

審議結果報告書

平成 25 年 10 月 31 日
医薬食品局審査管理課

[販売名] トピナ錠 25 mg、同錠 50 mg、同錠 100 mg、同細粒 10 %
[一般名] トピラマート
[申請者名] 協和発酵キリン株式会社
[申請年月日] 平成 24 年 12 月 19 日

[審議結果]

平成 25 年 10 月 28 日に開催された医薬品第一部会において、トピナ細粒 10 % の承認申請並びにトピナ錠 25 mg、同錠 50 mg 及び同錠 100 mg の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目の再審査期間は 4 年間とすることとされた。また、トピナ細粒 10 % は、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、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された。

審査報告書

平成 25 年 10 月 8 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]	トピナ錠 25 mg、同錠 50 mg、同錠 100 mg、同細粒 10 %
[一 般 名]	トピラマー
[申 請 者 名]	協和発酵キリン株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 12 月 19 日
[剤形・含量]	トピナ錠 25 mg、同錠 50 mg、同錠 100 mg: 1 錠中にトピラマー 25、50 又は 100 mg を含有する錠剤 トピナ細粒 10 %: 1 g 中にトピラマー 100 mg を含有する細粒剤
[申 請 区 分]	トピナ錠 25 mg、同錠 50 mg、同錠 100 mg: 医療用医薬品 (6) 新用量医薬品 トピナ細粒 10 %: 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 10 月 8 日

[販 売 名] トピナ錠 25 mg、同錠 50 mg、同錠 100 mg、同細粒 10 %
[一 般 名] トピラマート
[申 請 者 名] 協和発酵キリン株式会社
[申請年月日] 平成 24 年 12 月 19 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、代謝性アシドーシス、腎結石及び発汗障害に関連する有害事象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
(変更なし)

[用法・用量] 成人：通常、成人にはトピラマートとして 1 回量 50 mg を 1 日 1 回又は 1 日 2 回の経口投与で開始する。以後、1 週間以上の間隔をあけて漸増し、維持量として 1 日量 200～400 mg を 2 回に分割経口投与する。
なお、症状により適宜増減するが、1 日最高投与量は 600 mg までとする。
小児：通常、2 歳以上の小児にはトピラマートとして 1 日量 1 mg/kg の経口投与で開始し、2 週間以上の間隔をあけて 1 日量 2 mg/kg に増量する。以後、2 週間以上の間隔をあけて 1 日量として 2 mg/kg 以下ずつ漸増し、維持量として 1 日量 6 mg/kg を経口投与する。症状により適宜増減するが、1 日最高投与量は 9 mg/kg 又は 600 mg のいずれか少ない投与量までとする。なお、いずれも 1 日 2 回に分割して経口投与すること。

(下線部今回追加)

審査報告 (1)

平成 25 年 8 月 5 日

I. 申請品目

[販売名]	トピナ錠 25 mg、同錠 50 mg、同錠 100 mg、同細粒 10 %
[一般名]	トピラマート
[申請者名]	協和発酵キリン株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 12 月 19 日
[剤形・含量]	トピナ錠 25 mg、同錠 50 mg、同錠 100 mg: 1 錠中にトピラマート 25、50 又は 100 mg を含有する錠剤 トピナ細粒 10 %: 1 g 中にトピラマート 100 mg を含有する細粒剤
[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 (変更なし)
[申請時用法・用量]	通常、成人にはトピラマートとして 1 回量 50 mg を 1 日 1 回又は 1 日 2 回の経口投与で開始する。以後、1 週間以上の間隔をあけて漸増し、維持量として 1 日量 200~400 mg を 2 回に分割経口投与する。 なお、症状により適宜増減するが、1 日最高投与量は 600 mg までとする。 <u>通常、2 歳以上の小児にはトピラマートとして 1 日量 1 mg/kg を 2 回の分割経口投与で開始する。以後、2 週間以上の間隔をあけて漸増し、維持量として 1 日量 6 mg/kg を 2 回に分割経口投与する。</u> <u>なお、症状により適宜増減するが、1 日最高投与量は 9 mg/kg 又は 600 mg のうち、いずれか低い投与量までとする。</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から、「非臨床に関する資料」のうち、薬理試験成績は提出されていない。

また、トピナ細粒 10 %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の追加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トピラマート（以下、本薬）は、fructopyranose 骨格を有する化合物であり、本邦においては 2007 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、2012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102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70の国又は地域で承認されている。本邦では、2010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承認申請を行った。なお、本薬の2～16歳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、小児の用法・用量が設定されている類薬として、レベチラセタム（イーケプラ[®]ドライシロップ等）、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）及びゾニサミド（エクセグラン[®]錠等）が本邦で既に承認されている。

2. 非臨床に関する資料

(i) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

幼若動物（ラット）における吸収に関する試験成績が提出された。血漿中未変化体濃度は、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：0.02～0.1 µg/mL）により測定された。なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値で示されている。

(1) 吸収

生後12日の雌雄ラット（各3例/時点/群）に本薬30、90又は300 mg/kg/日を1日1回5日間反復経口投与したとき、投与5日目における血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表1のとおりであり、雌雄で同程度であった（4.2.3.2-2）。

