

審査報告書

平成 25 年 4 月 4 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名]	イーケプラ錠 250 mg、同錠 500 mg、同ドライシロップ 50 %
[一 般 名]	レベチラセタム
[申 請 者 名]	ユーシービージャパン株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 6 月 15 日
[剤形・含量]	イーケプラ錠 250 mg、同錠 500 mg: 1 錠中にレベチラセタム 250 又は 500 mg を含有する錠剤 イーケプラドライシロップ 50 %: 1 g 中にレベチラセタム 500 mg を含有するドライシロップ剤
[申 請 区 分]	イーケプラ錠 250 mg、同錠 500 mg: 医療用医薬品 (6) 新用量医薬品 イーケプラドライシロップ 50 %: 医療用医薬品 (6) 新用量医薬品及び (8) 剤型追加に係る医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第三部

審査結果

平成 25 年 4 月 4 日

[販 売 名] イーケプラ錠 250 mg、同錠 500 mg、同ドライシロップ 50 %
[一 般 名] レベチラセタム
[申 請 者 名] ユーシービージャパン株式会社
[申請年月日] 平成 24 年 6 月 15 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小児てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する他の抗てんかん薬との併用療法に関する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判断する。なお、小児と成人の安全性プロファイルの異同、他害行為に関連する有害事象の発現状況、成長への影響等については、製造販売後調査において引き続き検討が必要と考える。

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

[効能・効果] 他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法
[用法・用量] 成人：通常、成人にはレベチラセタムとして 1 日 1000 mg を 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により 1 日 3000 mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 2 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 1000 mg 以下ずつ行うこと。
小児：通常、4 歳以上の小児にはレベチラセタムとして 1 日 20 mg/kg を 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により 1 日 60 mg/kg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 2 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 20 mg/kg 以下ずつ行うこと。ただし、体重 50 kg 以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。
(下線部今回追加)

審査報告 (1)

平成 25 年 3 月 6 日

I. 申請品目

[販売名]	イーケプラ錠 250 mg、同錠 500 mg、同ドライシロップ 50 %
[一般名]	レベチラセタム
[申請者名]	ユーシービージャパン株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 6 月 15 日
[剤形・含量]	イーケプラ錠 250 mg、同錠 500 mg: 1 錠中にレベチラセタム 250 又は 500 mg を含有する錠剤 イーケプラドライシロップ 50 %: 1 g 中にレベチラセタム 500 mg を含有するドライシロップ剤
[申請時効能・効果]	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法
[申請時用法・用量]	<u>成人：通常、成人にはレベチラセタムとして 1 日 1000 mg を 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により 1 日 3000 mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 2 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 1000 mg 以下ずつ行うこと。</u> <u>小児：通常、4 歳以上の小児にはレベチラセタムとして 1 日 20 mg/kg を 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により 1 日 60 mg/kg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 2 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 20 mg/kg 以下ずつ行うこと。ただし、成人の 1 日用量を超えないこと。</u> (下線部今回追加)

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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

なお、本申請は新用量（小児用量の追加）に係るものであるが、本剤の適応であるてんかんの部分発作においては、小児と成人で病態が異なる等の報告はないこと、また、本剤の初回承認申請時に幼若動物を用いた薬物動態試験及び毒性試験が提出されており、成熟動物と幼若動物で薬物動態及び毒性が大きく異なることが確認されていることから、「非臨床に関する資料」は提出されていない。

また、イーケプラドライシロップ 50 %については、剤型追加に係る医薬品としても申請されており、品質及び生物学的同等性に係る資料が提出されている。本報告書では新用量に係る事項のみを記載するが、機構において剤型追加に係る医薬品として審査を行った結果、大きな問題は認められなかった。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本剤の有効成分であるレベチラセタム（本薬）は、光学活性なピロリドン誘導体であり、本邦においては 2010 年 7 月に他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法の効能・効果で承認され、成人患者における用法・

用量が設定されている。

海外では、2013年1月現在、てんかん患者の部分発作に対する他の抗てんかん薬との併用療法について、米国、欧州等103の国又は地域で承認されており、そのうち小児てんかん患者の部分発作に対する他の抗てんかん薬との併用療法については、米国、欧州等88の国又は地域で承認されている。

本邦では、2009年11月から小児てんかん患者を対象に臨床試験が開始され、今般申請者は、小児てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する他の抗てんかん薬との併用における有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認事項一部変更申請を行った。なお、本薬の4歳以上の小児に対する適応については、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において医療上の必要性が高いと評価され、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（医政研発0521第1号、薬食審査発0521第1号）。

てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する他の抗てんかん薬との併用療法の効能・効果に対し、小児における用法・用量が設定されている薬剤として、ガバペンチン（ガバペン®シロップ等）、ラモトリギン（ラミクタール®錠）、クロバザム（マイスタン®錠等）、ゾニサミド（エクセグラン®錠等）が本邦で既に承認されている。

2. 臨床に関する資料

（i）臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概要>

評価資料として、日本人てんかん患者の母集団薬物動態（PPK）解析に関する資料（5.3.3.5.1: N01304解析）が、参考資料として、外国人小児てんかん患者を対象に実施された反復投与試験（参考5.3.3.2.1: N151試験、参考5.3.3.2.2: N01010試験）の成績及び外国人小児てんかん患者のPPK解析に関する資料（参考5.3.3.5.2: N01139解析）が提出された。血漿中未変化体濃度は液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析（LC/MS/MS）法（定量下限: 0.05~0.1 µg/mL）、ガスクロマトグラフィー/窒素リン検出（GC/NPD）法（定量下限: 0.5~4.0 µg/mL）又は液体クロマトグラフィー/紫外検出（HPLC/UV）法（定量下限: 1.0 µg/mL）、血漿中L057¹⁾濃度はLC/MS法（定量下限: 0.02 µg/mL）によりバリデートされた方法で測定された。薬物動態パラメータは、特に記載のない限り平均値 ± 標準偏差で示されている。

（1）小児てんかん患者における検討

他の抗てんかん薬（1剤）で治療中の外国人小児てんかん患者（5~12歳、薬物動態評価例数24例）を対象に、本剤（500 mg錠）20 mg/kg²⁾を単回経口投与したときの未変化体及びL057の薬物動態パラメータは表1のとおりであり、本剤の大部分は未変化体として尿中に排泄された（1日目）。また、当該患者に本剤（166.5、250及び500 mg錠）10~40 mg/kg/日（10 mg/kg/日で投与開始し（2日目）、14日目に20 mg/kg/日に増量、28日目に40 mg/kg/日に増量³⁾）を1日2回に分けて98日間反復経口投与したときの血漿中未変化体トラフ濃度は12.7 ± 9.9 µg/mL、L057のトラフ濃度は0.7 ± 0.3 µg/mLであった（評価例数22例）（参考5.3.3.2.1）。

¹⁾ S-(-)-α-エチル-2-オキソ-1-ピロリジン酢酸。本薬の代謝物。

²⁾ 体重40 kg未満の患者には500 mg、40 kg以上の患者には1000 mgの本剤（約20 mg/kg）が投与された。

³⁾ 治験薬の効果が良好な場合又は忍容性に問題があった場合は、28日以降も20 mg/kg/日を投与することとされた。

表 1 外国人小児てんかん患者に本剤を単回経口投与したときの未変化体及びL057の薬物動態パラメータ

	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)
未変化体	25.8 ± 8.6	2.0 (1.0, 4.0)	241 ± 76 ^{c)}	6.0 ± 1.1 ^{c)}
L057	0.52 ± 0.21 ^{b)}	4.0 (1.0, 9.0)	8.3 ± 3.7 ^{b,d)}	8.1 ± 2.7 ^{d)}

評価例数 24 例、平均値 ± 標準偏差

- a) 中央値 (最小値, 最大値)
 b) 未変化体当量に換算した値
 c) 23 例、d) 22 例

他の抗てんかん薬 (1 剤) で治療中の外国人小児てんかん患者 (6~12 歳、薬物動態評価例数 14 例) を対象に、本剤 (166、250 及び 500 mg 錠) 20、40 及び 60 mg/kg/日 (20 mg/kg/日で開始し、2 週間毎に 20 mg/kg/日ずつ増量) をそれぞれ 1 日 2 回に分けて 2 週間反復経口投与したとき、本剤の薬物動態パラメータは表 2 のとおりであり、C_{max} 及び AUC_τ は 60 mg/kg/日までは投与量の増加に伴って増加した。(参考 5.3.3.2.2)。

表 2 外国人小児てんかん患者に本剤を反復経口投与したときの未変化体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg/日)	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	AUC _τ (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)
20	24.8 ± 8.3	0.6 (0.2, 3.0)	145.1 ± 44.2	4.9 ± 0.6
40	57.1 ± 14.9	0.6 (0.4, 3.0)	322.1 ± 70.6 ^{b)}	4.9 ± 0.4 ^{b)}
60	73.2 ± 19.2	0.5 (0.5, 3.2)	433.5 ± 94.2 ^{b)}	4.9 ± 0.7

評価例数 14 例、平均値 ± 標準偏差

- a) 中央値 (最小値, 最大値)
 b) 13 例

(2) PPK 解析

日本人成人てんかん患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験 (成人の併用療法に係る承認申請時資料 (以下、初回承認申請時資料) 5.3.5.1.1: N165 試験)、長期継続投与試験 (初回承認申請時資料 5.3.5.2.1: N01020 試験) 及び日本人小児てんかん患者を対象とした第Ⅲ相試験 (5.3.5.2.1: N01223 試験) から得られた血漿中未変化体濃度データ 259 例 1840 時点 (成人てんかん患者 186 例 1004 時点、小児てんかん患者 73 例 836 時点) を用いて、PPK 解析が実施された。その結果、 $k_a = 2.56$ 、 $CL/F = 2.10 \times K \times (\text{体重}/32)^{0.75}$ (酵素を誘導する抗てんかん薬⁴⁾ の併用なし: $K = 1$ 、酵素を誘導する抗てんかん薬⁴⁾ を併用: $K = 1.22$)、 $V/F = 20.4 \times (\text{体重}/32)$ という PPK モデルが構築され、本剤の薬物動態に影響を与える因子として、 CL/F に対して体重及び酵素を誘導する抗てんかん薬⁴⁾ の併用の有無が、 V/F に対して体重がそれぞれ同定された (5.3.3.5.1)。

