1～2 例/群）に ^{14}C 標識体（本薬）3 mg/kg を単回静脈内投与、5 又は 275 mg/kg を単回経口投与（275 mg/kg 経口投与は非絶食下、それ以外は絶食下）したとき、投与 168 時間後までに尿中に投与放射能のそれぞれ 47.42、25.52 及び 25.26 %、3 及び 5 mg/kg 投与時の糞中にそれぞれ 50.79 及び 62.00 %が排泄された（参考 4.2.2.2.9）。

胆管カニューレション形成雄性イヌ（1 例）に本薬 600 mg/kg を 1 日 1 回 95 日間反復経口投与（投与 1、29 及び 92 日目は ^{14}C 標識体（本薬）を投与）したとき、投与 1、29 及び 92 日目において、投与 96 時間後までに尿中に投与放射能のそれぞれ 10.69、2.31 及び 1.74 %、糞中にそれぞれ 85.63、88.83 及び 89.33 %、投与 48 時間後までに胆汁中にそれぞれ 1.85、0.56 及び 0.33 %が排泄された（4.2.2.2.5）。

(5) その他の薬物動態試験

雄性マウス（8 例/群）に本薬 0、40、120 又は 400 mg/kg を自由摂食下で 14 日間反復経口投与したとき、最終投与後のフッ素の尿中排泄量はそれぞれ 1.18、7.29、14.4 及び 24.8 $\mu\text{g}/\text{日}$ であり、4 週間の休薬後のフッ素の尿中排泄量はそれぞれ 0.92、1.64、1.22 及び 1.37 $\mu\text{g}/\text{日}$ であった（4.2.2.5.3）。

<審査の概略>

(1) 反復経口投与時の薬物動態について

機構は、胆管カニューレション形成イヌを用いた反復経口投与試験（4.2.2.2.5）において反復投与時に本薬の吸収低下が認められていることを踏まえ、トキシコキネティクス（TK）試験成績等も含め、本薬反復経口投与時の薬物動態について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、胆管カニューレション形成イヌを用いた反復経口投与試験（4.2.2.2.5）では、反復投与時に ^{14}C 標識体（本薬）の吸収の低下が認められているが、 ^{14}C 標識体（本薬）投与日及びその翌日に本薬の溶解・吸収の補助及び消化酵素・胆汁酸の補充を目的として投与していた補助剤の効果不足が吸収低下の要因として考えられること、当該試験では、 ^{14}C 標識体（本薬）の投与翌日から非標識体（本薬）を投与しているが、血漿中非標識体トラフ濃度の経時的な低下は認められていないことを説明した。

また申請者は、本薬の反復経口投与時の薬物動態については、マウスで最長 75 日（参考 4.2.3.2.4）、ラットで最長 52 週（参考 4.2.3.2.12、4.2.3.2.13、4.2.3.2.16）、イヌで最長 1 年（4.2.3.2.23、4.2.3.2.27）、サルで最長 1 年（参考 4.2.3.2.31、4.2.3.2.33）の反復投与時の TK が検討されており、高用量では投与量比以下の C_{max} 及び $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ の上昇となったが、いずれの動物種においても反復投与による本薬の蓄積性は認められなかったことを説明した。なお申請者は、イヌ 6/12 ヶ月反復経口投与 TK 試験（4.2.3.2.27）の 200 mg/kg/日群で雌の C_{max} 及び $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ が雄と比較して高かったが、イヌ 3 又は 4.5 ヶ月反復経口投与 TK 試験（参考 4.2.3.2.20、参考 4.2.3.2.25）の 600 mg/kg/日群では性差は認められなかったこと、イヌに本薬を経口投与した際の吸収率は低いことから、吸収の個体間のバラツキによるものであると考えられることを説明した。

機構は、以上の説明を了承した。

(2) 代謝物IVについて

機構は、サル反復経口投与毒性試験において、胆嚢内腔に代謝物IVを構成物質とする顆粒が生成された(4.2.2.4.10、4.2.2.4.11) 機序について説明するとともに、ヒトにおいて代謝物IVに起因した安全性上の問題が生じる可能性がないか説明するよう申請者に求めた。

まず申請者は、サルでは本薬高用量反復投与時に溶解度以上の代謝物IVが胆嚢内で生成するため析出し、それを核として顆粒が形成されると考えることを説明した。一方で申請者は、ラット及びイヌ胆汁中においても代謝物IVは比較的多く認められたが、単位体重あたりの胆汁流量がラットではサルの数倍であること、イヌでは単位体重あたりの胆汁流量はサルの半分程度であるものの、イヌにおける代謝物IVの排泄は胆汁より尿中に多いことから、ラット及びイヌでは胆汁中における代謝物IV濃度が溶解度を超過しないため、顆粒形成に至らないと考えることを説明した。

次に申請者は、ヒト尿及び糞便中の代謝物分析において検出された主な代謝物は本薬アミド基の加水分解により生成されるCGP47292であり、本薬ベンゼン環の水酸化体及びグルタチオン抱合体に関連する代謝物は認められなかったこと(参考5.3.3.1.6)から、ヒトにおいては本薬ベンゼン環の水酸化代謝活性がないか、又は当該代謝に関与する酵素活性が他の代謝物を生成する酵素活性より弱いと考えられることを説明した。その上で申請者は、代謝物IVは本薬ベンゼン環の水酸化を初発反応として脱フッ素を伴うグルタチオン抱合を経て生成されることから、代謝物IVはヒトにおいては生成されないと考えることを説明した。なお申請者は、胆汁顆粒生成が疑われる有害事象²⁶⁾は、てんかん患者を対象とした海外二重盲検比較試験の統合解析においてプラセボ群で胆石症及び慢性胆嚢炎が各0.1%(1/815例)、本剤群で胆石症が0.1%(1/1416例)、てんかん患者を対象とした海外臨床試験(非盲検試験を含む)の本剤投与例の統合解析において胆石症が0.2%(5/2264例)、胆嚢炎、急性胆嚢炎及び胆嚢障害が各0.1%(2/2264例)、胆道障害及び慢性胆嚢炎が各<0.1%(1/2264例)認められたのみであったことを説明した。

以上より申請者は、ヒトにおいて代謝物IVに起因すると考えられる安全性上の問題は生じないと考えることを説明した。

機構は、以上の説明を了承した。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験及びその他の毒性試験(皮膚感作性試験、依存性試験、毒性の発現機序に関する試験)が実施されている。

²⁶⁾ MedDRA PT で以下に該当する事象。

胆汁培養陽性、胆管内圧上昇、胆汁量異常、胆汁量減少、胆汁量増加、抱合ビリルビン異常、抱合ビリルビン増加、ビリルビン排泄障害、胆管生検異常、血中ビリルビン異常、血中ビリルビン増加、胆管造影異常、経静脈胆嚢造影異常、経口胆嚢造影異常、内視鏡的逆行性胆道膵管造影異常、胆道内視鏡検査異常、胆嚢触知、高ビリルビン血症、黄疸、胆汁うっ滞性黄疸、肝外閉塞性黄疸、胆道超音波検査異常、肝胆道X線異常、胆道ジスキネジー、胆嚢炎、急性胆嚢炎、慢性胆嚢炎、胆石症、閉塞性胆石症、胆嚢コレステリン沈着症、胆嚢障害、胆嚢腫大、胆嚢瘻、胆嚢粘液嚢胞、胆嚢壊死、胆嚢機能不全、胆嚢閉塞、胆嚢浮腫、胆嚢痛、胆嚢穿孔、水腫性胆嚢炎、過形成性胆嚢症、陶器様胆嚢、胆管結石、脱落胆石、無胆汁症、胆汁性肝硬変、原発性胆汁性肝硬変、胆管線維症、胆汁性嚢胞、胆汁うっ滞、妊娠時胆汁うっ滞、胆汁うっ滞性肝炎、肝胆道系疾患、胆嚢摘出術後症候群、ファーター膨大部狭窄、胆管壊死、胆管閉塞、胆管狭窄、胆道仙痛、胆管拡張、胆管瘻、胆管虚血、胆道障害、後天性胆管拡張症、細胆管炎、胆管炎、急性胆管炎、慢性胆管炎、硬化性胆管炎、胆嚢胆管炎、後天性肝内胆管拡張症、血性胆汁、レンメル症候群、胆管穿孔、オッディ括約筋機能不全、胆管消失症候群

(1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性については、マウスにおける単回経口投与試験、ラットにおける単回経口又は腹腔内投与試験及びイヌにおける単回経口投与試験が実施された。

1) マウスにおける単回投与毒性試験 (4.2.3.1.1)

マウス (Tif:MAGf、雌雄各 3 例/群) に本薬 1000、3000 又は 5000 mg/kg が単回経口投与され、14 日間の観察が行われた。死亡動物は認められなかった。3000 mg/kg 以上の群で、活動性低下、運動失調、呼吸不整、筋緊張亢進、円背位、立毛及び体温低下が認められた。体重及び剖検所見への影響は認められなかった。以上より、致死量は 5000 mg/kg を超えるものと判断されている。

2) ラットにおける単回投与毒性試験

① ラットにおける単回経口投与毒性試験 (4.2.3.1.2)

ラット (Tif:RAIf、雌雄各 3 例/群) に本薬 3000 又は 5000 mg/kg が単回経口投与され、14 日間の観察が行われた。5000 mg/kg 群の雄 1 例で死亡が認められた。3000 mg/kg 群では、活動性低下、運動失調、筋緊張低下及び呼吸不整が認められ、5000 mg/kg 群ではこれらに加え、横臥位、立毛、粗毛、体温低下及び流涎が認められた。体重及び剖検所見への影響は認められなかった。以上より、概略の致死量は 5000 mg/kg と判断されている。

② ラットにおける単回腹腔内投与毒性試験 (4.2.3.1.3)

ラット (Tif:RAIf、雌雄各 3 例/群) に本薬 1000 又は 3000 mg/kg が単回腹腔内投与され、14 日間の観察が行われた。1000 mg/kg 群の雄 1 例及び 3000 mg/kg 群の雄 1 例及び雌 2 例で死亡が認められた。一般状態の変化は経口投与試験と同様のものであった。生存例において、体重への影響は認められなかった。剖検所見として 3000 mg/kg 群で腹腔内臓器の癒着が認められた。以上より、概略の致死量は 1000 mg/kg と判断されている。

3) イヌにおける単回投与毒性試験 (4.2.3.1.4)

イヌ (ビーグル、雌 1 例/群) に本薬 600 又は 2000 mg/kg が単回経口投与され、14 日間の観察が行われた。死亡動物は認められなかった。600 mg/kg 投与群で振戦、2000 mg/kg 群で嘔吐が認められたが、体重及び摂餌量への影響は認められなかった。以上より、致死量は 2000 mg/kg を超えるものと判断されている。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性については、マウス (13 週間)、ラット (3 ヶ月間、13 及び 26/52 週間)、イヌ (3 ヶ月間、13、19 及び 26/52 週間)、サル (13 週間及び 6/12 ヶ月間) 及びヒヒ (1 ヶ月間) における反復経口投与試験が実施された。

1) マウスにおける混餌投与による 13 週間反復投与毒性試験 (4.2.3.2.3)

マウス (CD-1、雌雄各 10 例/群) に本薬 0 (対照)、60、200 又は 600 mg/kg/日²⁷⁾ が 13 週間混餌投与された。本薬の毒性に起因した死亡動物は認められなかった。200 mg/kg/日以上以上の群で摂餌量の低値、600 mg/kg/日群で体重増加抑制が認められた。血液生化学的検査では、200 mg/kg/日群の雌及び 600 mg/kg/日群では AST 及び ALT の高値、600 mg/kg/日群では ALP の高値が認められた。剖検及び病理組織学的検査では、200 mg/kg/日群の雄及び 600 mg/kg/日群では肝重量の高値と小葉中心性の肝細胞肥大、600

²⁷⁾ 実際の投与量は、雄でそれぞれ 59.9、198.3 又は 592.0 mg/kg/日、雌でそれぞれ 60.3、199.4 又は 606.6 mg/kg/日。

mg/kg/日群では肝臓の単細胞壊死や門脈周囲の色素沈着が認められた。以上より、無毒性量は 60 mg/kg/日と判断されている。なお、無毒性量における AUC_{0-24h} は、雄 285 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ 及び雌 260 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ であり、推定臨床最高暴露量 (AUC_{0-24h})¹³⁾ と比較すると、安全域は 0.14~0.15 倍と推定されている。

2) ラットにおける反復投与毒性試験

① ラットにおける 3 ヶ月間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2.10)

ラット (Tif:RAIf、雌雄各 10 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、60、200 又は 600 mg/kg/日が 3 ヶ月間強制経口投与され、0、200 及び 600 mg/kg/日群 (雌雄各 5 例/群) では 4 週間の休薬期間が設定された。200 mg/kg/日以上群で筋緊張低下、活動性低下又は一過性の痙攣等の中樞神経症状が認められた。また、200 mg/kg/日群の雌及び 600 mg/kg/日群では摂餌量の低値が認められ、600 mg/kg/日群では体重増加抑制を伴っていた。血液学的検査では、600 mg/kg/日群の雌で白血球数の低値が認められた。血液生化学的検査では、200 mg/kg/日以上群で BUN の高値が認められ、一部の動物ではクレアチニンの軽微な高値も認められた。200 mg/kg/日以上群で胸腺重量の軽微な低値が認められ、雄動物では脾重量の軽微な低値も認められた。病理組織学的検査では、200 mg/kg/日以上群で肝臓における軽微な小葉中心性肝細胞肥大及び下垂体における TSH 分泌細胞の空胞化の発生頻度及び程度の増加並びに肥大が観察された。なお、下垂体の所見は 60 mg/kg/日群でも観察されたが、軽微な変化であり、甲状腺の変化を伴わない変化であったことから、毒性学的意義の低い変化であると判断されている。以上より、認められた所見についてはいずれも回復性の変化であると判断されていることから、無毒性量は 60 mg/kg/日と判断されている。

② ラットにおける 13 週間反復投与用量設定試験 (参考 4.2.3.2.11、参考 4.2.3.2.12)

ラット (SD、雌雄各 20 例/群) に本薬 0 (対照)、200、400 又は 600 mg/kg/日²⁸⁾ が 13 週間混餌投与された。本薬の毒性に起因した死亡動物は認められなかった。すべての本薬群で摂餌量の低値、体重増加抑制及び多尿が認められ、400 mg/kg/日群の雌及び 600 mg/kg/日群では摂水量の高値も認められた。病理組織学的検査では、すべての本薬群で肝臓における小葉中心性肝細胞肥大及び下垂体前葉細胞の空胞化、400 mg/kg/日以上群の雄で腎盂における石灰沈着の増加が認められた。以上より、無毒性量は 200 mg/kg/日未満と判断されている。なお、当該用量における AUC_{0-24h} は、雄 4320 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ 及び雌 3652 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ であった。

③ ラットにおける 26/52 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2.14、4.2.3.2.16)

ラット (SD) に本薬 0 (対照)、20、60 又は 200 mg/kg/日²⁹⁾ が中間剖検群 (雌雄各 10 例/群) では 26 週間、主試験群 (雌雄各 26 例/群) では 52 週間混餌投与され、すべての群 (雌雄各 6 例/群) で 28 日間の休薬期間が設定された。本薬の毒性に起因した死亡動物は認められず、一般状態にも特記すべき所見は認められなかったが、200 mg/kg/日群で摂餌量の低値と体重増加抑制が認められた。血液生化学的検査では、60 mg/kg/日以上群で投与 27 週以降に T4 又は TSH の高値が認められた。中間剖検群では、60 mg/kg/日以上群の雌で肝相対重量の高値が認められ、病理組織学的検査では 60 mg/kg/日以上群の雄で下垂体前葉細胞の空胞化、200 mg/kg/日群で小葉中心性肝細胞肥大が認められた。主試験群では、200 mg/kg/日群の雌で肝相対重量の高値が認められ、病理組織学的検査では 60 mg/kg/日以上群で下垂体前葉細胞の空胞化 (雄のみ)、小葉中心性肝細胞肥大及び甲状腺の濾胞細胞肥大が認められた。以上より、認められた所見についてはいずれも回復性の変化であると判断されていることから、無毒性

²⁸⁾ 実際の投与量は、雄でそれぞれ 193.8、389.3 又は 601.6 mg/kg/日、雌でそれぞれ 195.6、383.4 又は 594.6 mg/kg/日。

²⁹⁾ 実際の投与量は、雄でそれぞれ 18.7、55.1 又は 181.0 mg/kg/日、雌でそれぞれ 19.6、59.9 又は 193.7 mg/kg/日。

量は 20 mg/kg/日と判断されている。なお、当該用量における血漿中濃度は、雄 44.0～55.5 $\mu\text{mol/L}$ 及び雌 37.4～48.2 $\mu\text{mol/L}$ であり、推定臨床最大暴露量 (C_{max})¹³⁾ と比較すると、安全域は 0.4～0.5 倍と推定されている。

なお、ラットにおける反復投与毒性試験で認められた下垂体及び甲状腺の所見については、ラットでよく知られた、肝酵素誘導に伴う下垂体-甲状腺系への影響と判断されており、ヒトにおけるリスクは低いものと判断されている。

3) イヌにおける反復投与毒性試験

① イヌにおける 3 ヶ月間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2.19)

イヌ (ビーグル、雌雄各 3 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、60、200 又は 600 mg/kg/日が 3 ヶ月間経口投与され、600 mg/kg/日群 (雌雄各 3 例/群) では 1 ヶ月の休薬期間が設定された。200 mg/kg/日群の雌 1 例及び 600 mg/kg/日群の雌 2 例で著しい一般状態の悪化が認められ、このうち 200 及び 600 mg/kg/日群の各 1 例で安楽殺が行われた。一般状態の悪化が認められたこれらの動物では、骨髄塗抹検査³⁰⁾ において成熟好中球の減少を伴う骨髄芽球、前骨髄球及び骨髄球の増加が認められ、病理組織学的検査では骨髄の細胞密度増加、肝臓又は腎臓の血管周囲の細胞浸潤、肝細胞の好酸性変化及び肝類洞細胞の肥大が認められている。他の生存動物も含め、すべての本薬群において、ALT 又は ALP の高値が認められ、病理組織学的検査では毛細胆管に胆汁栓が認められた。以上より、無毒性量は 60 mg/kg/日未満と判断されている。

② イヌにおける 13 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2.22、4.2.3.2.23)

上記試験 (4.2.3.2.19) では、無毒性量が得られなかったことから、より低用量を用いた追加の 13 週間反復投与毒性試験が実施された。イヌ (ビーグル、雌雄各 3 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、1、5 又は 200 mg/kg/日が 13 週間経口投与され、0 及び 200 mg/kg/日投与群 (雌雄各 2～3 例/群) では 1 ヶ月の休薬期間が設定された。本薬の毒性に起因した死亡動物は認められず、一般状態、摂餌量及び体重の変化は認められなかった。血液生化学的検査では、200 mg/kg/日群で ALT 及び ALP の高値が認められ、病理組織学的検査では、5 mg/kg/日群の雌 2 例及び 200 mg/kg/日群で肝細胞及び毛細胆管に褐色色素、肝臓の血管周囲の細胞浸潤が認められた。以上より、無毒性量は 1 mg/kg/日と判断されている。なお、当該用量における $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ は、雄 22.6 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ 及び雌 16.4 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ であり、推定臨床最大暴露量 ($\text{AUC}_{0-24\text{h}}$)¹³⁾ と比較すると、安全域は 0.008～0.011 倍と推定されている。

③ イヌにおける 3 ヶ月間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2.21)

上記試験 (4.2.3.2.19) の 200 及び 600 mg/kg/日群の雌における瀕死例の再現性を検討するために追加試験が実施された。イヌ (ビーグル、雌 6 例) に本薬 600 mg/kg/日が 3 ヶ月間経口投与された。死亡例や一般状態の悪化は認められなかった。1 例で体重減少 (10～15%) が認められたが、摂餌量、血液学的検査及び骨髄の変化は認められなかった。血液生化学的検査では、ALP、ALT 及び BUN の高値が認められ、病理組織学的検査では、肝臓で毛細胆管の胆汁栓が認められた。

④ イヌにおける 19 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2.24)

上記試験 (4.2.3.2.19) の雌で認められた血液及び骨髄の変化の再現性を検討するために投与期間を 19 週間に延長した追加試験が実施された。イヌ (ビーグル、雌 6 例) に本薬 600 mg/kg/日が 19 週間経口投

³⁰⁾ 200 mg/kg/日投与群では骨髄塗抹検査が実施されていないので、同様の変化があったかどうかは確認されていないが、血液学的検査結果や病理組織学的検査結果から、同様な変化が生じているものと考えられる。

与された。死亡例や一般状態の悪化は認められなかった。摂餌量はごく軽度の減少が認められたが、体重には変化は認められなかった。血液学的検査では、ごく軽度の好中球増加が認められたが、試験①で認められた貧血及び好中球減少は認められなかった。血液生化学的検査では、ALP、ALT 及び AST の高値が認められ、病理組織学的検査では、肝臓で毛細胆管の胆汁栓、血管及び類洞の拡張、肝細胞索の乱れ、小葉中心性の肝細胞壊死、類洞細胞の肥大並びに血管周囲の炎症細胞浸潤が認められた。

以上より、イヌにおける3ヶ月間反復経口投与毒性試験(4.2.3.2.19)の雌で認められた血液及び骨髄の変化並びに一般状態の悪化については、追加試験(4.2.3.2.21、4.2.3.2.24)で再現性が示されなかったことから、偶発性の所見であると判断されている。

⑤ イヌにおける26/52週間反復経口投与毒性試験(4.2.3.2.26、4.2.3.2.27)

イヌ(ビーグル)に本薬0(溶媒対照)、20、60又は200mg/kg/日が中間剖検群(雌雄各2例/群)では26週間、主試験群(雌雄各4例/群)では52週間経口投与され、すべての群(雌雄各2例/群)で4週間の休薬期間が設定された。本薬の毒性に起因した死亡動物は認められず、一般状態にも変化は認められなかった。200mg/kg/日群の雌でごく軽度の体重増加抑制が認められたが、摂餌量への影響は認められなかった。血液生化学的検査では、200mg/kg/日群でALPの高値が認められた。病理組織学的検査では、中間剖検群及び主試験群ともにすべての本薬群で毛細胆管内の胆汁栓、肝細胞又はクッパー細胞における色素沈着が認められた。なお、これらの色素は胆汁やヘモジデリンであることが確認された。また、肝臓における血管周囲炎や炎症細胞浸潤が認められたが、これらは胆汁栓形成に伴う二次的な反応であると判断されている。認められた所見のうち、クッパー細胞の色素沈着及び肝の炎症細胞浸潤は4週間の休薬後も残存したが、基本的には認められた変化はすべて回復性のものと判断されている。以上より、無毒性量は20mg/kg/日未満と判断されている。なお、当該用量におけるAUC_{0-24h}は、雄549~734µmol·h/L及び雌310~456µmol·h/Lであった。

なお、イヌにおける反復投与毒性試験では、胆汁栓の形成に伴うと考えられる肝臓の変化が認められたが、胆管カニューレションしたイヌを用いた薬物動態試験(4.2.2.2.5)において、本薬が胆汁の成分及び粘度を変動させ、胆汁分泌亢進を誘導することが示されたことから、イヌに特異的な変化であると判断されており、ヒトにおけるリスクは低いものと判断されている。

4) 霊長類における反復投与毒性試験

① カニクイザルにおける13週間反復経口投与毒性試験(4.2.3.2.30)

カニクイザル(雌雄各3例/群)に本薬0(溶媒対照)、35、100又は300mg/kg/日が13週間経口投与され、0及び300mg/kg/日群(雌雄各群3例/群)では4週間の休薬期間が設定された。本薬の毒性に起因した死亡動物は認められなかった。100mg/kg/日群の雌及び300mg/kg/日群で嘔吐が認められた。すべての本薬群の雌で肝相対重量の高値が認められ、100mg/kg/日以上群の雌では肝絶対重量の高値も認められた。剖検では、100mg/kg/日以上群で胆嚢内に結石(胆石)が認められ、病理組織学的検査では、胆石の形成に伴い、胆嚢の粘膜固有層に軽微な炎症が認められた。認められた所見については、胆石の形成も含め、回復性のある変化であると判断されている。なお、胆石の主な構成成分は本薬の水酸化代謝物の不溶性システイン抱合体(代謝物IV)であることが判明した(4.2.2.4.10)。以上より、無毒性量は35mg/kg/日と判断されている。

② カニクイザルにおける6/12ヶ月間反復経口投与毒性試験(4.2.3.2.32、4.2.3.2.33)

カニクイザルに本薬 0 (溶媒対照)、20、60 又は 200 mg/kg/日 が中間剖検群 (雌雄各 2 例/群) では 6 ヶ月間、主試験群 (雌雄各 4 例/群) では 12 ヶ月間経口投与され、すべての群 (雌雄各 2 例/群) で 1 ヶ月間の休薬期間が設定された。本薬の毒性に起因した死亡動物は認められず、一般状態にも変化は認められなかった。血液生化学的検査では、200 mg/kg/日群で ALP、ALT 及び AST のごく軽度の高値が認められ、蛋白分画においてアルブミン濃度の軽度な低値、グロブリンの軽度な高値及び A/G 比の軽度な低値が認められた。中間剖検群では、200 mg/kg 群で肝の絶対及び相対重量の高値が認められ、剖検で 200 mg/kg 群の胆嚢に胆石が認められたが、病理組織学的な変化は認められなかった。主試験群では、60 mg/kg/日群の雌及び 200 mg/kg 投与群に肝の絶対及び相対重量の高値が認められ、剖検で 200 mg/kg 群の胆嚢に胆石が認められた。また、病理組織学的検査では、60 mg/kg/日群の雌 1 例及び 200 mg/kg/日群で軽微な肝細胞肥大が認められた。4 週間の休薬後も胆石の所見は残存していたが、その他の所見については回復性のものと判断されている。なお、胆石の主な構成成分は本薬代謝物の不溶性システイン抱合体 (代謝物IV) であることが判明した (4.2.2.4.11)。以上より、無毒性量は 60 mg/kg/日と判断されている。なお、当該用量における AUC_{0-24h} は、雄 1690 µmol·h/L 及び雌 2290 µmol·h/L であり、推定臨床最高暴露量 (AUC_{0-24h})¹³⁾ と比較すると、安全域は 0.9~1.2 倍と推定されている。

なお、カニクイザルで認められた胆石については、ヒトにおけるリスクは低いものと判断されている (「(ii) <審査の概略> (2) 代謝物IVについて」参照)。

③ ヒヒにおける 1 ヶ月間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2.28)

ヒヒ (雌雄各 1 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、30 又は 300 mg/kg/日 が 1 ヶ月間経口投与された。本薬の毒性に起因した死亡動物は認められなかったが、300 mg/kg/日群で嘔吐が認められた。病理組織学的検査では、300 mg/kg/日群の雄でリンパ節の軽微なリンパ洞過形成、脾臓の赤脾髄過形成、骨髄の顆粒球系細胞過形成及び肝臓の中心静脈にマクロファージが認められた。以上より、無毒性量は 30 mg/kg/日と判断されている。

(3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験は、細菌を用いる復帰突然変異試験 (参考 4.2.3.3.1.1、4.2.3.3.1.2)、ほ乳類細胞を用いる遺伝子突然変異試験 (参考 4.2.3.3.1.3) 及び染色体異常試験 (4.2.3.3.1.4)、ハムスターを用いる骨髄を標的とした核異常試験 (参考 4.2.3.3.2.1)、ハムスターを用いる姉妹染色分体交換試験 (4.2.3.3.2.2) 並びにラットを用いる骨髄小核試験 (4.2.3.3.2.3、4.2.3.3.2.4) が実施されたが、いずれの試験においても陰性の結果が得られた。

(4) がん原性試験

がん原性については、マウス及びラットにおける 104 週間経口投与がん原性試験が実施された。

1) マウスにおける 104 週間経口投与がん原性試験 (4.2.3.4.1.1)

マウス (CD-1、雌雄各 60 例/群) に本薬 0 (対照)、40、120 又は 400 mg/kg/日³¹⁾ が 104 週間以上混餌投与された。本薬投与に関連した一般状態等の変化は認められなかったが、400 mg/kg/日群の雌で死亡率の低下が認められた。体重について、400 mg/kg/日群で 4~8% の増加抑制が認められた。本薬投与に関連すると考えられる腫瘍性病変として、400 mg/kg/日群で骨の良性腫瘍 (骨腫)、肝臓の肝細胞腺

³¹⁾ 実際の投与量は、雄でそれぞれ 40.4、120.2 又は 402.9 mg/kg/日、雌でそれぞれ 40.2、121.0 又は 401.0 mg/kg/日。

腫及び肝細胞癌の発生頻度が高値を示した。骨腫の発生については、電子顕微鏡観察により、骨芽細胞、骨細胞等の細胞質内にC型レトロウイルスの存在が確認されたこと、マウスにおいて、フッ化物の投与によりレトロウイルスが活性化され、骨腫瘍が誘発されることが報告されている (Maurer JK et al, *Regulatory Toxicol Pharmacol*, 18: 154-168, 1993) ことから、本薬の代謝過程で遊離されたフッ素により、レトロウイルスの活性化が促進されたことによるものと考えられている。また、肝腫瘍の発生頻度の高値については、肝薬物代謝酵素誘導に関連しているものと考えられている。以上より、本試験で認められた腫瘍性病変についてはヒトへの外挿性は低いものと判断されている。なお、本試験の高用量投与群におけるAUCは約2400 $\mu\text{mol}\cdot\text{hr}/\text{L}$ と推定されており、推定臨床最大暴露量(AUC_{0-24h})¹³⁾と比較すると、安全域は約1.2倍と推定されている。