表1 雌雄ラットに本薬を5日間反復投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg/日)	C _{max} (µg/mL)		t _{max} (h)		t _{1/2} (h)		AUC _{0-24h} (µg·h/mL)	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
30	23.3	23.3	2.0	2.0	3.3	3.9	198	181
90	56.9	52.3	1.0	1.0	3.7	4.2	354	380
300	205	195	1.0	1.0	2.2	2.2	1110	1080

評価例数：雌雄各2又は3例/時点

生後12日の雌雄ラット（各2例/時点/群）に本薬3、10、30又は90 mg/kg/日を1日1回13日間反復経口投与したとき、投与13日目における血漿中未変化体のC_{max}は初回投与時の0.66～1.5倍であり、反復投与による蓄積は認められなかった（参考4.2.3.2-1）。

<審査の概略>

(1) 幼若動物と成熟動物での薬物動態プロファイルの異同について

機構は、幼若動物における血漿中未変化体の薬物動態プロファイルについて、成熟動物と比較して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、ラットにおける血漿中未変化体の薬物動態パラメータについて、幼若動物(参考 4.2.3.2-1、4.2.3.2-2)と成熟動物(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) 4.2.3.2-1)を比較した結果は表2のとおりであり、雌雄幼若ラットと雄成熟ラットの間で傾向の違いは認められなかったものの、雌成熟ラットでは C_{max} 及び AUC_{0-24h} が高くなる傾向が認められたことを説明した。

表2 幼若ラット及び成熟ラットに本薬を反復投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg/日)	性別	対象 ^{a)}	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	CL/F (L/h/kg)	V_z/F (L/kg)
10	雄	幼若ラット	7.8	1.0	4.4	51	0.20	1.24
		成熟ラット	5.0	2	1.7	21	0.48	1.15
	雌	幼若ラット	7.1	1.0	4.9	54	0.19	1.32
		成熟ラット	10.0	1	5.5	86	0.12	0.93
90	雄	幼若ラット	37.5	4.0	2.5	224	0.40	1.45
		成熟ラット	51.0	1	1.6	281	0.32	0.75
	雌	幼若ラット	47.3	1.0	2.8	293	0.31	1.24
		成熟ラット	83.3	2	5.8	882	0.10	0.85

a) 評価例数: 幼若ラット: 雌雄各 2 例/時点/群、成熟ラット: 雌雄各 3 例/時点/群
投与期間: 幼若ラット: 13 日間、成熟ラット: 14 日間

そして申請者は、本薬の薬物動態プロファイルに対する成熟の影響が認められた理由について、①本薬のラットにおける主な代謝酵素であるチトクローム P450 (CYP) 2C11 及び CYP3A2 の発現量が異なること¹⁾ 及び②ラットでは尿細管の成熟が遅く、生後 6 週間までは腎重量当たりの糸球体濾過速度が増加すること (Zoetis T et al, *Birth Defects Res*, 68: 111-120, 2003) が想定されることを説明した。その上で申請者は、ヒトでの本薬の主な代謝酵素である CYP3A4 の発現量及び活性は、2 歳以上の小児において年齢によって大きく異なること (Alcon J et al, *Clin Pharmacokinet*, 41: 959-998, 2002)、ヒトにおける糸球体ろ過速度及び尿細管機能は生後約 1 年で成人と同等に成熟すること (Kearns GL et al, *N Eng J Med*, 349: 1157-1167, 2003) から、ラットにおいて認められた本薬の薬物動態に対する成熟の影響はラットに特異的なものであり、ヒトにおいて同様の影響が認められる可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、提出された資料及び申請者の考察より、本申請に係る非臨床薬物動態の評価について特段の問題はないものと判断した。

(ii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の成熟動物における安全性については初回承認申請時に評価されており、本申請では幼若動物(ラット)を用いた反復投与毒性試験の成績が新たに提出された。

(1) 反復投与毒性試験

1) 幼若ラットを用いた反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-2)

生後 12 日のラット (SD、雌雄各 30 例/群) に、本薬 0 (溶媒対照)、30、90 又は 300 mg/kg/日が 39~43 日間反復経口投与された。なお、各群雌雄 15 例の動物については約 9 週間の回復期間が設定され、発育、行動及び生殖能力への影響も評価された。本薬の毒性に起因すると考えられる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。全ての本薬投与群で摂餌量の低値を伴う体重

¹⁾ CYP2C11 は雌雄幼若ラット及び雌成熟ラットでは発現が認められず、雄成熟ラットにおいてのみ高い発現が認められる。また、CYP3A2 は雌雄幼若ラット及び雄成熟ラットでは同程度の発現が認められる一方で、雌成熟ラットでは発現がほとんど認められない (Arun KA et al, *J Pharmacol Exp Ther*, 293: 1027-1033, 2000)。