外国人小児てんかん患者を対象とした単回投与試験 (N01052 試験: 生後 1 ヶ月以上 4 歳未満の患者対象)、反復投与試験 (参考 5.3.3.2.2: N01010 試験、参考 5.3.3.2.1: N151 試験)、第Ⅱ/Ⅲ相試験 (参考 5.3.5.1.1: N159 試験) 及び長期継続投与試験 (参考 5.3.5.2.3: N157 試験) から得られた血漿中未変化体濃度データ 228 例 2319 時点を用いて、PPK 解析が実施された。その結果、 $k_a = 1.46 \times (\text{年齢}/10)^{0.27}$ 、 $CL/F = K \times 2.17 \times (\text{体重}/30)^{0.640} \times (\text{投与量}/500)^{0.0443} \times (CL_{CR}/100)^{0.111}$ (酵素を誘導する抗てんかん薬⁴⁾ の併用なし: $K = 1$ 、酵素を誘導する抗てんかん薬⁴⁾ を併用: $K = 1.22$)、 $V/F = 21.5 \times (\text{体重}/30)^{0.901}$ という PPK モデルが構築され、本剤の薬物動態に影響を与える因子として、 k_a に対して年齢が、 CL/F に対して体重、投与量、 CL_{CR} 及び酵素を誘導する抗てんかん薬⁴⁾ の併用の有無が、 V/F に対して体重がそれぞれ同定された。しかし、投与量は体重換算されており、 CL_{CR} は体表面積を用いて算出されているため、これらの 2 つの共変量は体重と交絡していると考えられたことから、それらを含まない $CL/F = K \times 2.18 \times (\text{体重}/30)^{0.753}$ (酵素を誘導する抗てんかん薬⁴⁾ の併用なし: $K = 1$ 、酵素を誘導する抗てんかん薬⁴⁾ を 1 剤以上併用: K

⁴⁾ カルバマゼピン、ミダゾラム、フェノバルビタール、ペントバルビタール、プリミドン、フェニトイン。

=1.21) という縮小モデルが構築された (参考 5.3.3.5.2)。

<審査の概略>

(1) 小児及び成人における本剤の薬物動態の比較について

機構は、小児及び成人における本剤の薬物動態を比較して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、日本人小児及び成人てんかん患者における PPK 解析 (5.3.3.5.1: N01304 解析) の結果からは、本剤投与時の k_a 、CL/F 及び V/F に対し年齢は有意な影響を及ぼさず、CL/F 及び V/F は体重増加に伴って増加すると推定されたこと、外国人小児てんかん患者における PPK 解析 (参考 5.3.3.5.2: N01139 解析) においても同様の結果が得られていることを説明した。その上で申請者は、4 歳以上の日本人小児てんかん患者に対して本剤 20~60 mg/kg/日 (体重 50 kg 未満の場合) 又は 1000~3000 mg/日 (体重 50 kg 以上の場合) を投与したときの血漿中未変化体濃度の実測値 (5.3.5.2.1: N01223 試験) の分布は、日本人成人てんかん患者に承認用法・用量を投与したときの实測値 (初回承認申請時資料 5.3.5.1.1: N165 試験、初回承認申請時資料 5.3.5.2.1: N01020 試験) の分布と同様であったことを説明した。また申請者は、外国人小児てんかん患者 228 例⁵⁾ において血漿中未変化体濃度に対する L057 濃度の比は年齢によらず一定 (約 0.05) であり成人と同程度であったことを説明した。以上を踏まえ申請者は、4 歳以上の小児と成人の薬物動態に本質的な違いはなく、小児患者においては、体重 50 kg 未満の患者には本剤 20~60 mg/kg/日、体重 50 kg 以上の患者には 1000~3000 mg/日を投与することにより、成人の維持用量 (1000~3000 mg/日) と同程度の曝露が得られると考えられることを説明した。

(2) 日本人及び外国人小児における本剤の薬物動態の比較について

機構は、日本人及び外国人小児における本剤の薬物動態を比較して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、小児及び成人で本剤の薬物動態に本質的な違いはないと考えられること (「(1) 小児及び成人における本剤の薬物動態の比較について」の項参照) を説明した上で、日本人小児及び成人てんかん患者における PPK 解析 (5.3.3.5.1: N01304 解析) により構築した最終モデルを用いて、外国人小児てんかん患者における PPK 解析 (参考 5.3.3.5.2: N01139 解析) で解析対象とされた患者の血漿中未変化体濃度を推定し、診断プロットを用いて母集団予測値及び個別予測値と実測値を比較したところ、いずれにおいても分布に偏りは認められなかったことを説明した。以上を踏まえ申請者は、日本人及び外国人小児における本剤の薬物動態に大きな違いはないと考えることを説明した。

機構は、以上の申請者の説明に大きな問題はないと考えるものの、日本人小児における用法・用量の適切性については、臨床試験成績を踏まえて判断すべきと考える。

(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、既存の抗てんかん薬で十分な効果が認められない部分発作を有する小児てんかん患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.2.2: N01223 試験) の成績が提出された。また、参考資料として海外で実施された臨床試験成績が提出された。

⁵⁾ N01139 解析 (参考 5.3.3.5.2) の解析対象集団。

(1) 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.2.2: N01223 試験<20●●年●●月～継続中 (20●●年●●月データカットオフ)>)

既存の抗てんかん薬で十分な効果が認められず、併用抗てんかん薬が1剤又は2剤の部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する小児てんかん患者（4歳以上16歳未満、目標症例数82例）を対象に、本剤を他の抗てんかん薬と併用したときの有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された（薬物動態については、「(i) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）。

用法・用量は、併用抗てんかん薬の用法・用量を変更せずに、本剤を体重50kg未満では20mg/kg/日、体重50kg以上では1000mg/日から投与を開始して2週間継続し、その後2週間は本剤40mg/kg/日又は2000mg/日を投与した後（増量期間）、60mg/kg/日又は3000mg/日を10週間投与する⁶⁾（評価期間）と設定された（以上を「第1期」とする）。評価期間終了後は、患者の状態に応じて本剤を体重50kg未満では20～60mg/kg/日、体重50kg以上では1000～3000mg/日投与する長期継続投与期（第2期）へ移行するか、減量期間⁷⁾を経て投与を終了すると設定された。なお、いずれも1日2回に分割して投与することと設定された。

第1期では、総投与症例73例全例が安全性解析対象集団及びFAS（Full Analysis Set）であり、有効性解析対象集団であった。このうち中止例は11例であり、中止理由は効果不十分6例、有害事象4例、同意撤回1例であった。また、第2期では、総投与症例55例全例が安全性解析対象集団及びFASであり、有効性解析対象集団であった。このうち中止例は8例であり、中止理由は効果不十分5例、同意撤回2例、有害事象1例であった。

第1期（評価期間）及び第2期のFASにおける最終評価時の投与量分布は表3のとおりであった。

表3 最終評価時における投与量分布（FAS）

	第1期 ^{a)}	第2期
評価例数	68	55
20 mg/kg/日又は1000 mg/日	0	7.2 (4)
40 mg/kg/日又は2000 mg/日	14.7 (10)	18.2 (10)
60 mg/kg/日又は3000 mg/日	85.3 (58)	74.5 (41)

割合 (%) (症例数)

a) 評価期間における投与量分布

主要評価項目である第1期におけるFASでの治療期間（増量期間及び評価期間）における観察期間（本剤投与開始前8週間）からの週あたりの部分発作回数減少率の中央値は表4のとおりであり、その95%信頼区間の下限值（26.19%）が海外第Ⅲ相試験（参考5.3.5.1.1: N159試験）のプラセボ群における部分発作発現回数減少率の中央値（16.3%）を上回ることが確認された。

表4 治療期間における観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率の中央値（FAS）

	評価例数	週あたりの部分発作回数	減少率の中央値 (%) [95%信頼区間] ^{a)}
観察期間	73	7.67 (1.0, 170.9)	
治療期間	73	3.92 (0.0, 149.9)	43.21 [26.19, 52.14]

中央値（最小値, 最大値）

a) 正規近似により算出

また、第2期における週あたりの部分発作発現回数の推移は表5のとおりであった。

⁶⁾ 60 mg/kg/日又は3000 mg/日に増量後に忍容性に問題があった場合は、治験責任医師又は治験分担医師の判断により40 mg/kg/日又は2000 mg/日に減量可能とされた。

⁷⁾ 2週間ごとに20 mg/kg/日又は1000 mg/日ずつ減量することと設定された。

表5 第2期における週あたりの部分発作発現回数の推移 (FAS)

	評価 例数	週あたりの 部分発作回数
観察期間	55	4.75 (1.0, 170.9)
第2期開始時	55	2.33 (0.0, 193.7)
～3ヶ月	55	2.91 (0.0, 220.2)
3～6ヶ月	54	2.00 (0.54, 196.2)
6～9ヶ月	53	1.90 (0.0, 139.6)

中央値 (最小値, 最大値)

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、第1期で82.2% (60/73例) 及び第2期94.5% (52/55例) に認められたが、死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象は第2期で3例 (アセトン血性嘔吐症、胃腸炎及び肺炎各1例) に認められ、アセトン血性嘔吐症では因果関係が否定されなかった。