2) ラットにおける104週間経口投与がん原性試験(4.2.3.4.1.3)³²⁾

ラット(SD、雌雄各60例/群)に本薬0(対照)、20、60又は200 mg/kg/日³³⁾が98又は104週間以上混餌投与された。投与99週に対照群の雄で生存率の低下が生じたことから、雄については同週に剖検された。すべての本薬群で摂餌量及び体重増加量の低値が認められ、60 mg/kg/日以上以上の群でより明確であった。60 mg/kg/日以上以上の群の雄において、死亡率の低下が認められたが、体重増加抑制及び摂餌量の減少に伴う二次的なものと判断されている。また、60 mg/kg/日群の雄1例及び200 mg/kg/日群で投与4週後まで多尿が認められた。本薬投与に関連すると考えられる腫瘍性病変として、60 mg/kg/日以上以上の群の雄において甲状腺濾胞腺腫の発生頻度の高値が認められたが、肝薬物代謝酵素誘導に関連した変化と判断されている。以上より、本試験で認められた腫瘍性病変についてはヒトへの外挿性は低いものと判断されている。なお、本試験の高用量投与群におけるAUCは約4000 $\mu\text{mol}\cdot\text{hr}/\text{L}$ と推定されており、推定臨床最大暴露量(AUC_{0-24h})¹³⁾と比較すると、安全域は約2.1倍と推定されている。

(5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性については、ラットにおける受胎能及び初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギにおける胚及び胎児発生に関する試験、マウス及びラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された。また、幼若動物(ラット及びイヌ)を用いた毒性試験が実施された。

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

① ラットにおける妊娠前及び妊娠初期投与試験(4.2.3.5.1.1)

ラット(SD、雄12例/群、雌24例/群)に本薬0(溶媒対照)、15、50又は150 mg/kg/日が、雄では交配前64日から交配期間終了後3週間まで、雌では交配前15日から交配期間中経口投与された。雌親動物の半数は妊娠13日に、残りの半数は分娩後20日まで投与を継続し、分娩後21日に剖検が実施された。親動物では雌雄ともに本薬の毒性に起因した死亡動物は認められなかったが、150 mg/kg/日投与群の雄で流産が認められ、50 mg/kg/日投与群の雌及び150 mg/kg/日投与群で摂餌量及び体重の低値が認められた。妊娠13日に剖検を行った雌親動物では投与に関連する影響は認められなかったが、分娩後21日に剖検を行った雌親動物では150 mg/kg/日投与群で着床後死亡率及び死産児数の高値が認められた。

³²⁾ 米国における審査過程でFDAから「強制経口投与によるラットがん原性試験」の追加実施の必要性が指摘されたことから、ラットにおける13週間強制経口投与試験が実施された(4.2.3.2.13)。ラット(SD)に本薬0、200、600又は1000 mg/kg/日が13週間経口投与され、600 mg/kg/日以上以上の群で10%以上の体重増加抑制が認められたことから、「強制経口投与によるラットがん原性試験」を実施する場合の最高投与量は200 mg/kg/日が妥当と判断された。なお、当該用量における強制経口投与時と混餌投与時のAUCに大きな差異は認められなかった。以上より、「強制経口投与によるラットがん原性試験」の実施意義は乏しいものと判断されている。

³³⁾ 実際の投与量は、雄でそれぞれ20.0、60.1又は201.6 mg/kg/日、雌でそれぞれ20.1、60.1又は203.7 mg/kg/日。

F₁ 動物については、50 mg/kg/日以上で出生児の生存率（授乳 0～4 日）の低値が認められた。以上より、無毒性量は、雄親動物の一般毒性に対して 50 mg/kg/日、生殖能に対して 150 mg/kg/日、雌親動物の一般毒性に対して 15 mg/kg/日、生殖能に対して 50 mg/kg/日、F₁ 動物に対しては 15 mg/kg/日と判断されている。

② ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（4.2.3.5.1.2）

ラット（SD、雌雄各 22 例/群）に本薬 0（溶媒対照）、20、60、200 又は 600 mg/kg/日が、雄では交配前 28 日から交配期間終了後 3 週間まで、雌では交配前 14 日から妊娠 6 日まで経口投与された。雄親動物については交配期間終了 3 週間後に、雌親動物については妊娠 13 日に剖検が実施された。親動物では雌雄ともに本薬の毒性に起因した死亡動物は認められなかったが、200 mg/kg/日以上で群において摂餌量及び体重の低値が認められ、脱水又は消瘦の所見も認められた。200 mg/kg 以上の群の母動物で黄体数の低値、着床数及び生存胚数の低値が認められた。雄親動物では 600 mg/kg/日群で精子数の低値が認められた。以上より、無毒性量は、雄親動物の一般毒性に対して 60 mg/kg/日、生殖能に対して 200 mg/kg/日、雌親動物の一般毒性に対して 60 mg/kg/日、生殖能に対して 60 mg/kg/日、F₁ 動物に対しては 60 mg/kg/日と判断されている。

2) 胚及び胎児発生に関する試験

① ラットにおける器官形成期投与試験（4.2.3.5.2.3）

妊娠ラット（Tif:RAIf、24 例/群）に本薬 0（溶媒対照）、20、100 又は 300 mg/kg/日が妊娠 6～15 日まで経口投与され、妊娠 21 日に剖検が実施された。母動物においては、本薬の毒性に起因した死亡動物は認められなかったが、300 mg/kg/日群の 1 例では一般状態の悪化のため、妊娠 7～10 日まで予定投与量の全量が投与されなかった。100 mg/kg/日以上で群の 2 例で流産、300 mg/kg/日群の 1 例で立毛が認められた。すべての本薬群で摂餌量、体重及び体重増加量の低値が認められた。300 mg/kg/日群では子宮重量の低値が認められた。胎児においては、100 mg/kg/日以上で群で胎児重量の低値が認められ、発育遅延に関連した化骨遅延等の骨格系の所見が認められたが、催奇形性を示唆する所見は認められなかった。以上より、本薬の無毒性量は、母動物の一般毒性に対して 20 mg/kg/日未満、生殖能に対して 300 mg/kg/日、胚・胎児発生に対して 20 mg/kg/日と判断されている。

② ウサギにおける器官形成期投与試験（4.2.3.5.2.6）

妊娠ウサギ（チンチラ、20 例/群）に本薬 0（溶媒対照）、30、200 又は 700 mg/kg/日が妊娠 7～19 日まで経口投与され、妊娠 29 日に剖検が実施された。母動物においては、本薬の毒性に起因した死亡動物及び一般状態の変化は認められなかった。200 mg/kg/日以上で群で摂餌量（妊娠 7～12 日）及び体重増加量（妊娠 7～13 日）の低値が認められた。胎児においては、200 mg/kg/日以上で群で胎児重量の低値及びそれに関連すると考えられる化骨遅延等の骨格系の所見が認められたが、催奇形性を示唆する所見は認められなかった。以上より、本薬の無毒性量は、母動物の一般毒性に対して 30 mg/kg/日、生殖能に対して 700 mg/kg/日、胚・胎児発生に対していずれも 30 mg/kg/日と判断されている。

③ ウサギにおける胚・胎児発生に関する経口投与試験（4.2.3.5.2.7）

妊娠ウサギ（NZW、22 例/群）に本薬 0（溶媒対照）、30、200 又は 1000 mg/kg/日が妊娠 7～19 日まで経口投与され、妊娠 29 日に剖検が実施された。母動物においては、1000 mg/kg/日群で一般状態の悪化に伴う安楽殺（6 例）、死亡（1 例）及び流産（6 例）が認められた。200 mg/kg/日以上で群で糞便の異常及び摂餌量の低値が認められた。胎児においては、いずれの投与量においても本薬投与による影響は認められなかった。以上より、本薬の無毒性量は、母動物の一般毒性に対して 30 mg/kg/日、生殖能に対して 200 mg/kg/日、胚・胎児発生に対して 1000 mg/kg/日と判断されている。

3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

① マウスにおける周産及び授乳期投与試験 (4.2.3.5.3.1)

妊娠マウス (CD-1、21 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、50、150 又は 500 mg/kg/日が妊娠 15 日から分娩後 20 日まで経口投与され、母動物及び出生児ともに分娩後 21 日に剖検が実施された。母動物及び出生児ともに本薬投与による影響は認められなかった。以上より、無毒性量は、母動物及び出生児に対していずれも 500 mg/kg/日と判断されている。

② ラットにおける周産期及び授乳期投与試験 (4.2.3.5.3.2)

妊娠ラット (SD、21 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、15、50 又は 150 mg/kg/日が妊娠 15 日から分娩後 20 日まで経口投与され、母動物及び出生児ともに分娩後 21 日に剖検が実施された。母動物においては、本薬の毒性に起因した死亡動物は認められず、一般状態にも変化は認められなかったが、すべての本薬群で体重増加量の低値 (妊娠 15~20 日) が認められた。出生児においては、すべての本薬群で生後 0~4 日の生存率の低値が認められた。また、150 mg/kg/日群においては出生児体重の低値も認められた。

なお、上記試験 (4.2.3.5.3.2) で認められた出生児生存率の低値の要因を明らかにするために、ラットを用いた交叉哺育試験及び乳母哺育試験が実施され (4.2.3.5.3.3、参考 4.2.3.5.3.4)、生存率に対する影響は本薬の胎児・出生児に対する直接的な作用ではなく、本薬の母動物に対する影響の二次的な作用であると判断されている。

③ ラットの出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験 (4.2.3.5.3.5)

妊娠ラット (Wistar、25 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、5、30 又は 150 mg/kg/日が妊娠 6 日から授乳 20 日まで経口投与され、母動物では分娩後 21 日に、受胎能評価に用いなかった F₁ 出生児では行動評価終了時に、受胎能評価に用いた F₁ 雌では妊娠 13 日に剖検が実施された。母動物においては、本薬の毒性に起因した死亡動物は認められなかったが、150 mg/kg/日群では円背位、流涎、立毛及び体温低下が認められ、摂餌量及び体重増加量の低値も認められた。出生児においては、150 mg/kg/日群で生後 1~4 日に出生児死亡数の高値が認められ、150 mg/kg/日群では生後 21 日までの体重の低値も認められた。なお、これらの出生児に対する変化は母動物毒性による二次的な変化と判断されている。以上より、無毒性量は、母動物の一般毒性に対して 30 mg/kg/日、生殖能に対して 30 mg/kg/日、出生児に対して 30 mg/kg/日と判断されている。

4) 幼若動物を用いた毒性試験

① 幼若ラットにおける 10 週間経口投与毒性試験 (4.2.3.5.4.2)

幼若ラット (SD、雌雄各 48~56 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、15、50 又は 150 mg/kg/日が生後 7 日から 21 日まで経口投与され、生後 21 日に計 10 週投与群、計 10 週投与後 4 週間休薬群、計 2 週間投与後 10 週間休薬群、計 2 週間投与群の 4 群 (雌雄各 10 例/群) に分けられた。本薬の毒性に起因した死亡動物は認められなかったが、150 mg/kg/日群において投与初期に活動性の低下が認められ、体重の低値も認められた。また、150mg/kg/日群で肝臓の相対重量の高値が認められ、病理組織学的検査では小葉中心性の肝細胞肥大が認められた。50 mg/kg/日以上群の雄では下垂体前葉細胞の空胞化が認められた。これらの変化についてはいずれも休薬により回復性を有するものと判断されている。以上より、無毒性量は 15 mg/kg/日と判断されている。

② 幼若イヌにおける 13 週間経口投与毒性試験 (4.2.3.5.4.6)

約 4 ヶ月齢の若齢イヌ (ビーグル、雌雄各 3 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、1、5 又は 200 mg/kg/日が 13 週間経口投与され、0 及び 200 mg/kg/日群 (雌雄各 3 例/群) では 4 週間の休薬期間が設定された。本薬の毒性に起因した死亡動物は認められなかった。200 mg/kg/日群の雌雄各 1 例で ALT の高値が認めら

れ、当該所見は休薬後も持続していた。病理組織学的検査では、200 mg/kg/日群で肝細胞内又は毛細胆管内に色素沈着（胆汁及び鉄染色陰性）が認められ、雌では更に肝内胆管周囲又は血管周囲に軽度な好中球浸潤も認められた。色素沈着及び好中球浸潤の所見は休薬後にも認められた。以上より、無毒性量は5 mg/kg/日と判断されている。

③ 幼若イヌにおける14週間経口投与毒性試験（4.2.3.5.4.9）

42日齢の幼若イヌ（ビーグル、雌雄各4例/群）に本薬0（溶媒対照）、20、60又は200 mg/kg/日が14週間経口投与され、0及び200 mg/kg/日群（雌雄各3～4例/群）では4週間の休薬期間が設定された。本薬の毒性に起因した死亡動物は認められず、一般状態にも変化は認められなかった。200 mg/kg/日群で体重、体重増加量、体長及び体高の低値が認められた。血液生化学的検査では、200 mg/kg/日群でALTの高値が認められた。病理組織学的検査では、すべての本薬群で胆汁色素と考えられる褐色色素の沈着が小葉中心性に毛細胆管、肝細胞及びクッパー細胞内に認められた。認められた変化についてはいずれも回復性を有するものと判断されている。

以上より、幼若動物においても成熟動物と同様な変化が認められ、新たな毒性の発現や毒性の増強はないものと判断されている。

（6）局所刺激性試験（4.2.3.6.1）

ウサギ（NZW、雄3例）の背部皮膚に本薬0.5 gを4時間半閉塞塗布し、本薬の皮膚刺激性が検討された。その結果、本薬による局所刺激性及び腐食性はないものと判断されている。

（7）その他の毒性試験

1) モルモットにおける皮膚感作性試験（4.2.3.7.1.1）

モルモット（Himalayan、本薬群雌10例、対照群雌5例）を用いたMaximization法による皮膚感作性試験が実施され、陰性の結果が得られた。

2) カニクイザルにおける身体依存性試験（4.2.3.7.4.1）

カニクイザル（雌雄各2例）に本薬200 mg/kg/回の1日2回28日間経口投与が2回繰り返された。2回目の投与期間中（試験50日目）に本薬投与量が400 mg/kg/回に増量された。各投与期間終了後の7日間、退薬兆候について観察した結果、いずれの動物においても退薬兆候は認められなかった。

3) カニクイザルにおける精神依存性試験（4.2.3.7.4.2）

胃内カニューレを挿管し、レバー押しにより自己投与が可能な状態とされたカニクイザル（雌雄各2例）に、本薬5、10又は20 mg/kg/回が各用量段階で14日間ずつ経口投与された。また、各動物に対し、本薬20 mg/kgを1日8回投与する14日間の強制投与期間が設定された。その結果、いずれの用量及び動物においても本薬の強化効果は認められなかった。

4) 毒性の発現機序に関する試験（4.2.3.2.8、4.2.3.2.9）

ラットにおける反復投与試験において認められた下垂体前葉TSH分泌細胞の肥大及び空胞化の発現機序を明らかにするための試験が実施された。その結果、下垂体前葉細胞の空胞化は、投与初期には甲状腺の機能低下に対するTSHの分泌亢進を示唆するものと考えられている。また、甲状腺機能はその後速やかに回復するものの、肝臓でのT4代謝酵素の活性上昇に伴い、甲状腺ホルモンのクリアランス亢進が生じることから、TSHの分泌亢進が持続するものと考えられている。

5) 光毒性試験

本薬には紫外線～可視光領域における光吸収性がないことから、光毒性試験は実施されていない。

6) 不純物の毒性試験

本薬の原薬に含まれる主な不純物は 類縁物質1* 及び 類縁物質2* であり、規格値はいずれも ■■■ %に設定されている。これらの不純物の安全性については、既に実施された反復投与毒性試験及び遺伝毒性試験に含まれる不純物の含量から担保できるものと判断されている。

7) 代謝物の毒性試験

ヒトを含むすべての動物種において、アミド基の加水分解によりカルボン酸体が生成する経路が主代謝経路であり、生成する CGP47292 に対する安全性が考察された。実施済みの非臨床試験における代謝物の曝露量とヒトにおける曝露量との比較より、代謝物の安全性については既に評価されているものと判断されている。

<審査の概略>

(1) 反復投与毒性試験で認められた毒性所見のヒトでの安全性について

機構は、本薬の反復投与毒性試験で認められた毒性所見について、ヒトへの外挿性及び安全域に基づき、添付文書等で注意喚起する必要性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬の反復投与毒性試験においてはヒトへの外挿性を否定できない所見として、ラットにおける3ヶ月間反復経口投与毒性試験(4.2.3.2.10)の200 mg/kg/日以上群で中枢神経症状(筋緊張低下、活動性低下、一過性痙攣等)が認められ、イヌにおける10日間反復経口投与毒性試験(参考4.2.3.2.17)及び3ヶ月間反復経口投与毒性試験(4.2.3.2.21)の600 mg/kg/日群及びサルにおける13週間反復経口投与毒性試験(4.2.3.2.30)の100 mg/kg/日以上群で嘔吐が認められていることを説明した。また申請者は、マウス、ラット及びイヌにおける反復経口投与毒性試験(4.2.3.2.3、4.2.3.2.10、4.2.3.2.24等)では摂餌量及び体重の変化が認められており、マウス及びイヌでは主に本薬の肝臓への影響に関連した二次的な影響と考えられるものの、ラットでは中枢神経症状が認められていることから、本薬の薬理作用が関与している可能性は否定できないこと、また臨床試験においても食欲減退及び体重減少が認められていること(「4. (iii) <審査の概略> (3) 4) 成長への影響について」の項参照)を説明した。その上で申請者は、推定臨床最大曝露量¹³⁾と比較した安全域は、マウスにおいてC_{max}で約0.2倍、AUCで約0.1倍、ラットにおいてC_{max}で約0.6~1.6倍、AUCで約0.5~0.6倍、イヌC_{max}で約0.7~1.9倍、AUCで約0.5~1.9倍、サルにおいてC_{max}で約0.9倍、AUCで約0.7~0.8倍と算出されることを説明し、中枢神経症状、嘔吐、食欲減退及び体重減少の発現については、安全域が広くないことも踏まえ、添付文書において適切に注意喚起を行うことを説明した。

なお申請者は、ラットにおける3ヶ月間反復経口投与毒性試験(4.2.3.2.10)の200 mg/kg/日以上群ではBUN・クレアチニンの高値、イヌにおける10日間反復経口投与毒性試験(参考4.2.3.2.17)及び3ヶ月間反復経口投与毒性試験(4.2.3.2.21)の600 mg/kg/日群でBUNの高値が認められ、ヒトへの外挿性が考えられたが、いずれの所見も腎臓の組織学的変化を伴っていなかったことを説明した。さらに申請者は、その後実施されたラット及びイヌの26/52週間反復経口投与毒性試験(4.2.3.2.14、4.2.3.2.26)においては腎機能障害を示唆する所見は認められなかったこと、国内外臨床試験において本剤のBUN・クレアチニンへの影響を示唆する所見は認められていないことも踏まえると、これらの検査値異常の毒性学的意義は低く、添付文書における注意喚起の必要性はないと判断したことを説明した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

機構は、BUN・クレアチニンの高値について、国内外臨床試験において明確な腎機能への影響が認められていないことを勘案すると、添付文書等で注意喚起する必要性は低いと考えるものの、ラット及びイヌの 26/52 週間反復経口投与毒性試験における最高投与量は 3 ヶ月間反復経口投与毒性試験より低いことから、高用量投与条件下において本薬が腎機能へ影響を与える可能性は否定できないものと考えられる。したがって機構は、本薬が腎機能に与える影響については、製造販売後においても引き続き情報収集し、本薬の腎機能への影響を示唆する新たな知見が得られた場合は、適切に対応すべきと考える。なお、中枢神経症状、嘔吐、食欲減退及び体重減少の注意喚起の適切性については、臨床試験成績を踏まえて判断することとしたい。

(2) ラットで認められた多尿について

機構は、ラットにおける 13 週間反復投与毒性試験（参考 4.2.3.2.11）の 200 mg/kg/日以上 の群及びラットがん原性試験（4.2.3.4.1.3）の 60 mg/kg 以上の群で認められた多尿の所見について、発生機序及びヒトへの外挿性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、上記試験では投与 1 週目から多尿が認められており、ラットを用いて腎・泌尿器系に対する影響を検討した安全性薬理試験（4.2.1.3.5）では 300 mg/kg まで腎機能に明らかな影響は認められなかったこと、ラットにおける 13 週間反復投与毒性試験（参考 4.2.3.2.11）では摂水量の高値が雄の 600 mg/kg 及び雌の 400 mg/kg 以上で投与初期から認められていることを説明した。したがって申請者は、ラットで認められた多尿は腎機能異常に伴うものではなく、摂水量増加に伴う適応性の生理的反応の可能性が高いと考えることを説明した。また申請者は、多尿はラットでのみ認められた所見であること、国内外臨床試験における多尿に関連する有害事象³⁴⁾の発現状況は、プラセボ群と本剤群で大きな差異は認められなかったこと、海外製造販売後安全性情報（2007 年 1 月 16 日～2012 年 1 月 15 日、21274 人・年）では多尿に関連する有害事象³⁴⁾は報告されていないことを説明した。以上より申請者は、ラットで認められた多尿について、ヒトへの外挿性は低いと考えることを説明した。

機構は、以上の説明を了承した。

(3) 妊娠時における毒性の増強について

機構は、ラットにおける器官形成期投与試験（4.2.3.5.2.3）や周産期及び授乳期投与試験（4.2.3.5.3.2）では、非妊娠時の一般毒性試験（参考 4.2.3.2.5、4.2.3.2.13）と比べて低用量から摂餌量及び体重の変化が認められたことから、本薬の妊娠時投与における毒性の増強の可能性及び添付文書等での注意喚起の必要性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、非妊娠動物と比較して妊娠動物で一般毒性の増強が認められた要因として、妊娠動物では血漿中アルブミン濃度の低下が生じること（Miida H et al, *J Toxicol Sci*, 33: 525-236, 2008）から、血漿中

³⁴⁾ MedDRA PT で以下に該当する事象。

多尿、頻尿、夜間頻尿、尿浸透圧低下、尿浸透圧上昇、多飲症、口渇、遺尿、脱水、尿中ナトリウム減少、尿中ナトリウム増加、尿中ナトリウム異常、血中ナトリウム減少、血中ナトリウム増加、血中ナトリウム異常、尿中カリウム減少、尿中カリウム増加、尿中カリウム異常、血中カリウム減少、血中カリウム増加、血中カリウム異常、尿中電解質減少、尿中電解質増加、尿中電解質異常、血中電解質減少、血中電解質増加、血中電解質異常、血中尿素異常、血中尿素減少、血中尿素増加、尿中尿素異常、尿中尿素減少、尿中尿素増加、血中クレアチニン異常、血中クレアチニン減少、血中クレアチニン増加、尿中クレアチニン減少、尿中クレアチニン増加、腎クレアチニン・クリアランス異常、腎クレアチニン・クリアランス減少、腎クレアチニン・クリアランス増加、尿量増加

非結合型濃度が増加したことが毒性の増強に関与している可能性が考えられるが、明確な要因は明らかになっていないことを説明した。その上で申請者は、機構からの指摘のとおり、妊娠時における一般毒性の増強の可能性は否定できないことから、添付文書において、妊娠ラットに投与したとき、非妊娠ラットと比較して、母動物の摂餌量減少の増強及び体重増加抑制の増強が報告されている旨を記載し注意喚起することを説明した。

機構は、以上の説明を了承した。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、日本人健康成人男性を対象とした生物学的同等性に関する試験（5.3.1.2.1）の成績が提出された。また、参考資料として、海外で実施された生物学的同等性（参考 5.3.1.2.2、参考 5.3.1.2.3）及び食事の影響に関する試験（参考 5.3.1.2.4）の成績等が提出された。血漿中未変化体及び CGP47292 濃度は、HPLC-UV 法（定量下限: 未変化体 0.025~0.05 µg/mL、CGP47292 0.06 µg/mL）、LC-MS 法（未変化体のみ、定量下限: 0.05 µg/mL）又は LC-MS/MS 法（未変化体のみ、定量下限: 0.02 µg/mL）、尿中未変化体及び CGP47292 濃度は、HPLC-UV 法（定量下限: 未変化体 0.05~2.50 µg/mL、CGP47292 2~20 µg/mL）により測定された。¹⁴C 標識体（本薬）の放射能は液体シンチレーションカウンターによって測定された。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。

本剤の開発過程においては、初期海外開発用製剤、海外開発用製剤、国内開発用製剤、中期開発用製剤、申請製剤（海外市販製剤）、申請処方製剤（申請製剤と処方は同一であるが含量が異なる製剤: 海外市販製剤）が使用されており、Lennox-Gastaut 症候群 (LGS) 患者を対象とした国内臨床試験（5.3.5.1.1、5.3.5.2.1）においては申請製剤が、LGS 患者を対象とした海外臨床試験（5.3.5.1.2、5.3.5.2.2）においては中期開発用製剤、申請製剤及び申請処方製剤が使用されている。機構は、中期開発用製剤と申請製剤及び申請処方製剤の生物学的同等性は検討されていないが、両製剤の違いは製造工程のみであり、処方は同一であることから、中期開発用製剤を用いた臨床試験成績を評価することは可能と判断した。また機構は、海外開発用製剤、国内開発用製剤等と申請製剤の生物学的同等性は示されていないが、本剤の臨床開発の開始時期が古いことも考慮し、これらの製剤を用いた臨床試験成績を参考として用いることは可能と判断した。

(1) 生物学的同等性

<日本人における成績>

日本人健康成人男性（薬物動態評価例数 16 例）を対象に、本剤 200 mg 錠（国内開発用製剤又は中期開発用製剤）1 錠を食後に単回経口投与し、交叉比較法にて生物学的同等性を検討したとき、国内開発用製剤に対する中期開発用製剤の血漿中未変化体濃度の C_{max} 及び AUC_{0-96h} の幾何平均値の比とその 90%信頼区間は、それぞれ 1.42 [1.36, 1.48] 及び 1.23 [1.20, 1.27] であり、いずれも 90%信頼区間が生物学的同等性の判定基準 (0.80~1.25) の範囲を逸脱し、生物学的同等性は示されなかった (5.3.1.2.1)。

<外国人における成績>

外国人健康成人男性（薬物動態評価例数 12 例）を対象に、本剤 200 mg 錠（海外開発用製剤又は中期開発用製剤）3 錠を食後に単回経口投与し、交叉比較法にて生物学的同等性を検討したとき、海外開発用製剤に対する中期開発用製剤の血漿中未変化体濃度の C_{max} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値の比とその 90 % 信頼区間は、それぞれ 1.29 [1.20, 1.39] 及び 1.18 [1.14, 1.23] であり、 AUC_{0-inf} は生物学的同等性基準を満たしたものの、 C_{max} は 90 % 信頼区間が生物学的同等性の判定基準（0.8～1.25）の範囲を逸脱し、生物学的同等性は示されなかった（参考 5.3.1.2.2）。

外国人健康成人（薬物動態評価例数 24 例）を対象に、本剤 400 mg 錠（原薬の ████████ が ████████、██████ 又は ████████ の申請処方製剤）1 錠を食後に単回経口投与し、各製剤の生物学的同等性が交叉比較法により検討された。██████ 製剤に対する ████████ 製剤の血漿中未変化体濃度の C_{max} 及び AUC_{0-last} の幾何平均値の比とその 90 % 信頼区間は、それぞれ 0.95 [0.93, 0.98] 及び 0.95 [0.93, 0.97] であり、いずれも 90 % 信頼区間が生物学的同等性の判定基準（0.80～1.25）の範囲内であり、生物学的に同等と判断されている。██████ 製剤に対する ████████ 製剤の血漿中未変化体濃度の C_{max} 及び AUC_{0-last} の幾何平均値の比とその 90 % 信頼区間は、それぞれ 0.81 [0.79, 0.84] 及び 0.87 [0.85, 0.88] であり、 AUC_{0-last} は生物学的同等性基準を満たしたものの、 C_{max} は 90 % 信頼区間が 0.8～1.25 の範囲を逸脱し、生物学的に同等でなかった。██████ 製剤に対する ████████ 製剤の血漿中未変化体濃度の C_{max} 及び AUC_{0-last} の幾何平均値の比とその 90 % 信頼区間は、それぞれ 0.86 [0.83, 0.88] 及び 0.92 [0.90, 0.93] であり、いずれも 90 % 信頼区間が生物学的同等性の判定基準（0.80～1.25）の範囲内であり、生物学的に同等と判断されている（参考 5.3.1.2.3）。

外国人健康成人（薬物動態評価例数 24 例）を対象に、本剤 200 mg 錠（海外開発用製剤）2 錠又は 400 mg 錠（申請処方製剤）1 錠を食後に単回経口投与し、交叉比較法にて生物学的同等性を検討したとき、海外開発用製剤に対する申請処方製剤の血漿中未変化体濃度の C_{max} 及び AUC_{0-last} の幾何平均値の比とその 90 % 信頼区間は、それぞれ 1.34 [1.27, 1.41] 及び 1.22 [1.16, 1.27] であり、いずれも 90 % 信頼区間が生物学的同等性の判定基準（0.80～1.25）の範囲を逸脱し、生物学的同等性は示されなかった（参考 5.3.1.2.4）。

(2) 食事の影響

外国人健康成人（薬物動態評価例数 24 例）を対象に、本剤 400 mg 錠（申請処方製剤）³⁵⁾ 1 錠を絶食下又は約 1000 kcal の食事摂取後に単回経口投与し、本剤投与後の薬物動態に及ぼす食事の影響を交叉比較法により検討したとき、絶食下投与時に対する食後投与時の血漿中未変化体濃度の C_{max} 及び AUC_{0-last} の幾何平均値の比とその 90 % 信頼区間は、それぞれ 1.56 [1.49, 1.64] 及び 1.36 [1.30, 1.42] であり、食事により C_{max} 及び AUC_{0-last} が上昇した（参考 5.3.1.2.4）。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、日本人健康成人男性を対象とした第 I 相試験（5.3.3.1.1: EPI-001 試験、5.3.3.1.2: EPI-002 試験）、外国人健康成人を対象とした第 I 相試験（5.3.3.1.9: 001 試験）、QT/QTc 評価試験（5.3.4.1.2:

³⁵⁾ 申請処方製剤 400 mg 錠と申請製剤 100 及び 200 mg 錠の溶出試験における溶出挙動は類似していることから、申請製剤 100 及び 200 mg 錠における食事の影響は、申請処方製剤 400 mg 錠と同程度と考えられている。