増加抑制が認められ、回復期間においても 90 mg/kg/日以上群の雌では体重の低値が維持された。90 mg/kg/日以上群では、体重増加抑制に起因すると考えられる眼瞼開裂の遅延が認められたが、その他の発育、行動及び骨成長に関する検査においては、本薬投与の影響は認められなかった。血液学的検査では、300 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、全ての本薬投与群で尿素窒素及び総コレステロールの高値が認められ、雄ではカリウムの高値及び無機リンの低値も認められた。90 mg/kg/日以上群の雌ではトリグリセリドの高値が認められた。尿検査では、90 mg/kg/日以上群でカルシウムの低値及び pH の高値が、300 mg/kg/日群で無機リンの高値が認められ、300 mg/kg/日群の雌では尿比重の低値を伴う尿量の高値が認められた。器官重量では、90 mg/kg/日以上群の雌で肝重量の高値が認められた。病理組織学的検査では、全ての本薬投与群で膀胱の炎症細胞浸潤及び多核巨細胞を伴う移行上皮過形成が認められ、90 mg/kg/日以上群の雌では腎臓及び尿管の移行上皮過形成が認められた。300 mg/kg/日群の雌では腎盂の肉芽腫性炎や肝細胞の小葉中心帯性肥大も認められた。回復期間に実施された発育、行動及び生殖能力への影響評価では、本薬投与に関連すると考えられる変化は認められなかった。以上の結果より申請者は、本試験における無毒性量は 30 mg/kg/日未満と判断している。

< 審査の概略 >

(1) 幼若動物と成熟動物の毒性所見の比較について

機構は、幼若動物と成熟動物の毒性試験で認められた所見の違いについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、幼若ラットを用いた反復投与毒性試験 (4.2.3.2-2) の結果を、成熟動物を用いた反復投与毒性試験 (初回承認申請時資料 4.2.3.2-2、4.2.3.2-3) 結果と比較したところ、幼若ラットのみで発現した所見として雌雄で摂餌量の低値を伴う体重増加抑制、雌で白血球数の低値、雄で血清カリウムの高値及び血清無機リンの低値が認められたこと、また、幼若動物でより低用量から発現する傾向が認められた所見として、腎臓及び膀胱の移行上皮過形成、血中尿素窒素の高値及び肝重量の高値が認められたことを説明した。その上で申請者は、腎臓及び膀胱に対する影響並びに尿中及び血中の電解質に対する影響について、本薬は副次的な薬理作用として炭酸脱水酵素阻害作用を有しており (初回承認申請時資料 4.2.1.1-11)、当該作用により尿中及び血中の電解質の変動や腎臓及び膀胱の移行上皮過形成が発現するものと考えられていることを説明した上で、生後 2 ヶ月未満のラットでは腎臓における炭酸脱水酵素の発現量が低いこと (Karashima S et al, *Pediatr Nephrol*, 12: 263-268, 1998) から、より低用量から毒性の発現が認められたものと考えられることを説明した。そして申請者は、ヒトの腎臓における炭酸脱水酵素の活性は生後 3 日以降で成人と同水準に達すること (Day R et al, *Pediatrics*, 7: 182-185, 1951) から、腎臓並びに尿中及び血中の電解質に関連する毒性の増強については、ヒトにおける外挿性に乏しいと考えることを説明した。次に申請者は、摂餌量の低値を伴う体重増加抑制について、成熟ラットに本薬 750 mg/kg/日又はアセタゾラミド (炭酸脱水酵素阻害剤) 200 mg/kg/日を反復投与した毒性試験 (初回承認申請時資料 4.2.3.7.3-1) において、本薬群とアセタゾラミド群で同様に利尿作用及び一般状態の悪化に伴う摂餌量の低値が認められたことから、幼若動物と成熟動物の炭酸脱水酵素の発現量の違いに起因する可能性が考えられるものの、現時点では他の薬理作用 (中枢性の作用、エネルギー代謝への影響等) に起因する可能性を否定できず、詳細については不明であることを説明した。また申請者は、肝臓の変化については薬物代謝酵素の誘導に伴うもの、白血球数の低

値は一般状態の悪化に伴うものであり、毒性学的な意義は低いものと考えられることを説明した。

機構は、以上について了承するが、幼若動物で毒性の増強が認められた摂餌量の低値と体重増加抑制については、現時点で成熟動物と傾向が異なる理由は十分に明確になっておらず、ヒトにおいて食欲及び体重に対する影響が成人より小児で強く発現する可能性を否定できないものと考えられるため、臨床試験成績も踏まえて最終的に判断する必要があると考える（「3. (ii) <審査の概略> (3) 2) 成長に対する影響について」の項参照）。

3. 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略>

評価資料として、日本人小児てんかん患者を対象とした第 I / II 相試験（5.3.3.2-1: 0802 試験）及び日本人小児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）が提出された。血漿中未変化体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: 0.100 µg/mL）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のうち t_{max} は中央値で、その他は平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されている。

(1) 患者における検討

他の抗てんかん薬（1～3 剤）²⁾ で治療中の日本人小児てんかん患者（薬物動態評価例数 27 例）を対象に、本剤（散剤³⁾）1、3、5、7 及び 9 mg/kg/日（1 mg/kg/日から投与を開始し、患者の忍容性に問題が認められない限り⁴⁾ 1 週間毎に 2 mg/kg/日ずつ増量）を 1 日 2 回に分けて 35 日間反復投与したとき、1 及び 5 mg/kg/日を 1 週間投与した後の来院時における年齢層別の血漿中未変化体濃度の薬物動態パラメータは表 3 のとおりであり、年齢の低下に伴い C_{max} 及び AUC_{0-12h} が低くなり、 CL/F が高くなる傾向が認められた。また、12～15 歳の患者について、誘導例と非誘導例における薬物動態パラメータを比較したところ、非誘導例において C_{max} 及び AUC_{0-12h} が高くなる傾向が認められた（5.3.3.2-1）。