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、第1期で56.2% (41/73例) 及び第2期で23.6% (13/55例) に認められ、主な事象は、第1期で傾眠30例、びくびく感3例、歩行障害、易刺激性、運動失調、気分変化及び発疹各2例等であり、第2期で傾眠2例等であった。

バイタルサイン (血圧、脈拍数及び体温) 及び心電図検査について、臨床的に問題となる異常は認められなかった。

以上を踏まえ申請者は、既存の抗てんかん薬で発作の抑制が不十分な部分発作を有する小児てんかん患者において、本剤を他の抗てんかん薬と併用したときの有効性が確認され、安全性に関して大きな問題は認められなかったことを説明した。

<審査の概略>

(1) 本剤の小児てんかん治療における臨床的位置付けについて

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

申請者は、日本てんかん学会が作成した「新規抗てんかん薬を用いた薬物療法ガイドライン」(藤原建樹, てんかん研究, 28: 48-65, 2010) において、本剤は小児の難治部分てんかんに対して推奨度 B⁸⁾ として位置付けられていることを説明した。さらに申請者は、英国におけるガイドライン (National Institute for Clinical Excellence, *The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care*, 2012) では、本剤は小児部分発作に対する第2選択薬として位置付けられていること、米国におけるてんかん専門医を対象とした小児てんかん治療の調査報告 (Wheless JW et al, *J Child Neurol*, 20: S1-56, 2005) では、本剤は潜因性又は症候性の複雑部分発作に対する単剤又は併用療法に対して推奨されていることを説明した。その上で申請者は、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.2.2: N01223 試験) において本剤の有効性が示唆され、安全性にも大きな問題は認められなかったことから、本邦においても、本剤は小児てんかん患者における部分発作 (二次性全般化発作を含む) に対する他の抗てんかん薬との併用療法において有用な選択肢となり得ると考えることを説明した。

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

⁸⁾ 勧告 (推奨度) の強さの分類は以下のとおり。

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

(2) 本剤の有効性について

1) 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.2.2: N01223 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 (5.3.5.2.2: N01223 試験) を非盲検非対照試験として実施した理由及び試験デザイン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、N01223 試験 (5.3.5.2.2) の試験計画の立案時、他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない部分発作を有する小児てんかん患者の症例数は本邦で約 9000 人程度 (厚生労働省大臣官房統計情報部編, 平成 17 年患者調査, 2005、日本神経学会, 臨床神経学, 42: 550-597, 2002、兼本浩祐, てんかん学ハンドブック 第 2 版, 2006) と想定され、対象患者数が少なく、本試験の選択・除外基準に合致し同意を取得できる患者はさらに少なくなることが想定されたため、実施可能性の観点から、本邦において大規模な検証的試験の実施は困難と判断したことを説明した。また申請者は、① 本剤の薬物動態が外国人小児と日本人小児で大きく異ならないと想定されたこと、② プラセボ対照二重盲検比較試験として実施された海外第Ⅲ相試験 (参考 5.3.5.1.1: N159 試験) において、プラセボ群に対する本剤群の有効性が検証されていたことから、日本人小児患者においては、N159 試験 (参考 5.3.5.1.1) の成績と同程度の本剤の有効性を確認することを目的として、N159 試験 (参考 5.3.5.1.1) と同様の選択基準、投与期間等を設定し、非盲検非対照試験を実施することが適切であると考えたことを説明した。その上で申請者は、本剤の有効性については一定の精度を担保した上で評価する必要があると考え、N01223 試験 (5.3.5.2.2) では、主要評価項目である治療期間における観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率の中央値の 95% 信頼区間の下限值が、N159 試験 (参考 5.3.5.1.1) のプラセボ群の中央値 (16.3%) を上回ることを確認する計画としたことを説明した。

機構は、部分発作回数に関する評価を画一化するために実施した方策について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、適切に発作回数を観察できると治験責任 (分担) 医師が判断した被験者本人、保護者等 (観察者) が発作の観察及び記録を行うこととしたこと、治験期間中は観察者を可能な限り変更せず、同一の基準で発作を記録するよう指導したこと、発作の数え方と記録方法について、記録開始前に一定の内容で観察者に対する説明を行ったこと、また、発作回数の正確な観察及び記録に支障をきたす可能性のある患者及びてんかん発作ではない発作の訴えをする患者は試験から除外したことを説明した。以上を踏まえ申請者は、N01223 試験 (5.3.5.2.2) において、部分発作回数は被験者間及び被験者内で一貫して評価されたものとする考えを説明した。

機構は、N01223 試験 (5.3.5.2.2) は非盲検非対照試験として実施されたものの、本剤の有効性が示された N159 試験 (参考 5.3.5.1.1) の成績を踏まえた上で、本試験成績により一定の有効性を評価することは可能と考える。なお機構は、実施可能性の観点から大規模な検証的試験の実施が困難であったこと、N01223 試験 (5.3.5.2.2) において有効性評価を画一化するために方策を講じたことは理解するが、非盲検非対照試験においては、評価者の主観評価が有効性評価に影響を及ぼした可能性を否定できないこと、海外では国際共同試験としてプラセボ対照試験が実施されていることを踏まえると、今後の同様の品目においては海外から遅滞することなく開発に着手し、小児を対象とする国際共同試験等にも積極的に参画すること等により、より早期に高いレベルのエビデンスを構築することが適切と考える。

2) 本剤の有効性に影響を及ぼす因子について

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

申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2.2: N01223 試験）の第1期における患者背景別の観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率は表6のとおりであり、いずれの部分集団においても半数以上の患者で部分発作回数の減少が認められたことを説明した。また申請者は、「8～11歳」及び「体重20.5～30.5kg」の部分集団において部分発作回数減少率の中央値が小さくなる傾向が認められたが、海外第Ⅲ相試験（参考5.3.5.1.1: N159 試験）では同様の傾向は認められなかったことから、年齢及び体重が本剤の有効性に及ぼす影響は小さいと考えることを説明した。

表6 国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2.2: N01223 試験）における患者背景別の週あたりの部分発作回数減少率（FAS）

		評価例数	部分発作回数減少率 (%)
性別	男性	41	45.71 [20.35, 53.62]
	女性	32	36.27 [9.64, 56.38]
年齢	4～7歳	22	45.88 [15.25, 88.74]
	8～11歳	22	26.62 [-12.55, 56.02]
	12～15歳	29	46.94 [32.59, 56.67]
体重	20.5 kg 未満	18	45.88 [2.97, 88.74]
	20.5～30.5 kg 未満	18	26.66 [-4.68, 56.02]
	30.5～42.5 kg 未満	19	37.89 [-4.76, 59.32]
	42.5 kg 以上	18	49.75 [24.57, 63.26]
発作型	単純部分発作	30	46.16 [24.57, 56.02]
	複雑部分発作	65	44.25 [27.04, 52.14]
	二次性全般化発作	41	44.25 [26.19, 56.38]
	全般発作	9	43.21 [15.25, 73.28]
	分類不能のてんかん発作	8	49.78 [15.25, 89.47]
	群発発作	20	50.16 [1.09, 81.88]
ベースラインの発作頻度 (7日)	7.67回 ^{a)} 未満	37	47.36 [32.59, 56.67]
	7.67回 ^{a)} 以上	36	30.21 [15.25, 48.37]
発症年齢	3.5歳 ^{a)} 未満	36	46.77 [27.04, 81.38]
	3.5歳 ^{a)} 以上	37	37.89 [1.09, 48.37]
罹病期間	6.1年 ^{a)} 未満	36	40.89 [2.97, 56.38]
	6.1年 ^{a)} 以上	37	45.71 [26.19, 52.86]
緊急処置薬 ^{b)} の使用	なし	58	34.41 [19.16, 48.37]
	あり	15	46.94 [37.03, 88.74]

中央値 [95%信頼区間 (正規近似により算出)]

a) 中央値

b) ジアゼパム、フェノバルビタール、抱水クロラール又はフェニトインを1週間に1回まで投与可能とされた。

機構は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2.2: N01223 試験）の成績から、検討された各患者背景は有効性に特に大きな影響を及ぼすものではないと考えるが、これらの因子が本剤の有効性に及ぼす影響については、製造販売後調査においても検討が必要と考える。

3) 併用抗てんかん薬が本剤の有効性に及ぼす影響について

機構は、併用した抗てんかん薬が本剤の有効性に及ぼす影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2.2: N01223 試験）の第1期における併用抗てんかん薬数別及び主な併用抗てんかん薬の併用の有無別の、観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率は表7のとおりであり、いずれの部分集団においても半数以上の患者で部分発作回数の減少が認められたことを説明した。また申請者は、ラモトリギン、トピラマート又はクロバザムが併用された集団では部分発作回数減少率がやや低い傾向であったこと、その理由として、試験期間中に部分発作頻度が大幅に増加（部分発作回数減少率: -150%以下）した被験者が2例認められ、当該2例においてそれぞれラモトリギン及びトピラマート並びにラモトリギン及びクロバザムが併用されていたことが影響したことが考えられることを説明した。さらに申請者は、当該2例を除いた発作頻度減少率の分布は、併用薬の種類によって

大きく異ならなかったことを説明した。なお申請者は、当該2例の患者背景は全体集団と類似しており、部分発作頻度が大幅に増加した原因は不明であるものの、傾眠の発現に併せて複雑部分発作回数の増加が認められていたことを説明した。

表7 国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2.2: N01223 試験）における併用抗てんかん薬数別及び
主な併用抗てんかん薬の併用の有無別の部分発作回数減少率（FAS）