002 試験) 及び日本人 LGS 患者を対象とした試験 (5.3.5.1.1: 304 試験) の成績が提出された。また、参考資料として外国人健康成人を対象とした第 I 相試験 (参考 5.3.3.1.3: A184 試験、参考 5.3.3.1.4: A233 試験、参考 5.3.3.1.5: 04 試験、参考 5.3.3.1.6: HPH9213 試験、参考 5.3.3.1.7: A202 試験、参考 5.3.3.1.8: AE/MD2 試験)、特別な集団に関する試験 (参考 5.3.3.3.1: 0031 試験、参考 5.3.3.3.2: 029 試験)、薬物相互作用試験 (参考 5.3.3.4.1: 014 試験、参考 5.3.3.4.2: 0104 試験、参考 5.3.3.4.3: 0105 試験)、薬力学試験 (参考 5.3.4.1.1: A237 試験) 及び外国人てんかん患者を対象とした試験 (参考 5.3.5.4.3: AE/ET1 試験、参考 5.3.5.4.5: AE/PT1 試験、参考 5.3.5.4.6: AE/PT2 試験、参考 5.3.5.4.7: AE/PT3 試験、参考 5.3.5.4.16: 0027 試験) の成績等が提出された。その他、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 (参考 5.3.2.1.1、5.3.2.2.1～5.3.2.2.6 及び 5.3.2.3.1～5.3.2.3.3) の成績も提出された。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) ヒト生体試料を用いた試験

ヒト血清に本薬 (0.49 µg/mL) を添加し、*in vitro* (平衡透析法) での血清タンパク結合率を検討したとき、本薬の血清タンパク結合率は 31.5～37.3 % であり、主な結合タンパクはアルブミンであった。なお、本薬 (0.196 及び 0.98 µg/mL) の血清タンパク結合率はフェニトイン (PHT) 非存在下で 33.2 及び 34.4 %、PHT 1 及び 10 µg/mL 存在下でそれぞれ 33.3 及び 33.6 % 並びに 32.1 及び 32.7 % であった (参考 5.3.2.1.1)。

ヒト血液に ¹⁴C 標識体 (本薬) (0.098 又は 0.49 µg/mL) を添加し、血球移行性を検討したとき、本薬の血球移行率は 49.7～57.8 % であり、血球への結合は可逆的であった (参考 5.3.2.1.1)。

ヒト肝ミクロソームを用いて、選択的カルボキシエステラーゼ (CES) 阻害薬であるビス (4-ニトロフェニル) リン酸 (BNPP、0.1～100 µmol/L) が本薬の代謝に及ぼす影響について検討したとき、本薬の CGP47292 への代謝は BNPP により用量依存的に阻害されたことから、本薬の CGP47292 への代謝には CES が関与しているものと考えられている (5.3.2.2.2)。

ヒト肝ミクロソームを用いて、CES の基質である *p*-ニトロフェニル酢酸 (PNPA) の代謝に対する本薬 (1～100 µmol/L) の影響について検討したとき、本薬による PNPA の代謝阻害は 6.1～10.1 % であった (5.3.2.2.5)。

8 種類の CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4/5 及び CYP4A9/11) のマーカー基質を用いて、ヒト肝ミクロソームにおける本薬 (10～300 µmol/L (CYP2E1 では 10～100 µmol/L)) による CYP 分子種の活性阻害について検討したとき、*K_i* 値は CYP2E1 について ≥ 450 µM、それ以外の分子種については ≥ 1350 µM であった (5.3.2.2.4)。

ヒト肝細胞を用いて本薬 (2～100 µmol/L) の薬物代謝酵素誘導能を検討したとき、CYP1A1 及び CYP1A2 mRNA に対する誘導比³⁶⁾ は 0.95～1.99 及び 0.94～1.55、CYP3A4 mRNA 及び活性に対する誘導比³⁶⁾ は 1.12～3.76 及び 1.06～2.60、CES1 及び CES2 mRNA 並びに CES 活性に対する誘導比³⁶⁾ は 0.88～1.52 及び 0.77～1.10 並びに 0.97～1.03、UDP-グルクロン酸転移酵素活性に対する誘導比³⁶⁾ は 0.98～1.10 であり、本薬は CYP3A4 mRNA 及び活性を誘導したが、誘導比はリファンピシン (それぞれ 98.00 及び 29.37) の 10 % 未満であった (5.3.2.2.3)。

ヒト血漿及び肝臓の 12000 × g 上清 (S12) 画分を用いて、本薬の類縁物質 (類縁物質^{2*24)}) の代謝を検討したとき、類縁物質^{2*} は加水分解され、*t*_{1/2} はそれぞれ約 1 時間及び 1 分未満であった (5.3.2.2.1)。

³⁶⁾ 溶媒対照による薬物代謝酵素の誘導能に対する本薬による誘導能の比。

*新薬承認情報提供時に置き換え

ヒト肝ミクロソーム、ヒト小腸ミクロソーム、ヒト肝サイトゾル並びにヒトリコンビナント CES1 及び CES2 を用いて、*in vitro* における本薬（500 $\mu\text{mol/L}$ ）の代謝に対するバルプロ酸（VPA）（0.032～20 mmol/L ）及びバルプロイル-CoA（VPA 代謝物、0.0032～10 mmol/L ）の影響を検討したとき、VPA の 50% 阻害濃度（ IC_{50} ）はそれぞれ 4.70、>20、16.9、2.52 及び >20 mmol/L であり、ヒト肝ミクロソーム及びサイトゾルにおけるバルプロイル-CoA の IC_{50} は 10.1 及び 10.6 mmol/L であった。また、ヒトリコンビナント CES1 及び CES2 を用いて、CES の基質である 4-ニトロフェニルブチレートの代謝に対する CGP47292（3.9～1000 $\mu\text{mol/L}$ ）の影響について検討したとき、CGP47292 は CES による加水分解代謝への阻害作用を示さなかった（5.3.2.2.6）。

Caco-2 細胞を用いて ^{14}C 標識体（本薬）及び CGP47292 の膜透過性を検討したとき、本薬の管腔側から基底膜側への輸送は基底膜側から管腔側への輸送と比較して約 2 倍であり、CGP47292 の基底膜側から管腔側への輸送は認められたが、管腔側から基底膜側への輸送は認められなかった。また、Caco-2 細胞において本薬の CGP47292 への代謝は認められなかった（5.3.2.3.1、5.3.2.3.2）。

MDR1 発現細胞を用いて P 糖タンパクを介したジゴキシンの輸送に対する本薬（0、1、10 又は 100 $\mu\text{mol/L}$ ）の影響を検討したとき、管腔側から基底膜側への排除容量³⁷⁾に対する基底膜側から管腔側への排除容量³⁷⁾の比は、それぞれ 13.7、11.1、11.0 及び 10.7 であった（5.3.2.3.3）。

(2) 健康成人における検討

<日本人における成績>

日本人健康成人男性（薬物動態評価例数 12 例）を対象に、本剤（国内開発用製剤 50 又は 200 mg 錠）100、200、400 及び 800 mg を絶食下で単回経口投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 9 のとおりであり、 C_{max} 及び $\text{AUC}_{0-96\text{h}}$ は用量比以下の上昇であったことから、本剤の薬物動態は非線形性を示すと考えられている。なお、CGP47292 の C_{max} 及び $\text{AUC}_{0-96\text{h}}$ は未変化体の C_{max} 及び $\text{AUC}_{0-96\text{h}}$ のそれぞれ 12～17% 及び 6～15% であった。また、投与 96 時間後までの未変化体及び CGP47292 の尿中排泄率（投与量に対する割合）は、それぞれ 0.50～0.69% 及び 34.3～50.2% であった（5.3.3.1.1）。

表 9 日本人健康成人男性に本剤を単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

投与量	評価例数	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max} ^{a)} (h)	$t_{1/2}$ (h)	$\text{AUC}_{0-96\text{h}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)
100 mg	6	0.75 ± 0.14	4 (3, 6)	9.5 ± 1.2	13.90 ± 1.91
200 mg	6	1.03 ± 0.16	6 (4, 8)	9.1 ± 0.8	23.53 ± 3.99
400 mg	6	1.52 ± 0.31	6 (4, 12)	10.0 ± 0.7	41.71 ± 6.11
800 mg	6	2.12 ± 3.97	8 (8, 24)	11.8 ± 5.4	65.52 ± 18.37

a) 中央値（最小値，最大値）

日本人健康成人男性（薬物動態評価例数 6 例）を対象に、本剤（国内開発用製剤 200 mg 錠）200 mg を食後に単回投与（1 日目）し、3 日目から 1 日 2 回 8 日間（最終日は 1 回）反復経口投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 10 のとおりであり、血漿中未変化体濃度は反復投与 2 日目を以降には定常状態に達したと考えられている。また、単回投与 48 時間後及び反復投与開始時から反復投与終了 96 時間後までの未変化体の累積尿中排泄率は、それぞれ 0.94 及び 1.04% であり、CGP47292 についてはそれぞれ 59.5 及び 60.9% であった（5.3.3.1.2）。

³⁷⁾ 透過量を初期濃度で除した値。

表 10 日本人健康成人男性に本剤を単回及び反復経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

	評価 例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} (h)	AUC (µg·h/mL)	AUC 比 ^{b)}
単回投与	6	1.96 ± 0.13	5 (4, 6)	8.9 ± 1.2	35.58 ± 6.47 ^{c)}	0.91 ± 0.10
反復投与最終日	6	3.32 ± 0.59	4 (4, 10)	8.8 ± 1.2	32.18 ± 6.49 ^{d)}	

a) 中央値 (最小値, 最大値)

b) 単回投与時の AUC に対する反復投与最終日の AUC の比

c) AUC_{0-inf}, d) AUC_{0-12h}

<外国人における成績>

外国人健康成人男性 (薬物動態評価例数 20 例) を対象に、本剤 (初期海外開発用製剤 1 及び 10 mg 錠、海外開発用製剤 50、100 及び 200 mg 錠) 50、75、100、150、200、250、300、400、500 及び 600 mg を絶食下で単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度³⁸⁾ の t_{max} (中央値) は 1.5~12 時間、C_{max} は 0.59~2.89 µg/mL、AUC_{0-72h} は 8.93~78.33 µg·h/mL、t_{1/2} は約 8~9 時間であった (参考 5.3.3.1.3)。

外国人健康成人男性 (薬物動態評価例数 11 例) を対象に、本剤 (海外開発用製剤 100 及び 200 mg 錠) 600、800、1000、1200、1500、1800 及び 2100 mg を絶食下で単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度³⁹⁾ の t_{max} (中央値) は 3~11 時間、C_{max} は 2.34~4.94 µg/mL、AUC_{0-72h} は 63.37~173.75 µg·h/mL、t_{1/2} は約 8~11 時間であった。また、600~1000 mg 投与 72 時間後までの未変化体の尿中排泄率は 1%未満であり、CGP47292 については 23~35%であった⁴⁰⁾ (参考 5.3.3.1.4)。

外国人健康成人男性 (薬物動態評価例数 16 例) を対象に、本剤 (海外開発用製剤 200 mg 錠) 200、400、800 及び 1200 mg を食後に単回経口投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 11 のとおりであり、C_{max} 及び AUC_{0-48h} が用量比以下の上昇を示したことから、投与量増加に伴い本薬の吸収が飽和すると考えられている (参考 5.3.3.1.5)。

表 11 外国人健康成人男性に本剤を単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

投与量	評価 例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-48h} (µg·h/mL)
200 mg	16	1.49 ± 0.25	6 (4, 12)	9.9 ± 2.4 ^{b)}	25.66 ± 5.70
400 mg	16	2.78 ± 0.57	6 (4, 8)	10.1 ± 2.8 ^{c)}	50.43 ± 11.66
800 mg	16	4.07 ± 0.74	7 (4, 12)	11.9 ± 3.5 ^{b)}	84.66 ± 17.66
1200 mg	16	5.50 ± 1.13	6 (2, 8)	11.5 ± 2.3 ^{c)}	110.81 ± 26.29

a) 中央値 (最小値, 最大値)

b) 15 例での評価、c) 14 例での評価

外国人健康成人男性 (薬物動態評価例数 6 例⁴¹⁾) を対象に、本剤 (海外開発用製剤 50、100 及び 200 mg 錠) 200 mg を絶食下で単回投与し 1 週間以上休薬後、100、200、300 及び 400 mg/日を 1 日 2 回に分割して 7 日間ずつ (計 28 日間) 漸増反復経口投与⁴²⁾ したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 12 のとおりであった (参考 5.3.3.1.7)。

³⁸⁾ 薬物動態パラメータは各投与量 4 例 (600 mg は 2 例) での評価により算出されている。

³⁹⁾ 薬物動態パラメータは 600 及び 2100 mg は 2 例、800~1200 mg は 4 例、1500 及び 1800 mg は 3 例での評価により算出されている。

⁴⁰⁾ 600 mg は 1 例、800 mg は 3 例、1000 mg は 2 例での評価。

⁴¹⁾ 反復投与最終日 (28 日目) の薬物動態パラメータは、反復投与 27 日目に本剤の服用を忘れた 1 例を除く 5 例での評価により算出されている。

⁴²⁾ 反復投与最終日 (28 日目) は朝の 200 mg 投与で最終投与とした。なお、28 日目は絶食下で投与した。

表 12 外国人健康成人男性に本剤を単回及び反復経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

	評価 例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} (h)	AUC (µg·h/mL)	AUC 比 ^{b)}
単回投与	6	1.01 ± 0.22	5.25 (3, 9)	10.91 ± 2.06	25.47 ± 8.02 ^{c)}	1.03 ± 0.27 ^{e)}
反復投与最終日	5	2.70 ± 1.00	1.50 (0.5, 3)	10.80 ± 2.70	26.85 ± 10.64 ^{d)}	

a) 中央値 (最小値, 最大値)

b) 単回投与時の AUC に対する反復投与最終日の AUC の比

c) AUC_{0-inf}, d) AUC_{0-12h}

e) 5 例での評価

外国人健康成人男性 (薬物動態評価例数 16 例⁴³⁾) を対象に、本剤 (海外開発用製剤 50、100 及び 200 mg 錠) 600 mg を絶食下で単回投与し 4 日間以上休薬後、300、600、900 及び 1200 mg/日を 1 日 2 回に分割して 7 日間ずつ (計 28 日間) 漸増反復経口投与⁴⁴⁾ したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 13 のとおりであった。また、単回投与後の尿中未変化体濃度は定量限界を下回り、単回投与 72 時間後までの CGP47292 の尿中排泄率は 40.3 %、反復最終投与 12 時間後までの CGP47292 の尿中排泄率は 48.4 %であった⁴⁵⁾ (参考 5.3.3.1.8)。

表 13 外国人健康成人男性に本剤を単回及び反復経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

	評価 例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} (h)	AUC (µg·h/mL)	AUC 比 ^{b)}
単回投与	16	2.12 ± 0.60	8 (4, 12)	10.90 ± 2.04	64.49 ± 22.53 ^{c)}	1.07 ± 0.24 ^{e)}
反復投与最終日	14	6.57 ± 2.34	1.75 (0, 3)	10.79 ± 1.93	64.62 ± 25.80 ^{d)}	

a) 中央値 (最小値, 最大値)

b) 単回投与時の AUC に対する反復投与最終日の AUC の比

c) AUC_{0-inf}, d) AUC_{0-12h}

e) 14 例での評価

外国人健康成人 (薬物動態評価例数 15 例⁴⁶⁾) を対象に、本剤 (申請処方製剤 400 mg 錠) 800、1600、2400、3200、4800 及び 7200 mg/日を 1 日 2 回に分割して食後に 3 日間ずつ (計 18 日間) 漸増反復経口投与したとき、各投与量の投与 3 日目における朝投与後の血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 14 のとおりであり、C_{min,ss}、C_{max,ss} 及び AUC_{0-12h,ss} は用量比以下の上昇であった (5.3.3.1.9)。

表 14 外国人健康成人男性に本剤を漸増反復経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

投与量	評価 例数	C _{min,ss} (µg/mL)	C _{max,ss} (µg/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{0-12h,ss} (µg·h/mL)
800 mg/日	14	5.20 ± 1.80	8.93 ± 1.89	3.0 (2.0, 6.0)	84.90 ± 22.80
1600 mg/日	14	9.80 ± 3.17	15.58 ± 4.32	3.0 (3.0, 6.0)	153.00 ± 46.20
2400 mg/日	14	12.83 ± 4.83	20.41 ± 5.75	3.5 (2.0, 6.0)	201.00 ± 65.70
3200 mg/日	10	13.75 ± 3.27	23.18 ± 6.06	4.0 (3.0, 4.1)	229.00 ± 57.10
4800 mg/日	10	16.94 ± 4.89	30.19 ± 3.50	4.0 (2.0, 6.0)	299.00 ± 56.50
7200 mg/日	10	19.59 ± 5.81	32.98 ± 4.23	4.0 (2.0, 6.0)	330.00 ± 60.30

a) 中央値 (最小値, 最大値)

外国人健康成人男性 (薬物動態評価例数 3 例) を対象に、¹⁴C 標識体 (本薬) 600 mg を食後に単回経口投与したとき、血漿及び血液中放射能は、いずれも投与 5 時間後に C_{max} (7.17 ± 0.48 及び 6.91 ± 0.48 µg/mL) に達し、9.1 及び 8.8 時間の t_{1/2} で消失した。血漿中総放射能に占める未変化体及び CGP47292 の割合は約 81 及び 15 %であった。投与 168 時間後までに尿及び糞中に投与放射能のそれぞれ 84.7 及び 13.7 %が排泄され、投与 48 時間後までの尿中には主に CGP47292 (投与放射能の 66 %) が認められ、こ

⁴³⁾ 反復投与最終日 (28 日目) の薬物動態パラメータは、有害事象発現のため治験を中止した 1 例及び反復投与期の血漿中未変化体トランプ濃度が低く数回服用されなかった可能性がある 1 例を除く 14 例での評価により算出されている。

⁴⁴⁾ 反復投与最終日 (28 日目) は朝の 600 mg 投与で最終投与とした。なお、28 日目は絶食下で投与した。

⁴⁵⁾ 14 例での評価。

⁴⁶⁾ 薬物動態パラメータは 800 mg/日投与 3 日目に治験を中止した 1 例を除く 14 例又は当該 1 例及び 3200 mg/日投与 1 日目に治験を中止した 4 例を除く 10 例での評価により算出されている。

の他未変化体 (2%)、数種類の CGP47292 のアシルグルクロニド (いずれも 5%以下) 等が認められた。また、投与 48 時間後までの糞中には主に CGP47292 (8%) が認められ、この他未変化体 (2%) 等が認められた (参考 5.3.3.1.6)。

(3) 患者における検討

<日本人における成績>

日本人 LGS 患者 (薬物動態評価例数 58 例) を対象に、1~3 剤の抗てんかん薬と併用にて、安全性を確認しながら最長 9 日間かけて本剤 (申請製剤 100 及び 200 mg 錠) を体重区別の目標維持用量 (15.0~30.0 kg: 1000 mg/日、30.1~50.0 kg: 1800 mg/日、50.1~70.0 kg: 2400 mg/日、70.1 kg 以上: 3200 mg/日を 1 日 2 回に分割して食後に投与) まで増量し、投与 4、8 及び 12 週又は中止時における血漿中未変化体濃度を測定したとき、血漿中未変化体濃度の分布は図 2、目標維持用量別では図 3 のとおりであり、血漿中未変化体濃度は VPA 併用例と非併用例で同様であったが、非併用例が少数であったこと、VPA 以外の併用抗てんかん薬が被験者間で異なることから、VPA が血漿中未変化体濃度へ及ぼす影響について結論を導くことは困難であった (5.3.5.1.1)。

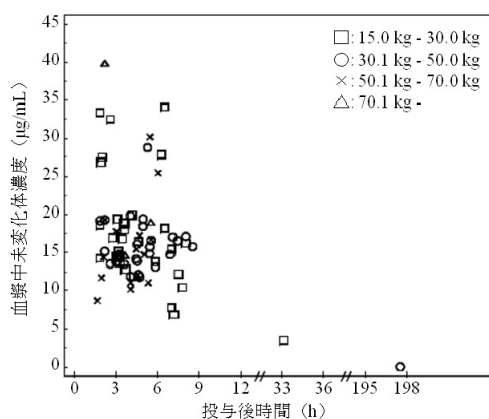


図 2 血漿中未変化体濃度の分布

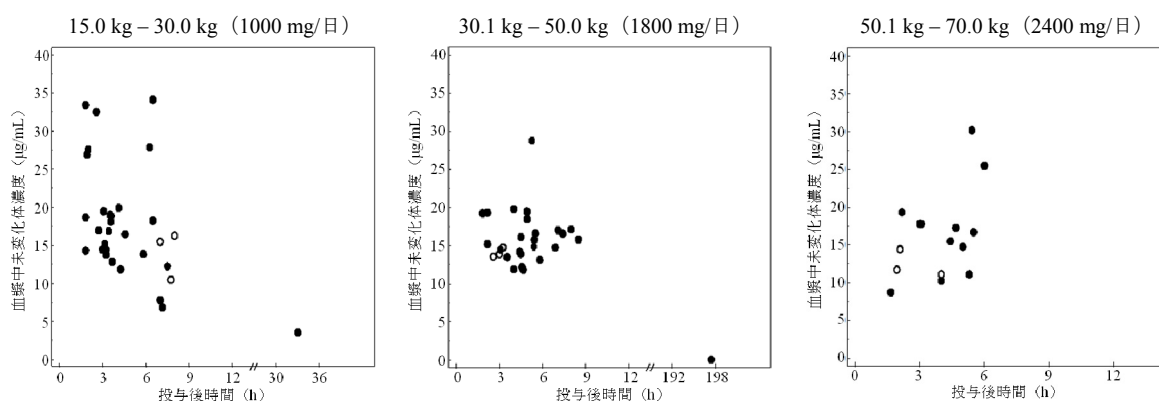


図 3 血漿中未変化体濃度の目標維持用量別の分布 (●: VPA 併用例、○: VPA 非併用例)

<外国人における成績>

外国人部分てんかん患者 (薬物動態評価例数 479 例) を対象に、1~3 剤の抗てんかん薬と併用にて、本剤 (海外開発用製剤 100 及び 200 mg 錠) 200、400、800 及び 1600 mg/日を 1 日 2 回に分割して食事とともに 12 週間反復投与したとき、投与 12 週後の朝の未変化体トラフ濃度は、それぞれ 0.67 ± 0.37 、 1.25 ± 0.78 、 2.62 ± 1.83 及び 4.67 ± 2.57 $\mu\text{g/mL}$ であった。未変化体トラフ濃度は PHT、プリミドン (PRM)

及びフェノバルビタール（PB）併用例と比較してVPA併用例では約2倍、カルバマゼピン（CBZ）併用例ではわずかに高かった（参考5.3.5.4.3）。

肝酵素誘導能を有する抗てんかん薬1～3剤を服薬中の外国人成人てんかん男性患者（薬物動態評価例数12例）及び抗てんかん薬を服薬していない外国人健康成人男性（薬物動態評価例数3例）を対象に、本剤（海外開発用製剤200mg錠）400、800及び1200mgを5日おきに空腹時単回投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは、表15のとおりであった（参考5.3.5.4.5）。

表15 外国人てんかん患者及び外国人健康成人に本剤を単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

	投与量	評価例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-120h} (µg·h/mL)
てんかん患者	400 mg	11	1.70 ± 0.56	4 (4, 8)	6.7 ± 1.5	26.45 ± 8.24
	800 mg	11	3.32 ± 0.86	4 (2, 12)	6.9 ± 1.4	55.25 ± 12.29
	1200 mg	10	3.70 ± 1.24	3 (2, 8)	8.7 ± 2.0	72.37 ± 29.13
健康成人	400 mg	3	1.99 ± 0.62	6 (4, 6)	10.8 ± 2.4	43.15 ± 11.87
	800 mg	3	2.62 ± 0.42	6 (6, 6)	9.0 ± 0.4	61.04 ± 15.64
	1200 mg	3	3.76 ± 0.99	4 (4, 4)	9.0 ± 0.8	90.18 ± 21.77

a) 中央値（最小値，最大値）

外国人成人てんかん患者（薬物動態評価例数50例）を対象に、1～2剤の抗てんかん薬と併用にて、本剤（海外開発用製剤200mg錠）800mgを食事とともに単回投与（1日目）し、6日間の休薬後にプラセボを27日間又は本剤を8～14日目に400mg/日、15～21日目に800mg/日、22～28日目に1200mg/日、29～34日目に1600mg/日（計27日間）1日2回に分割して食事とともに漸増反復経口投与した後、本剤800mgを食事とともに単回投与（35日目）したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表16のとおりであった。なお、血漿中CGP47292濃度を測定した2例（各群1例）において、1日目及び35日目におけるCGP47292のC_{max}及びAUC_{0-96h}は、未変化体のC_{max}及びAUC_{0-96h}の12～17%であった。VPA（4例）、PHT（6例）及びCBZ（12例）の単剤併用例における、1日目の血漿中未変化体のAUC_{0-inf}はそれぞれ102.43 ± 31.68、45.73 ± 11.67及び70.03 ± 22.87 µg·h/mL、t_{1/2}はそれぞれ10.5 ± 2.0、6.1 ± 0.8及び7.0 ± 1.3時間であった（参考5.3.5.4.6）。

表16 外国人てんかん患者における血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

	測定日	評価例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} (h)	AUC (µg·h/mL)	AUC比 ^{b)}
プラセボ群	1日目	21	4.05 ± 1.60 ^{c)}	6 (3, 12) ^{c)}	7.6 ± 2.8 ^{d)}	83.13 ± 68.60 ^{e)f)}	/
	35日目	21	3.86 ± 1.43 ^{c)}	4 (3, 10) ^{c)}	8.0 ± 2.9 ^{d)}	80.04 ± 56.45 ^{e)f)}	
本剤群	1日目	20	3.79 ± 1.31	5 (2, 10)	7.2 ± 2.0 ^{c)}	70.27 ± 36.92 ^{e)f)}	0.94 ± 0.20 ^{d)}
	35日目	20	6.26 ± 2.52	3 (1, 10)	7.3 ± 2.0 ^{c)}	63.12 ± 26.92 ^{e)g)}	

a) 中央値（最小値，最大値）

b) 1日目のAUC_{0-inf}に対する35日目のAUC_{0-12h}の比

c) 19例で評価、d) 20例での評価、e) 18例での評価

f) AUC_{0-inf}、g) AUC_{0-12h}

外国人成人てんかん男性患者（薬物動態評価例数12例）を対象に、1～3剤の抗てんかん薬と併用にて、本剤（海外開発用製剤200mg錠）1200mgを食後に単回投与（1日目）し、4日間の休薬後にプラセボを27日間又は本剤1200、1600及び2000mg/日を7日間ずつ、2400mg/日を6日間（計27日間）1日2回に分割して食後に漸増反復経口投与した後、本剤1200mgを食後に単回投与（33日目）したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表17のとおりであった（参考5.3.5.4.7）。

表 17 外国人成人てんかん患者における血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

	測定日	評価例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} (h)	AUC (µg·h/mL)	AUC 比 ^{b)}
プラセボ群	1 日目	3	4.86 ± 1.58	4 (3, 8)	9.04 ^{d)}	72.0 ± 26.5 ^{e)}	/
	33 日目	3	3.81 ± 0.90	4 (4, 10)	6.62 ^{d)}	62.5 ± 18.8 ^{e)}	
本剤群	1 日目	8 ^{e)}	4.68 ± 1.17	4 (3, 6)	7.02 ± 3.02	68.8 ± 14.5 ^{e)}	0.82 ± 0.30
	33 日目	8 ^{e)}	6.60 ± 2.25	3.5 (2, 24)	5.58 ± 3.56	55.2 ± 18.9 ^{f)}	

a) 中央値 (最小値, 最大値)

b) 1 日目の AUC_{0-inf} に対する 33 日目の AUC_{0-12h} の比

c) 長い半減期 (1 日目: 26.92 時間、33 日目: 23.88 時間) を示した被験者のデータを除いて平均値が算出されている。

d) 2 例の平均

e) AUC_{0-inf}, f) AUC_{0-12h}

外国人小児てんかん患者 (薬物動態評価例数 16 例) を対象に、1~2 剤の抗てんかん薬と併用にて、1 週目は本剤 (海外開発用製剤 100 及び 200 mg 錠) 10 mg/kg/日 (最大 2400 mg/日)、2 週目は 30 mg/kg/日 (最大 2400 mg/日) を 1 日 2 回に分割して食後に反復経口投与したとき、7 日目及び 14 日目の血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 18 のとおりであった (参考 5.3.5.4.16)。

表 18 外国人小児てんかん患者における血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

	測定日	目標用量	評価例数	C _{max,ss} (µg/mL)	C _{min,ss} (µg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-12h} (µg·h/mL)
全体	7 日目	10 mg/kg/日	16	4.97 ± 4.19	3.05 ± 3.34	3.4 ± 1.8	47.83 ± 43.57
	14 日目	30 mg/kg/日	16	10.10 ± 7.17	6.71 ± 6.61	4.4 ± 2.3	106.43 ± 83.27 ^{a)}
6 歳以下	7 日目	10 mg/kg/日	7	6.38 ± 6.26	4.10 ± 5.00	3.0 ± 1.8	61.73 ± 65.35
	14 日目	30 mg/kg/日	7	12.55 ± 10.39	8.92 ± 9.73	5.6 ± 2.6	130.86 ± 119.12
7 歳以上 12 歳以下	7 日目	10 mg/kg/日	4	3.82 ± 0.93	2.27 ± 0.98	4.5 ± 2.0	36.13 ± 10.42
	14 日目	30 mg/kg/日	4	7.65 ± 1.70	4.45 ± 1.81	4.5 ± 1.9	82.81 ± 12.25 ^{b)}
13 歳以上 18 歳未満	7 日目	10 mg/kg/日	5	3.92 ± 0.45	2.21 ± 0.53	3.1 ± 1.7	37.74 ± 5.49
	14 日目	30 mg/kg/日	5	8.65 ± 3.04	5.43 ± 1.90	2.8 ± 1.1	86.39 ± 30.68

a) 15 例での評価、b) 3 例での評価

(4) 内因性要因の検討

1) 年齢の影響

外国人健康成人 (18~40 歳、薬物動態評価例数 7 例) 及び健康高齢者 (66~77 歳、薬物動態評価例数 8 例) を対象に、本剤 (中期開発用製剤 200 mg 錠) 400 mg を食後に単回投与 (1 日目) し、4 日目から 1 日 2 回 5 日間 (最終日は 1 回) 反復経口投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 19 のとおりであり、健康成人に対する健康高齢者の C_{max} 及び AUC⁴⁷⁾ の幾何平均値の比とその 90% 信頼区間は、単回投与で 1.07 [0.89, 1.28] 及び 1.04 [0.83, 1.29]、反復投与最終日の投与で 1.02 [0.85, 1.21] 及び 0.92 [0.77, 1.10] であり、健康成人と健康高齢者で単回及び反復投与後の C_{max} 及び AUC に大きな差異は認められなかった⁴⁸⁾。単回投与 72 時間後までの未変化体の尿中排泄率は健康成人及び健康高齢者でそれぞれ 1.7 及び 1.6%、反復投与最終日の投与 12 時間後までの未変化体の尿中排泄率はそれぞれ 2.0 及び 1.5%、単回投与 72 時間後までの CGP47292 の尿中排泄率は健康成人及び健康高齢者でそれぞれ 61.6 及び 57.9%、反復投与最終日の投与 12 時間後までの CGP47292 の尿中排泄率はそれぞれ 56.7 及び 65.4% であった⁴⁸⁾ (参考 5.3.3.3.1)。