表 3 日本人小児てんかん患者における薬物動態パラメータ

投与量	年齢	併用薬の種類	評価例数	C_{max} (µg/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-12h} (µg·h/mL)	CL/F (mL/h/kg)
1 mg/kg/日	2～4 歳	誘導例	5	0.84 ± 0.33	1.13	8.02 ± 1.90 ^{a)}	7.21 ± 3.67	81.61 ± 31.59
	5～7 歳	誘導例	5	0.94 ± 0.38	2.03	6.00 ± 0.33 ^{a)}	8.13 ± 3.88	72.66 ± 30.89
	8～11 歳	誘導例	6	1.17 ± 0.45	1.00	9.59 ± 3.25 ^{a)}	10.35 ± 4.88	57.75 ± 24.89
	12～15 歳	誘導例	6	1.19 ± 0.34	1.12	14.13 ± 3.33 ^{b)}	11.09 ± 3.55	48.73 ± 14.37
		非誘導例	5	1.95 ± 0.27	2.00	14.13, 20.37 ^{c)}	19.92 ± 3.33	25.73 ± 4.80
5 mg/kg/日	2～4 歳	誘導例	4	4.29 ± 1.09	1.86	5.25 ± 0.57 ^{a)}	32.99 ± 13.33	83.33 ± 25.24
	5～7 歳	誘導例	5	5.29 ± 2.01	2.00	9.84, 12.66 ^{c)}	43.86 ± 18.78	69.87 ± 38.44
	8～11 歳	誘導例	4	6.18 ± 2.09	1.10	10.48 ± 4.22	52.76 ± 23.48	54.49 ± 21.87
	12～15 歳	誘導例	3	5.53 ± 1.12	2.00	10.38 ^{d)}	48.88 ± 13.87	53.90 ± 14.73
		非誘導例	3	8.51 ± 2.14	2.00	23.38 ^{d)}	86.63 ± 26.92	31.06 ± 10.74

2 例以下のパラメータについては、個々の測定値を記載。

a) 3 例 b) 4 例 c) 2 例 d) 1 例

²⁾ 11 歳以下の患者については、薬物代謝酵素を誘導する薬剤（カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール及びブリミドン）を少なくとも 1 剤使用している患者を対象とした。12 歳以上の患者については、使用薬剤を制限せず、薬物代謝酵素を誘導する薬剤を使用している患者（誘導例）と使用していない患者（非誘導例）を対象とした。

³⁾ 市販予定の散剤とは処方異なり、錠剤との生物学的同等性が確認されていない散剤が使用された。

⁴⁾ 忍容性の観点から規定の増量が困難と判断された場合には、最大 2 週間毎に 1 mg/kg/日ずつ増量することが許容された。

(2) PPK 解析

日本人小児てんかん患者を対象とした国内臨床試験（5.3.3.2-1: 0802 試験、5.3.5.2-1: 004 試験、5.3.5.2-5: 005 試験）で得られた血漿中未変化体濃度データ（薬物濃度測定例数 85 例、測定時点数 440 点）に基づき、PPK 解析⁵⁾ が実施された。その結果、本薬未変化体の薬物動態は 1 次吸収過程のある 1-コンパートメントモデルにより記述され、 $k_a = 1.32$ 、 $CL/F = 34.6 + 21.4 \times K - 1.81 \times (\text{年齢} - 8)$ （ただし、薬物代謝酵素の誘導作用を有する抗てんかん薬（カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール及びプリミドン）の併用なし: $K = 0$ 、併用あり: $K = 1$ ）、 $V/F = 821$ 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 に対して薬物代謝酵素の誘導作用を有する抗てんかん薬の併用の有無及び年齢が同定された（5.3.3.5-1）。

< 審査の概略 >

(1) 本剤の薬物動態に及ぼす年齢の影響について

機構は、本剤の薬物動態に及ぼす年齢の影響について、国内外の試験成績を踏まえて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、日本人小児てんかん患者に本剤を投与したとき、年齢の低下に伴い C_{max} 及び AUC_{0-12h} が低くなり、 CL/F が高くなる傾向が認められたこと（表 3）、日本人健康成人に本剤 100 mg/日を 1 日 2 回に分けて 13 日間反復経口投与したときの投与量 1 mg/kg/日あたりの C_{max} 及び AUC_{0-12h} はそれぞれ $2.54 \pm 0.32 \mu\text{g/mL}$ 及び $26.2 \pm 3.2 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であり（初回承認申請時資料 5.3.3.1-2: 9203 試験）、日本人小児てんかん患者（12～15 歳、非誘導例; 表 3）では成人と比較して C_{max} 及び AUC_{0-12h} が低くなる傾向が認められたこと、また、外国人小児患者においても年齢の低下に伴って C_{max} 及び AUC_{0-24h} の低下傾向が認められたこと（Rosenfeld WE et al, *Pediatr Neurol*, 20: 339-344, 1999）を説明した。その上で申請者は、日本人及び外国人小児てんかん患者において年齢の低下に伴い C_{max} 及び AUC が低くなる傾向が認められた理由について、本剤のヒトにおける主要な消失経路は腎排泄であることを説明した上で、糸球体ろ過速度は生後 1 年程度で成人と同様に成熟するのに対し（Kearns GL et al, *N Eng J Med*, 349: 1157-1167, 2003）、体重はその後増加を続けるため、体重あたりの腎クリアランスは低年齢で高値を示すと考えられることを説明した。