		評価 例数	部分発作回数減少率 (%)
併用抗てんかん薬数	1 剤	5	47.52 [-29.44, 96.1]
	2 剤	68	40.55 [24.57, 52.14]
併用抗てんかん薬の種類	バルプロ酸ナトリウム	37	37.03 [20.35, 52.86]
	カルバマゼピン	22	52.37 [20.35, 86.39]
	ラモトリギン	18	12.09 [-25.35, 52.86]
	クロバザム	15	27.13 [-9.11, 48.37]
	フェニトイン	10	58.22 [0, 96.33]
	トピラマート	10	23.76 [-82.09, 56.67]
	ゾニサミド	10	45.36 [-19.7, 66.97]
	クロナゼパム	9	43.21 [12.27, 92.73]

中央値 [95%信頼区間 (正規近似により算出)]

機構は、併用抗てんかん薬の薬剤数及び薬剤種別の本剤の有効性については、少数例での検討であり、てんかんの部分発作回数減少率がやや小さい集団があるものの、いずれの集団についても一定の有効性が示唆されていることから、併用抗てんかん薬数及び種類が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。なお機構は、併用抗てんかん薬数及び種類別の有効性及び安全性については、製造販売後調査においても引き続き検討が必要と考える。

(3) 本剤の安全性について

1) 成人と小児における安全性プロファイルの異同について

機構は、成人と小児における安全性プロファイルに差異が認められないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内で実施された小児及び成人対象の短期投与試験⁹⁾及び長期継続投与試験¹⁰⁾における主な有害事象の発現状況（表8）を提示し、短期投与試験では傾眠及び上気道感染の発現割合が小児で高くなる傾向が認められたことを説明した上で、他の有害事象については小児において発現割合が高くなる傾向は認められなかったことを説明した。また申請者は、本剤の主な有害事象である浮動性めまい、頭痛、挫傷等の発現割合は成人で高くなる傾向が認められたことを説明した。

⁹⁾ 小児: N01223 試験第1期 (5.3.5.2.2)、成人: N165 試験 (初回承認申請時資料 5.3.5.1.1)、N01221 試験 (初回承認申請時資料 5.3.5.1.2)

¹⁰⁾ 小児: N01223 試験第2期 (5.3.5.2.2)、成人: N01020 試験 (初回承認申請時資料 5.3.5.2.1)、N01222 試験 (初回承認申請時資料 5.3.5.4.4)

表 8 日本人小児又は成人を対象とした国内短期及び長期継続投与試験における有害事象発現状況

	短期投与試験			長期継続投与試験	
	小児 本剤群	成人		小児 本剤群	成人 本剤群
		プラセボ群	本剤群		
評価例数	73	140	424	55	549
有害事象	82.2 (60)	88.6 (124)	87.0 (369)	94.5 (52)	96.7 (531)
傾眠	43.8 (32)	15.0 (21)	15.6 (66)	5.5 (3)	35.9 (197)
鼻咽頭炎	39.7 (29)	33.6 (47)	34.2 (145)	60.0 (33)	76.9 (422)
上気道感染	8.2 (6)	0	0	12.7 (7)	0.2 (1)
発熱	6.8 (5)	3.6 (5)	2.6 (11)	9.1 (5)	14.0 (77)
下痢	4.1 (3)	7.9 (11)	5.7 (24)	9.1 (5)	18.4 (101)
びくびく感	4.1 (3)	0	0	0	0
食欲減退	4.1 (3)	5.0 (7)	3.1 (13)	1.8 (1)	2.2 (12)
擦過傷	2.7 (2)	2.9 (4)	3.8 (16)	7.3 (4)	14.4 (79)
頭痛	2.7 (2)	12.1 (17)	6.6 (28)	5.5 (3)	25.5 (140)
悪心	2.7 (2)	7.1 (10)	1.2 (5)	1.8 (1)	11.5 (63)
背部痛	2.7 (2)	2.1 (3)	2.6 (11)	0	11.5 (63)
挫傷	1.4 (1)	5.0 (7)	9.0 (38)	7.3 (4)	28.4 (156)
湿疹	1.4 (1)	2.1 (3)	1.7 (7)	3.6 (2)	12.0 (66)
口内炎	1.4 (1)	2.9 (4)	2.4 (10)	3.6 (2)	10.4 (57)
便秘	1.4 (1)	3.6 (5)	2.8 (12)	1.8 (1)	12.4 (68)
浮動性めまい	0	7.1 (10)	8.5 (36)	0	17.5 (96)
上気道の炎症	0	6.4 (9)	6.4 (27)	0	12.2 (67)
好中球減少症	1.4 (1)	1.4 (2)	0	1.8 (1)	0.5 (3)
口腔咽頭痛	0	1.4 (2)	4.7 (20)	0	7.5 (41)
裂傷	0	2.1 (3)	2.1 (9)	1.8 (1)	12.9 (71)
嘔吐	0	5.0 (7)	1.9 (8)	0	10.6(58)
齲歯	0	0.7 (1)	1.9 (8)	1.8 (1)	11.1 (61)
インフルエンザ	0	2.9 (4)	1.4 (6)	14.5 (8)	7.7 (42)

発現割合 (%) (発現例数)

その上で申請者は、個別の有害事象として、中枢神経系有害事象、血液障害、皮膚粘膜眼症候群並びに自殺関連事象及び他害行為に関連する事象の発現状況について、以下のように説明した。

① 中枢神経系有害事象について

申請者は、国内で実施された小児及び成人対象の臨床試験において、本剤の主な中枢神経系有害事象である傾眠、浮動性めまい及び頭痛の発現状況は表 8 のとおりであり、小児患者では短期投与試験における傾眠の発現割合が高い傾向が認められたこと、頭痛及び浮動性めまいについては小児患者ではほとんど認められなかったことを説明した。また申請者は、小児を対象とした海外第Ⅲ相試験(参考 5.3.5.1.1: N159 試験)における傾眠の発現割合はプラセボ群 8.2% (8/97 例)、本剤群 12.9% (13/101 例) であり、日本人小児では外国人小児と比較しても傾眠の発現割合が高かったことを説明した。その上で申請者は、N01223 試験 (5.3.5.2.2) の第 1 期における傾眠の発現時期は表 9 のとおりであり、投与開始直後の増量期間に特に多く認められたこと、増量により傾眠の発現割合が高くなる傾向は認められなかったこと、ほとんどが軽度又は中等度の事象であり、処置なし又は本剤の減量により回復したことを説明した。

表 9 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.2.2: N01223 試験) の第 1 期における傾眠の発現時期

	増量期間			評価期間	
	1~2 週	3~4 週	5~6 週	7~10 週	11~14 週
投与量	20 mg/kg/日又は 1000 mg/日	40 mg/kg/日又は 2000 mg/日	60 mg/kg/日又は 3000 mg/日	40~60 mg/kg/日又は 2000~3000 mg/日	
傾眠	19.2 (14/73)	15.5 (11/71)	8.2 (5/68)	10.6 (7/66)	1.6 (1/62)

発現割合 (%) (発現例数/評価例数)

次に申請者は、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.2.2: N01223 試験、第 1 期) 及び海外第Ⅲ相試験 (参考 5.3.5.1.1:

N159 試験)における傾眠の有無別の傷害に関連する有害事象¹¹⁾の発現状況(表 10)を提示し、プラセボ群と比較して本剤群で傷害に関連する有害事象¹¹⁾の発現割合が高くなる傾向が認められたことを説明した。さらに申請者は、傾眠が認められた患者において傷害に関連する有害事象¹¹⁾の発現割合が高くなる傾向が認められたことを説明した上で、N01223 試験(5.3.5.2.2)において傷害に関連する有害事象¹¹⁾が認められた4例のうち傾眠が同時期に発現していた症例は1例のみであり、N159 試験(参考5.3.5.1.1)においては傾眠が同時期に発現していた症例は認められなかったことも踏まえると、傾眠の発現とこれらの有害事象の発現には明確な関連性は認められていないと考えることを説明した。さらに申請者は、傷害に関連する有害事象¹¹⁾の発現割合が、日本人成人と比較して日本人小児で高くなる傾向は認められていないこと(表 8)を説明した。

表 10 国内外臨床試験における傾眠の有無別の傷害に関連する有害事象発現状況

	N01223 試験		N159 試験			
	本剤群		プラセボ群		本剤群	
	傾眠あり	傾眠なし	傾眠あり	傾眠なし	傾眠あり	傾眠なし
評価例数	32	41	8	89	13	88
障害に関連する有害事象	12.5 (4)	0	0	9.0 (8)	15.4 (2)	13.6 (12)
擦過傷	6.3 (2)	0	0	2.2 (2)	0	0
挫傷	3.1 (1)	0	0	1.1 (1)	0	4.5 (4)
頭部損傷	3.1 (1)	0	0	0	7.7 (1)	2.3 (2)
口腔内損傷	3.1 (1)	0	0	0	0	0
創傷	3.1 (1)	0	0	0	0	0
転倒	0	0	0	3.4 (3)	7.7 (1)	1.1 (1)
足骨折	0	0	0	2.2 (2)	0	1.1 (1)
裂傷	0	0	0	1.1 (1)	0	0
四肢損傷	0	0	0	0	0	1.1 (1)
多発性外傷	0	0	0	0	0	1.1 (1)
眼窩周囲血腫	0	0	0	0	0	1.1 (1)
歯牙破折	0	0	0	0	0	1.1 (1)

発現割合(発現例数)

以上を踏まえ申請者は、傾眠については日本人小児において投与初期に発現割合が高くなる傾向が認められたものの、発現状況からは十分にコントロール可能な有害事象であると考えられ、傾眠を含め中枢神経系有害事象については既に添付文書において注意喚起を行っていることから、更なる注意喚起の必要はないと考えることを説明した。

② 血液障害について

申請者は、国内で実施された小児及び成人対象の短期投与試験⁹⁾及び長期継続投与試験¹⁰⁾において認められた血液障害に関連する有害事象¹²⁾及び臨床検査値異常変動¹³⁾の発現状況(表 11)を提示し、日本人小児と成人で血液障害の発現状況に大きな差異はないと考えることを説明した。