47) 単回投与については AUC_{0-inf}、反復投与最終日の投与については AUC_{0-12h}

48) 単回投与については健康成人 7 例、健康高齢者 8 例、反復投与については健康成人、健康高齢者いずれも 7 例での評価。

表 19 外国人健康成人及び健康高齢者に本剤 400 mg を単回及び反復経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

		評価 例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} (h)	AUC (µg·h/mL)	AUC の幾何平均値の比 ^{b)} [90%信頼区間]
健康成人	単回投与	7	4.2 ± 0.7	8 (4, 8)	10.8 ± 3.2	81.0 ± 18.8 ^{c)}	0.90 ^{e)}
	反復投与最終日	7	7.5 ± 1.1	4 (2, 6)	10.2 ± 2.4	72.3 ± 14.1 ^{d)}	[0.75, 1.07]
健康 高齢者	単回投与	8	4.6 ± 1.1	6 (4, 8)	8.5 ± 1.3	84.5 ± 23.5 ^{c)}	0.81 ^{e)}
	反復投与最終日	7	7.6 ± 1.5	3 (1, 8)	8.3 ± 1.1	66.2 ± 10.3 ^{d)}	[0.67, 0.96]

a) 中央値 (最小値, 最大値)

b) 単回投与時の AUC_{0-inf} に対する反復投与最終日の AUC_{0-12h} の比

c) AUC_{0-inf}, d) AUC_{0-12h}

e) 7 例での評価

2) 腎機能の影響

外国人健康成人 (クレアチニンクリアランス (CLcr) : > 80 mL/min、薬物動態評価例数 9 例) 及び慢性腎不全患者 (CLcr: < 30 mL/min、薬物動態評価例数 9 例) を対象に、本剤 (申請処方製剤 400 mg 錠) 400 mg を食後に単回投与 (慢性腎不全患者については透析前投与及び透析後投与⁴⁹⁾) したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 20 のとおりであった。健康成人 (9 例) に対する慢性腎不全患者の C_{max} 及び AUC_{0-60h} の幾何平均値の比とその 90%信頼区間は、透析後投与 (9 例) で 1.04 [0.94, 1.14] 及び 0.91 [0.74, 1.12]、透析前投与 (7 例) で 0.90 [0.75, 1.07] 及び 0.67 [0.54, 0.83] であり、健康成人と慢性腎不全患者で C_{max} 及び AUC_{0-60h} に大きな差異は認められなかった。また、本剤投与 3 時間後以降の透析液中に本薬が検出されたが、透析液の総量が不明なため、本薬の除去量は算出できなかった。投与 60 時間後までの CGP47292 の尿中排泄率は、健康成人 (9 例) で 60%、慢性腎不全患者 (6 例) の透析後投与で 22%、透析前投与 (4 例) で 12%であった (参考 5.3.3.3.2)。

表 20 外国人健康成人及び慢性腎不全患者に本剤 400 mg を単回投与したときの血漿中薬物動態パラメータ

		評価 例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{0-60h} (µg·h/mL)
健康成人		9	4.63 ± 0.90	3 (2, 6)	74.54 ± 19.44
慢性腎 不全患者	透析後投与	9	4.79 ± 0.96	4 (2, 7)	68.82 ± 26.50
	透析前投与	7	4.23 ± 1.21	4 (3, 12)	50.27 ± 12.36

a) 中央値 (最小値, 最大値)

(5) 母集団薬物動態 (PPK) 及び薬物動態/薬力学 (PK/PD) 解析

日本人 LGS 患者を対象とした試験 (5.3.5.1.1: 304 試験) 及び外国人 LGS 患者を対象とした試験 (5.3.5.1.2: 0022 試験) から得られた血漿中未変化体濃度データ (日本人: 26 例 76 時点、外国人: 65 例 118 時点) を用いて PPK 解析が実施された。その結果、CL/F = 3.64 × (体重/36)^{0.809} × 1.53^{NPHT} × 1.39^{NCAR} + (CVAL/97) × (-0.621) (CL/F: みかけのクリアランス、NPHT: PHT の併用の有無 (非併用: 0、併用: 1)、NCAR: CBZ の併用の有無 (非併用: 0、併用: 1)、CVAL: 血漿中 VPA 濃度) というモデルが構築され、本薬の CL/F に影響を与える因子として体重、PHT 及び CBZ の併用の有無並びに血漿中 VPA 濃度が推定された。また、本モデルより Bayes 推定された C_{ss,av} 並びに日本人 LGS 患者を対象とした試験 (5.3.5.1.1: 304 試験) 及び外国人 LGS 患者を対象とした試験 (5.3.5.1.2: 0022 試験) から得られた発作頻度データ (日本人: 56 例 164 時点、外国人: 123 例 357 時点) を用いて PK/PD 解析が実施された。その結果、SF = Baseline + Ep + Ed (SF: 用量維持期における 28 日あたりの強直・脱力発作頻度の自然対数値、Baseline: 観察期における 28 日あたりの強直・脱力発作頻度の自然対数値、Ep: プラセボ効果、Ed: 本薬効果) というモデルが構築された (5.3.3.5.1)。

⁴⁹⁾ 4 時間の透析後の 2 時間後の食後に本剤 400 mg を単回投与し、1 週間以上の休業後、透析前の食後に本剤 400 mg を単回投与し、投与 3 時間後に 4 時間の透析を実施した。

外国人部分てんかん患者を対象とした試験（参考 5.3.5.4.3: AE/ET1 試験、参考 5.3.5.4.8: 0016 試験）、外国人成人てんかん患者を対象とした試験（参考 5.3.5.4.6: AE/PT2 試験）、外国人強直間代発作を伴うてんかん患者を対象とした試験（参考 5.3.5.4.10: 0018 試験）、外国人成人部分てんかん患者を対象とした試験（参考 5.3.5.4.12: 0021A 試験）、外国人小児部分てんかん患者を対象とした試験（参考 5.3.5.4.14: 0021P 試験）、外国人 LGS 患者を対象とした試験（5.3.5.1.2: 0022 試験）及び外国人小児てんかん患者を対象とした試験（参考 5.3.5.4.16: 0027 試験）から得られた血漿中未変化体濃度データ 1072 例 5937 時点を用いて PPK 解析が実施され、構築されたモデルのパラメータ推定値及びモデル構築に用いたデータの背景情報を用いて相互作用の影響が検討された。その結果、本薬の CL/F を PHT、PB 及び PRM は 34～89%、CBZ は 25～36%増加させ、VPA は 12～40%低下させた。また、ラモトリギン（LTG）、トピラマート（TPM）及びベンゾジアゼピン系の併用抗てんかん薬の影響は認められなかった（参考 5.3.3.5.2）。

外国人部分てんかん患者を対象とした試験（参考 5.3.5.4.3: AE/ET1 試験）、外国人成人てんかん患者を対象とした試験（参考 5.3.5.4.6: AE/PT2 試験）、外国人強直間代発作を伴うてんかん患者を対象とした試験（参考 5.3.5.4.10: 0018 試験）、外国人成人部分てんかん患者を対象とした試験（参考 5.3.5.4.12: 0021A 試験）、外国人小児部分てんかん患者を対象とした試験（参考 5.3.5.4.14: 0021P 試験）及び外国人 LGS 患者を対象とした試験（5.3.5.1.2: 0022 試験）から得られた血漿中未変化体濃度データを用いて PPK 解析が実施され、併用抗てんかん薬（CBZ（903 例 2508 時点）、LTG（200 例 749 時点）、PB（149 例 406 時点）、PHT（299 例 796 時点）、TPM（69 例 236 時点）及び VPA（488 例 1515 時点））の薬物動態に対する本薬の影響が検討された。構築されたモデルのパラメータ推定値及びモデル構築に用いたデータの背景情報を用いて相互作用の影響を検討した結果、本薬は CBZ 及び LTG の CL/F を 8～16%増加させ、PB の CL/F を 7～12%、PHT の CL/F を 7～18%低下させた。また、TPM 及び VPA に対する本薬の影響は認められなかった（参考 5.3.3.5.3）。

（6）薬物相互作用試験

1) 経口避妊薬

外国人健康成人女性（薬物動態評価例数23例）を対象に、経口避妊薬（Ortho-Novum 1/35[®]、エチニルエストラジオール（35 µg）及びノルエチンドロン（1 mg）の配合剤）を2サイクル（1サイクル: 1日1回21日間投与後、7日間の休薬）投与（1～56日目）し、経口避妊薬投与22日目から本剤（海外開発用製剤 200 mg錠）1600 mgを1日2回に分割して食事とともに14日間併用反復経口投与したとき、エチニルエストラジオール及びノルエチンドロンの血漿中濃度のC_{max}及びAUC_{0-24h}の幾何平均値の比⁵⁰⁾とその90%信頼区間は、エチニルエストラジオールでそれぞれ0.69 [0.63, 0.74] 及び0.78 [0.74, 0.82]、ノルエチンドロンでそれぞれ0.82 [0.74, 0.92] 及び0.86 [0.82, 0.91] であり、本剤の併用によりエチニルエストラジオールのC_{max}及びAUC_{0-24h}はそれぞれ31及び22%低下し、ノルエチンドロンのC_{max}及びAUC_{0-24h}はそれぞれ18及び14%低下した（参考5.3.3.4.1）。

2) トリアゾラム

外国人健康成人（薬物動態評価例数 18 例）を対象に、トリアゾラム 0.25 mg を食後に単回投与し、2 日間の休薬後、本剤（申請処方製剤 400 mg 錠）400 mg を 1 日 2 回 11 日間反復投与（初日は夜 1 回）した後、トリアゾラム 0.25 mg 及び本剤 400 mg を食後に併用単回経口投与したとき、トリアゾラムの血漿

⁵⁰⁾ 単独投与時の C_{max} 及び AUC の幾何平均値に対する本剤併用時の C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比。

中濃度の C_{max} 及び AUC_{0-last} の幾何平均値の比⁵⁰⁾ とその 90%信頼区間は、それぞれ 0.76 [0.66, 0.88] 及び 0.64 [0.59, 0.69] であり、本剤の併用によりトリアゾラムの C_{max} 及び AUC_{0-last} はそれぞれ 24 及び 36% 低下した (参考 5.3.3.4.2)。

3) オランザピン

外国人健康成人 (薬物動態評価例数 18 例) を対象に、オランザピン 5 mg を食後に単回投与し、9 日間の休薬後、本剤 (申請処方製剤 400 mg 錠) 400 mg を 1 日 2 回 11 日間反復投与 (初日は夜 1 回) した後、オランザピン 5 mg 及び本剤 400 mg を食後に併用単回経口投与したとき、オランザピンの血漿中濃度の C_{max} 及び AUC_{0-last} の幾何平均値の比⁵⁰⁾ とその 90%信頼区間はそれぞれ 0.99 [0.93, 1.05] 及び 0.98 [0.95, 1.00] であり、本剤の併用によるオランザピンの C_{max} 及び AUC_{0-last} への影響は認められなかった (参考 5.3.3.4.3)。

(7) 薬力学試験

1) 事象関連脳電位に対する影響の検討

外国人健康成人男性 (薬力学評価例数 24 例) を対象に、本剤 (海外開発用製剤 200 mg 錠) 800 mg を単回経口投与 2 時間後に事象関連脳電位について検討した結果、本剤投与により、聴覚誘発電位の低下及び随伴陰性変動の遅延は認められなかったが、聴覚誘発電位の振幅が増大した。なお、投与 3.2~4.3 時間後の血漿中未変化体濃度は $3.71 \pm 1.27 \mu\text{g/mL}$ であった (参考 5.3.4.1.1)。

2) QT/QTc 間隔に及ぼす影響

外国人健康成人 (薬力学評価例数 101 例) を対象に、プラセボを 18 日間又は本剤 (申請処方製剤 400 mg 錠) 800、1600、2400、3200、4800 及び 7200 mg/日を 3 日間ずつ (計 18 日間) 1 日 2 回に分割して食後に漸増反復経口投与 (最終日は 1 回) し、さらにプラセボ群では 1 日間の休薬後にモキシフロキサシン (MOX) 400 mg を食後に単回経口投与したとき、時間を一致させた QTcF 間隔のベースラインからの変化量の本剤とプラセボとの差 ($\Delta\Delta\text{QTcF}$ 間隔) は表 21 のとおりであり、 $\Delta\Delta\text{QTcF}$ 間隔の片側 95% 信頼区間の上限値はいずれの用量においても 10 msec を下回ったが、本剤群における QTcF 間隔はプラセボ群と比較して 16.1~20.2 msec 短縮した (5.3.4.1.2)。

表 21 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)

	本剤 ^{a)}				MOX 400 mg ^{b)}
	2400 mg/日	3200 mg/日	4800 mg/日	7200 mg/日	
評価例数	55	53	49	49	45
0 時間	-9.57 [-5.48]	-11.14 [-6.94]	-11.45 [-7.69]	-14.00 [-9.49]	2.30 [-1.25]
1 時間	-12.34 [-8.62]	-11.23 [-7.06]	-15.12 [-10.78]	-18.02 [-14.08]	9.62 [5.22]
2 時間	-11.89 [-8.39]	-14.02 [-10.36]	-17.27 [-13.52]	-17.49 [-13.66]	14.07 [10.44]
4 時間	-16.66 [-13.13]	-16.11 [-12.20]	-20.17 [-16.22]	-20.18 [-16.07]	14.44 [10.95]
8 時間	-12.82 [-9.67]	-16.14 [-12.70]	-19.73 [-16.14]	-15.41 [-11.61]	13.77 [10.16]
12 時間	-10.45 [-6.75]	-9.12 [-5.02]	-11.66 [-7.20]	-12.88 [-8.21]	5.93 [1.73]
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	$17.7 \pm 3.9^c)$	-	-	30.9 ± 5.7	2.0 ± 0.7

-: 測定せず

a) 平均値 [片側 95%信頼区間の上限値]

b) 平均値 [片側 95%信頼区間の下限値]

c) 56 例での評価

<審査の概略>

(1) 薬物相互作用について

機構は、本剤と併用される可能性のある抗てんかん薬との相互作用について説明するよう申請者に求めた。

まず申請者は、本薬の薬物動態に対する併用抗てんかん薬の影響について、LGS 患者を対象とした国内 304 試験及び海外 0022 試験成績を用いた PPK 解析 (5.3.3.5.1) の結果、本薬の $C_{ss,av}$ は、VPA の併用により 11~55% 上昇し、CBZ 及び PHT の併用によりそれぞれ 28 及び 35% 低下したことを説明した。さらに申請者は、外国人てんかん患者を対象とした PPK 解析 (参考 5.3.3.5.2) の結果、本薬の $C_{ss,av}$ は、VPA の併用により 14~66%、PHT、PB 及び PRM の併用により 25~47% 低下し、CBZ の併用により 20~27% 低下したことを説明した。

その上で申請者は、VPA 併用による本薬の $C_{ss,av}$ 上昇の機序として、*in vitro* において VPA 及びその代謝物が本薬の加水分解に対して阻害活性を示したこと (5.3.2.2.6) から、VPA 併用下では本薬の CES による代謝が阻害されるため、本薬の $C_{ss,av}$ が上昇したと考えられることを説明した。なお申請者は、VPA は併用薬剤のグルクロン酸抱合酵素 (UGT) による代謝を阻害することが知られており (デパケン[®]錠添付文書)、本薬の代謝過程にも UGT が関与しているが、本薬は CES による加水分解後、主に尿中に排泄されると考えられ、グルクロン酸抱合体の尿中排泄率は低いこと (参考 5.3.3.1.6) から、UGT の阻害又は誘導が本薬の薬物動態に及ぼす影響は小さいと考えることを説明した。また申請者は、その他の抗てんかん薬の併用による本薬の $C_{ss,av}$ 低下の機序について、CBZ 及び PHT に関しては、CES を誘導することが示唆されている核内受容体のリガンドであること (Zhu W et al, *Drug Metab Dispos*, 28: 186-191, 2000、Luo G et al, *Drug Metab Dispos*, 30: 795-804, 2002) から、CES の誘導により $C_{ss,av}$ が低下する可能性が考えられるものの、VPA 以外の抗てんかん薬併用による本薬の $C_{ss,av}$ 低下の機序については、詳細な検討はなされておらず、現時点において明らかになっていないことを説明した。

次に申請者は、併用抗てんかん薬の薬物動態に対する本薬の影響について、*in vitro* で本薬は CYP3A4 を誘導したこと (5.3.2.2.3)、ヒトで CYP3A4 基質であるエチニルエストラジオール及びトリアゾラムの血漿中濃度を低下させたこと (参考 5.3.3.4.1、参考 5.3.3.4.2) から、本薬は主に CYP3A4 で代謝される抗てんかん薬 (クロバザム、CBZ、クロナゼパム、エトスクシミド、TPM、ゾニサミド等) の血漿中濃度を低下させる可能性があることを説明した。なお申請者は、外国人てんかん患者を対象とした PPK 解析 (参考 5.3.3.5.3) の結果、本薬は CBZ 及び LTG の $C_{ss,av}$ を 7~14% 減少させ、PB 及び PHT の $C_{ss,av}$ を 7~21% 増加させたが、個体間変動も考慮すると本薬の影響は大きくないと考えることを説明した。

機構は、欧州では体重 30 kg 未満の小児に対してのみ VPA 併用の有無別の用量が設定されていることを踏まえ、本薬と VPA の相互作用に対する体重の影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、外国人てんかん患者を対象とした PPK 解析 (参考 5.3.3.5.2) の結果、本薬の $C_{ss,av}$ は、VPA の併用により、体重 30 kg 未満の患者 (5~15 歳) で 66~85%、体重 30 kg 以上の患者 (8~63 歳) で 14~15% の低下が認められたことを説明した。さらに申請者は、体重 30 kg 未満の患者で相互作用が大きくなった機序として、当該 PPK 解析において血漿中総 VPA 濃度 (中央値) は体重 30 kg 以上の患者では 68 $\mu\text{g/mL}$ であったのに対し、体重 30 kg 未満の患者では 100 $\mu\text{g/mL}$ であったこと、さらに血漿中の総 VPA 濃度と非結合型 VPA 濃度の関係には非線形性が認められること (Cloyd JC et al, *Epilepsy Res*, 53: 19-27, 2003) から、体重 30 kg 未満の患者では体重 30 kg 以上の患者と比べて非結合型 VPA 濃度の割合が上昇し、VPA の CES 阻害作用がより強くなったことが要因の一つと考えることを説明した。

機構は、VPA 以外に CES を主要代謝酵素とする又は阻害する薬剤がないか説明した上で、それらの薬剤との薬物相互作用について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内の医療用医薬品の添付文書情報・インタビューフォームを調査した結果、それらの文書中に CES を阻害することが明記された薬剤はなかったこと、未変化体の主要代謝酵素が CES である薬剤は、イリノテカン塩酸塩、オセルタミビルリン酸塩等があったが、CES を介した薬物相互作用につ

いて注意喚起されている薬剤はなかったことを説明した。その上で申請者は、国内外臨床試験において、未変化体の主要代謝酵素が CES である薬剤の併用例は 14 例⁵¹⁾ 認められたが、症例数が限られており本剤と主要代謝酵素が CES である薬剤の薬物相互作用について検討することは困難であったこと、海外製造販売後安全性情報（2007 年 1 月 16 日～2012 年 1 月 15 日、21274 人・年）において、本剤と主要代謝酵素が CES である薬剤との薬物相互作用に関する報告はなかったことを説明した。

機構は、本薬は VPA、CBZ 等の他の抗てんかん薬と薬物相互作用を有することから、それらについて添付文書上で適切に注意喚起を行う必要があると考える。なお、VPA 併用時の用量調節の必要性及び注意喚起の適切性については、「(iii) <審査の概略> (5) 2) VPA 併用の有無別の用量設定の要否について」の項において議論することとする。また機構は、現在得られている情報からは、VPA を除き、CES を介した薬物相互作用について特段の注意喚起は不要と考えるが、CES を介した薬物相互作用薬物相互作用が安全性等に影響を与える可能性については、製造販売後調査においても引き続き検討する必要があると考える。

(2) 肝機能障害患者における薬物動態について

機構は、本剤は肝代謝消失型薬剤であるが、肝機能障害患者における薬物動態を検討する試験を実施しなかった理由を説明した上で、肝機能障害患者に対する注意喚起の適切性について説明するよう申請者に求めた。

まず申請者は、本薬の主要代謝酵素である CES は、肝臓の他に肺、腎臓、小腸等にも発現していること（今井輝子, *日薬理誌*, 134: 281-284, 2009）から、肝機能障害により肝臓の CES による本薬の代謝能が低下した場合でも、他の臓器に発現している CES により本薬が代謝される可能性が考えられることを説明した。したがって申請者は、CYP のような肝代謝酵素が主要代謝酵素である薬剤と比較すると、肝機能障害が本剤の薬物動態に及ぼす影響は小さい可能性が考えられることを説明した。さらに申請者は、国内外臨床試験の定常状態における血漿中本薬濃度⁵²⁾ と AST 及び ALT のベースライン値の間に明確な関係性は認められなかったこと、PPK 解析（5.3.3.5.1、参考 5.3.3.5.2）の結果、AST、ALT、総ビリルビン等の肝機能検査値は共変量として検出されなかったことを説明した。以上の理由を踏まえ申請者は、肝機能障害患者における薬物動態を検討する試験を実施しなかったことを説明した。

次に申請者は、LGS 患者を対象とした国内 304 試験（5.3.5.1.1）及び海外 0022 試験（5.3.5.1.2）の本剤群において、ベースラインの AST 又は ALT が高値（基準値上限の 1.5 倍以上）を示した被験者は、各試験 1 例ずつであり、肝機能の低下した LGS 患者における有効性及び安全性は十分に評価できていないことを説明した。しかしながら申請者は、てんかん患者を対象とした海外二重盲検比較試験の統合解析において、ベースラインの AST 又は ALT が高値を示した集団（AST: 19 例、ALT: 39 例）ではそれ以外の集団（AST: 1354 例、ALT: 1315 例）と比較して、嘔吐、発疹、食欲減退、振戦等で高い発現率が認められたものの、有害事象による投与中止例の割合に明らかな差異は認められず、肝機能の低下に伴う臨床使用上の大きな問題はないと考えることを説明した。また申請者は、LGS 患者を対象とした国内 304

⁵¹⁾ これらの被験者のうち薬物動態データが収集されていたのは 2 例のみであった。

⁵²⁾ 国内外臨床試験のうち、① 中期開発用製剤、申請製剤又は申請処方製剤が使用され、② 国内外第Ⅲ相試験と維持用量が同一の設定であり、③ 直近服薬後 12 時間までのデータを抽出した結果、海外 0016 試験（参考 5.3.5.4.8）及び海外 0021A 試験（参考 5.3.5.4.12）の体重 70 kg 以上かつ 3200 mg/日 が投与された被験者のデータ、海外 0022 試験（5.3.5.1.2）、海外 0021P 試験（参考 5.3.5.4.14）並びに国内 304 試験（5.3.5.1.1）のデータが検討に用いられた。

試験（5.3.5.1.1）及び海外 0022 試験（5.3.5.1.2）の本剤群において、血漿中未変化体濃度が高値を示した集団⁵³⁾（国内 304 試験: 4 例、海外 0022 試験: 13 例）ではそれ以外の集団（国内 304 試験: 24 例、海外 0022 試験: 52 例）と比較して嘔吐、食欲減退等の発現率が高い傾向が認められたが、高値を示した集団における有害事象による投与中止例は国内 304 試験の 1 例のみであり、当該患者において中止に至った有害事象（食欲減退）は投与中止後に回復していることから、血漿中未変化体濃度の上昇に伴うリスクは忍容可能と考えることを説明した。なお申請者は、欧米においては、重度の肝機能障害患者に対する本剤の投与は推奨されていないが、禁忌には設定されておらず、本邦においては、本剤の投与により期待される治療上のベネフィットを勘案すると、患者及び患者家族が本剤の投与を希望し、医師が本剤の投与をやむを得ないと判断する状況が生じる可能性は否定できないと考えることを併せて説明した。

以上より申請者は、肝機能障害患者における本剤の薬物動態は検討されておらず、当該患者において血漿中未変化体濃度が上昇する可能性は否定できないことから、肝機能障害患者を慎重投与にすることを説明するとともに、重度の肝機能障害患者に対する投与は推奨できないが、治療上の必要性から禁忌に設定することは適切ではないと考え、慎重に症状を観察しながら増量し、症状に応じて投与量を調整するよう添付文書に記載し注意喚起することを説明した。

機構は、肝機能障害患者における本剤の薬物動態は検討されておらず、当該患者で血漿中本剤濃度が上昇する可能性は否定できないことから、中等度以下の肝機能障害患者を慎重投与とすることは適切と考える。また機構は、欧米においては重度の肝機能障害患者に対する本剤の投与は推奨されていないが禁忌には設定されていないこと、本剤の対象は重篤な希少疾患であり本剤の医療上の必要性は高いと考えられることを考慮すると、重度の肝機能障害患者は慎重投与とした上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ本剤を投与するよう注意喚起することが適切と判断した。なお機構は、当該患者への投与にあたっては、患者の状態を慎重に観察しながら増量し、必要に応じて投与量を調節する等適切な処置を行うよう、併せて添付文書等で注意喚起することが適切と考える。また機構は、肝機能障害患者における有効性及び安全性については、製造販売後調査において検討することが必要と考える。

(3) QT/QTc 間隔への影響について

機構は、QT/QTc 評価試験（5.3.4.1.2）において QTcF 間隔の短縮が認められていることから、本剤の QT/QTc 間隔への影響及び催不整脈作用のリスクについて説明するよう申請者に求めた。

まず申請者は、薬剤性の QT 短縮には hERG チャネル及び ATP 感受性カリウムチャネル電流増強の関与が示唆されていること（谷口智彦ら、*日薬理誌*, 135:169-170, 2010）を説明した上で、本剤は 100 µmol/L まで hERG チャネルに対して阻害又は増強作用を示さなかった（参考 4.2.1.3.1、4.2.1.3.2）ものの、その他の点については検討されておらず、現時点で本剤による QT/QTc 間隔短縮の発生機序は明らかになっていないことを説明した。次に申請者は、国内外のプラセボ対照二重盲検比較試験のうち、QTc 間隔を評価可能な試験は国内 304 試験（5.3.5.1.1）及び海外 301 試験（5.3.5.4.23）のみであるが、それらの試験における最終評価時における QTc 間隔が 320 msec 以下⁵⁴⁾であった症例は、国内 304 試験（5.3.5.1.1）

⁵³⁾ 国内 304 試験及び海外 0022 試験成績を用いた PPK モデル（5.3.3.5.1）より Bayes 推定された定常状態における血漿中未変化体濃度の中央値（16 µg/mL）の 2 倍にあたる 30 µg/mL を閾値とし、血漿中未変化体濃度が 1 点でも閾値を超えた集団。

⁵⁴⁾ QTc 間隔短縮の閾値は、Shah RR の報告（*Br J Pharmacol*, 159: 58-69, 2010）を参考に 320 msec と設定された。

では認められず、海外 301 試験 (5.3.5.4.23) でプラセボ群 0% (0/159 例) 及び本剤群 0.7% (1/135 例) であったことを説明した。その上で申請者は、QT/QTc 間隔の短縮及び催不整脈作用に関連する有害事象⁵⁵⁾ の発現割合は、国内 304 試験 (5.3.5.1.1) でプラセボ群 16.7% (5/30 例) 及び本剤群 31.0% (9/29 例)、海外 0022 試験 (5.3.5.1.2) ではプラセボ群 3.1% (2/64 例) 及び本剤群 9.5% (7/74 例) であり、本剤群で高い傾向が認められたものの、外国人てんかん患者を対象とした二重盲検比較試験の統合解析ではプラセボ群 4.4% (36/815 例) 及び本剤群 6.0% (85/1416 例) であり、プラセボ群と本剤群で大きな差異は認められなかったことを説明した。なお申請者は、海外製造販売後安全性情報 (2007 年 1 月 16 日～2012 年 1 月 15 日、21274 人・年) では QT/QTc 間隔の短縮及び催不整脈作用に関連する有害事象⁵⁵⁾ は 50 件報告されており、そのうち重篤な事象は 44 件 (痙攣 20 件、てんかん重積状態 9 件、てんかん 7 件等) であったが、心電図 QT 短縮は 1 件のみであったことを説明した。

機構は、米国においては先天性 QT 短縮症候群患者が禁忌に設定されていることを踏まえ、本邦における当該患者に対する注意喚起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、米国では、QT/QTc 評価試験 (5.3.4.1.2) において本薬と QT 短縮の明確な関係性が示されたこと、QT 短縮の潜在的风险は明らかになっていないことを踏まえ、先天性 QT 短縮症候群患者が禁忌に設定されたことを説明した。一方で申請者は、欧州では、先天性 QT 短縮症候群は一般集団においては非常に稀な疾患であり、LGS と合併する可能性は極めて低いと考えられることを考慮し、先天性 QT 短縮症候群患者を禁忌には設定されておらず、添付文書において QT 間隔短縮のリスクのある患者に対しては臨床上の有用性を考慮して投与するよう注意喚起されていることを説明した。また申請者は、これまでに先天性 QT 短縮症候群患者に対して本剤を投与した報告はなく、当該患者における本剤の安全性は不明であることを説明した。その上で申請者は、国内外臨床試験成績からは本剤による QT/QTc 間隔短縮の臨床的リスクは明確にはなっておらず、対象疾患の重篤性等を考慮すると、先天性 QT 短縮症候群を合併する LGS 患者に対する本剤の投与を一律に禁止とすることは、当該患者のベネフィットを損なう可能性があると考えられることを説明した。以上より申請者は、本邦においては、先天性 QT 短縮症候群患者を禁忌とせず、慎重投与とすることが適切と考えることを説明した。