また申請者は、薬物代謝酵素の誘導作用を有する薬剤が併用された場合には、本薬の主な代謝酵素である CYP3A4 等による肝代謝（初回承認申請時資料 5.3.2.2-6）の寄与が増大すると考えられることを説明した上で、① 12～15 歳の小児てんかん患者に本剤を投与したとき、誘導例に対する非誘導例の AUC_{0-12h} は 1.80 倍（1 mg/kg/日）及び 1.77 倍（5 mg/kg/日）、 CL/F は 0.53 倍（1 mg/kg/日）及び 0.58 倍（5 mg/kg/日）であり（表 3）、成人てんかん患者（それぞれ 1.54 倍及び 0.65 倍）⁶⁾ と傾向が類似していたこと、② 12 歳未満の小児てんかん患者では同様の検討を行っていないものの、CYP3A4 の発現量及び活性は、2 歳以上の小児において年齢及び性別によって大きく異なること（Alcon J et al, *Clin Pharmacokinet*, 41: 959-998, 2002、Greenblatt DJ et al, *J Pharmacol Exp Ther*, 293: 435-443, 2000）、③ 体重あたりの肝臓の重量は年齢の低下に伴って大きくなること（Kanamori M et al, *Int J Clin Pharmacol Ther*, 40: 485-492, 2002）から、年齢の低下に伴い体重あたりの肝クリアランスも大きくなると考えられることを説明した。

⁵⁾ NONMEM version 7.2 及び gfortran 4.60 が用いられた。

⁶⁾ 日本人成人てんかん患者を対象とした臨床試験の血漿中未変化体濃度データを用いた PPK 解析結果（初回承認申請時資料 5.3.3.5-2）に基づく推定値。

機構は、本剤の用法・用量を年齢層別に設定する必要性について、薬物動態の観点から説明するよう申請者に求めた。

申請者は、日本人小児てんかん患者の血漿中未変化体濃度データに基づく PPK 解析 (5.3.3.5-1) 結果からは、2 歳の小児では 15 歳の小児と比較して CL/F が 1.54 倍 (誘導例) 及び 2.07 倍 (非誘導例) になると推定され、外国人小児患者でも同様の傾向が認められた (Rosenfeld WE et al, *Pediatr Neurol*, 20: 339-344, 1999) もの、① 2~15 歳の日本人小児てんかん患者に本剤 6 mg/kg/日を反復投与したときの血漿中未変化体濃度データ (004 試験 (5.3.5.2-1)、長期継続投与試験 (5.3.5.2-5: 005 試験)) は成人てんかん患者に本剤の維持用量 (200~400 mg/日) を反復投与したときの血漿中未変化体濃度データ⁷⁾ の分布の範囲内であったこと、② 本剤を同一の用法・用量で投与したときの有効性及び安全性が年齢層によって大きく異ならなかったこと (「3. (ii) <審査の概略> (2) 2) 本剤の有効性に影響を及ぼす因子について」の項参照) から、海外と同様、日本人小児においても年齢層別に用法・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、以上について了承するが、用法・用量の適切性については、臨床試験成績を踏まえて判断する必要があると考える (「3. (ii) <審査の概略> (4) 用法・用量について」の項参照)。

(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、既存の抗てんかん薬で十分な効果が認められない部分発作を有する小児てんかん患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.2-1: 004 試験)、国内長期継続投与試験 (5.3.5.2-3: 0803 試験及び 5.3.5.2-5: 005 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1: YP 試験) の成績が提出され、安全性に関する評価資料として、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (5.3.3.2-1: 0802 試験) の成績が提出された。なお、以下においては主要な試験として 0802 試験 (5.3.3.2-1)、004 試験 (5.3.5.2-1)、0803 試験 (5.3.5.2-3) 及び 005 試験 (5.3.5.2-5) の概略を記載する。

(1) 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (5.3.3.2-1: 0802 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

既存の抗てんかん薬で十分な効果が認められず、併用抗てんかん薬が 1~3 剤²⁾ 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 (2 歳以上 15 歳以下、目標症例数 25 例⁸⁾) を対象に、本剤³⁾ を他の抗てんかん薬と併用したときの薬物動態、安全性及び有効性を検討するため、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、本剤³⁾ 1 mg/kg/日から投与を開始し、患者の忍容性に問題が認められない限り⁴⁾ 1 週間毎に 2 mg/kg/日ずつ、9 mg/kg/日まで増量し、9 mg/kg/日を 1 週間投与すること、いずれも 1 日 2 回に分割して経口投与することと設定された。また、3 mg/kg/日以上を投与された患者は、長期継続投与試験 (5.3.5.2-3: 0803 試験) へ移行するか、少なくとも 1 週間以上の間隔を開けて 1 又は 2 mg/kg/日ずつ減量して投与を中止するとされた。