¹¹⁾ MedDRA PT で以下に該当する事象。

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

¹²⁾ MedDRA SMQ 「造血障害による血球減少症」に該当する事象。

¹³⁾ PCS 基準に基づき、以下のように設定した。

白血球数減少: $3.0 \times 10^9/L$ 以下 (17 歳未満)、 $2.8 \times 10^9/L$ 以下 (17 歳以上)

好中球数減少: $1.0 \times 10^9/L$ 以下

リンパ球数減少: $1.0 \times 10^9/L$ 以下 (12 歳未満)、 $0.5 \times 10^9/L$ 以下 (12 歳以上)

表 11 日本人小児又は成人を対象とした国内短期及び長期継続投与試験における血液障害に関連する主な有害事象及び臨床検査値異常変動の発現状況

	短期投与試験			長期継続投与試験	
	小児	成人		小児	成人
	本剤群	プラセボ群	本剤群	本剤群	本剤群
評価例数	73	140	424	55	549
血液障害に関連する有害事象					
血液障害に関連する有害事象	4.1 (3)	10.0 (14)	8.5 (36)	3.6 (2)	9.3 (51)
白血球減少症	1.4 (1)	0	0	1.8 (1)	0
白血球数減少	0	3.6 (5)	2.6 (11)	0	3.1 (17)
白血球数異常	0	0	0	0	0.2 (1)
好中球減少症	1.4 (1)	1.4 (2)	0	1.8 (1)	0.5 (3)
好中球百分率減少	1.4 (1)	0	0	0	0.2 (1)
好中球数減少	0	3.6 (5)	2.9 (25)	1.8 (1)	4.0 (22)
リンパ球数減少	0	0	0.2 (1)	0	0.4 (2)
顆粒球数減少	0	0	0.2 (1)	0	0
血小板減少症	1.4 (1)	0	0	0	0
血小板数減少	0	1.4 (2)	0.7 (3)	0	1.1 (6)
貧血	0	0	0	0	1.6 (9)
赤血球減少	0	0.7 (1)	0.2 (1)	0	0.4 (2)
ヘマトクリット減少	0	0	0	0	0.2 (1)
ヘモグロビン減少	0	0.7 (1)	0	0	0.2 (1)
臨床検査値異常変動					
白血球数低値	0	4.3 (6)	7.1 (30)	1.8 (1)	12.0 (66)
好酸球数低値	2.7 (2)	0	0	1.8 (1)	0
好中球数低値	2.7 (2)	2.2 (3)	2.8 (12)	3.6 (2)	3.3 (18)
リンパ球数低値	0	0.7 (1)	0.5 (2)	0	1.5 (8)
血小板数低値	0	0	0	0	0.4 (2)
ヘモグロビン低値	0	0	1.9 (8)	3.6 (2)	4.4 (24)
ヘマトクリット低値	9.6 (7)	3.6 (5)	6.9 (29)	9.1 (5)	13.1 (72)

発現割合 (%) (発現例数)

次に申請者は、国内外製造販売後安全性情報（1999年11月30日～2012年7月31日、推定曝露患者数4,137,267人年）における血液障害に関連する有害事象¹²⁾の報告状況（表12）を提示し、小児において成人を上回る血液障害のリスクは認められていないことを説明した。

表 12 国内外製造販売後安全性情報における血液障害に関連する主な有害事象の報告状況

	小児 ^{a)}	成人 ^{a)}	全体 ^{b)}
全有害事象報告件数	2859	19400	27960
血液障害に関連する有害事象	2.34 (67)	3.75 (727)	3.49 (976)
血小板減少症	0.8 (23)	1.14 (221)	0.87 (244)
好中球減少症	0.28 (8)	0.30 (58)	0.30 (84)
白血球減少症	0.21 (6)	0.48 (94)	0.40 (112)
汎血球減少症	0.21 (6)	0.37 (71)	0.32 (89)
白血球数減少	0.21 (6)	0.21 (40)	0.21 (60)
血小板数減少	0.21 (6)	0.19 (36)	0.15 (43)
骨髓機能不全	0.1 (3)	0.1 (20)	0.09 (26)
好中球数減少	0.07 (2)	0.07 (14)	0.22 (61)
赤血球数減少	0.07 (2)	0.05 (9)	0.06 (16)
貧血	0.03 (1)	0.31 (60)	0.27 (75)
再生不良性貧血	0.03 (1)	0.06 (12)	0.06 (18)
ヘモグロビン減少	0.03 (1)	0.06 (12)	0.05 (14)
顆粒球減少症	0.03 (1)	0.03 (6)	0.03 (7)
全血球数異常	0.03 (1)	0	0.01 (2)

全有害事象報告件数に占める報告割合 (%) (報告件数)

a) 2006年1月1日～2011年12月31日の米国での小児使用率は全体の14.9%と推定されている。

b) 年齢不明の患者を含む

以上を踏まえ申請者は、成人と比較して小児で血液障害の発現リスクが高まる可能性は低く、更なる注意喚起の必要はないと考えることを説明した。

③ 皮膚粘膜眼症候群に関連する有害事象について

申請者は、国内で実施された小児及び成人対象の短期投与試験⁹⁾及び長期継続投与試験¹⁰⁾において認められた皮膚粘膜眼症候群に関連する有害事象¹⁴⁾の発現状況(表13)を提示し、日本人小児と成人で皮膚粘膜眼症候群の発現状況に大きな差異はないと考えることを説明した。

表13 日本人小児又は成人を対象とした国内短期及び長期継続投与試験における皮膚粘膜眼症候群に関連する主な有害事象の発現状況

	短期投与試験			長期継続投与試験	
	小児	成人		小児	成人
	本剤群	プラセボ群	本剤群	本剤群	本剤群
評価例数	73	140	424	55	549
皮膚粘膜眼症候群に関連する有害事象	15.1 (11)	11.4 (16)	11.1 (47)	23.6 (13)	35.3 (194)
発熱	6.8 (5)	3.6 (5)	2.6 (11)	9.1 (5)	14.0 (77)
結膜炎	2.7 (2)	0	0.5 (2)	1.8 (1)	3.6 (20)
そう痒症	1.4 (1)	0.7 (1)	2.1 (9)	5.5 (3)	5.1 (28)
口内炎	1.4 (1)	2.9 (4)	2.4 (10)	3.6 (2)	10.4 (57)
結膜充血	1.4 (1)	0	0	0	0.5 (3)
眼の炎症	1.4 (1)	0	0	0	0
アレルギー性結膜炎	0	0.7 (1)	0.5 (2)	1.8 (1)	3.8 (21)
眼瞼炎	0	0	0	1.8 (1)	0.2 (1)

発現割合 (%) (発現例数)

次に申請者は、国内外製造販売後安全性情報(1999年11月30日～2012年7月31日、推定曝露患者数4,137,267人年)における皮膚粘膜眼症候群に関連する有害事象¹⁴⁾について、主な有害事象の報告状況(表14)を提示し、発熱については成人と比較して小児で多く報告されたが、他の事象については成人と比較して小児で報告数が増える傾向は認められなかったことを説明した。

表14 国内外製造販売後安全性情報における皮膚粘膜眼症候群に関連する主な有害事象の報告状況

	小児 ^{a)}	成人 ^{a)}	全体 ^{b)}
全有害事象報告件数	2859	19400	27960
皮膚粘膜眼症候群に関連する有害事象	2.41 (69)	2.70 (525)	2.56 (716)
発熱	0.73 (21)	0.43 (84)	0.43 (121)
そう痒症	0.35 (10)	0.54 (105)	0.52 (146)
倦怠感	0.17 (5)	0.32 (62)	0.29 (81)
薬疹	0.17 (5)	0.17 (33)	0.16 (44)
スティーブンス・ジョンソン症候群	0.14 (4)	0.1 (19)	0.10 (28)
中毒性表皮壊死融解症	0.1 (3)	0.09 (18)	0.08 (21)
眼部腫脹	0.1 (3)	0.01 (2)	0.03 (7)
好酸球増加と全身症状を伴う薬疹	0.07 (2)	0.11 (22)	0.09 (25)
そう痒性皮膚疹	0.07 (2)	0.09 (18)	0.11 (30)
結膜炎	0.07 (2)	0.03 (5)	0.04 (10)
多形紅斑	0.07 (2)	0.03 (5)	0.04 (10)
眼充血	0.07 (2)	0.03 (5)	0.03 (8)
流涙増加	0.07 (2)	0.02 (4)	0.02 (6)
中毒性皮膚疹	0.03 (1)	0.12 (23)	0.09 (24)
口腔内潰瘍形成	0.03 (1)	0.05 (10)	0.05 (13)
水疱	0.03 (1)	0.04 (8)	0.05 (13)

全有害事象報告件数に占める報告割合 (%) (報告件数)

a) 2006年1月1日～2011年12月31日の米国での小児使用率は全体の14.9%と推定されている。

b) 年齢不明の患者を含む

以上を踏まえ申請者は、成人と比較して小児で皮膚粘膜眼症候群の発現リスクが高まる可能性は低く、更なる注意喚起の必要はないと考えることを説明した。

④ 自殺関連事象及び他害行為に関連する事象について

申請者は、自殺関連有害事象¹⁵⁾の発現状況について、国内で実施された小児及び成人対象の短期投与

¹⁴⁾ MedDRA SMQ「重症皮膚副作用」及びHGLT「眼障害」並びにPTで発熱、そう痒、倦怠感に該当する事象。

¹⁵⁾ MedDRA SMQ「自殺/自傷」に該当する事象。

試験⁹⁾及び長期継続投与試験¹⁰⁾では認められなかったこと、海外で実施された小児対象の臨床試験¹⁶⁾では、短期投与試験で自殺念慮が本剤群 0.6% (1/165 例)、プラセボ群 0.8% (1/131 例)、長期投与試験で自殺念慮が 0.6% (2/312 例) に認められたことを説明した。また申請者は、国内外製造販売後安全性情報 (1999 年 11 月 30 日～2012 年 7 月 31 日、推定曝露患者数 4,137,267 人年) における自殺関連有害事象¹⁵⁾ の報告状況 (表 15) を提示し、現時点で成人と比較して小児で自殺関連有害事象の発現リスクが高くなる傾向は認められていないことを説明した。