機構は、QT/QTc 評価試験 (5.3.4.1.2) において QTc 間隔の短縮が認められており、本剤の投与にあたっては QT/QTc 間隔の短縮及び催不整脈作用のリスクについて注意すべきと考える。その上で機構は、本剤の対象疾患は重篤な希少疾患であり本剤の医療上の必要性は高いと考えられることを考慮し、先天

⁵⁵⁾ MedDRA PT で以下に該当する事象。

アダマス・ストークス症候群、房室興奮の異常、不整脈、上室性不整脈、心房細動、心房粗動、心房頻脈、房室ブロック、完全房室ブロック、第一度房室ブロック、第二度房室ブロック、脚ブロック、両側性脚ブロック、左脚ブロック、右脚ブロック、心停止、心肺停止、心原性ショック、循環虚脱、伝導障害、心電図 δ 波異常、心電図 PR 短縮、心電図 QRS 群延長、心電図 QT 延長、心電図 QT 短縮、期外収縮、ギャロップ・リズム陽性、心拍数不整、QT 延長症候群、心室性不整脈、心室無収縮、心室性期外収縮、心室細動、心室粗動、心室性頻脈移動性ペースメーカー、離脱性不整脈、ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群、頻脈性固有室調律、心突然死、頻脈性不整脈、心室早期興奮、徐脈性不整脈、心臓死、電気収縮解離、発作性不整脈、房室性期外収縮、ペースメーカー症候群、心電図再分極異常、心粗動、ペースメーカー原性不整脈、心電図 PQ 間隔延長、心電図 PR 延長、死戦調律、心電図 U 波異常、心電図 2 相性 U 波、二束ブロック、交互脈、結節性不整脈、結節性調律、副収縮、脈拍欠損、固有室調律、ショック、洞不全症候群、洞房ブロック、洞停止、洞性不整脈、洞性徐脈、上室性期外収縮、トルサード ポアント、三束ブロック、再灌流性不整脈、ブルガダ症候群、心細動、急性左室不全、心電図 QT 間隔異常、心房内伝導時間遅延、心室性頻脈性不整脈、心血管不全、心臓副伝導路、心電図 RR 間隔延長、房室伝導時間短縮、変時性心答不全、房室解離、てんかん、てんかんにおける原因不明の突然死、てんかんの前兆、てんかん重積状態、ミオクロームス性てんかん、間代性痙攣、強直性間代性運動、強直性痙攣、局在性痙攣、子痙、前頭葉てんかん、脱力発作、點頭てんかん、二次性全般化を伴う部分発作、非定型良性部分てんかん、部分発作、痙攣、痙攣閾値低下、小発作てんかん、非痙攣性全般てんかん、大発作痙攣、良性家族性新生児痙攣、既視感、自律神経発作、単純部分発作、てんかん性自動症、てんかん精神病、精神運動発作、側頭葉てんかん、複雑部分発作、夢幻状態、鉤発作、意識レベルの低下、意識消失、意識変動、意識変容状態、失神、失神寸前の状態

性 QT 短縮症候群患者を慎重投与とし、投与前及び投与中は定期的に心電図検査を実施する等、患者の状態を慎重に観察するよう添付文書において注意喚起した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合には、当該患者に対しても本剤の投与を許容することが適切と判断した。なお機構は、本剤の QT/QTc 間隔短縮及び催不整脈作用のリスクについては、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。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概略

<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、日本人 LGS 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: 304 試験) 及び国内長期継続投与試験 (5.3.5.2.1: 305 試験) 並びに外国人 LGS 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.2: 0022 試験) 及び海外長期継続投与試験 (5.3.5.2.2: 0022E 試験) の成績が提出された。また、安全性に関する評価資料として、日本人健康成人男性を対象とした国内第Ⅰ相試験 (5.3.1.2.1: EPI-006 試験、5.3.3.1.1: EPI-001 試験、5.3.3.1.2: EPI-002 試験) 及び外国人健康成人を対象とした海外第Ⅰ相試験 (5.3.3.1.9: 001 試験) の成績等が提出された。

(1) 第Ⅰ相試験

1) 生物学的同等性試験 (5.3.1.2.1: EPI-006 試験<19■■年■■月>)

日本人健康成人男性 (目標症例数 16 例: 各群 8 例) を対象に、本剤 (国内開発用製剤又は中期開発用製剤) を単回投与したときの安全性及び生物学的同等性を検討するため、無作為化非盲検交叉比較試験が実施された (薬物動態については、「(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要」の項参照)。

用法・用量は、国内開発用製剤 200 mg 又は中期開発用製剤 200 mg を食後に単回経口投与すると設定され、休薬期間は 2 週間以上と設定された。

総投与症例 16 例全例が安全性解析対象集団であった。投与症例全例が試験を完了した。

有害事象は、国内開発用製剤群 18.8 % (3/16 例) 及び中期開発用製剤群 18.8 % (3/16 例) に認められたが、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

因果関係が否定されなかった有害事象は、国内開発用製剤群 18.8 % (3/16 例、頭痛 2 例及び熱感 1 例) 及び中期開発用製剤群 12.5 % (2/16 例、頭痛 2 例) に認められた。

臨床検査値異常は、国内開発用製剤群 12.5 % (2/16 例) 及び中期開発用製剤群 6.3 % (1/16 例) に認められ、中期開発用製剤群の CK 上昇については因果関係が否定されなかった。

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

以上より申請者は、日本人健康成人男性に本剤 (国内開発用製剤及び中期開発用製剤) 200 mg を単回経口投与したときの安全性に大きな問題ないと考えたことを説明した。

2) 国内第Ⅰ相用量漸増単回投与試験 (5.3.3.1.1: EPI-001 試験<19■■年■■月~19■■年■■月>)

日本人健康成人男性 (目標症例数 12 例: 各ステップ 6 例) を対象に、本剤を単回投与したときの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 (薬物動態については、「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照)。

用法・用量は、本剤 100 mg (ステップ 1)、200 mg (ステップ 2)、400 mg (ステップ 3) 又は 800 mg (ステップ 4) を空腹時に単回経口投与すると設定された。なお、ステップ 1 及び 3 並びにステップ 2 及び 4 はそれぞれ同一の被験者で実施すると設定され、休薬期間は 4 週間以上と設定された。

総投与症例 12 例 (延べ 24 例) 全例が安全性解析対象集団であった。投与症例全例が試験を完了した。

有害事象は、100 mg 群 16.7 % (1/6 例)、200 mg 群 83.3 % (5/6 例)、400 mg 群 16.7 % (1/6 例) 及び 800 mg 群 16.7 % (1/6 例) に認められたが、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

因果関係が否定されなかった有害事象は 100 mg 群 0 % (0/6 例)、200 mg 群 66.7 % (4/6 例、頭痛 2 例並びに傾眠・頭痛及び下痢・そう痒症・紅斑各 1 例)、400 mg 群 16.7 % (1/6 例、腹痛 1 例) 及び 800 mg 群 16.7 % (1/6 例、不相応な情動・傾眠・頭痛 1 例) に認められた。

臨床検査値異常は、100 mg 群 33.3 % (2/6 例)、200 mg 群 83.3 % (5/6 例)、400 mg 群 16.7 % (1/6 例) 及び 800 mg 群 33.3 % (2/6 例) に認められたが、いずれも臨床的に問題となる変動ではなかった。

バイタルサイン (血圧、脈拍数及び体温) について、臨床的に問題となる変動は認められなかったが、心電図については、100 mg 群及び 400 mg 群各 1 例に第一度房室ブロックが認められた。

以上より申請者は、日本人健康成人男性に本剤 100~800 mg を単回経口投与したときの安全性に大きな問題ないと考えることを説明した。

3) 国内第 I 相反復投与試験 (5.3.3.1.2: EPI-002 試験<19■■年■■月~19■■年■■月>)

日本人健康成人男性 (目標症例数 6 例) を対象に、本剤を反復投与したときの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 (薬物動態については、「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照)。

用法・用量は、投与 1 日目は本剤 200 mg を朝食後に単回投与、投与 3~9 日目は本剤 200 mg を 1 日 2 回食後に反復経口投与、投与 10 日目は本剤 200 mg を朝食後に単回投与すると設定された。

総投与症例 6 例全例が安全性解析対象集団であった。投与症例全例が試験を完了した。

有害事象は、66.7 % (4/6 例) に認められたが、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

因果関係が否定されなかった有害事象は、16.7 % (1/6 例、傾眠 1 例) に認められた。

臨床検査値異常は、50.0 % (3/6 例) に認められたが、いずれも臨床的に問題となる変動ではなかった。

バイタルサイン (血圧、脈拍数及び体温) について、臨床的に問題となる変動は認められなかったが、心電図については、1 例に第一度房室ブロックが認められた。

以上より申請者は、日本人健康成人男性に本剤 200 mg を 1 日 2 回 7 日間反復経口投与したときの安全性に大きな問題ないと考えることを説明した。

4) 海外第 I 相用量漸増反復投与試験 (5.3.3.1.9: 001 試験<20■■年■■月>)

外国人健康成人 (目標症例 20 例、プラセボ群 5 例及び本剤群 15 例) を対象に、本剤を反復投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された (薬物動態については、「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照)。

用法・用量は、プラセボを食後に 1 日 2 回 18 日間又は本剤 800、1600、2400、3200、4800 及び 7200 mg/日を食後に 1 日 2 回に分けて 3 日間ごとに漸増し、18 日間反復経口投与すると設定された。

総投与症例 20 例全例が安全性解析対象集団であった。投与症例のうち中止例は 6 例 (プラセボ群 1 例、本剤群 5 例) であり、中止理由別では、被験者の不適切な行動 5 例 (プラセボ群 1 例、本剤群 4 例) 及び同意撤回 1 例 (本剤群 1 例) であった。

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ群 60 % (3/5 例)、本剤群の 800 mg/日投与時 13.3 % (2/15 例)、1600 mg/日投与時 28.6 % (4/14 例)、2400 mg/日投与時 35.7 % (5/14 例)、3200 mg/日投与時 35.7 % (5/14 例)、4800 mg/日投与時 20.0 % (2/10 例) 及び 7200 mg/日投与時 60.0 % (6/10 例) に認められたが、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

因果関係が否定されなかった主な有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、表 22 のとおりであった。

表 22 海外第 I 相用量漸増反復投与試験における因果関係が否定されなかった主な有害事象

	プラセボ群	本剤群					
		800 mg/日	1600 mg/日	2400 mg/日	3200 mg/日	4800 mg/日	7200 mg/日
評価例数	5	15	14	14	14	10	10
因果関係が否定されなかった有害事象	40.0 (2)	6.7 (1)	7.1 (1)	35.7 (5)	21.4 (3)	20.0 (2)	40.0 (4)
頭痛	40.0 (2)	0	7.1 (1)	28.6 (4)	14.3 (2)	10.0 (1)	10.0 (1)
上腹部痛	0	0	7.1 (1)	0	0	0	10.0 (1)
食欲減退	0	6.7 (1)	0	7.1 (1)	0	0	0
筋攣縮	0	0	0	0	7.1 (1)	10.0 (1)	0
視覚障害	20.0 (1)	0	0	0	7.1 (1)	0	0

発現割合 (%) (発現例数)

投与期間: 本剤群: 18 日間、本剤群: 各用量 3 日間 (計 18 日間)

バイタルサイン (血圧、脈拍数、体温及び呼吸数) について、拡張期血圧低下 (プラセボ群 1 例、7200 mg/日投与時 1 例) 及び心拍数減少 (2400 mg/日投与時 1 例) が認められ、心電図について、QTcB 延長 (プラセボ群 4 例、1600 mg/日投与時 2 例、2400 mg/日投与時 1 例、4800 mg/日投与時 1 例、7200 mg/日投与時 1 例) が認められた。

以上より申請者は、外国人健康成人に本剤 800~7200 mg/日を 1 日 2 回 3 日間ごとに漸増し、18 日間反復経口投与したときの安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

(2) 第Ⅲ相試験

1) 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: 304 試験<20 年 月~20 年 月>)

抗てんかん薬を 1~3 剤使用している日本人 LGS 患者 (目標症例 50 例、各群 25 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、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された (薬物動態については、「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照)。

用法・用量は、プラセボ又は本剤 1000~3200 mg/日 (目標維持用量) を被験者の体重別に表 23 の漸増方法に従い 1 日 2 回に分けて食後に経口投与すると設定され、投与期間は、漸増期 2 週間及び用量維持期 10 週間と設定された。なお、漸増期では、安全性上の問題が認められた場合は目標維持用量への増量時のみ増量を延期することは可能とされたが、その場合でも漸増期終了 2 日前までに一度は目標維持用量まで増量すると設定された。また、目標維持用量に達した後は、安全性上の問題がある場合のみ 1 段階の減量は可能とされたが、減量後の再増量は行わないと設定された。そして、本試験完了例は、移行期を経て長期継続投与試験 (5.3.5.2.1: 305 試験) へ移行するか、減量期間を経て投与終了すると設定された。

表 23 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: 304 試験) における漸増方法

	15.0~30.0 kg	30.1~50.0 kg	50.1 kg~	
			~70.0 kg	70.1 kg~
1~2 日目	200 mg/日	400 mg/日	600 mg/日	
3~4 日目	400 mg/日	800 mg/日	1200 mg/日	
5~6 日目	800 mg/日	1200 mg/日	1800 mg/日	
7 日目~	1000 mg/日 ^{a)}	1800 mg/日 ^{a)}	2400 mg/日 ^{a)}	2400 mg/日
9 日目~				3200 mg/日 ^{a)}

a) 目標維持用量

総投与症例 59 例 (プラセボ群 30 例、本剤群 29 例) 全例が安全性解析対象集団であり、そのうち対象疾患の診断が妥当でないと判断された 1 例を除外した 58 例 (プラセボ群 30 例、本剤群 28 例) が有

効性解析対象集団の FAS (Full Analysis Set) であった。投与症例のうち中止例は 5 例 (プラセボ群 1 例、本剤群 4 例) であり、中止理由はいずれも有害事象であった。

主要評価項目である治療期における 28 日間あたりの強直・脱力発作の発作頻度の観察期からの変化率は表 24 のとおりであり、本剤群とプラセボ群との群間差とその 90%信頼区間は-26.65 [-40.30, -11.80] %であったことから、本剤群においてプラセボ群と比較して統計学的な有意差が認められた⁵⁶⁾ (p = 0.003、Wilcoxon 順位和検定)。

表 24 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: 304 試験) における強直・脱力発作の発作頻度変化率 (FAS、OC)

	強直・脱力発作頻度		変化率 (%)	群間差 ^{a)} [90%信頼区間]	p 値 ^{b)}
	観察期	治療期			
プラセボ群	187.75 (8.3, 5388.4) (30)	149.50 (3.4, 4828.8) (30)	-3.25 (-81.6, 151.9)		
本剤群	234.90 (28.0, 22469.5) (28)	186.75 (3.1, 18550.5) (28)	-24.20 (-93.5, 27.2)	-26.65 [-40.30, -11.80]	0.003

中央値 (最小値, 最大値) (評価例数)

a) Hodges-Lehmann 推定値

b) Wilcoxon 順位和検定、有意水準は両側 10%

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ群 70.0% (21/30 例) 及び本剤群 93.1% (27/29 例) に認められた。治療薬投与開始後の死亡は認められなかった⁵⁷⁾ が、その他の重篤な有害事象はプラセボ群 1 例 (薬疹 1 例) 及び本剤群 1 例 (薬疹 1 例) に認められ、いずれも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、プラセボ群 16.7% (5/30 例) 及び本剤群 62.1% (18/29 例) に認められ、主な事象は、食欲減退 (プラセボ群 1 例、本剤群 5 例)、傾眠 (プラセボ群 1 例、本剤群 5 例)、嘔吐 (プラセボ群 0 例、本剤群 4 例)、薬疹 (プラセボ群 1 例、本剤群 2 例) 等であった。

バイタルサイン (血圧、脈拍数及び体重) について、収縮期血圧低下 (プラセボ群 9 例、本剤群 7 例)、収縮期血圧上昇 (プラセボ群 9 例、本剤群 6 例)、拡張期血圧低下 (プラセボ群 6 例、本剤群 9 例)、拡張期血圧上昇 (プラセボ群 15 例、本剤群 7 例)、脈拍数減少 (プラセボ群 12 例、本剤群 10 例)、脈拍数増加 (プラセボ群 12 例、本剤群 13 例)、体重減少 (プラセボ群 1 例、本剤群 1 例) 及び体重増加 (プラセボ群 2 例) が認められたが、心電図については、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、抗てんかん薬を 1~3 剤併用している日本人 LGS 患者において、本剤 1000~3200 mg/日のプラセボに対する優越性が検証され、安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

2) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.2: 0022 試験<19■■年■■月~20■■年■■月>)

抗てんかん薬を 1~3 剤⁵⁸⁾ 使用している外国人 LGS 患者 (目標症例 128 例、各群 64 例) を対象に、本剤を他の抗てんかん薬と併用したときの有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された (薬物動態については、「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照)。

用法・用量は、プラセボ又は本剤約 10 mg/kg/日から開始して約 45 mg/kg/日 (目標維持用量) を 1 日 2 回に分けて食後に経口投与すると設定され⁵⁹⁾、投与期間は、漸増期 2 週間及び用量維持期 10 週間と

⁵⁶⁾ 国内 304 試験 (5.3.5.1.1) では、海外 0022 試験 (5.3.5.1.2) 成績を参考にプラセボに対する本剤の優越性を検証することが計画されたが、本試験の対象は希少疾患の患者であり、症例集積が困難と考えられたため、有意水準は両側 10%と設定された。

⁵⁷⁾ 治療薬投与前に頭蓋骨骨折による死亡が 1 例認められたが、因果関係は否定されている。

⁵⁸⁾ 併用抗てんかん薬数の規定は、試験開始当時は「1 剤以上 2 剤以下」であったが、19■■年■■月に「1 剤以上 3 剤以下」に変更された。

⁵⁹⁾ 開始用量は体重区別に 200 mg/日 (18.0~29.0 kg)、400 mg/日 (29.1~50.0 kg)、600 mg/日 (50.1~70.0 kg) 及び 800 mg/日 (70.1 kg~) が推奨された。目標維持用量 (最大投与量) は、体重区別に 1000 mg/日 (18.0~29.0 kg)、1800 mg/日 (29.1~50.0 kg)、

設定された。なお、用量維持期では、安全性に問題が認められた場合は減量可能と設定され、本試験完了例は、移行期を経て長期継続投与試験（5.3.5.2.2: 0022E 試験）へ移行するか、減量期間を経て投与終了すると設定された。

総投与症例 138 例（プラセボ群 64 例、本剤群 74 例）全例が安全性解析対象集団及び総発作頻度変化率に対する ITT (Intent-to-treat) 集団 (ITT①) であり、観察期に強直・脱力発作を 1 回も発現しなかった 5 例を除外した 133 例（プラセボ群 60 例、本剤群 73 例）が強直・脱力発作頻度に対する ITT 集団 (ITT ②)、試験終了時の全般臨床症状評価における発作重症度サブスケールが評価されなかった 3 例を除外した 135 例（プラセボ群 62 例、本剤群 73 例）が発作重症度サブスケールに対する ITT 集団 (ITT③) であった。投与症例のうち中止例は 15 例（プラセボ群 5 例、本剤群 10 例）であり、中止理由は、有害事象（本剤群 6 例）、効果不十分（プラセボ群 1 例、本剤群 3 例）、治験実施計画書からの逸脱（プラセボ群 2 例）、同意撤回（各群 1 例）及び治験管理上の問題（プラセボ群 1 例）であった。

主要評価項目である治療期における 28 日間あたりの① 総発作頻度及び② 強直・脱力発作の発作頻度の観察期からの変化率並びに③ 試験終了時の全般臨床症状評価における発作重症度サブスケールは、表 25～表 27 のとおりであり、いずれの項目においても本剤群とプラセボ群の比較において、統計学的な有意差が認められた⁶⁰⁾（① $p=0.0015$ 、② $p<0.0001$ 、③ $p=0.0041$ 、Wilcoxon 順位和検定）。

表 25 海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.2: 0022 試験）における総発作頻度変化率（ITT①、OC）

	総発作頻度		変化率 (%)	p 値 ^{a)}
	観察期	治療期		
プラセボ群	205.0 (21.0, 109714.0) (64)	205.4 (50.7, 113165.0) (64)	-11.7 (-82.8, 550.6)	0.0015
本剤群	290.0 (48.0, 53760.0) (74)	204.1 (5.4, 43262.3) (74)	-32.7 (-92.3, 381.4)	

中央値（最小値，最大値）（評価例数）

a) Wilcoxon 順位和検定、有意水準：両側 2.5 %

表 26 海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.2: 0022 試験）における強直・脱力発作の発作頻度変化率（ITT②、OC）

	強直・脱力発作頻度		変化率 (%)	p 値 ^{a)}
	観察期	治療期		
プラセボ群	92.5 (1.0, 13122.0) (60)	76.2 (0.0, 17500.0) (60)	1.4 (-100.0, 709.6)	< 0.0001
本剤群	92.0 (5.0, 14304.0) (73)	60.7 (0.0, 12036.1) (73)	-42.5 (-100.0, 1190.8)	

中央値（最小値，最大値）（評価例数）

a) Wilcoxon 順位和検定、有意水準：両側 2.5 %

表 27 海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.2: 0022 試験）における全般臨床症状評価の発作重症度サブスケール（ITT③、OC）

	プラセボ群	本剤群	p 値 ^{a)}
著明に改善した	1.6 % (1)	12.3 % (9)	0.0041
改善した	12.9 % (8)	21.9 % (16)	
やや改善した	16.1 % (10)	19.2 % (14)	
不変	56.5 % (35)	38.4 % (28)	
やや悪化した	6.5 % (4)	4.1 % (3)	
悪化した	6.5 % (4)	4.1 % (3)	
著明に悪化した	0 %	0 %	

() 内は該当例数

a) Wilcoxon 順位和検定、有意水準：両側 2.5 %

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群 81.3 % (52/64 例)、本剤群 81.1 % (60/74 例) に認められた。死亡は認められなかったが、その他の重篤な有害事象は、プラセボ群 2 例（副鼻腔炎及び

2400 mg/日 (50.1~70.0 kg) 及び 3200 mg/日 (70.1 kg~) が推奨された。また、用量維持期は漸増期終了時の用量を継続投与すると設定された。

⁶⁰⁾ 「①総発作頻度変化率」又は「②強直・脱力発作頻度変化率及び③臨床症状評価における発作重症度サブスケール」のいずれかにおいて、プラセボと比較して統計学的に有意な改善が認められた場合に、本剤が有効であると定義された。また、全体の第 1 種の過誤確率が 5 %となるよう、「①」又は「②及び③」の検定について Bonferroni 補正法により調整した有意水準（両側 2.5 %）が用いられた。

小発作てんかん各1例)、本剤群3例(白血球減少症・好中球減少症、下痢・上気道感染・嘔吐及び疲労・発疹・嘔吐各1例)に認められ、本剤群1例における疲労・発疹・嘔吐については、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、プラセボ群43.8%(28/64例)、本剤群55.4%(41/74例)に認められ、主な事象は、傾眠(プラセボ群8例、本剤群18例)、食欲減退(プラセボ群5例、本剤群11例)、嘔吐(プラセボ群1例、本剤群8例)、疲労(プラセボ群5例、本剤群5例)、発疹(プラセボ群1例、本剤群4例)、運動失調(プラセボ群0例、本剤群4例)等であった。

バイタルサイン(血圧、脈拍数及び体重)について、収縮期血圧低下(プラセボ群2例、本剤群2例)、収縮期血圧上昇(プラセボ群2例、本剤群2例)、拡張期血圧低下(本剤群1例)、拡張期血圧上昇(プラセボ群3例、本剤群3例)、脈拍数減少(プラセボ群4例、本剤群1例)、脈拍数増加(プラセボ群3例、本剤群1例)、体重減少(本剤群2例)及び体重増加(プラセボ群3例、本剤群5例)が認められ、心電図について、本剤群7例に60 msecを超えるQTc間隔の延長が認められた。

以上より申請者は、抗てんかん薬を1~3剤併用している外国人LGS患者において、約45 mg/kg/日(1000~3200 mg/日)のプラセボに対する優越性が検証され、安全性に大きな問題ないと考えられることを説明した。

(3) 長期投与試験

1) 国内長期継続投与試験(5.3.5.2.1: 305 試験<20■■年■■月~継続中(20■■年■■月■■日データカットオフ)>)

国内第Ⅲ相試験(5.3.5.1.1: 304 試験)を完了した被験者を対象に、本剤を他の抗てんかん薬と併用して長期投与したときの有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施され、承認申請時には24週投与時までのカットオフデータが提出された。

用法・用量は、移行期では盲検下にて先行試験(5.3.5.1.1: 304 試験)と同一の治験薬を継続投与、切り替え期では盲検下にて先行試験(5.3.5.1.1: 304 試験)における治験薬(プラセボ又は実薬)と治験薬(実薬)を切り替え⁶¹⁾、用量維持期では非盲検下にて体重別の目標維持用量(1000~3200 mg/日)を1日2回に分けて食後に経口投与すると設定され、移行期は最大4週間、切り替え期は2週間と設定された。なお、切り替え期では、安全性上の問題が認められた場合は切り替えを延期することは可能とされたが、その場合でも切り替え期終了2日前までに切り替えを完了すると設定され、目標維持用量に達した後は、安全性に問題がある場合のみ1段階の減量は可能とされたが、減量後の再増量は行わないと設定された。また、投与終了(中止)する際は、減量期間を経て投与終了すると設定された。

総投与症例54例全例が安全性解析対象集団であり、そのうち有効性データがない8例を除外した46例が有効性解析対象集団であった。投与症例のうち中止例は11例であり、中止理由は、効果不十分(6例)、有害事象(4例)及び治験参加継続拒否(1例)であった。

⁶¹⁾ 盲検下にて治験薬(実薬)を表23の漸増方法に従い漸増するとともに、先行試験における治験薬(プラセボ又は実薬)を1段階ずつ漸減した。

主な有効性評価項目である投与12週後までの28日間あたりの強直・脱力発作頻度の観察期からの変化率⁶²⁾の中央値(最小値, 最大値)は、-39.30 (-100.0, 125.2) %であった。

有害事象(臨床検査値異常を含む)は、96.3% (52/54例)に認められた。死亡は認められなかったが、その他の重篤な有害事象は、4例(てんかん重積状態、肺炎、上気道感染及びインフルエンザ各1例)に認められ、てんかん重積状態については、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、61.1% (33/54例)に認められ、主な事象は、傾眠(11例)、食欲減退(8例)、嘔吐及び便秘(各5例)、てんかん重積状態及び浮動性めまい(3例)等であった。

バイタルサイン(血圧、脈拍数及び体重)について、収縮期血圧低下(5例)、収縮期血圧上昇(8例)、拡張期血圧低下(12例)、拡張期血圧上昇(6例)、脈拍数減少(10例)、脈拍数増加(13例)、体重減少(16例)及び体重増加(2例)が認められ、心電図について、心室性不整脈及びQTc延長(各1例)が認められた。

以上より申請者は、日本人LGS患者において、本剤1000~3200 mg/日を他の抗てんかん薬と併用して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。

2) 海外長期継続投与試験(5.3.5.2.2: 0022E 試験<19■■年■月~20■■年■月>)

海外第Ⅲ相試験(5.3.5.1.2: 0022E 試験)を完了した被験者を対象に、本剤を他の抗てんかん薬と併用して長期投与したときの有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、移行期(盲検下、最大2週間)では、プラセボ群は本剤約10 mg/kg/日から開始して最大約45 mg/kg/日まで漸増可能⁶³⁾、本剤群は先行試験(5.3.5.1.2: 0022E 試験)と同一用量を継続投与すると設定され、非盲検期では、移行期終了時の用量を1日2回に分けて食後に経口投与すると設定された。なお、治験責任(分担)医師が必要と判断した場合は約10~45 mg/kg/日の間で適宜増減可能と設定された⁶⁴⁾。

総投与症例124例全例が安全性及び有効性解析対象集団であった。投与症例のうち中止例は82例であり、中止理由は、効果不十分(51例)、有害事象及び治験管理上の問題(各12例)、同意撤回(3例)、死亡(2例)、服薬不遵守(1例)及びその他(1例)であった。

有効性評価項目である治療期における28日間あたりの総発作頻度の先行試験(5.3.5.1.2: 0022E 試験)の観察期からの変化率の経時推移は、表28のとおりであった。

表28 海外長期継続投与試験(5.3.5.2.2: 0022E 試験)における総発作頻度変化率の経時推移(OC)

	6ヶ月	12ヶ月	18ヶ月	24ヶ月	30ヶ月	36ヶ月
評価例数	111	83	62	38	21	9
変化率(%)	-42.6 (-100.0, 478.0)	-55.0 (-100.0, 469.5)	-52.8 (-100.0, 202.5)	-69.2 (-100.0, 284.8)	-69.6 (-94.8, 119.5)	-79.3 (-96.3, 96.5)

中央値(最小値, 最大値)

有害事象(臨床検査値異常を含む)は、91.1% (113/124例)に認められた。死亡は2例(心肺不全及び心肺停止各1例)に認められ、その他の重篤な有害事象は、20例(肺炎3例、てんかん重積状態2例、発疹、糞塊、水痘、上気道感染、息詰まり、痙攣、脳振盪・抗利尿ホルモン不適合分泌、脊柱後弯症・