総投与症例 27 例⁹⁾ 全例が安全性解析対象集団であった。また、安全性解析対象集団から発作発現

⁷⁾ 初回承認申請時資料 5.3.5.2-1: 9406 試験、5.3.5.2-2: 9204 試験、5.3.5.2-3: 9305 試験、5.3.5.1-1 及び 5.3.5.2-5: 9809 試験、5.3.5.2-4: 9407 試験

⁸⁾ 2~4 歳、5~7 歳、8~11 歳、12~15 歳 (誘導例)、12~15 歳 (非誘導例) において各 5 例と設定された。

⁹⁾ 2~4 歳: 5 例、5~7 歳: 5 例、8~11 歳: 6 例、12~15 歳 (誘導例): 6 例、12~15 歳 (非誘導例): 5 例

頻度の変化量を算出できなかった1例(12~15歳(非誘導例))を除外した26例が有効性解析対象集団¹⁰⁾であった。本試験の中止例は20例であり、中止理由はいずれも有害事象であった。なお、中止例全例が長期継続投与試験(5.3.5.2-3: 0803試験)へ移行した。

有効性について、観察期間及び有効性評価期間(治験薬投与期間)における4週あたりのてんかん発作発現頻度¹¹⁾の中央値(最小値、最大値¹²⁾)は、それぞれ16.5(0, 341.0)及び7.9(0, 361.0)回であり、有効性評価期間のてんかん発作発現頻度減少率¹³⁾の中央値(最小値¹²⁾、最大値)は、41.2(-242.9, 100.0)%¹⁴⁾であった。

有害事象(臨床検査値異常を含む)は、100%(27/27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。

本剤との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、88.9%(24/27例)に認められ、主な事象は傾眠18例、血中重炭酸塩減少9例、食欲減退4例、体重減少3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本剤1~9 mg/kg/日を投与したとき、安全性に関して大きな問題はないと考えることを説明した。

(2) 国内第Ⅲ相試験(5.3.5.2-1: 004試験<20██年██月~20██年██月>)

既存の抗てんかん薬で十分な効果が認められず、併用抗てんかん薬が1~3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(2歳以上15歳以下、目標症例数60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に、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1 mg/kg/日から投与を開始し、2週間毎に2、4、6 mg/kg/日の順に増量し、本剤6 mg/kg/日を2週間投与した後(漸増期間として8週間)、本剤6 mg/kg/日を8週間投与する(用量維持期間)と設定された。用量維持期間において有害事象により治験薬の減量が必要と判断された場合には、5 mg/kg/日への減量が可能とされた。また、用量維持期間を完了した患者は、長期継続投与試験(5.3.5.2-5: 005試験)へ移行するか、2週間毎に1又は2 mg/kg/日ずつ減量して投与を中止するとされた。なお、いずれも1日2回に分割して経口投与することと設定された。

総投与症例59例全例が安全性解析対象集団であり、有効性解析対象集団のFAS(Full Analysis Set)であった。本試験の中止例は8例であり、主な中止理由は有害事象4例等であった。

¹⁰⁾ 以下のすべての条件を満たす被験者が有効性解析対象集団とされた。

- 治験薬の投与を一度でも受けた被験者
- 選択基準を満たし、除外基準に抵触しない被験者
- 観察期間及び少なくとも1つの評価期間において発作発現頻度が算出された被験者

¹¹⁾ 発作発現頻度(回/4週) = (当該期間の発作発現回数 / 当該期間の日数) × 28
ただし発作回数が不明であった来院期間は算出対象外とし、来院期間中にてんかん重積状態が発現した場合には発作発現回数に10000を加えて算出した。

¹²⁾ てんかん重積状態に対する処理を行った被験者を除外して算出。

¹³⁾ 発作発現頻度減少率(%) = [(観察期間の発作発現頻度 - 有効性評価期間の発作発現頻度) / 観察期間の発作発現頻度] × 100

¹⁴⁾ 観察期間にてんかん発作が発現しなかった1例を除外して算出。

主要評価項目である FAS での有効性評価期間（漸増期間及び用量維持期間）の 4 週あたりの部分発作発現頻度減少率¹³⁾ は表 4 の通りであり、中央値の 95 %信頼区間の下限值（16.3 %）が事前に設定した有効性評価基準値（10 %）¹⁵⁾ を上回ることが確認された。

表 4 有効性評価期間における部分発作発現頻度減少率（FAS）

	評価例数 ^{a)}	4 週あたりの部分発作発現頻度 (回)	減少率の中央値 (%) [95 %信頼区間] ^{b)}
観察期間	59	27.0 (3.1, 723.0)	
有効性評価期間	59 (1)	18.7 (0.0, 552.6)	34.0 [16.3, 50.3]