表 15 国内外製造販売後安全性情報における主な自殺関連有害事象の報告状況

	小児 ^{a)}	成人 ^{a)}	全体 ^{b)}
全報告件数	2859	19400	27960
自殺関連有害事象	2.06 (59)	2.51 (487)	2.51 (702)
自殺念慮	0.94 (27)	0.86 (167)	0.95 (267)
自殺企図	0.49 (14)	0.93 (181)	0.89 (248)
企図的過量投与	0.17 (5)	0.28 (55)	0.25 (71)
自殺既遂	0.14 (4)	0.18 (35)	0.16 (46)
故意の自傷行為	0.10 (3)	0.06 (11)	0.06 (18)
自殺行為	0.10 (3)	0.04 (8)	0.04 (11)
自傷念慮	0.07 (2)	0.05 (10)	0.04 (12)
自傷行動	0.03 (1)	0.05 (10)	0.07 (19)
希死念慮を有するうつ病	0	0.03 (5)	0.02 (5)
企図的多剤過量投与	0	0.02 (4)	0.01 (4)
故意の中毒	0	0.01 (1)	0.00 (1)

全報告件数に占める割合 (%) (報告件数)

a) 2006 年 1 月 1 日～2011 年 12 月 31 日の米国での小児使用率は全体の 14.9% と推定されている。

b) 年齢不明の患者を含む

次に申請者は、小児及び成人対象の国内短期投与試験⁹⁾における他害行為に関連する有害事象¹⁷⁾の発現状況 (表 16) を提示し、発現例数が少なく小児と成人で大きな差は認められなかったことを説明した。その上で申請者は、小児及び成人対象の海外プラセボ対照試験¹⁸⁾における非精神病性行動症状¹⁹⁾の発現状況 (表 17) を提示し、成人と比較して小児で発現割合が高い傾向が認められたが、プラセボ群との相対的なリスクは成人と小児で同様と考えることを説明した。

表 16 国内短期投与試験における他害行為に関連する主な有害事象の発現状況

	小児		成人	
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
評価例数	73	140	424	
他害行為に関連する有害事象	5.5 (4)	3.6 (5)	4.7 (20)	
易刺激性	2.7 (2)	0	0.9 (4)	
攻撃性	1.4 (1)	0.7 (1)	0.2 (1)	
激越	1.4 (1)	0	0	
不眠症	0	1.4 (2)	1.2 (5)	
感情不安定	0	0	0.5 (2)	
不安	0	0	0.2 (1)	
裂傷	0	0	0.5 (2)	

発現割合 (%) (発現例数)

¹⁶⁾ 短期投与試験: N159 試験 (参考 5.3.5.1.1)、N01103 試験 (参考 5.3.5.1.2)

長期投与試験: N157 試験 (参考 5.3.5.2.3)、N01148 試験 (参考 5.3.5.2.4)

¹⁷⁾ MedDRA SMQ「敵意/攻撃性」に該当する事象及び 2004 年 3 月 22 日付 FDA talk paper (FDA Issues Public Health Advisory on Cautions for Use of Antidepressants in Adults and Children, (issued 3/22/2004)) に記載された 4 つの事象 (anxiety, panic attack, insomnia, akathisia)。

¹⁸⁾ 小児対象試験: N159 試験 (参考 5.3.5.1.1)、成人対象試験: N051 試験 (初回承認申請時資料 参考 5.3.5.1.3)、N132 試験 (初回承認申請時資料 参考 5.3.5.1.4)、N138 試験 (初回承認申請時資料 参考 5.3.5.1.5)、N052 試験 (初回承認申請時資料 参考 5.3.5.1.6)

¹⁹⁾ COSTART PT で激越、反社会的反応、不安、無感情、離人症、うつ病、情動不安定、多幸症、敵意、運動過多、神経過敏、神経症、人格障害、絶叫症候群に該当する事象。

表 17 海外プラセボ対照試験における非精神病性行動症状の発現状況

	小児		成人	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
評価例数	97	101	439	769
非精神病性行動症状	18.6 (18)	37.6 (38)	6.2 (27)	13.3 (102)
敵意	6.2 (6)	11.9 (12)	0.9 (4)	2.3 (18)
神経過敏	2.1 (2)	8.9 (9)	1.8 (8)	3.9 (30)
人格障害	7.2 (7)	7.9 (8)	0.2 (1)	0.9 (7)
情動不安定	4.1 (4)	5.9 (6)	0.2 (1)	1.7 (13)
激越	1.0 (1)	5.9 (6)	0.2 (1)	0.8 (6)
うつ病	1.0 (1)	3.0 (3)	2.3 (10)	4.0 (31)
運動過多	3.1 (3)	3.0 (3)	0	0
無感情	1.0 (1)	1.0 (1)	0.2 (1)	0.3 (2)
反社会的反応	0	0	0	0.1 (1)
不安	1.0 (1)	0	1.1 (5)	1.8 (14)
離人症	1.0 (1)	0	0.2 (1)	0.3 (2)
多幸症	0	0	0.2 (1)	0.3 (2)
神経症	1.0 (1)	0	0	0.1 (1)

COSTART、発現割合 (%) (発現例数)

また申請者は、国内外製造販売後安全性情報（1999年11月30日～2012年7月31日、推定曝露患者数4,137,267人年）における他害行為に関連する主な有害事象¹⁷⁾の報告状況（表18）を提示し、異常行動、攻撃性、激越等の事象については成人と比較して小児で相対的に報告率が高い傾向が認められたが、小児では報告者が両親である場合が多く、注意深い観察が行われること等により、小児において他害行為に関連する有害事象の発現割合が高くなったと考えることを説明した。

表 18 国内外製造販売後安全性情報における他害行為に関連する主な有害事象の報告状況

	小児 ^{a)}	成人 ^{a)}	全体 ^{b)}
全報告件数	2859	19400	27960
他害行為関連の有害事象	12.0 (342)	8.77 (1701)	9.03 (2524)
攻撃性	3.36 (96)	2.18 (423)	2.23 (624)
異常行動	2.83 (81)	0.73 (141)	1.12 (312)
激越	1.05 (30)	0.79 (154)	0.78 (217)
易刺激性	0.66 (19)	1.17 (227)	1.04 (291)
精神運動亢進	0.63 (18)	0.11 (21)	0.15 (42)
不安	0.59 (17)	0.64 (124)	0.58 (163)
不眠症	0.56 (16)	0.69 (133)	0.65 (183)
精神病性障害	0.38 (11)	0.66 (128)	0.70 (197)
怒り	0.31 (9)	0.25 (48)	0.28 (78)
感情不安定	0.31 (9)	0.22 (43)	0.23 (65)
人格変化	0.21 (6)	0.14 (28)	0.16 (44)
敵意	0.17 (5)	0.18 (34)	0.16 (45)
妄想症	0.14 (4)	0.21 (41)	0.19 (53)
絶叫	0.14 (4)	0.03 (6)	0.04 (11)
パニック発作	0.07 (2)	0.11 (22)	0.09 (25)
衝動制御障害	0.07 (2)	0.05 (9)	0.04 (11)
殺人念慮	0.07 (2)	0.03 (6)	0.03 (8)
行為障害	0.07 (2)	0.02 (3)	0.02 (6)
衝動行為	0.03 (1)	0.04 (7)	0.04 (12)
人格障害	0.03 (1)	0.06 (12)	0.05 (15)
躁病	0.03 (1)	0.06 (12)	0.06 (18)

全報告件数に占める割合 (%) (報告件数)

a) 2006年1月1日～2011年12月31日の米国での小児使用率は全体の14.9%と推定されている。

b) 年齢不明の患者を含む

機構は、海外において小児における認知機能及び神経心理学的症状への影響を検討するための臨床試験（参考5.3.5.1.2: N01103試験）を実施した経緯及び試験結果について説明するよう求めた。

申請者は、小児での臨床開発に関する米国食品医薬品局（FDA）との協議において、本薬の独占販売期間を延長するためには、長期投与時における小児での認知機能及び神経心理学的症状への影響につい

て確認する試験の実施が必要とされたことを説明した。その上で申請者は、N01103 試験(参考 5.3.5.1.2)の結果について、Leiter-R Attention and Memory Battery²⁰⁾における Memory Screen Composite スコアの観察期間からの変化量については本剤群とプラセボ群で大きく異なることが確認されたが、Achenbach Child Behavior Checklist²¹⁾の Syndrome Scores でプラセボ群と比較して有意な悪化が認められ、本剤投与により攻撃的行動の悪化が示唆されたことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、臨床試験成績及び製造販売後安全性情報からは、成人と比較して小児において他害行為に関連する有害事象の発現リスクが高くなる傾向は明確には示唆されていないものの、国内製造販売後安全性情報において他害行為に関連する有害事象が小児及び成人のいずれにおいても一定数報告されていること、米国及び欧州の添付文書では N01103 試験(参考 5.3.5.1.2)成績について注意喚起されていることを考慮し、本邦の添付文書において他害行為に関連する有害事象について注意喚起することを説明した。