⁶²⁾ 先行試験(5.3.5.1.1: 304 試験)における観察期からの変化率。なお有効性評価については、12週時までのデータに基づき解析されている。

⁶³⁾ 体重区分別の開始用量及び目標維持用量(最大投与量)は先行試験(5.3.5.1.2: 0022E 試験)と同一。

⁶⁴⁾ 米国、ブラジル及び欧州の一部の国では、あらかじめ治験依頼者と協議することにより45 mg/kg/日を超える用量を投与できると設定された。

創傷感染、肺炎・発熱、便秘・水痘・食道炎、虫垂炎・食欲減退・嘔吐、脱水・大発作痙攣・嗜眠、食欲減退・悪心・嘔吐・体重減少、白血球減少症・肺炎・全身性エリテマトーデス・溶血性貧血及び体重減少・胃炎・肺炎・無感情・嘔吐各1例)に認められ、発疹、てんかん重積状態、便秘・食道炎、体重減少・胃炎、食欲減退・嘔吐及び大発作痙攣・嗜眠各1例については、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、70.2%(87/124例)に認められ、主な事象は、食欲減退(27例)、傾眠(24例)、疲労(11例)、嘔吐及び攻撃性(10例)、発疹(7例)等であった。

バイタルサイン(血圧及び脈拍数)について、収縮期血圧上昇(9例)、収縮期血圧低下(4例)、拡張期血圧上昇(4例)、拡張期血圧低下(4例)、脈拍数増加(12例)及び脈拍数低下(9例)が認められたが、心電図について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、外国人LGS患者において、本剤1000~3200mg/日を他の抗てんかん薬と併用して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) 本剤の臨床的位置付けについて

機構は、LGSの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、本邦におけるLGSの治療での各抗てんかん薬の臨床的位置付けについて、2004年に発表された国内治療ガイドライン(大塚頌子, 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「てんかんの診断・治療ガイドライン作成とその実証的研究」平成15年報告書, 115-124, 2004)では、LGSに対する第一選択薬としてはバルプロ酸(VPA)を投与し、効果不十分な場合はベンゾジアゼピン系抗てんかん薬(クロバザム、クロナゼパム等)又はその他の抗てんかん薬を併用又は単剤で投与することが推奨されていることを説明した。一方で申請者は、海外のLGSの治療法に関する総説(Ferrie CD et al, *Eur J Paediatr Neurol*, 13: 493-504, 2009)では、第一選択薬としてVPAが、第二選択薬としてはラモトリギン(LTG)、レベチラセタム、トピラマート(TPM)、ゾニサミド及び本剤が推奨されていることを説明した。その上で申請者は、2010年に発表された新規抗てんかん薬に関する国内治療ガイドライン(藤原建樹, *てんかん研究*, 28: 48-65, 2010)では、LTG、TPM及び本剤はLGSの失立発作等の全般発作に併用治療で有効である旨が記載されており、国内の治療環境は、欧米に類似した環境に移行しつつあると考えられることを説明した。しかしながら申請者は、LGS患者の発作は、多くの場合治療抵抗性であり、複数の抗てんかん薬を併用しても発作が完全に抑制されることは稀であること、国内でLGSの適応を有する薬剤はラモトリギンのみであり、日本人LGS患者を対象とした無作為化比較試験でのエビデンスを有する治療法の選択肢が限定されていること、VPAでは致死性の肝機能障害や高アンモニア血症、LTGではスティーブンス・ジョンソン症候群や中毒性表皮壊死症等、既存の抗てんかん薬では臨床的に注意を要する特有の副作用が報告されていること等、国内の治療環境にはいくつかの課題が残されている状況にあることを説明した。以上より申請者は、1~3剤の抗てんかん薬で十分な効果が認められない日本人LGS患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、本剤は、他の抗てんかん薬との併用療法によりプラセボに対する優越性が検証され、安全性についても大きな問題が認められなかったことから、LGSに対する治療において他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない場合の併用療法として新たな選択肢を提供するものであり、患者のベネフィット向上に貢献すると考えることを説明した。

機構は、以上の説明を了承し、本剤はLGSに対する治療において他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない場合の併用療法として新たな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 (5.3.5.1.1: 304 試験) の試験デザイン及び有効性評価について

機構は、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: 304 試験) の試験デザイン及び有効性の評価方法の適切性について説明するよう申請者に求めた。

まず申請者は、主要評価項目について、海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.2: 0022 試験) では、強直・脱力発作の発作頻度変化率に加えて、総発作頻度変化率も主要評価項目の1つに設定していたことを説明した上で、① 強直発作はLGS患者において最も高頻度に認められる発作であり、患者のQOLを著しく低下させる意識消失や転倒の原因となるため、その治療意義は大きいと考えたこと、② 臨床症状のみで短い強直発作と脱力発作を区別することが容易ではない場合があること、③ 強直発作及び脱力発作は、その他の発作型 (非定型欠伸発作、ミオクローニー発作等) と比較して正確な発作回数の聴取が可能であり、被験者間のバラツキを低減することができると考えたことから、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: 304 試験) では、主要評価項目を強直・脱力発作の発作頻度変化率のみとし、本剤の強直発作及び脱力発作に対する有効性を検討することとしたことを説明した。

次に申請者は、発作の集計方法について、LGSは複数種類の発作を併発する上に発作が高頻度に生じる等、てんかんの中でも複雑な症状を呈する疾患であることから、海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.2: 0022 試験) では、日誌記録者となる者に対して、被験者本人のビデオ脳波記録を用いて発作の集計方法及び日誌の記録方法を指導することで評価方法の標準化が図られていたことを説明した。その上で申請者は、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: 304 試験) では、ビデオ脳波記録を用いたトレーニングを必須とした場合、治験に参加可能な医療機関が制限され、十分な被験者数の組み入れが困難になると考えたことから、治験開始前に、日誌記録者に対して指導を行うすべての治験責任 (分担) 医師に対して、全体説明会や医療機関ごとの説明会で共通の説明を行い、発作の集計方法及び日誌の記録方法の統一化を図ったことを説明した。さらに申請者は、日誌記録者に対しては、① 治験責任 (分担) 医師、治験協力者又は日誌記録者に指名済の者が、すべての日誌記録者候補 (被験者の家族、学校教師、作業所職員等) に対して、共通の資材を用いて発作の集計方法及び日誌の記録方法について説明し、② 日誌記録者候補は3日間以上の記録練習を行い、③ 当該練習結果を基に治験責任 (分担) 医師が適格と判定した場合のみ日誌記録者に指名される手順を設定し、評価方法の標準化を図ったことを説明した。なお申請者は、特に強直・脱力発作頻度が高い被験者が認められた場合は、発作の発現状況及び日誌の記載内容の妥当性について担当医師の見解を確認し、モニタリング報告書に記録していたことを説明した。

機構は、以上の説明を了承し、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: 304 試験) 成績を基に本剤の有効性を評価することに大きな問題はないと考える。

2) 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: 304 試験) における有効性について

機構は、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: 304 試験) における本剤の有効性について、総発作頻度変化率も踏まえ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 (5.3.5.1.1: 304 試験) において、主要評価項目である強直・脱力発作の発作頻度変化率について、プラセボ群と比較して本剤群で統計学的に有意な減少が認められたこと (表 24 参照) を説明した上で、総発作頻度変化率は表 29 のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤群で発

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、強直・脱力発作以外の発作型の発作頻度変化率は表 29 のとおりであり、いずれも本剤群ではプラセボ群と比較して低値であったことを説明した。

表 29 国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: 304 試験）における総発作頻度及び発作型別の発作頻度変化率（FAS、OC）

発作型 ^{a)}	投与群	発作頻度		変化率 (%)	群間差 ^{b)} [90%信頼区間]
		観察期	治療期		
総発作頻度	プラセボ群	296.70 (63.0, 5759.7) (30)	264.90 (72.9, 5028.9) (30)	-3.05 (-52.2, 133.0)	-33.30 [-47.10, -17.00]
	本剤群	253.00 (95.4, 22499.4) (28)	230.25 (14.5, 18569.7) (28)	-32.90 (-87.3, 15.4)	
部分発作	プラセボ群	164.90 (24.9, 252.0) (6)	148.20 (27.7, 342.5) (6)	4.50 (-28.2, 35.9)	-57.15 [-104.50, -17.30]
	本剤群	103.10 (7.0, 578.7) (4)	12.95 (2.2, 426.4) (4)	-52.20 (-96.2, -26.3)	
非定型欠神	プラセボ群	64.30 (1.0, 549.6) (19)	28.70 (0.3, 753.8) (19)	-21.10 (-83.2, 253.5)	-28.65 [-72.00, 0.90]
	本剤群	40.90 (2.8, 377.5) (12)	15.15 (0.0, 384.6) (12)	-59.00 (-100.0, 107.1)	
ミオクローニー 発作	プラセボ群	171.60 (1.0, 1092.0) (10)	120.20 (3.7, 470.5) (10)	6.60 (-46.1, 270.0)	-54.35 [-126.60, -15.40]
	本剤群	26.45 (4.7, 3324.7) (10)	10.35 (0.0, 863.9) (10)	-52.35 (-100.0, 53.3)	
強直発作	プラセボ群	124.15 (8.3, 5388.4) (28)	96.95 (3.4, 4828.8) (28)	-3.60 (-83.8, 274.8)	-23.20 [-40.70, -5.60]
	本剤群	225.05 (21.8, 22469.5) (28)	136.15 (3.1, 18550.5) (28)	-24.20 (-92.6, 42.8)	
強直間代発作	プラセボ群	4.85 (1.0, 93.0) (10)	5.90 (1.3, 81.8) (10)	2.35 (-75.8, 450.0)	-71.40 [-464.70, 30.50]
	本剤群	6.35 (5.2, 7.5) (2)	3.20 (0.0, 6.4) (2)	-57.35 (-100.0, -14.7)	
脱力発作	プラセボ群	17.65 (1.0, 1284.9) (12)	28.95 (0.0, 1626.7) (12)	-6.10 (-100.0, 2195.7)	-52.10 [-89.10, 10.80]
	本剤群	21.70 (5.8, 2503.4) (10)	17.90 (0.0, 733.1) (10)	-63.10 (-100.0, 68.8)	

中央値（最小値、最大値）（評価例数）

a) プラセボ群及び本剤群の両群で認められた発作型

b) Hodges-Lehmann 推定値

機構は、提示された臨床試験成績から、LGS 患者における強直発作及び脱力発作について、本剤の有効性は検証されており、総発作頻度においても本剤の有効性が示唆されていることから、LGS の治療における本剤の臨床的意義はあるものと考えます。

3) 本剤の有効性に影響を与える因子について

機構は、本剤の有効性に影響を与え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（5.3.5.1.1: 304 試験）の治療期における 28 日間あたりの強直・脱力発作の発作頻度変化率について、背景因子別に部分集団解析した結果は表 30 のとおりであり、性別を除き、部分集団間の強直・脱力発作の発作頻度変化率に大きな差異はなく、それらの患者背景が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。なお申請者は、女性集団において本剤群とプラセボ群の群間差が小さい傾向が認められたが、性別により本剤の薬物動態に差異は認められなかったこと（5.3.4.1.2: 002 試験）、海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.2: 0022 試験）においては性別により本剤の有効性に差異は認められなかったことを踏まえると、性別が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 30 国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: 304 試験）における患者背景別の強直・脱力発作の発作頻度変化率（FAS、OC）

		治療期における 28 日間あたりの強直・脱力発作の発作頻度変化率		群間差 ^{a)} [90%信頼区間]
		プラセボ群	本剤群	
性別	男性	5.10 (-81.6, 60.1) (19)	-37.50 (-78.8, 3.4) (17)	-37.80 [-56.10, -20.50]
	女性	-10.40 (-59.0, 151.9) (11)	-13.20 (-93.5, 27.2) (11)	-5.90 [-41.40, 14.90]
年齢	4 歳以上 12 歳未満	-10.40 (-59.0, 26.6) (13)	-24.20 (-78.8, 11.7) (10)	-27.60 [-45.40, -7.00]
	12 歳以上 17 歳未満	-5.05 (-49.1, 151.9) (6)	-25.35 (-67.5, 15.4) (6)	-23.35 [-127.60, 26.00]
	17 歳以上	-1.20 (-81.6, 63.6) (11)	-22.05 (-93.5, 27.2) (12)	-29.90 [-56.10, -5.20]
体重	15.0 - 30.0 kg	-2.65 (-59.0, 151.9) (12)	-20.80 (-70.5, 15.4) (11)	-25.15 [-43.10, 4.80]
	30.1 - 50.0 kg	-7.00 (-49.1, 63.6) (11)	-39.90 (-78.8, 27.2) (10)	-34.55 [-58.60, -12.00]
	50.1 - 70.0 kg	1.20 (-81.6, 60.1) (5)	-12.50 (-48.1, -4.0) (5)	-13.70 [-67.20, 44.20]
	70.1 kg -	8.25 (-8.0, 24.5) (2)	-45.05 (-93.5, 3.4) (2)	-53.30 [-118.00, 14.40]
罹病期間 ^{b)}	9.25 年以下	-2.60 (-39.2, 151.9) (16)	-20.80 (-78.8, 15.4) (13)	-25.45 [-47.40, -3.70]
	9.25 年超	-3.25 (-81.6, 60.1) (14)	-37.40 (-93.5, 27.2) (15)	-29.25 [-49.20, -5.70]
観察期における強直・脱力発作の発作頻度 ^{b)}	225.05 回以下	5.10 (-81.6, 151.9) (17)	-25.45 (-93.5, 27.2) (12)	-30.00 [-60.20, -8.30]
	225.05 回超	-10.40 (-49.1, 26.6) (13)	-24.20 (-78.8, 15.4) (16)	-20.90 [-37.90, -1.30]

中央値（最小値，最大値）（評価例数）

a) Hodges-Lehmann 推定値

b) 中央値で層別

機構は、併用抗てんかん薬の数及び種類により本剤の有効性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、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: 304 試験）における併用抗てんかん薬の数及び種類別の強直・脱力発作の発作頻度変化率は表 31 のとおりであり、併用抗てんかん薬が 1 剤の集団を除き、いずれの部分集団においても本剤群でプラセボ群と比較して強直・脱力発作の発作頻度が減少したことを説明した。なお申請者は、併用抗てんかん薬が 1 剤の集団については、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: 304 試験）での評価例数は極めて限られており明確な比較は困難であること、海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.2: 0022 試験）では併用抗てんかん薬の数にかかわらず、本剤群でプラセボ群と比較して強直・脱力発作の発作頻度が減少したことを説明した。以上より申請者は、併用抗てんかん薬の数及び種類が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 31 国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: 304 試験）における併用抗てんかん薬の数及び種類別の強直・脱力発作の発作頻度変化率（FAS、OC）

		治療期における 28 日間あたりの強直・脱力発作頻度変化率		群間差 ^{a)} [90%信頼区間]
		プラセボ群	本剤群	
併用抗てんかん薬の数				
	1 剤	-81.60 (1)	-23.30 (-25.8, -20.8) (2)	58.30 [55.80, 60.80]
	2 剤	1.20 (-34.4, 63.6) (9)	-13.20 (-17.4, -7.1) (3)	-14.40 [-44.00, 7.80]
	3 剤	-3.25 (-59.0, 151.9) (20)	-37.40 (-93.5, 27.2) (23)	-29.45 [-48.40, -11.40]
併用抗てんかん薬の種類				
VPA	あり	-3.25 (-81.6, 151.9) (28)	-31.60 (-93.5, 27.2) (25)	-27.90 [-44.00, -12.20]
	なし	13.45 (-36.7, 63.6) (2)	-13.20 (-20.8, -7.1) (3)	-27.40 [-84.40, 29.60]
LTG	あり	-9.15 (-49.1, 151.9) (22)	-22.60 (-70.5, 15.4) (13)	-22.50 [-41.70, -2.10]
	なし	4.10 (-81.6, 24.5) (8)	-25.80 (-93.5, 27.2) (15)	-28.15 [-55.30, -3.60]
クロバザム	あり	-25.50 (-59.0, 24.5) (5)	-48.40 (-93.5, 3.4) (12)	-22.90 [-57.90, 10.90]
	なし	0.50 (-81.6, 151.9) (25)	-20.05 (-70.5, 27.2) (16)	-20.25 [-34.70, -3.70]
フェニトイン (PHT)	あり	22.05 (-36.7, 63.6) (6)	-20.75 (-74.7, 27.2) (6)	-50.15 [-97.60, -0.80]
	なし	-9.15 (-81.6, 151.9) (24)	-24.20 (-93.5, 15.4) (22)	-21.25 [-35.30, -7.60]
TPM	あり	7.00 (1)	-12.50 (-37.4, -4.0) (3)	-19.50 [-44.40, -11.00]
	なし	-7.00 (-81.6, 151.9) (29)	-25.80 (-93.5, 27.2) (25)	-27.70 [-43.20, -11.50]

中央値（最小値，最大値）（評価例数）

a) Hodges-Lehmann 推定値

機構は、提示された臨床試験成績より、検討された各患者背景はいずれも本剤の有効性に大きな影響を及ぼすものではないと考える。

(3) 本剤の安全性について

1) 中枢神経系の有害事象（傾眠、浮動性めまい等）について

機構は、国内外臨床試験等における中枢神経系の有害事象の発現状況、挫傷及び事故による転倒と中枢神経系の有害事象の関連について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: 304 試験、5.3.5.1.2: 0022 試験）における中枢神経系の有害事象⁶⁵⁾の発現割合は、表 32 のとおりであり、重症度が高度の事象は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: 304 試験）では認められず、海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.2: 0022 試験）では傾眠 3 例、疲労及び嗜眠各 1 例が認められたこと、ほとんどの事象が投与 4 週以内に発現したことを説明した。また申請者は、海外製造販売後安全性情報（2007 年 1 月 16 日～2012 年 1 月 15 日、21274 人・年）において、中枢神経系の有害事象⁶⁵⁾は 40 件報告されており、そのうち重篤な事象は、嗜眠、易刺激性、傾眠及び振戦各 2 件、眼運動障害、疲労、歩行障害、失語症及び頭痛各 1 件であったことを説明した。

表 32 国内外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: 304 試験、5.3.5.1.2: 0022 試験）における中枢神経系の有害事象の発現割合

	国内 304 試験 (5.3.5.1.1)		海外 0022 試験 (5.3.5.1.2)	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
評価例数	30	29	64	74
中枢神経系の有害事象	6.7 (2)	24.1 (7)	32.8 (21)	43.2 (32)
傾眠	6.7 (2)	20.7 (6)	12.5 (8)	24.3 (18)
頭痛	0	3.4 (1)	4.7 (3)	6.8 (5)
浮動性めまい	0	3.4 (1)	0	2.7 (2)
疲労	0	0	7.8 (5)	9.5 (7)
眼振	0	0	0	4.1 (3)
嗜眠	0	0	4.7 (3)	2.7 (2)
歩行障害	0	0	0	2.7 (2)
易刺激性	0	0	3.1 (2)	1.4 (1)
注意力障害	0	0	1.6 (1)	1.4 (1)
複視	0	0	0	1.4 (1)
失語症	0	0	0	1.4 (1)
緊張性頭痛	0	0	0	1.4 (1)
振戦	0	0	4.7 (3)	0
平衡障害	0	0	1.6 (1)	0
協調運動異常	0	0	1.6 (1)	0

発現割合 (%) (発現例数)

次に申請者は、国内外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: 304 試験、5.3.5.1.2: 0022 試験）における挫傷、事故による転倒等の傷害に関連する有害事象⁶⁶⁾の発現割合は、表 33 のとおりであったことを説明した。その上で申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: 304 試験）において傷害に関連する有害事象⁶⁶⁾が認められた集団では、中枢神経系の有害事象⁶⁵⁾は認められなかったが、海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.2: 0022 試験）における中枢神経系の有害事象⁶⁵⁾は、傷害に関連する有害事象⁶⁶⁾が発現した集団では、プラセボ群 83.3 % (5/6 例)、本剤群 37.5 % (3/8 例) に認められ、傷害に関連する有害事象⁶⁶⁾が発現しなかった集団では、プラセボ群 27.6 % (16/58 例)、本剤群 43.9 % (29/66 例) に認められたことを説明した。また申請者は、海外製造販売後安全性情報（2007 年 1 月 16 日～2012 年 1 月 15 日、21274 人・年）において、傷

⁶⁵⁾ MedDRA PT で以下に該当する事象。

健忘、平衡障害、灼熱感、小脳症候群、頸髄神経根痛、認知障害、協調運動異常、意識レベルの低下、注意力障害、浮動性めまい、体位性めまい、異常感覚、構語障害、失語症、脳症、本態性振戦、頭部不快感、頭痛、運動過多、過眠症、感覚鈍麻、運動低下、企図振戦、嗜眠、記憶障害、精神的機能障害、片頭痛、前兆を伴わない片頭痛、神経毒性、眼振、麻痺、不全麻痺、睡眠の質低下、鎮静、感覚障害、副鼻腔炎に伴う頭痛、傾眠、昏迷、失神、緊張性頭痛、振戦、上位運動ニューロンの病変、無力症、歩行障害、疲労、酩酊感、びくびく感、易刺激性、倦怠感、不活発、調節障害、複視、眼運動障害、耳鳴、回転性めまい、頭位性回転性めまい

⁶⁶⁾ MedDRA SMQ で「事故および損傷」の狭域に含まれる事象。

害に関連する有害事象⁶⁶⁾は、5件報告されており、重篤な事象であった2例(3件)のうち1例では中枢神経系の有害事象の発現は認められなかったこと、1例では転倒、精神障害及び身体障害の既往があったことを説明した。

表 33 国内外第Ⅲ相試験(5.3.5.1.1: 304 試験、5.3.5.1.2: 0022 試験)における傷害に関連する有害事象の発現割合

	国内 304 試験 (5.3.5.1.1)		海外 0022 試験 (5.3.5.1.2)	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
評価例数	30	29	64	74
傷害に関連する有害事象	3.3 (1)	3.4 (1)	32.8 (21)	43.2 (32)
挫傷	0	3.4 (1)	1.6 (1)	2.7 (2)
頭部損傷	0	0	1.6 (1)	2.7 (2)
転倒	0	0	1.6 (1)	1.4 (1)
損傷	0	0	0	1.4 (1)
靭帯損傷	0	0	0	1.4 (1)
皮膚裂傷	0	0	0	1.4 (1)
眼外傷	3.3 (1)	0	0	0
歯牙損傷	3.3 (1)	0	0	0
眼の貫通性外傷	0	0	1.6 (1)	0
関節捻挫	0	0	1.6 (1)	0
四肢損傷	0	0	1.6 (1)	0
口腔内損傷	0	0	1.6 (1)	0
歯牙破折	0	0	1.6 (1)	0

発現割合 (%) (発現例数)

以上より申請者は、国内外臨床試験及び海外製造販売後において、傾眠等の中枢神経系の有害事象が一定数発現しており、それらが必ずしも挫傷、事故による転倒等の傷害に関連する有害事象と関連するとは言えないものの、本剤の投与にあたっては、これらの有害事象の発現に十分注意しながら投与を開始するとともに、症状が認められた場合は、必要に応じて減量又は投与を中止することが必要と考えることを説明した。なお申請者は、これらの有害事象については、添付文書において適切に注意喚起することを説明した。

機構は、本剤投与による中枢神経系の有害事象について、その多くは軽度又は中等度であり、ほとんどが投与初期に認められていることから、これらの有害事象の発現に十分に注意しながら投与を開始することで临床上大きな問題となる可能性は低いと考える。また機構は、検討された結果からは、中枢神経系の有害事象と挫傷、事故による転倒等の関連は認められなかったものの、中枢神経系の有害事象が重大な事故につながる可能性は否定できないことから、添付文書において注意喚起するとともに、患者向け資材等においても十分な注意喚起を行う必要があると考える。なお、中枢神経系の有害事象の発現状況及び挫傷、事故による転倒等の有害事象との関連については、製造販売後調査においても引き続き検討が必要と考える。

2) てんかん重積状態について

機構は、国内外臨床試験等におけるてんかん重積状態の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外第Ⅲ相試験(5.3.5.1.1: 304 試験、5.3.5.1.2: 0022 試験)の観察期におけるてんかん重積状態の発現割合は、本剤群及びプラセボ群で同程度であったのに対し、本剤投与後は、国内第Ⅲ相試験(5.3.5.1.1: 304 試験)ではプラセボ群 16.7% (5/30 例)、本剤群 27.6% (8/29 例)、海外第Ⅲ相試験(5.3.5.1.2: 0022 試験)ではプラセボ群 0% (0/64 例)、本剤群 4.1% (3/74 例)にてんかん重積状態の発現が認められ、プラセボ群と比較して本剤群で発現割合が高い傾向が示されたことから、本薬投与に

よる影響は否定できないことを説明した。なお申請者は、いずれの試験においてもてんかん重積状態の発現時期に一定の傾向は認められなかったこと、重症度が高度の事象は海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.2: 0022 試験）の本剤群1例のみであったこと、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: 304 試験）及び海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.2: 0022 試験）のてんかん重積状態発現例は、いずれも緊急治療薬の投与等により同日又は翌日に回復が確認されていることを併せて説明した。さらに申請者は、海外製造販売後安全性情報（2007年1月16日～2012年1月15日、21274人・年）において、重篤なてんかん重積状態が9件報告されており、転帰は回復6件、軽快1件、不明2件であることを説明した。なお申請者は、海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.2: 0022 試験）と比較して、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: 304 試験）ではてんかん重積状態の発現割合が高かったが、試験間で標準化された定義を用いていなかったこと、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: 304 試験）では緊急的治療薬の投与はてんかん重積状態に対する使用に限定されていたため、てんかん重積状態が有害事象として報告されやすい状況にあった可能性が要因として考えられることを説明した。

機構は、てんかん重積状態発現のリスク因子について考察するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外臨床試験の患者背景として、年齢、性別、体重、併用抗てんかん薬の種類及び罹病期間について検討したところ、海外臨床試験（5.3.5.1.2: 0022 試験、5.3.5.2.2: 0022E 試験）でてんかん重積状態を発現した症例の80%（4/5例）においてPHTが併用されており、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: 304 試験）においても、てんかん重積状態を発現した症例ではPHTの併用割合が高い傾向（発現あり: 37.5%（3/8例）、発現なし: 19.0%（4/21例））であったが、例数が限られた検討であり、明らかなリスク因子とは結論できないことを説明した。また申請者は、その他の背景因子については、一定の傾向は認められなかったことを説明した。なお申請者は、ほとんどすべての抗てんかん薬が発作の増悪をもたらす可能性があるとの報告（大塚頌子, *Epilepsy*, 3: 45-50, 2009）があることを踏まえると、特定の薬剤との併用時のリスクについて注意喚起することは適切ではないと考えることを説明した。

機構は、てんかん重積状態の発現の有無により、本剤の有効性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、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: 304 試験）における強直・脱力発作の発作頻度変化率及び総発作頻度変化率について、てんかん重積状態の発現の有無による部分集団解析結果は表34のとおりであり、例数が少ないため明確な比較は困難であるものの、てんかん重積状態の発現の有無にかかわらず、本剤の有効性が示されると考えることを説明した。

表34 国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: 304 試験）におけるてんかん重積状態の発現有無別の強直・脱力発作の発作頻度変化率及び総発作頻度変化率（FAS、OC）

		治療期における28日間あたりの発作頻度変化率		群間差 ^{a)} [90%信頼区間]
		プラセボ群	本剤群	
強直・脱力発作頻度				
てんかん重積状態の発現	あり	20.6 (1.2, 151.9) (5)	-10.6 (-74.7, 15.4) (7)	-57.7 [-138.3, -12.0]
	なし	-10.3 (-81.6, 60.1) (25)	-31.6 (-93.5, 27.2) (21)	-23.7 [-39.6, -8.8]
総発作頻度				
てんかん重積状態の発現	あり	-11.8 (-52.2, 63.2) (5)	-25.3 (-75.0, 15.4) (7)	-31.8 [-76.2, 17.6]
	なし	-0.5 (-46.3, 133.0) (25)	-35.3 (-87.3, 12.9) (21)	-33.4 [-49.5, -17.0]

中央値（最小値, 最大値）（評価例数）

a) Hodges-Lehmann 推定値

以上より申請者は、本剤投与によるてんかん重積状態の発現リスクは否定できないことから、本剤投与中は患者の状態をよく観察し、てんかん重積状態が生じた場合には気道確保、換気等の救急処置を行った上で、適切な治療を行うよう添付文書上で注意喚起することを説明した。

機構は、本剤投与によるてんかん重積状態の発現リスクは否定できず、またそのリスク因子は明確にはなっていないと考えるが、国内外臨床試験においては、適切な処置を行うことで、てんかん重積状態を発現した多くの被験者で症状は回復又は軽快していることを踏まえ、十分な注意喚起を行うことで一定の対処が可能なリスクであると考え。また機構は、てんかん重積状態を発現した被験者においても本剤の有効性は示唆されており、国内外第Ⅲ相試験において本剤群でプラセボ群と比較しててんかん重積状態の発現割合が高かったことは、本剤のベネフィット・リスクバランスを大きく損なうものではないと考える。その上で機構は、てんかん重積状態の発現リスクについては、添付文書において十分に注意喚起するとともに、患者向け資材等においても十分な注意喚起を行う必要があると考える。なお機構は、てんかん重積状態の発現状況及びリスク因子等について、製造販売後調査においても引き続き検討する必要があると考える。

3) 皮膚障害について

機構は、国内外臨床試験等における皮膚障害に関連する有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: 304 試験、5.3.5.1.2: 0022 試験）における皮膚障害に関連する有害事象⁶⁷⁾の発現割合は、表35のとおりであり、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: 304 試験）で認められた薬疹のうちプラセボ群1例及び本剤群1例は重篤な事象であったが、本剤群の1例については、治験薬の休薬後に症状の軽快が認められ、休薬7日後に投与が再開されたこと、プラセボ群の1例については、治験薬投与中止後に症状は回復したこと、海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.2: 0022 試験）の本剤群で認められた発疹のうち1例は、重篤かつ過敏症症候群の可能性が否定できない事象であったが、本剤及び併用していたLTGの投与中止後に症状は回復したことを説明した。また申請者は、てんかん患者を対象とした海外臨床試験⁶⁸⁾の本剤投与例2264例において、スティーブンス・ジョンソン症候群又は中毒性表皮壊死症の発現は認められなかったが、発熱、発疹、臓器障害等の症状から過敏症症候群が疑われる症例が5例（過敏症2例、発疹、アレルギー性皮膚炎及び発熱・発疹各1例）認められたこと、海外製造販売後安全性情報（2007年1月16日～2012年1月15日、21274人・年）においては、皮膚障害に関連する有害事象⁶⁷⁾は46件報告されており、そのうち14件が重篤な事象であったこと、特に注意を要する事象として、好酸球増加と全身症状を伴う薬疹（過敏症症候群）及びスティーブンス・ジョンソン症候群が各2例報告されているが、いずれも本剤の投与中止、適切な処置等により症状の回復又は軽快が認められたことを説明した。