中央値（最小値, 最大値）

ただし、最大値はてんかん重積状態に対する処理を行った被験者を除外して算出

a) () 内はてんかん重積状態に対する処理を行った被験者数

b) パーセンタイルに対する累積二項確率に基づく信頼区間

有害事象（臨床検査値異常を含む）は 91.5 %（54/59 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 5 例（胃腸炎・気管支炎、大腿骨骨折、細菌性腸炎、肺炎・てんかん重積状態、肺炎各 1 例）に認められ、てんかん重積状態については本剤との因果関係が否定されていない。

本剤との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 50.8 %（30/59 例）に認められ、主な事象は血中重炭酸塩減少 12 例、傾眠 9 例、乏汗症 6 例、食欲減退 3 例、尿中リン増加及び抗痙攣剤濃度増加各 2 例等であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数及び体温）、心電図及び腹部エコー検査又は腹部単純 X 線検査について、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 6 mg/kg/日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。

(3) 長期投与試験① (5.3.5.2-3: 0803 試験<20██年██月～継続中 (20██年██月データカットオフ)>)

国内第 I / II 相試験 (5.3.3.2-1: 0802 試験) の完了例及び中止例（目標症例数 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に、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、0802 試験 (5.3.3.2-1) 終了時の投与量から開始¹⁶⁾ し、症状に応じて 1～9 mg/kg/日（600 mg/日を超えないこと）を 1 日 2 回経口投与することと設定された。

総投与症例 26 例全例が安全性解析対象集団であり、また、安全性解析対象集団から発作発現頻度の変化量の算出ができなかった 1 例（12～15 歳（非誘導例））を除外した 25 例が有効性解析対象集団¹⁰⁾ であった。本試験の中止例は 12 例であり、主な中止理由は被験者又は代諾者からの申し出 4 例等であった。

安全性解析対象集団における本剤の最頻投与量（平均値 ± 標準偏差）は 6.23 ± 2.50 mg/kg/日であった。

¹⁵⁾ 設定根拠については「<審査の概略> (2) 1) 国内第 III 相試験 (5.3.5.2-1: 004 試験) の試験デザイン及び有効性評価について」の項参照。

¹⁶⁾ 有害事象発現のため、治験責任医師等が直ちに減量の必要ありと判断した場合には、開始用量から 1 又は 2 mg/kg/日を減量して投与を開始することも可能と設定された。

有効性評価項目であるてんかん発作発現頻度及びてんかん発作発現頻度減少率¹³⁾の推移は表5のとおりであった。

表5 てんかん発作発現頻度及びてんかん発作発現頻度減少率の推移（有効性解析対象集団）

	評価例数 ^{a)}	4週あたりのてんかん発作発現頻度(回)	てんかん発作発現頻度減少率(%) ^{b)}
観察期	25	18.0 (0, 341.0)	
12週後	25	10.8 (0, 270.5)	40.5 (-105.8, 100.0)
24週後	23 (1)	13.6 (0, 143.0)	42.8 (-134.6, 100.0)
36週後	16	11.2 (0, 168.0)	45.6 (-37.3, 100.0)
52週後	15	12.3 (0, 137.6)	40.9 (-127.3, 93.1)

中央値（最小値，最大値）

ただし、発現頻度の最大値及び発現頻度減少率の最小値については、てんかん重積状態に対する処理を行った被験者を除外して算出。

a) ()内はてんかん重積状態に対する処理を行った被験者数

b) 0802試験（5.3.3.2-1）において、観察期間に正確な発作回数の記録が行われなかった1例を除外した結果。

有害事象（臨床検査値異常を含む）¹⁷⁾は100%（26/26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8例（てんかん3例、複雑部分発作・熱中症、消化管異物除去、てんかん・肺炎、てんかん重積状態及び胃腸炎・肺炎各1例）に認められ、てんかん（1例）、複雑部分発作・熱中症、てんかん重積状態では本剤との因果関係が否定されていない¹⁸⁾。

本剤との因果関係が否定されなかった有害事象¹⁷⁾（臨床検査値異常を含む）は92.3%（24/26例）に認められ、主な事象は傾眠15例、血中重炭酸塩減少10例、食欲減退9例、体重減少及び発汗障害各7例、乏汗症3例等であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数及び体温）、心電図及び腹部エコー検査又は腹部単純X線検査について、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1～9 mg/kg/日を他の抗てんかん薬と長期併用投与したときの有効性が示唆され、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。

(4) 長期投与試験②（5.3.5.2-5: 005試験<20■■年■■月～継続中（20■■年■■月データカットオフ）>）

国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1: 004試験）からの継続例（目標症例数60例）を対象に、本剤を他の抗てんかん薬と併用して投与したときの有効性、安全性及び薬物動態を検討するために、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、004試験の終了時の投与量から開始¹⁹⁾した後、患者の状態に応じて36週目までは5～9 mg/kg/日（600 mg/日を超えないこと）、36週目以降は1～9 mg/kg/日（600 mg/日を超えないこと）の範囲で投与量を増減すると設定され、いずれも1日2回経口投与することと設定された。

総投与症例48例全例が安全性解析対象集団であり、有効性解析対象集団のFASであった。本試験の中止例は11例であり、主な中止理由は被験者又は代諾者からの申し出3例、てんかん重積状態及