機構は、小児における本剤の安全性について、他害行為に関連する有害事象を除けば、成人と比較して小児で特異的な有害事象の発現は認められず、現時点で得られているデータからは、中枢神経系有害事象、血液障害、皮膚眼粘膜症候群等の有害事象が小児において臨床上特に大きな問題となる可能性は低いと考えられることから、添付文書において更なる注意喚起を行う必要はないと考える。その上で機構は、本剤投与による他害行為に関連する有害事象の発現リスクについては、成人と比較して小児で高くなる傾向は明確には示されていないものの、一般に小児においては易刺激性、攻撃性等の他害行為の潜在的な発現リスクが高いと考えられ、本剤の臨床試験成績からもその傾向は認められていること、N01103 試験(参考 5.3.5.1.2)からは本剤投与による攻撃的行動への影響が示唆されていることから、適切に情報を提供し注意喚起する必要があると考える。また機構は、小児と成人の安全性の異同、中枢神経系有害事象、血液障害、皮膚粘膜眼症候群並びに自殺関連事象及び他害行為に関連する事象の発現状況については、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

2) 成長に対する影響について

機構は、本剤が小児の成長に及ぼす影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験(5.3.5.2.2: N01223 試験)及び海外で実施された小児対象の臨床試験¹⁶⁾における、ベースラインからの身長及び体重の変化量(表 19)を提示し、いずれの試験・投与群においても増加が認められたこと、海外臨床試験ではプラセボ群と比較して本剤群で増加量は大きく異ならなかったことを説明した。

²⁰⁾ 小児の記憶及び注意能力を評価するための指標であり、このうち Associated Pairs(言語学習能力に関連する指標)及び Memory Forward(非言語刺激による短期記憶に関連する指標)を合わせたものが Memory Screen Composite スコアと呼ばれる。

²¹⁾ 小児の保護者に対し、活動、社会的関係、学業成績に関する 20 の質問、行動/感情の問題に関する 118 の質問を行い、能力及び行動/感情の問題を評価する指標。

表 19 国内外臨床試験におけるベースラインからの身長及び体重の変化量

	国内臨床試験 (N01223 試験)		海外臨床試験		
	第 1 期	第 2 期	短期投与試験 ^{a)}		長期継続投与試験 ^{b)}
	本剤群	本剤群	プラセボ群	本剤群	本剤群
体重の変化量 (kg)					
評価例数	62	55	130	165	301
平均値 ± 標準偏差	0.7 ± 1.4	3.3 ± 3.2	1.28 ± 2.11	1.07 ± 2.38	6.64 ± 8.35
中央値 (最小値, 最大値)	0.6 (-3, 5)	3.0 (-5, 13)	0.90 (-4.4, 8.7)	0.80 (-3.5, 21.0)	4.00 (-14.7, 43.4)
身長の変化量 (cm)					
評価例数	55	55	110	138	289
平均値 ± 標準偏差	1.7 ± 1.5	4.3 ± 3.8	2.09 ± 3.02	2.44 ± 4.08	8.09 ± 7.89
中央値 (最小値, 最大値)	1.8 (-1, 6)	3.6 (-1, 18)	1.90 (-4.5, 22.0)	1.55 (-1.9, 32.5)	6.00 (-4.0, 39.6)

a) 参考 5.3.5.1.1: N159 試験、参考 5.3.5.1.2: N01103 試験

b) 参考 5.3.5.2.3: N157 試験、参考 5.3.5.2.4: N01148 試験

また申請者は、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.2.2: N01223 試験) 及び海外で実施された小児対象の長期投与試験¹⁶⁾ において本剤が投与された症例における体重及び身長の変化について、国内外のデータベース (国内: 小児科学第 3 版、海外: <http://www.cdc.gov/growthcharts/charts.htm>) を基にパーセンタイル値を算出した結果 (図 1) を提示し、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.2.2: N01223 試験) では、組み入れ時から標準体重・身長より低い傾向が認められたものの、本剤投与による体重及び身長の増加抑制の傾向は認められていないことを説明した。また申請者は、海外臨床試験では本剤の長期投与により身長の増加抑制傾向が認められたことを説明した上で、その理由として、パーセンタイル値の低下が認められた期間 (120~192 週) においては、患者の投与中止に伴って、投与開始時から身長パーセンタイル値が低い患者の割合が高くなったことが考えられると説明した。

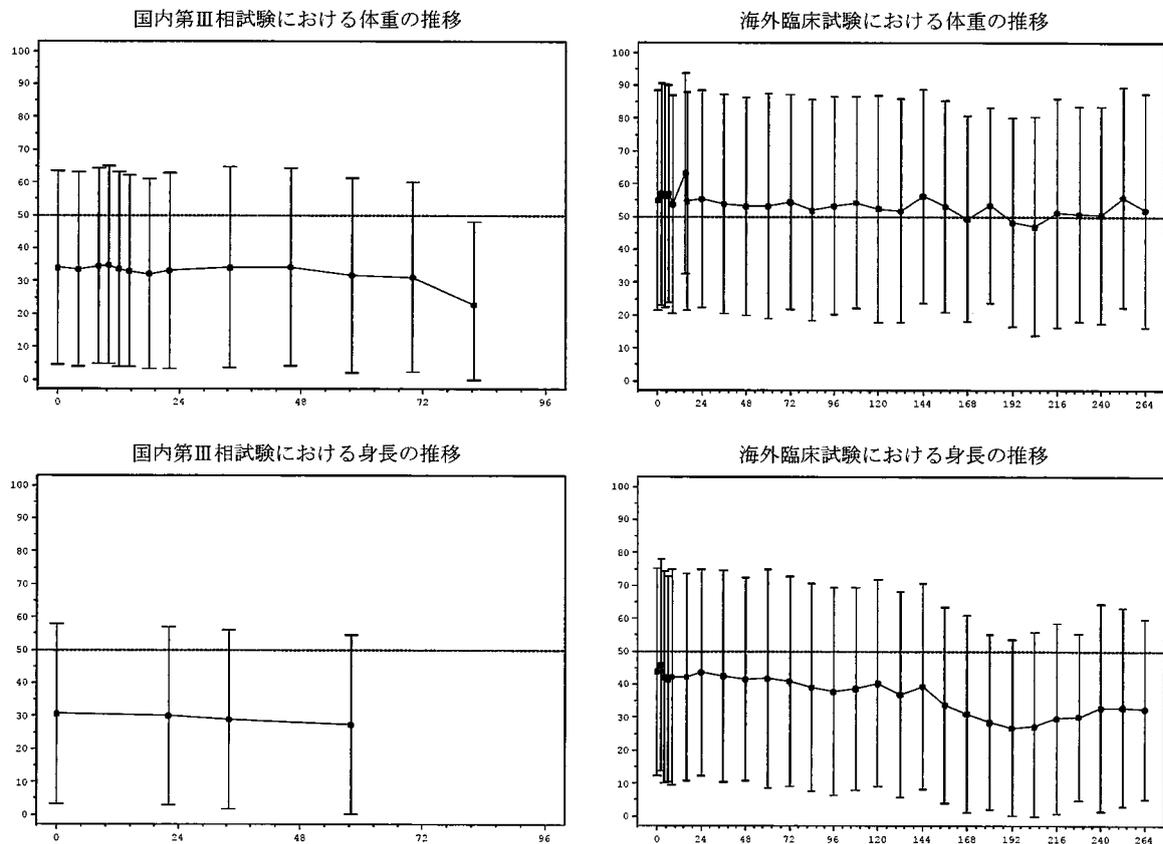


図 1 国内外臨床試験における体重及び身長の推移 (OC、縦軸: パーセンタイル [平均値 ± 標準偏差]、横軸: 投与期間 (週))

機構は、国内外臨床試験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、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2.2: N01223 試験）及び海外で実施された小児対象の臨床試験¹⁶⁾における食欲減退に関連する有害事象²²⁾の発現状況（表 20）を提示し、海外短期投与試験ではプラセボ群と比較して本剤群で発現割合が高くなる傾向が認められたこと、外国人小児では成人と比較して発現割合が高くなる傾向が認められたことを説明した。

表 20 国内外臨床試験における食欲減退に関連する有害事象の発現状況

	国内臨床試験 (N01223 試験)		海外臨床試験		
	第 1 期	第 2 期	短期投与試験 ^{a)}		長期継続投与試験 ^{b)}
	本剤群	本剤群	プラセボ群	本剤群	本剤群
評価例数	73	55	131	165	312
食欲減退に関連する有害事象	4.1 (3)	1.8 (1)	5.3 (7)	12.7 (21)	8.3 (26)
食欲減退	4.1 (3)	1.8 (1)	5.3 (7)	11.5 (19)	8.3 (26)
摂食障害	0	0	0	1.2 (2)	0

発現割合 (%) (発現例数)

a) 参考 5.3.5.1.1: N159 試験、参考 5.3.5.1.2: N01103 試験

b) 参考 5.3.5.2.3: N157 試験、参考 5.3.5.2.4: N01148 試験

機構は、国内外臨床試験において、本剤投与による成長（身長、体重）への明確な影響は認められていないことから、現時点では本剤が小児の成長に影響を及ぼす可能性は低いと考えることに大きな問題はないと考えるが、検討された症例数は限られていること、食欲減退に関連する有害事象は小児患者において発現率が高くなる傾向が示唆されていることから、小児における本剤の成長への影響については、製造販売後においても引き続き検討する必要があると考える。