⁶⁷⁾ MedDRA SOCで「皮膚および皮下組織障害」に該当する事象。

⁶⁸⁾ 5.3.5.1.2: 0022 試験、5.3.5.2.2: 0022E 試験、参考5.3.5.4.3: AE/ET1 試験、参考5.3.5.4.4: AE/ET1E 試験、参考5.3.5.4.5: AE/PT1 試験、参考5.3.5.4.6: AE/PT2 試験、参考5.3.5.4.7: AE/PT3 試験、参考5.3.5.4.8: 0016 試験、参考5.3.5.4.9: 0016E 試験、参考5.3.5.4.10: 0018 試験、参考5.3.5.4.11: 0018E 試験、参考5.3.5.4.12: 0021A 試験、参考5.3.5.4.13: 0021AE 試験、参考5.3.5.4.14: 0021P 試験、参考5.3.5.4.15: 0021PE 試験、参考5.3.5.4.16: 0027 試験、参考5.3.5.4.17: 0027E 試験、参考5.3.5.4.18: 0038 試験、参考5.3.5.4.19: 0038E 試験、参考5.3.5.4.20: 0039 試験、参考5.3.5.4.21: 0039E 試験、参考5.3.5.4.22: 0101 試験、参考5.3.5.4.23: 301 試験、参考5.3.5.4.24: 302 試験、参考5.3.5.4.25: 2301 試験

表 35 国内外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: 304 試験、5.3.5.1.2: 0022 試験）における皮膚障害に関連する有害事象の発現割合

	国内 304 試験 (5.3.5.1.1)		海外 0022 試験 (5.3.5.1.2)	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
評価例数	30	29	64	74
皮膚障害に関連する有害事象	10.0 (3)	13.8 (4)	4.7 (3)	18.9 (14)
薬疹	3.3 (1)	6.9 (2)	0	0
皮膚乾燥	0	3.4 (1)	0	1.4 (1)
湿疹	0	3.4 (1)	0	0
紫斑	0	3.4 (1)	0	0
ひび・あかぎれ	0	3.4 (1)	0	0
発疹	0	0	1.6 (1)	9.5 (7)
ざ瘡	0	0	0	2.7 (2)
脱毛症	0	0	1.6 (1)	1.4 (1)
接触性皮膚炎	0	0	0	1.4 (1)
斑状出血	0	0	0	1.4 (1)
点状出血	0	0	0	1.4 (1)
顔面膨張	0	0	0	1.4 (1)
紅色汗疹	3.3 (1)	0	0	0
過角化	3.3 (1)	0	0	0
紅斑	0	0	1.6 (1)	0
多汗症	0	0	1.6 (1)	0
嵌入爪	0	0	1.6 (1)	0
斑状皮疹	0	0	1.6 (1)	0

発現割合 (%) (発現例数)

次に申請者は、てんかん患者を対象とした海外二重盲検比較試験⁶⁹⁾においては、本剤群 10.0 % (141/1416 例)、プラセボ群 8.2 % (67/815 例) に皮膚障害に関連する有害事象の発現が認められ、発疹の初回発現日の Kaplan-Meier プロットは図 4 のとおりであり、本剤群においてプラセボ群と比較してより早く発現する傾向が認められたことを説明した。なお申請者は、漸増方法と皮膚障害に関連する有害事象との関連性について、いくつかの海外臨床試験では漸増なし又は 1 週間ごとの漸増方法が採用されていたが、それらの試験を含めた海外二重盲検比較試験⁶⁹⁾ 及び国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: 304 試験) における皮膚障害に関連する有害事象⁶⁷⁾ の発現状況を比較したところ、他の試験と比較して発現率が明らかに高い試験はなかったこと、多くの試験において投与開始 2 週以内に発現した被験者の割合が高かったことを説明した。

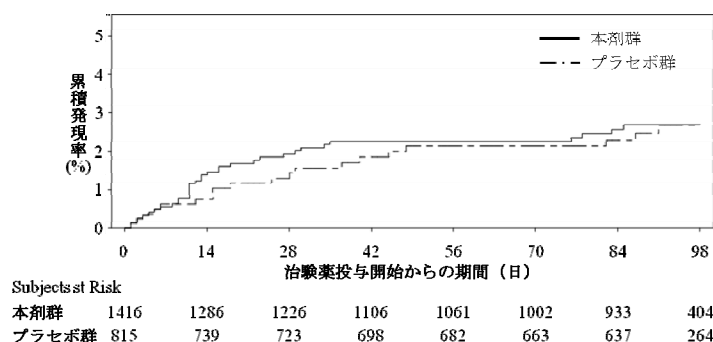


図 4 てんかん患者を対象とした海外二重盲検比較試験における発疹の初回発現日

以上より申請者は、本剤投与による発疹等の皮膚障害に関連する有害事象の発現には十分な注意が必要であり、特に投与初期には当該事象の発現に留意すべきと考えること、本剤投与中に発疹、発熱等の過敏症候群の徴候又は症状が認められた場合は、投与を中止し適切な処置を行う必要があると考える

⁶⁹⁾ 5.3.5.1.2: 0022 試験、参考 5.3.5.4.3: AE/ET1 試験、参考 5.3.5.4.5: AE/PT1 試験、参考 5.3.5.4.6: AE/PT2 試験、参考 5.3.5.4.7: AE/PT3 試験、参考 5.3.5.4.8: 0016 試験、参考 5.3.5.4.10: 0018 試験、参考 5.3.5.4.12: 0021A 試験、参考 5.3.5.4.14: 0021P 試験、参考 5.3.5.4.18: 0038 試験、参考 5.3.5.4.20: 0039 試験、参考 5.3.5.4.23: 301 試験

ことを説明した。また申請者は、皮膚障害に関連する有害事象について添付文書において適切に注意喚起することにより、皮膚障害が重大化するリスクの低減を図ることを説明した。

機構は、本剤投与により皮膚障害に関連する有害事象が発現するおそれがあることについては、添付文書において十分に注意喚起するとともに患者及びその家族に適切に情報提供する必要があると考える。また機構は、臨床試験においては漸増の有無により皮膚障害に関連する有害事象の発現状況に明らかな差異は認められていないものの、投与初期に発現する傾向が強いことから、本剤の漸増方法が遵守されるよう、医師等の医療関係者並びに患者及びその家族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、皮膚障害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も引き続き検討する必要があると考える。

4) 成長への影響について

機構は、国内外臨床試験等における食欲減退に関連する有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: 304 試験、5.3.5.1.2: 0022 試験）で認められた食欲減退に関連する有害事象（食欲減退を直接示唆する有害事象⁷⁰⁾及び胃腸障害に関連する有害事象⁷¹⁾の発現割合は、表 36 のとおりであり、いずれも本剤群においてプラセボ群と比較して発現割合は高い傾向を示したが、年齢区分により発現割合に大きな差異は認められなかったことを説明した。一方で申請者は、てんかん患者を対象とした海外臨床試験⁶⁸⁾の本剤投与例において、食欲減退の発現割合は15歳未満で16.2%（60/370例）、15歳以上で7.2%（136/1894例）であり、低年齢層において発現割合が高い傾向が認められたことを説明した。また申請者は、食欲減退の持続期間（中央値（最小値、最大値））は国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: 304 試験）のプラセボ群及び本剤群でそれぞれ31（1, 61）日及び54.5（5, 79）日、海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.2: 0022 試験）でそれぞれ7（1, 10）日及び17（3, 173）日であり、本剤群においてプラセボ群と比較して持続期間が長い傾向が認められたことを説明した。

表 36 国内外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: 304 試験、5.3.5.1.2: 0022 試験）における食欲減退及び胃腸障害に関連する有害事象の発現割合

	国内 304 試験 (5.3.5.1.1)		海外 0022 試験 (5.3.5.1.2)	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
食欲減退				
全集団	6.7 (2/30)	20.7 (6/29)	12.5 (8/64)	16.2 (12/74)
15歳未満	0 (0/17)	13.3 (2/15)	10.0 (4/40)	13.6 (6/44)
15歳以上	15.4 (2/13)	28.6 (4/14)	16.7 (4/24)	20.0 (6/30)
胃腸障害に関連する有害事象				
全集団	13.3 (4/30)	31.0 (9/29)	31.3 (20/64)	35.1 (26/74)
15歳未満	11.8 (2/17)	26.7 (4/15)	35.0 (14/40)	40.9 (18/44)
15歳以上	15.4 (2/13)	35.7 (5/14)	25.0 (6/24)	26.7 (8/30)

発現割合 (%) (発現例数)

機構は、本剤投与による体重及び身長の変化について説明するよう申請者に求めた。

まず申請者は、国内外臨床試験において、身長の変化に関するデータは収集していなかったため、本剤投与による身長への影響は検討できなかったことを説明した。その上で申請者は、国内外臨床試験における臨床的に意味のある体重減少（ベースラインと比較して7%以上の減少）の発現割合は、表 37 のとおりであり、食欲減退発現ありの集団において、発現なしの集団と比較して臨床的に意味のある体

⁷⁰⁾ MedDRA PT で過小食、食欲減退、食欲障害、拒食、摂食障害、神経性無食欲症、摂食障害症状に該当する事象。なお、これらの事象のうち、国内外臨床試験で認められた事象は食欲減退のみであった。

⁷¹⁾ MedDRA SOC で「胃腸障害」に該当する事象。

重減少の発現割合が高い傾向を示したこと、しかしながら食欲減退発現ありの集団において有害事象として体重減少が報告された被験者は、国内臨床試験における本剤投与例及び海外第Ⅲ相試験で各1例ずつであったことを説明した。なお申請者は、海外長期継続投与試験（5.3.5.2.2: 0022E 試験）では体重測定を規定していなかったことを説明した。

表 37 国内外臨床試験（5.3.5.1.1: 304 試験、5.3.5.2.1: 305 試験、5.3.5.1.2: 0022 試験）における臨床的に意味のある体重減少の発現割合

		国内 304 試験 (5.3.5.1.1)		国内臨床試験 (5.3.5.1.1、5.3.5.2.1) の本剤投与例	海外 0022 試験 (5.3.5.1.2)	
		プラセボ群	本剤群		プラセボ群	本剤群
全集団		3.3 (1/30)	3.4 (1/29)	31.0 (18/58)	0 (0/63)	2.7 (2/73)
食欲減退 の発現	あり	0 (0/2)	0 (0/6)	75.0 (9/12)	0 (0/8)	8.3 (1/12)
	なし	3.6 (1/28)	4.3 (1/23)	19.6 (9/46)	0 (0/55)	1.6 (1/61)

発現割合 (%) (発現例数)

さらに申請者は、体重変化の経時推移について、海外臨床試験においては、体重の経時データを収集していなかったが、国内臨床試験（5.3.5.1.1: 304 試験、5.3.5.2.1: 305 試験）の15歳未満の被験者における標準体重比⁷²⁾（平均値）の経時推移は、図5のとおりであり、投与期間を通して大きな変化は認められなかったことを説明した。

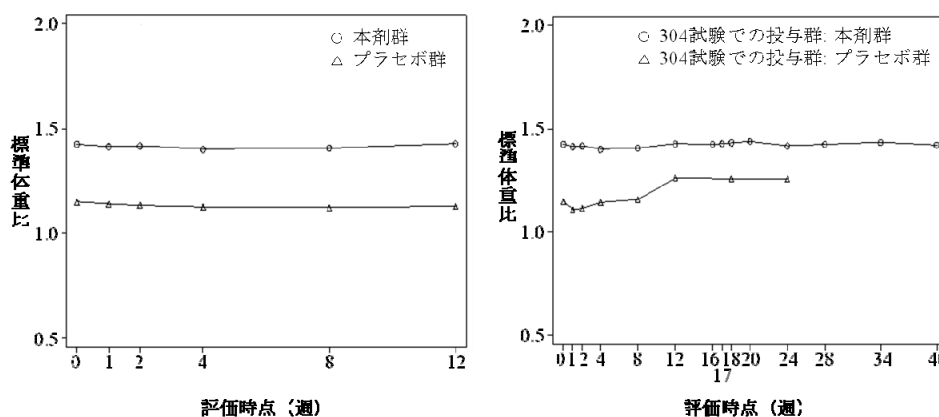


図5 国内臨床試験（5.3.5.1.1: 304 試験、5.3.5.2.1: 305 試験）の15歳未満の被験者における標準体重比（平均値）の経時推移（左: 304 試験、右: 304 試験及び305 試験の本剤投与例）

機構は、提示された臨床試験成績からは本剤投与による体重減少を強く示唆する所見は得られていないものの、本剤が成長に及ぼす影響について国内外臨床試験では必ずしも十分に検討されていないこと、国内臨床試験においてプラセボ群と比較して本剤群で食欲減退の発現割合は高い傾向を示しており、持続期間も長い傾向が認められたこと等を踏まえると、本剤が成長に影響を及ぼす可能性も否定できないことから、製造販売後調査において併せて検討する必要があると考える。

5) 離脱症状について

機構は、一般的に抗てんかん薬では急激な減量や投与中止により、てんかん発作の増悪やてんかん重積状態等の離脱症状が発現することが知られていることから、本剤投与中止時の漸減方法及び離脱症状の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、実施したすべての国内外臨床試験において、本剤の投与を中止又は終了する際は、2日ごとに維持用量の25又は33%ずつ投与量を漸減して中止する規定としていたこと、米国及び欧州添付文書においても臨床試験と同様の漸減方法が規定されていることを説明した。その上で申請者は、国内臨

⁷²⁾ 本邦における年齢別の平均体重（文部科学省、平成23年度学校保健統計調査、2012）に対する比（平均体重のデータがない4歳の被験者については、5歳児の平均体重を用いて算出した）。

床試験（5.3.5.1.1: 304 試験、5.3.5.2.1: 305 試験）の本剤投与例において、漸減期及び投与中止後に発現した有害事象⁷³⁾は、40.0%（6/15 例）に認められ、傾眠及びてんかん重積状態各 2 例、便秘、嘔吐、インフルエンザ、鼻咽頭炎及び副鼻腔炎各 1 例であったこと、重症度が高度の事象は認められず、転帰は傾眠 1 例が軽快、他の事象は回復であったことを説明した。さらに申請者は、てんかん患者を対象とした海外臨床試験⁶⁸⁾の本剤投与例において、漸減期及び投与中止後に発現した有害事象⁷³⁾は、22.2%

（253/1138 例）に認められ、そのうち離脱症状の可能性のある事象として、痙攣（17 例）、てんかん（2 例）及びてんかん重積状態（1 例）が認められたこと、海外製造販売後においては、漸減期及び投与中止後を特定した有害事象の収集は行っておらず、本剤投与中止時の離脱症状に関する報告はないことを説明した。以上より申請者は、本剤投与中止時に離脱症状が発現する可能性は否定できないものの、国内外臨床試験成績及び海外での使用実績から、2 日ごとに維持用量の約 25% ずつ漸減することで臨床で大きな問題とはならないと考えられることを説明した。また申請者は、添付文書において本剤の投与を中止する際は用量を漸減するよう注意喚起することにより、本剤投与中止時の離脱症状発現リスクの低減を図ることを説明した。

機構は、提示された臨床試験成績から、本剤の投与を中止する際は用量を漸減するよう注意喚起することで大きな問題はないと考える。また機構は、漸減方法については、医師等の医療関係者並びに患者及びその家族に対して適切に情報提供する必要があると考える。なお、本剤の投与を中止した際の安全性については、製造販売後調査においても引き続き検討する必要があると考える。

6) 本剤による自殺のリスクについて

機構は、FDA が実施したメタ解析の結果、抗てんかん薬の服用により自殺リスクが増加する可能性が示唆されていることを踏まえ、本剤投与による自殺リスクについて説明するよう申請者に求めた。

まず申請者は、LGS 患者を対象とした国内外臨床試験（5.3.5.1.1: 304 試験、5.3.5.2.1: 305 試験、5.3.5.1.2: 0022 試験、5.3.5.2.2: 0022E 試験）において、自殺関連有害事象⁷⁴⁾は認められなかったことを説明した。その上で申請者は、てんかん患者を対象とした海外臨床試験⁶⁸⁾において、自殺関連有害事象はプラセボ群 2 例（自殺企図及び自殺念慮各 1 例）及び本剤群 7 例（自殺企図 3 例、自殺行為及び自殺念慮各 2 例）に認められ、本剤群における自殺行為 2 例及び自殺念慮 1 例については因果関係が否定されなかったが、いずれの事象も 1～11 日で回復したことを説明した。なお申請者は、海外臨床試験の本剤群において自殺関連有害事象⁷⁴⁾を発現した例数は限られており、リスク因子を特定することはできなかったこと、海外製造販売後安全性情報（2007 年 1 月 16 日～2012 年 1 月 15 日、21274 人・年）において、自殺関連有害事象⁷⁴⁾は認められなかったことを説明した。以上より申請者は、国内外臨床試験成績及び海外製造販売後安全性情報からは、本剤投与と自殺関連行為の関係性について明確なデータは得られなかったものの、抗てんかん薬の投与により自殺リスクが増加する可能性が報告されていることを踏まえ、当該リスクについて、添付文書において適切に注意喚起することを説明した。

機構は、抗てんかん薬による自殺リスクの増加の作用機序は明確でなく、個別の薬剤によらないと考えられていることから、本剤においても自殺リスクについて一定の注意喚起をすることは適切と考える。

⁷³⁾ 治験中止例又は完了例のうち、フォローアップ時に 1 度でも来院した症例が集計対象とされた。

⁷⁴⁾ MedDRA SMQ で「自殺/自傷」に該当する事象。

なお、本剤投与による自殺関連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も引き続き検討する必要があると考える。

(4) 効能・効果について

機構は、申請効能・効果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、海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.2: 0022 試験）では、4～30歳のLGS患者を対象に、主要評価項目として設定した総発作頻度変化率、強直・脱力発作頻度変化率及び全般臨床症状評価における発作重症度サブスケールのすべてにおいて、他の抗てんかん薬と併用時の本剤の有効性が示されたことから、欧米においては「Lennox-Gastaut 症候群（4歳以上）に伴う発作に対する併用療法」として承認されたことを説明した。その上で申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: 304 試験）では、4～30歳のLGS患者を対象に、主要評価項目として設定した強直・脱力発作頻度変化率において、他の抗てんかん薬と併用時の本剤の有効性が検証されたことから、本剤の効能・効果を「Lennox-Gastaut 症候群（4歳以上）における強直発作及び脱力発作に対する抗てんかん薬との併用療法」として承認申請したことを説明した。

機構は、本剤の対象年齢について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、LGSの発症年齢は、通常8歳未満であり、3～5歳が最多であると報告されており（Roger J et al editors, 井上有史監訳, てんかん症候群—乳幼児・小児・青年期のてんかん学 第4版, 中山書店, 123-145, 2007）、4歳未満のLGS患者においても他の抗てんかん薬による治療では発作が抑制されない場合には、本剤が投与されるケースは想定されることを説明した。その上で申請者は、4歳未満のLGS患者を対象とした臨床試験は実施されていないが、てんかん患者を対象とした海外臨床試験⁶⁸⁾には、4歳未満の被験者（1～3歳）が6例組み入れられたことを説明した。そして申請者は、すべての被験者で有害事象の発現が認められたが、重症度が高度であった事象は筋緊張1例のみであり、因果関係は否定されていること、複数例に認められた有害事象（上気道感染（4例）、発熱及び嘔吐（各3例）、体温上昇（2例））については、国内外臨床試験の4歳以上の症例においても認められており、4歳未満の被験者において特に留意すべき有害事象の発現は認められなかったことを説明した。さらに申請者は、海外製造販売後安全性情報（2007年1月16日～2012年1月15日、21274人・年）において、4歳未満の患児（4ヶ月齢～3歳）に発現した有害事象として12例の報告があり、主な事象は痙攣（5例）、発疹（3例）等であり、4歳未満の患児において特に留意すべき有害事象は報告されていないことを説明した。以上を踏まえ再検討した結果、申請者は、原則として4歳未満の小児への本剤の投与が推奨されないが、効能・効果においては投与対象年齢の下限を設定せずに、添付文書の「小児等への投与」の項で4歳未満の小児に対する有効性及び安全性は確立していないことを注意喚起することが望ましいと考えることを説明した。

機構は、本剤の臨床的位置付けを効能・効果で明記する必要があるか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: 304 試験）では1～3剤の抗てんかん薬を使用しているにもかかわらず十分な効果が認められていない患者を対象として、本剤の有効性及び安全性を確認していること、国内外における本剤の臨床的位置付けは第二選択であると想定されること（「(1) 本剤の臨床的位置付けについて」の項参照）から、本剤は他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない場合に使用される薬剤であることを効能・効果に記載することを説明した。

以上より申請者は、4歳未満のLGS患者における有効性及び安全性が確立されていないことを添付文書において注意喚起した上で、本剤の効能・効果は「他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない

Lennox-Gastaut 症候群における強直発作及び脱力発作に対する抗てんかん薬との併用療法」とすることが適切と考えることを説明した。

機構は、4歳未満のLGS患者に対する本剤の有効性及び安全性の情報は極めて限られているものの、現時点で得られている情報からは、4歳未満の患者に特徴的な安全性リスクは示唆されていないこと、他の抗てんかん薬においても効能・効果で対象年齢の下限は規定されていないことを踏まえると、効能・効果においては本剤の投与対象年齢の下限を設定せずに、「小児等への投与」の項において4歳未満の小児に対する有効性及び安全性は確立していない旨注意喚起することは許容できると考える。また機構は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: 304試験）で主要評価項目として本剤のプラセボに対する統計学的有意差が認められた発作型は、強直発作及び脱力発作であること、本剤の有効性及び安全性は他の抗てんかん薬で十分な効果が認められなかった患者において確認されていることを踏まえると、効能・効果において発作型及び臨床的位置付けを明記とすることは適切と考える。以上より機構は、本剤の効能・効果は以下のとおりとすることが適切と考える。なお機構は、本剤の発作型別の有効性並びに4歳未満の患者における有効性及び安全性については、製造販売後調査においても引き続き検討する必要があると考える。

[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Lennox-Gastaut症候群における強直発作及び脱力発作に対する抗てんかん薬との併用療法

(5) 用法・用量について

1) 漸増方法及び維持用量について

機構は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: 304試験）における用法・用量の設定根拠を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、① 外国人部分てんかん患者を対象としたAE/ET1試験（参考5.3.5.4.3）及びその長期継続投与試験（参考5.3.5.4.4: AE/ET1E試験）において400～1600mg/日での有効性及び3200mg/日までの忍容性が確認されたこと、② 外国人てんかん患児を対象とした0027試験（参考5.3.5.4.16）及びその長期継続投与試験（参考5.3.5.4.17: 0027E試験）において、開始用量10mg/kg/日及び維持用量2400mg/日（50mg/kg/日相当）までの忍容性が確認されたことから、LGS患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.2: 0022試験）では、開始用量は約10mg/kg/日（体重区分別に200mg/日（18.0～29.0kg）、400mg/日（29.1～50.0kg）、600mg/日（50.1～70.0kg）及び800mg/日（70.1kg以上））、目標維持用量は約45mg/kg/日（それぞれ1000、1800、2400及び3200mg/日）と設定したことを説明した。その上で申請者は、健康成人を対象とした臨床薬理試験（5.3.1.2.1: EPI-006試験、参考5.3.1.2.4: 0037試験）の成績等から日本人と外国人の薬物動態に大きな差異はないと考えられたことから、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: 304試験）は、海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.2: 0022試験）と同様の用法・用量を設定したことを説明した。

機構は、申請用法・用量における漸増方法と国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: 304試験）の漸増方法を異なる設定としたことを含めて、申請用法・用量における漸増方法及び維持用量の適切性について説明するよう申請者に求めた。

まず申請者は、維持用量について、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: 304試験）では体重区分別に目標維持用量を1000mg/日（15.0～30.0kg）、1800mg/日（30.1～50.0kg）、2400mg/日（50.1～70.0kg）及び3200

mg/日（70.1 kg 以上）と設定し本剤の有効性及び安全性が確認されたこと、国内臨床試験（5.3.5.1.1: 304 試験、5.3.5.2.1: 305 試験）では、① 漸増期又は切り替え期に体重区分別の目標維持用量まで増量し、増量できなかった被験者は用量維持期に移行せず治験を中止する、② 目標維持用量到達後は、安全性上の問題が認められた場合のみ 1 段階の減量が可能と規定したが、すべての被験者が一度は目標維持用量に到達したこと、本剤群における最終維持用量別の被験者の内訳は表 38 のとおりであり、総投与症例のうち 79.3 %（46/58 例）で減量が行われず、目標維持用量で維持されたことを説明した。

表 38 国内臨床試験（5.3.5.1.1: 304 試験、5.3.5.2.1: 305 試験）の本剤群における最終維持用量別の被験者の内訳

最終維持用量 (mg/日)	15.0～30.0 kg (23 例)	30.1～50.0 kg (20 例)	50.1～70.0 kg (11 例)	70.1 kg～ (4 例)
800	4.3 (1)	0	0	0
1000	95.7 (22) ^{a)}	0	0	0
1200	0	35.0 (7)	0	0
1800	0	65.0 (13) ^{a)}	18.2 (2)	0
2400	0	0	81.8 (9) ^{a)}	50.0 (2)
3200	0	0	0	50.0 (2) ^{a)}

a) 目標維持用量

次に申請者は、漸増方法について、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: 304 試験）では、海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.2: 0022 試験）を参考に、50.0 kg 以上の被験者において、開始用量を 600 mg/日、増量間隔を 2 日、増量幅を 600 又は 800 mg/日と設定したが（表 23 参照）、申請用法・用量においては、煩雑さを避けるために、成人では体重によらず、開始用量を 400 mg/日、増量間隔を 2 日、増量幅を 400 mg/日と設定したことを説明した。そして申請者は、海外の PPK 及び PKPD モデル⁷⁵⁾を用いたシミュレーションの結果、申請用法・用量に基づき漸増した場合、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: 304 試験）と同様に漸増した場合と比較して、血漿中本薬濃度が定常状態に達するまでの期間は 4～6 日ほど遅くなるものの、強直・脱力発作の発作頻度の経時推移に大きな差異は認められなかったことから、開始用量を 400 mg/日、増量幅を 400 mg/日とした場合でも有効性が大きく減弱する可能性は低いと考えることを説明した。また申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: 304 試験）の本剤群で認められた有害事象のうち 70.4 %（19/27 例）が投与開始 2 週以内に認められたこと、皮膚障害に関連する有害事象は投与初期に発現する傾向がある（「(3) 皮膚障害について」の項参照）ことから、より緩やかに漸増する方法は、安全性の観点からもより望ましい設定であると考えることを説明した。

以上より申請者は、本剤の用法・用量として、体重 30.0 kg 未満の小児では、開始用量を 200 mg/日、増量間隔を 2 日、増量幅を 200 mg/日、維持用量 1000 mg/日、そして体重 30.0 kg 以上の小児及び成人では、開始用量を 400 mg/日、増量間隔を 2 日、増量幅を 400 mg/日、維持用量 1800～3200 mg/日（1800 mg/日（30.0～50.0 kg）、2400 mg/日（50.1～70.0 kg）及び 3200 mg/日（70.1 kg～））と設定したことを説明した。

機構は、申請用法・用量として提示された増量方法及び維持用量に大きな問題はないと考える。なお、VPA 併用の有無別の用量設定の要否については、次項で議論することとする。

⁷⁵⁾ 外国人てんかん患者を対象とした PPK 及び PKPD 解析（参考 5.3.3.5.2）から構築されたモデルを一部修正したものが用いられた。なお、国内外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: 304 試験、5.3.5.1.2: 0022 試験）成績を用いた PPK 及び PKPD 解析（5.3.3.5.1）において人種差が認められていないことから、海外の PPK 及び PKPD モデルを用いたシミュレーション結果は日本人に外挿することが可能と考えられている。

2) VPA 併用の有無別の用量設定の要否について

機構は、海外臨床試験成績を用いた PPK 解析（参考 5.3.3.5.2）の結果、特に体重 30 kg 未満の患者において VPA の併用により血漿中本薬濃度が上昇することが示されていること（「(ii) <審査の概略> (1) 薬物相互作用について」の項参照）、欧州では体重 30 kg 未満の小児に対して VPA 併用の有無別の用量が設定されていることから、本邦においても同様の用量設定を行う必要はないか説明するよう申請者に求めた。

まず申請者は、欧州での経緯について、海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.2: 0022 試験）では VPA 併用有無別の用量設定は行っておらず、承認申請時も VPA 併用の有無別の用量設定は行っていなかったが、海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.2: 0022 試験）を含む 8 試験⁷⁶⁾の成績を用いた PPK 解析の結果、小児において本薬の $C_{av,ss}$ が VPA 併用により 55~69.6 % 上昇することが示唆されたことを踏まえて、欧州医薬品庁(EMA) から小児における用量設定を再検討するよう指示されたことを説明した。そして申請者は、PPK モデルを用いて VPA 非併用時と同程度の $C_{av,ss}$ となる投与量を検討した結果、最終的に体重 30 kg 未満の小児に対する VPA 併用時の最高投与量は 600 mg/日と設定されたことを説明した。なお申請者は、米国における審査では VPA 併用有無別の用量設定に関する議論はなく、VPA 併用の有無により最高投与量を区別しない用法・用量で承認されたことを説明した。

その上で申請者は、本剤は市販後にも低用量から開始し慎重に安全性を確認しながら増量して使用されることが想定され、有害事象が発生した場合は速やかに本剤の減量又は中止をすることが可能であることから、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: 304 試験）では、海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.2: 0022 試験）と同じく、体重 30 kg 未満の小児に対する VPA 併用の有無別の用量設定は行わなかったことを説明した。そして申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: 304 試験）では、プラセボ群 93.3 %（28/30 例）及び本剤群 86.2 %（25/29 例）が VPA を併用していたこと、VPA の非併用例が少数であり十分な検討は困難であるものの、VPA 併用の有無により血漿中本薬濃度（図 3 参照）及び安全性に大きな差異は認められなかったことを説明した。

また申請者は、海外第Ⅲ相試験（5.3.5.2.1: 0022 試験）における体重 30 kg 未満の小児での VPA の併用有無別の主な有害事象の発現割合は、表 39 のとおりであり、本剤群の VPA 併用例で 20.0 % 以上に認められた有害事象のうち嘔吐及び食欲減退については、いずれも非併用例と比較して発現割合が高かったが、プラセボ群においても同様の傾向が認められたこと、発熱及び発疹については、非併用例でも同程度の発現割合であったことを説明した。また申請者は、海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.2: 0022 試験）における体重 29 kg 以下の小児について、最終維持用量が目標維持用量未満であった被験者は VPA 併用例で 23.5 %（4/17 例）及び非併用例で 0 %（0/7 例）、投与を中止した被験者はそれぞれ 17.6 %（3/17 例）及び 0 %（0/7 例）であったが、VPA 非併用であった被験者数が限られており、VPA 併用の影響について結論することは困難であることを説明した。

⁷⁶⁾ 参考 5.3.5.4.3: AE/ET1 試験、参考 5.3.5.4.8: 海外 0016 試験、参考 5.3.5.4.6: 海外 AE/PT2 試験、参考 5.3.5.4.10: 海外 0018 試験、参考 5.3.5.4.12: 海外 0021A 試験、参考 5.3.5.4.14: 海外 0021P 試験、5.3.5.1.2: 海外 0022 試験、参考 5.3.5.4.16: 海外 0027 試験

表 39 海外第Ⅲ相試験（5.3.5.2.1: 0022 試験）における体重 30 kg 未満の小児での VPA 併用の有無別の主な有害事象発現割合

	プラセボ群		本剤群	
	VPA 併用	VPA 非併用	VPA 併用	VPA 非併用
評価例数	11	15	17	8
有害事象	90.9 (10)	86.7 (13)	100.0 (17)	75.0 (6)
嘔吐	9.1 (1)	0	35.3 (6)	0
発熱	36.4 (4)	13.3 (2)	29.4 (5)	25.0 (2)
発疹	0	6.7 (1)	23.5 (4)	25.0 (2)
食欲減退	27.3 (3)	0	23.5 (4)	0
下痢	18.2 (2)	6.7 (1)	17.6 (3)	12.5 (1)
鼻咽頭炎	9.1 (1)	6.7 (1)	17.6 (3)	12.5 (1)
傾眠	18.2 (2)	6.7 (1)	17.6 (3)	0
便秘	0	20.0 (3)	11.8 (2)	0
歩行障害	0	0	11.8 (2)	0
上気道感染	18.2 (2)	13.3 (2)	11.8 (2)	0
鼻出血	0	0	11.8 (2)	0

発現割合 (%) (発現例数)

以上より申請者は、海外 PPK 解析結果より、特に体重 30 kg 未満の患者において VPA の併用により血漿中本薬濃度が上昇することが示唆されているものの、① 本剤は低用量から開始し、漸増法により維持用量まで増量するため、段階的な安全性確認が可能であること、② $t_{1/2}$ が 8~12 時間と短く、有害事象発現時には投与中止により本剤の速やかな排出が可能であること、③ 国内外臨床試験で低年齢の患者に特徴的な安全性リスクは認められていないこと（「(4) 効能・効果について」の項参照）から、血漿中本薬濃度の上昇に関連するリスクは適切に管理可能であり、30 kg 未満の小児に対して VPA 併用の有無別に用法・用量を設定する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（5.3.5.1.1: 304 試験、5.3.5.1.2: 305 試験）ではほとんどの被験者で VPA が併用されており、当該被験者において安全性に大きな問題は認められていないこと、低用量から開始し安全性を確認しながら慎重に増量し、必要に応じて減量又は投与中止することで、一定のリスク管理は可能と考えられることから、30 kg 未満の小児に対する VPA 併用の有無別の用法・用量を設定しないことに異論はないが、VPA の併用により血漿中本薬濃度が上昇する可能性があることについては、添付文書において適切に注意喚起する必要があると考える。なお、VPA を併用したときの有効性及び安全性については、製造販売後も引き続き検討する必要があると考える。

以上より機構は、申請用法・用量に概ね問題はないと考えるが、本剤の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の記載を整備し、以下のとおりとすることが適切と考える。なお、最終的な用法・用量については、専門協議における検討を踏まえて判断することとしたい。

[用法・用量]

4 歳以上の小児

体重 30.0 kg 未満の場合: 通常、ルフィナミドとして、最初の 2 日間は 1 日 200 mg を 1 日 2 回に分けて食後に経口投与し、その後は 2 日ごとに 1 日用量として 200 mg 以下ずつ漸増する。維持用量は 1 日 1000 mg とし、1 日 2 回に分けて食後に経口投与する。なお、症状により、1 日 1000 mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 2 日以上の間隔をあけて 1 日用量として 200 mg 以下ずつ行うこと。

体重 30.0 kg 以上の場合: 成人の用法・用量に従う。

成人

通常、ルフィナミドとして、最初の2日間は1日400mgを1日2回に分けて食後に経口投与し、その後は2日ごとに1日用量として400mg以下ずつ漸増する。維持用量は体重30.0～50.0kgの患者には1日1800mg、体重50.1～70.0kgの患者には1日2400mg、体重70.1kg以上の患者には1日3200mgとし、1日2回に分けて食後に経口投与する。なお、症状により維持用量を超えない範囲で適宜増減するが、増量は2日以上の間隔をあけて1日用量として400mg以下ずつ行うこと。

<参考>

	4歳以上の小児	4歳以上の小児及び成人		
体重	30.0kg未満	30.0～50.0kg	50.1～70.0kg	70.1kg以上
1・2日目	200mg/日	400mg/日		
3日目以降	2日間毎に200mg以下ずつ漸増する。	2日間毎に400mg以下ずつ漸増する。		
維持用量	1000mg/日	1800mg/日	2400mg/日	3200mg/日

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1) 本剤は他の抗てんかん薬と併用して使用すること。〔国内臨床試験において、本剤単独投与での使用経験はない。〕
- (2) バルプロ酸ナトリウムとの併用により本剤の血中濃度が上昇することがあるので、本剤の投与の際には、慎重に症状を観察しながら増量すること。体重30.0kg未満の患者では体重30.0kg以上の患者よりも大きな影響が認められているため特に注意すること。〔「相互作用」及び「薬物動態」の項参照〕
- (3) 本剤の投与を中止する場合には、発疹の発現等安全性の観点から直ちに投与を中止しなければならない場合を除き、少なくとも2日ごとに徐々に減量し、1週間以上かけて中止すること。〔急激な減量によりてんかん発作の増悪又はてんかん重積状態があらわれるおそれがある。〕

(6) 医薬品リスク管理計画について

申請者は、本剤の医薬品リスク管理計画について、表40に示す安全性及び有効性検討事項を設定した上で、通常の安全性監視計画及びリスク最小化活動に加え、表41に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施予定であることを説明した。

表40 医薬品リスク管理計画（案）における安全性及び有効性検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・てんかん重積状態 ・発疹及び過敏症 ・食欲減退及び体重減少 ・運動失調 ・傾眠 ・めまい ・嘔吐 	<ul style="list-style-type: none"> ・複視及び霧視 ・心電図QTc間隔短縮 ・自殺 ・離脱症状 ・バルプロ酸ナトリウムとの相互作用 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝機能障害患者への投与 ・妊婦又は妊娠している可能性のある患者への投与 ・高齢者への投与 ・他併用薬との相互作用
有効性検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・なし 		

表 41 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査 ・製造販売後臨床試験^{a)} ・使用成績調査（全例調査） 症例数: 300 例 調査方法: 中央登録による全例調査方式 1 例あたりの観察期間: 24 週間 	<ul style="list-style-type: none"> ・適正使用のための資材（医療関係者向け適正使用ガイド、患者及びその家族向けパンフレット）の作成及び配布 ・市販直後調査による情報提供

a) 本剤の承認取得後に 305 試験（5.3.5.2.1、継続中）を製造販売後臨床試験に読み替えて、各医療機関で本剤が使用可能となるまで実施。

機構は、本剤の安全性及び有効性評価に基づき、以下のように考える。

1) 安全性検討事項について

① 重要な特定されたリスクについて

中枢神経系の有害事象（運動失調、傾眠、めまい等）、てんかん重積状態、発疹等の皮膚障害及び食欲減退を、重要な特定されたリスクと設定することに異論はない。

② 重要な潜在的リスクについて

QT/QTc 間隔短縮及び催不整脈作用のリスク、離脱症状、自殺関連有害事象の発現リスク、バルプロ酸ナトリウムとの相互作用を、重要な潜在的リスクと設定することに異論はない。

③ 重要な不足情報について

妊婦又は妊娠している可能性のある患者への投与、肝機能障害患者への投与に加え、小児における成長への影響及び 4 歳未満の患者への投与を、重要な不足情報として設定する必要があると考える。

2) 有効性検討事項について

現在、有効性検討事項は設定されていないが、製造販売後には、長期投与時や臨床使用実態下における本剤の有効性についても検討することが適切であり、本計画（案）において有効性に関する検討事項を設定する必要があると考える。

3) 追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動について

追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の設定について概ね問題ないものと考えられるが、使用成績調査においては、本剤の成長への影響を検討できるよう、観察期間を再検討する必要があると考える。また、本剤の国内臨床試験における症例数は限られており、追加の医薬品安全性監視活動等に基づく情報を可能な限り早期に収集すべきと考えることから、以下の事項を承認条件として付すことが適切と考える。

[承認条件]

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例にかかるデータが集積されるまでの間は、全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

なお、医薬品リスク管理計画については、専門協議における検討も踏まえ、最終的に判断したいと考える。

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

後日報告。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

後日報告。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない LGS 患者における強直発作及び脱力発作に対する他の抗てんかん薬との併用療法における本剤の有効性は示され、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考える。本剤は、日本人 LGS 患者を対象としたプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験において、他の抗てんかん薬との併用により強直発作及び脱力発作に対する有効性が検証されており、LGS 治療において新たな選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考えられる。また機構は、本剤の効能・効果及び用法・用量については、専門協議においてさらに検討する必要があり、本剤長期投与時の有効性及び安全性については、今後提出される国内長期投与試験の 52 週投与時の試験成績を踏まえて判断する必要があると考える。なお機構は、中枢神経系の有害事象の発現状況及び挫傷、事故による転倒等の有害事象との関連、てんかん重積状態、皮膚障害に関連する有害事象、自殺関連有害事象及び QT/QTc 短縮及び催不整脈作用に関連する有害事象の発現状況、肝機能障害患者及び 4 歳未満の患者における有効性及び安全性等については、製造販売後調査において検討する必要があると考える。

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 25 年 2 月 13 日

I. 申請品目

[販 売 名] イノベロン錠 100 mg、同錠 200 mg
[一 般 名] ルフィナミド
[申 請 者 名] エーザイ株式会社
[申請年月日] 平成 24 年 8 月 30 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、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) 国内長期継続投与試験の 52 週投与データ (5.3.5.2.3: 305 試験) について

機構は、国内長期継続投与試験の 52 週投与データ (5.3.5.2.3: 305 試験) を基に本剤長期投与時の有効性及び安全性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内長期継続投与試験の 52 週投与データ (5.3.5.2.3: 305 試験、20 年 月 月～継続中 (20 年 月 日データカットオフ)) について、以下のとおり説明した。

総投与症例 54 例全例が安全性解析対象集団であり、そのうち有効性データがない 8 例を除外した 46 例が有効性解析対象集団であった。投与症例のうち中止例は 13 例であり、中止理由は、効果不十分 (7 例)、有害事象 (4 例) 及び治験参加継続拒否 (2 例) であった。

主な有効性評価項目である 28 日間あたりの強直・脱力発作頻度の観察期からの変化率⁷⁾ は表 42 のとおりであった。

表 42 国内長期継続投与試験 (5.3.5.2.3: 305 試験) における強直・脱力発作の発作頻度変化率の経時推移 (OC)

	12 週	24 週	32 週	40 週
評価例数	46	43	42	41
変化率 (%)	-39.3 (-100.0, 125.2)	-40.6 (-100.0, 85.7)	-46.8 (-100.0, 75.0)	-47.6 (-100.0, 833.2)

中央値 (最小値, 最大値)

⁷⁾ 先行試験 (5.3.5.1.1: 304 試験) における観察期からの変化率。なお有効性評価については、40 週時までのデータに基づき解析されている。

有害事象（臨床検査値異常を含む）⁷⁸⁾ は、100.0%（54/54例）に認められた。死亡は認められなかったが、その他の重篤な有害事象は、7例（肺炎2例、てんかん重積状態、上気道感染、齲歯、インフルエンザ、ウイルス性胃腸炎各1例）に認められ、てんかん重積状態については、因果関係は否定されていない。なお、データカットオフ以降20■■年■■月■■日までに、死亡は認められず、その他の重篤な有害事象⁷⁹⁾ は5例（肺炎2例、急性肺炎、非定型欠神発作のてんかん重積状態及び頭部打撲各1例）に認められ、非定型欠神発作のてんかん重積状態については、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、68.5%（37/54例）に認められ、主な事象は、傾眠（11例）、食欲減退（9例）、嘔吐及び便秘（各6例）、てんかん重積状態（4例）、浮動性めまい（3例）等であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数及び体重）について、収縮期血圧低下（8例）、収縮期血圧上昇（11例）、拡張期血圧低下（13例）、拡張期血圧上昇（9例）、脈拍数減少（12例）、脈拍数増加（15例）、体重減少（19例）及び体重増加（5例）が認められ、心電図について、心室性不整脈及びQTc延長（各1例）が認められた。

以上より申請者は、日本人LGS患者において、本剤1000～3200mg/日を他の抗てんかん薬と併用して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。

機構は、中枢神経系の有害事象、てんかん重積状態及び自殺関連有害事象の発現状況並びに成長への影響について、これまでに得られているデータと異なる傾向を示していないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験（5.3.5.1.1:304試験、5.3.5.2.3:305試験）の本剤投与例における中枢神経系の有害事象⁶⁵⁾ の発現割合は、43.1%（25/58例）、主な事象は傾眠（17例）、浮動性めまい（4例）、頭痛（3例）等であり、これまでに得られているデータと異なる傾向は認められなかったこと、挫傷、事故による転倒等の障害に関連する有害事象⁶⁶⁾ との関連についても検討したが、明らかな関連性は示唆されなかったことを説明した。また申請者は、国内臨床試験（5.3.5.1.1:304試験、5.3.5.2.3:305試験）の本剤投与例におけるてんかん重積状態の発現割合は36.2%（21/58例）であり、投与12ヶ月後以降に初回発現した被験者も1例認められたこと、転帰はいずれも回復であったこと、てんかん重積状態の発現の有無により強直・脱力発作の発作頻度変化率に大きな差異は認められなかったことを説明した。なお申請者は、自殺関連有害事象⁷⁴⁾ については、新たに認められた事象はなかったことを説明した。

さらに申請者は、本剤の成長への影響について、国内臨床試験（5.3.5.1.1:304試験、5.3.5.2.3:305試験）の本剤投与例における食欲減退を直接示唆する有害事象⁷⁰⁾ 及び胃腸障害に関連する有害事象⁷¹⁾ の発現割合は、それぞれ22.4%（13/58例）及び55.2%（32/58例）であり、投与12ヶ月後以降に初回発現した被験者もそれぞれ1及び3例認められたこと、重症度が高度の事象は認められなかったことを説明した。また申請者は、15歳未満の被験者における胃腸障害に関連する有害事象⁷¹⁾ の発現の有無別の標準体重比（平均値 ± 標準偏差）の経時推移は、図6のとおりであり、当該事象の発現の有無にかかわらず、投与期間を通して大きな変化は認められなかったことを説明した。

⁷⁸⁾ 安全性解析対象集団のうち先行試験（5.3.5.1.1:304試験）で本剤群であった被験者については、先行試験で発現した有害事象も含めた有害事象が集計されている（死亡及びその他の重篤な有害事象の集計を除く）。

⁷⁹⁾ データカットオフ以降に発現した有害事象については、症例報告書が固定されていないため、医師記載名で表示されている。

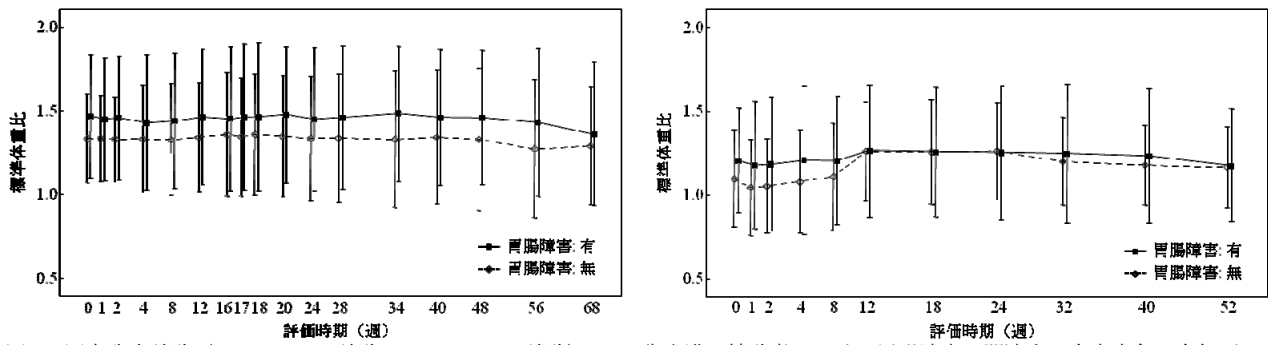


図6 国内臨床試験（5.3.5.1.1: 304 試験、5.3.5.2.3: 305 試験）の15歳未満の被験者における胃腸障害に関連する有害事象の有無別の標準体重比（平均値 ± 標準偏差）の経時推移（本剤投与例、304 試験での投与群: 左: 本剤群、右: プラセボ群）⁸⁰⁾

以上より申請者は、日本人 LGS 患者において、本剤 1000～3200 mg/日を他の抗てんかん薬と併用して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。

機構は、以上について了承するが、本剤長期投与時の安全性及び有効性については、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

(2) 用法・用量について

専門協議において、用法・用量に係る機構の考えは概ね支持されたが、専門委員より、国内外臨床試験においては、体重 15.0 kg 未満の LGS 患者における安全性は確認されていないが、Lennox-Gastaut 症候群 (LGS) 患者では栄養障害を伴う場合もあり、4 歳以上であっても体重が 15.0 kg を下回ることも想定されることから、安全性が確認されている体重の下限について添付文書に記載し注意喚起すべきとの意見が出された。以上を踏まえ機構は、体重 15.0 kg 未満の患者に本剤を投与したときの安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、LGS 患者を対象とした国内外臨床試験成績を用いた PPK 解析 (5.3.3.5.1) に基づくと、体重と維持用量を投与したときの定常状態における暴露量 ($AUC_{0-12h,ss}$ 及び $C_{ss,av}$) との関係は、図 7 のとおりであり、体重 15.0 kg 以上の患者においては体重にかかわらず概ね同程度の暴露量が得られることが示唆されたことを説明した。一方で申請者は、当該 PPK モデル構築時には体重 15.0 kg 未満の被験者のデータはなかったため、当該モデルからの外挿結果の解釈には注意が必要であるものの、体重 15.0 kg 未満では他と比較して暴露量が高くなることが示唆されたことを説明した。

⁸⁰⁾ 評価例数は、304 試験における本剤群 (胃腸障害有): 7～10 例、本剤群 (胃腸障害無): 4～5 例、プラセボ群 (胃腸障害有): 7～9 例、プラセボ群 (胃腸障害無): 5～8 例

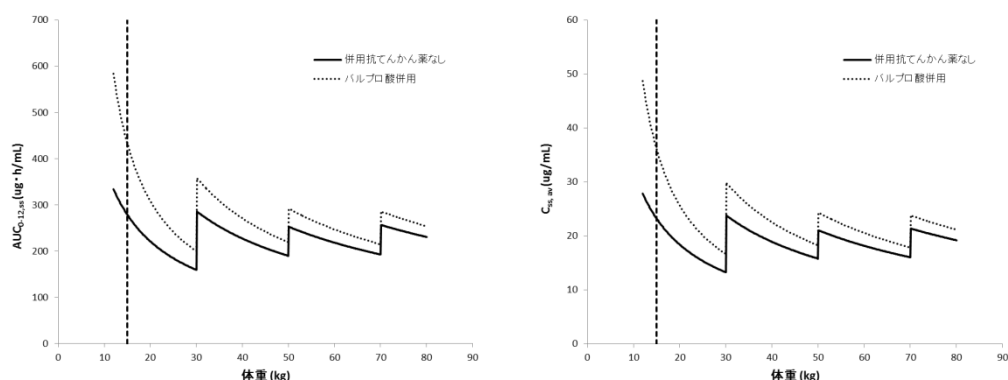


図7 体重（12～80 kg）と維持用量を投与したときの定常状態における暴露量との関係（左: $AUC_{0-12h,ss}$ 、右: $C_{max,ss}$ 、破線: 体重 15.0 kg）

さらに申請者は、国内外臨床試験において、体重 15.0 kg 未満のてんかん患児に本剤を投与した経験は 3 例のみであり、全例で有害事象が認められたが、重篤な有害事象は認められなかったこと、有害事象発現時の投与量は 200～500 mg/日であったことを説明した。また申請者は、海外製造販売後安全性情報（2007 年 1 月 16 日～2012 年 1 月 15 日、21274 人・年）において、体重 15.0 kg 未満の小児における有害事象は 5 例報告されており、そのうち重篤な有害事象は 3 例（痙攣、多汗症及び痙攣・てんかん重積状態・筋緊張亢進・筋固縮各 1 例）に報告されたこと、有害事象発現時の投与量は 4 mg/kg/日（体重 13 kg）～1000 mg/日であったことを説明した。

以上より申請者は、PPK モデルを用いたシミュレーション結果から体重 15.0 kg 未満の患者で本剤の暴露量が高くなる可能性が示唆されたこと、体重 15.0 kg 未満の患者における安全性は十分に確認できていないと考えることから、用法・用量において体重の下限を「15.0 kg」と設定することを説明した。

機構は、以上について了承し、用法・用量において体重の下限を「15.0 kg」と設定することに特段の問題はないと考える。

(3) 医薬品リスク管理計画について

1) 安全性検討事項について

機構は、提示された医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項（審査報告（1）表 40 参照）に加えて、成長への影響及び 4 歳未満又は体重 15.0 kg 未満の小児への投与を重要な不足情報とするよう申請者に求めた。

申請者は、了承し、これらの項目を安全性検討事項とすることを説明した。なお申請者は、承認申請時の医薬品リスク管理計画（案）では、嘔吐、複視及び霧視並びに高齢者への投与を安全性検討事項として設定していたが、以下に示す理由からこれらを含めない計画（案）に変更することを説明した。

- 嘔吐：国内外臨床試験における発現割合が高かったことから、重要な特定されたリスクとしていたが、嘔吐の発現が本剤のリスク・ベネフィットバランスに大きく影響するとは考えにくいことから、現時点で重要な特定されたリスクとして設定する必要はないと考える。なお、嘔吐については、添付文書のその他の副作用の項や医療関係者向けの適正使用ガイド等において注意喚起する。
- 複視及び霧視：海外臨床試験における発現割合がプラセボ群と比較して高く、多くの抗てんかん薬でも報告されていることから、重要な潜在的リスクとしていたが、国内臨床試験においては認められておらず、複視及び霧視の発現が本剤のリスク・ベネフィットバランスに大きく影響する

とは考えにくいことから、現時点で重要な潜在的リスクとして設定とする必要はないと考える。なお、複視及び霧視については、添付文書のその他の副作用の項に記載し注意喚起する。

- 高齢者への投与: 一般に高齢者は生理機能が低下し、薬剤の影響を受けやすいと考えられることから、重要な不足情報としていたが、高齢者と非高齢者で本剤の薬物動態に明らかな差異は認められていないこと、本剤が高齢者に使用される可能性は低いと想定されることから、現時点で重要な不足情報として設定する必要はないと考える。

2) 有効性検討事項について

機構は、提示された医薬品リスク管理計画（案）において、有効性検討事項は設定されていないが（審査報告（1）表 40 参照）、長期投与時における本剤の有効性を有効性検討事項とするよう申請者に求めた。

申請者は、了承した。

3) 追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動について

機構は、国内臨床試験で検討された症例数は限られているため、本剤の有効性及び安全性について、引き続き慎重に検討することが必要と考え、本剤の製造販売後に、全症例を対象とした長期の使用成績調査を実施し、医薬品リスク管理計画（案）において安全性及び有効性検討事項として設定された事項について十分に検討するよう申請者に対応を求めた。

申請者は、上記事項を検討するため、本剤が投与される全例を対象として、1 症例あたりの観察期間を 2 年間とする特定使用成績調査を実施することを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本剤の医薬品リスク管理計画（案）として、表 43 に示す安全性及び有効性検討事項を設定し、表 44 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施する予定であることを説明した。なお申請者は、安全性定期報告時等の節目となる時期には、その時点で得られている最新の情報に基づき、新たな安全性検討事項の設定の有無を含めて医薬品リスク管理計画の見直しを行うことを併せて説明した。

表 43 医薬品リスク管理計画（案）における安全性及び有効性検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> • てんかん重積状態 • 皮膚障害及び過敏症症候群 • 食欲減退 • 中枢神経系副作用（運動失調、傾眠、めまい） 	<ul style="list-style-type: none"> • QTc 短縮に伴う催不整脈作用 • 自殺 • 離脱症状 • バルプロ酸ナトリウムとの相互作用 	<ul style="list-style-type: none"> • 肝機能障害患者への投与 • 妊婦又は妊娠している可能性のある患者への投与 • カルボキシエステラーゼを介した薬物間相互作用 • 成長への影響 • 4 歳未満又は体重 15.0 kg 未満の小児への投与
有効性検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> • 長期投与における有効性 		

表 44 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> • 市販直後調査 • 製造販売後臨床試験^{a)} • 特定使用成績調査（長期・全例調査） 症例数: 300 例 調査方法: 中央登録による全例調査方式 1 例あたりの観察期間: 2 年間 	<ul style="list-style-type: none"> • 適正使用のための資材（医療関係者向け適正使用ガイド、患者及びその家族向けパンフレット）の作成及び配布 • 市販直後調査による情報提供

a) 本剤の承認取得後に 305 試験（5.3.5.2.3、継続中）を製造販売後臨床試験に読み替えて、各医療機関で本剤が使用可能となるまで実施。

機構は、上記の医薬品リスク管理計画（案）に特段の問題はないと考える。また機構は、本剤の承認にあたっては、以下の事項を承認条件として付すことが適切であると判断した。

[承認条件]

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例にかかるデータが集積されるまでの間は、全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

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、生物学的同等性試験（国内 EPI-006 試験）においては、治験総括医師の署名及び捺印がなされている治験の総括報告書が確認できなかった。このため、当該資料の審査上の取り扱いを「参考資料」としたうえで、提出された資料に基づき、審査を行うことについて支障はないものと判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（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、一部の実施医療機関において、補足的な説明を行った治験協力者が同意文書に記名捺印又は署名及び日付の記入をしていなかった事例が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、機構は、全体としては治験が GCP に従って行われ、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判断した。

Ⅳ. 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⁸¹⁾。

頁	行	訂正前	訂正後
36	12	評価資料として、日本人健康成人男性を対象とした生物学的同等性に関する試験（5.3.1.2.1）の成績が提出された。また、参考資料として、	参考資料として、日本人健康成人男性を対象とした生物学的同等性に関する試験（参考 5.3.1.2.1）の成績、
36	37	5.3.1.2.1	参考 5.3.1.2.1
52	12	また、安全性に関する評価資料として、日本人健康成人男性を対象とした国内第 I 相試験（5.3.1.2.1: EPI-006 試験、5.3.3.1.1: EPI-001 試験、5.3.3.1.2: EPI-002 試験）及び外国人健康成人を対象とした海外第 I 相試験（5.3.3.1.9: 001 試験）の成績等が提出された。	また、安全性に関する評価資料として、日本人健康成人男性を対象とした国内第 I 相試験（5.3.3.1.1: EPI-001 試験、5.3.3.1.2: EPI-002 試験）及び外国人健康成人を対象とした海外第 I 相試験（5.3.3.1.9: 001 試験）の成績、安全性に関する参考資料として、日本人健康成人男性を対象とした国内第 I 相試験（参考 5.3.1.2.1: EPI-006 試験）等が提出された。
52	17	5.3.1.2.1	参考 5.3.1.2.1
72	33		

⁸¹⁾ 国内 EPI-006 試験については、申請者より、当該試験の総括報告書は標準業務手順書に従い適切に作成され、当該報告書に記載された結果及び添付資料は、治験依頼者にて保管している GCP 必須文書及び各種報告書と整合すると説明されていることから、当該試験成績を参考資料として用いることは可能と判断した。

V. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のよう
に整備し、承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも
毒薬及び劇薬に該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない Lennox-Gastaut 症候群における 強直発作及び脱力発作に対する抗てんかん薬との併用療法
[用法・用量]	4 歳以上の小児 体重 15.0～30.0 kg の場合: 通常、ルフィナミドとして、最初の 2 日間は 1 日 200 mg を 1 日 2 回に分けて食後に経口投与し、その後は 2 日ごとに 1 日用量とし て 200 mg 以下ずつ漸増する。維持用量は 1 日 1000 mg とし、1 日 2 回に分けて 食後に経口投与する。なお、症状により、1 日 1000 mg を超えない範囲で適宜 増減するが、増量は 2 日以上の間隔をあけて 1 日用量として 200 mg 以下ずつ 行うこと。 体重 30.1 kg 以上の場合: 成人の用法・用量に従う。 成人 通常、ルフィナミドとして、最初の 2 日間は 1 日 400 mg を 1 日 2 回に分けて 食後に経口投与し、その後は 2 日ごとに 1 日用量として 400 mg 以下ずつ漸増 する。維持用量は体重 30.1～50.0 kg の患者には 1 日 1800 mg、体重 50.1～70.0 kg の患者には 1 日 2400 mg、体重 70.1 kg 以上の患者には 1 日 3200 mg とし、1 日 2 回に分けて食後に経口投与する。なお、症状により維持用量を超えない範囲 で適宜増減するが、増量は 2 日以上の間隔をあけて 1 日用量として 400 mg 以 下ずつ行うこと。
[承認条件]	国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例 にかかるデータが集積されるまでの間は、全症例を対象とした使用成績調査を 実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安 全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置 を講じること。