(4) 用法・用量について

機構は、小児における本剤の用法・用量の設定根拠について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外臨床試験において実施された薬物動態に関する評価から、体重 50 kg 未満の患者には本剤 20~60 mg/kg/日、体重 50 kg 以上の患者には 1000~3000 mg/日を投与することにより、成人の維持用量（1000~3000 mg/日）と同程度の曝露が得られると考えられたこと（「(i) 臨床薬理試験成績の概要、<審査の概略> (1) 小児及び成人における本剤の薬物動態の比較について」の項参照）を説明した。その上で申請者は、国内外第Ⅲ相試験（5.3.5.2.2: N01223 試験、参考 5.3.5.1.1: N159 試験）では、本剤 20 mg/kg/日又は 1000 mg/日から投与を開始し、本剤 60 mg/kg/日又は 3000 mg/日まで増量した場合の有効性及び安全性が確認されたこと、本剤によるてんかん部分発作の減少の程度は、成人と比較して大きく異ならなかったことを説明した。また申請者は、国内外第Ⅲ相試験（5.3.5.2.2: N01223 試験、参考 5.3.5.1.1: N159 試験）の成績から 20 mg/kg/日又は 1000 mg/日の有効性について厳密に評価することは困難であるものの、国内外第Ⅲ相試験（5.3.5.2.2: N01223 試験、参考 5.3.5.1.1: N159 試験）における投与開始 6 週間までの部分発作回数減少率は表 21 のとおりであり、20 mg/kg/日又は 1000 mg/日投与時の部分発作回数減少率は、治療期間における部分発作回数減少率と同程度であったことから、20 mg/kg/日又は 1000 mg/日の有効性が示唆されたと考えることを説明した。以上を踏まえ申請者は、小児てんかん患者に対する用法・用量としては、成人における用法・用量も考慮し、20 mg/kg/日又は 1000 mg/日から開始し、患者個々の臨床効果及び忍容性にに基づき、最大 60 mg/kg/日又は 3000 mg/kg/日まで増量することが適切と考えることを説明した。

²²⁾ MedDRA PT で過小食、食欲減退、拒食、摂食障害、早期満腹及び神経性無食欲症に該当する事象。

表 21 国内外第Ⅲ相試験における投与開始 6 週間までの部分発作回数減少率

	0～2 週	2～4 週	4～6 週
投与量	20 mg/kg/日又は 1000 mg/日	40 mg/kg/日又は 2000 mg/日	60 mg/kg/日又は 3000 mg/日
国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.2.2: N01223 試験)			
本剤群	38.0 (4.6, 79.8) (73)	27.8 (-20.0, 74.8) (71)	45.8 (-7.0, 71.4) (68)
海外第Ⅲ相試験 (参考 5.3.5.1.1: N159 試験)			
プラセボ群	6.4 (-30.1, 34.6) (96)	12.9 (-34.5, 51.2) (95)	18.4 (-30.9, 60.0) (90)
本剤群	44.2 (9.1, 82.6) (100)	45.6 (4.3, 82.6) (97)	48.4 (14.7, 76.4) (96)

中央値 (第 1 四分位点, 第 3 四分位点) (評価例数)

機構は、小児患者における増量方法の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.2.2: N01223 試験) では、成人における増量方法 (2 週間以上の間隔をあけて 1000 mg/日以下ずつ行うこと) 及び海外第Ⅲ相試験 (参考 5.3.5.1.1: N159 試験) での設定を踏まえ、2 週間ごとに 20 mg/kg/日 (体重 50 kg 以上の患者では 1000 mg/日) ずつ増量すると設定したことを説明した。その上で申請者は、増量期間及び評価期間に発現した有害事象について検討した結果、特に傾眠については投与早期において発現率が高くなる傾向が認められたものの (表 9)、成人においても同様の傾向が認められており、いずれの事象も時間経過又は減量により回復が確認されていること、他の事象については投与時期によって有害事象の発現状況が大きく異なる傾向は認められなかったことを説明した。さらに申請者は、増量期間中の有害事象による中止例について、N01223 試験 (5.3.5.2.2) では 3 例 (びくびく感 2 例、傾眠・攻撃性 1 例)、海外第Ⅲ相試験 (参考 5.3.5.1.1: N159 試験、参考 5.3.5.1.2: N01103 試験) では 5 例 (攻撃性・運動失調・痙攣、異常行動、発疹、攻撃性、関節痛各 1 例) であり、維持期間中の有害事象による中止例と傾向は大きく異ならなかったことを説明した。以上を踏まえ申請者は、N01223 試験 (5.3.5.2.2) で設定された増量方法が臨床上問題となる可能性はないと考えることを説明した。

機構は、国内外臨床試験はいずれも最大用量までの増量を必須とする試験デザインで実施されているため、提示された試験成績から小児患者における用量反応性について検討を行うことは困難と考える。しかしながら機構は、本剤の小児用量は成人に本剤 1000～3000 mg/日を投与した時の薬物動態パラメータとの類似性に基づき設定されていること、成人では複数の国内外臨床試験から本剤 1000～3000 mg/日の有効性が確認されていること、現時点において、てんかん部分発作の病態及び薬物に対する治療反応性が小児と成人で明確に異なる可能性は懸念されていないことを勘案すると、成人における用法・用量も考慮した上で、本剤の小児における用法・用量を設定することは可能と考える。また機構は、国内外第Ⅲ相試験 (5.3.5.2.2: N01223 試験、参考 5.3.5.1.1: N159 試験) 成績を踏まえ、小児においても成人と同様、2 週間以上の間隔をあけて 20 mg/kg/日 (体重 50 kg 以上の患者では 1000 mg/日) 以下ずつ行うことに、大きな問題はないと考える。

以上を踏まえ機構は、申請用法・用量に概ね問題はないと考えるが、体重 50 kg 以上の小児患者では成人と同用量を用いることが明確になるよう、小児に対する用法・用量を以下のように整備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] 小児：通常、4 歳以上の小児にはレベチラセタムとして 1 日 20 mg/kg を 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により 1 日 60 mg/kg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 2 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 20 mg/kg 以下ずつ行うこと。

ただし、体重 50 kg 以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。

また機構は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2.2: N01223 試験）の成績からは、小児における本剤 20 mg/kg/日又は 1000 mg/日での有効性は必ずしも明確ではないことから、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。

(5) 製造販売後調査の計画について

機構は、患者背景及び併用抗てんかん薬が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響、小児と成人の安全性の異同、中枢神経系有害事象、血液障害、皮膚粘膜眼症候群並びに自殺関連事象及び他害行為に関連する事象の発現状況、成長への影響、最小有効用量の適切性等について、製造販売後調査において検討が必要と考えるが、専門協議における検討も踏まえ、最終的に判断することとしたい。

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、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.2.1、5.3.5.2.2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の医療機関において、他の医療機関との治験の実施に係る業務の一部委託に関する不備、治験実施計画書からの逸脱（心電図検査の未実施）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、該当する症例に対して適切な取り扱いがなされたことから、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. 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小児てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する他の抗てんかん薬との併用療法に関する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。本剤は小児のてんかん患者における新たな治療の選択肢を与えるものであり、臨床的意義はあると考える。なお、本剤の用法・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ると考える。また、他害行為に関連する有害事象の発現状況、小児と成人の安全性プロファイルの異同、成長への影響等については、製造販売後調査において引き続き検討が必要と考える。

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

審査報告 (2)

平成 25 年 4 月 3 日

I. 申請品目

[販 売 名]	イーケブラ錠 250 mg、同錠 500 mg、同ドライシロップ 50 %
[一 般 名]	レベチラセタム
[申 請 者 名]	ユーシービージャパン株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 6 月 15 日

II. 審査内容

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

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

(1) 製造販売後調査について

機構は、他の抗てんかん薬で十分な効果が認められていない部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する小児てんかん患者を対象として、患者背景及び併用抗てんかん薬が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響、小児と成人の安全性の異同、中枢神経系有害事象、血液障害、皮膚粘膜眼症候群並びに自殺関連事象及び他害行為に関連する事象の発現状況、成長への影響、最小有効用量の適切性等を検討するための製造販売後調査を実施するよう申請者に求めた。

申請者は、上記事項を検討するため、1 症例あたりの観察期間を 16 週間とした使用成績調査及び当該使用成績調査に組み入れられた症例で本剤を継続して服用している患者を対象として 1 症例あたりの観察期間を 50 週間（最長 100 週間）とした特定使用成績調査を、現在実施中の成人対象の使用成績調査及び特定使用成績調査の対象年齢を小児（4 歳以上）に拡大して実施することを説明した。さらに申請者は、使用成績調査及び特定使用成績調査における小児てんかん患者の目標症例数を、成人てんかん患者とは別にそれぞれ 550 及び 300 例と設定することを説明した。なお申請者は、特定使用成績調査では、小児てんかん患者における成長への影響についても検討する予定であることを説明した。

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

(2) 現在継続中の国内第Ⅲ相試験の最新の状況について

機構は、現在継続中の国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2.2: N01223 試験）における有害事象の発現状況について、最新の状況を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、2017年1月のデータカットオフ以降 2017年11月1日までに収集された有害事象として、死亡例は認められず、その他の重篤な有害事象²³⁾ は4例（う歯、発作の悪化、内斜視及び右下腹部痛・群発発作・ヒステリー発作・てんかん重積発作・転換性障害各1例）が認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されていることを説明した。

機構は、本剤を長期投与した際の安全性について、新たに懸念される問題はないと考えるが、長期投与時の安全性については製造販売後調査においてさらに確認が必要と考える。

Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は、成人てんかん患者に係る効能・効果を承認した際の期間（8年間）の残余期間（平成30年7月22日まで）とすることが適切と判断する。

[効能・効果]	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法
[用法・用量]	<u>成人：通常、成人にはレベチラセタムとして1日1000mgを1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により1日3000mgを超えない範囲で適宜増減するが、増量は2週間以上の間隔をあけて1日用量として1000mg以下ずつ行うこと。</u> <u>小児：通常、4歳以上の小児にはレベチラセタムとして1日20mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により1日60mg/kgを超えない範囲で適宜増減するが、増量は2週間以上の間隔をあけて1日用量として20mg/kg以下ずつ行うこと。ただし、体重50kg以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。</u> (下線部今回追加)

²³⁾ 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。