¹⁷⁾ 0802試験（5.3.3.2-1）の治験薬投与開始時からの有害事象として報告された。

¹⁸⁾ 20■■年■■月のデータカットオフ以降、20■■年■■月■■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は4例（肺炎、急性気管支炎、呼吸困難及び腸炎各1例）に認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定されている。

¹⁹⁾ 6 mg/kg/日で維持されていた被験者の開始用量については、治験責任医師等の判断により、7又は8 mg/kg/日に増量若しくは5 mg/kg/日に減量することができると設定された。

び有害事象各 2 例等であった。

安全性解析対象集団における本剤の最頻投与量（平均値 ± 標準偏差）は 7.17 ± 1.37 mg/kg/日であった。

有効性評価項目である FAS での部分発作発現頻度及び部分発作発現頻度減少率¹³⁾の推移は表 6 のとおりであった。

表 6 部分発作発現頻度及び部分発作発現頻度減少率の推移 (FAS)

		評価 例数 ^{a)}	4 週あたりの 部分発作発現頻度 (回)	部分発作発現頻度 減少率 (%)
004 試験	観察期間	59	27.0 (3.1, 723.0)	
	有効性評価期間	59 (1)	18.7 (0, 552.6)	34.0 (-142.2, 100.0)
005 試験	12 週後	48	11.3 (0, 306.2)	46.2 (-162.2, 100.0)
	24 週後	46 (1)	8.9 (0, 274.5)	49.5 (-146.7, 100.0)
	36 週後	43 (1)	8.3 (0, 296.4)	55.6 (-97.0, 100.0)

中央値（最小値，最大値）

ただし、発現頻度の最大値及び発現頻度減少率の最小値については、てんかん重積状態に対する処理を行った被験者を除外して算出。

a) () 内はてんかん重積状態に対する処理を行った被験者数

有害事象（臨床検査値異常を含む）²⁰⁾ は 100 % (48/48 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 11 例（てんかん重積状態及び肺炎各 2 例、急性扁桃炎、胃腸炎・気管支炎、大腿骨骨折・骨嚢腫、細菌性腸炎、痙攣、胃腸炎、虫垂炎各 1 例）に認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定されている。

本剤との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）²⁰⁾ は 64.6 % (31/48 例) に認められ、主な事象は血中重炭酸塩減少 14 例、傾眠 11 例、乏汗症 6 例、発汗障害 4 例、尿中リン増加及び食欲減退各 2 例等であった。

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異常は認められなかった。腹部エコー検査又は腹部単純 X 線検査について、軽度の腎結石症（右腎結石及び左腎結石）1 例が認められ、本剤との因果関係は否定されていない。また、心電図について、第一度房室ブロック 1 例が認められ、本剤との因果関係は否定されていない。

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 1~9 mg/kg/日を他の抗てんかん薬と長期併用投与したときの有効性が示唆され、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、国内の薬物治療ガイドライン（日本てんかん学会ガイドライン作成委員会，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 B²¹⁾ 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、海外の成書では、本剤は小児部分発作に対する第 2 選択薬に位置づけられていること（Lowenstein DH, *Harrison's principles of internal medicine*.18, Mc Graw Hill, 3251-3270, 2011）、米国神経学会と米国てんかん学会が作成したガイドラインでは、小児の

²⁰⁾ 004 試験 (5.3.5.2-3) の治験薬投与開始時からの有害事象として報告された。

²¹⁾ 勧告レベル（推奨度）の定義は以下のとおり。

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

難治部分発作に対する併用療法について Level A²²⁾ の薬剤として推奨されていること (French JA et al, *Neurology*, 62:1261-1273, 2004) を説明した。その上で申請者は、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.2-1: 004 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。

(2) 本剤の有効性について

1) 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.2-1: 004 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 (5.3.5.2-1: 004 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、004 試験 (5.3.5.2-1) 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 7000 人程度 (総務省統計局, 平成 20 年患者調査. <http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?lid=000001060228>、総務省統計局, 平成 21 年人口推計. <http://www.estat.go.jp/SG1/estat/List.do?lid=000001063433>、Forsgren L et al, *Epidemiology and prognosis of epilepsy 3rd edition*, Wiley-Blackwell, 21-31, 2009、下野九理子ら, *臨床精神薬理*, 10: 573-580, 2007) と推定され、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。一方で申請者は、海外では、小児てんかん患者を対象とした第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1: YP 試験) がプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験として実施されており、小児てんかん患者における有効性が検証されていたこと、また、小児てんかん患者の部分発作に対する併用療法に関する類薬の臨床試験成績が報告されており²³⁾、YP 試験 (5.3.5.1-1) 成績と併せてプラセボ投与時の反応を類推することが可能と考えられたことから、これらのデータ (プラセボ投与時の部分発作発現頻度減少率の中央値 6.5~16.3 %) に基づき、有効性評価基準値を 10 % と設定し、004 試験 (5.3.5.2-1) では本剤投与時の部分発作発現頻度減少率の中央値の 95 % 信頼区間の下限值が有効性評価基準値を上回ることを試験の成立条件として設定したことを説明した。その上で申請者は、004 試験 (5.3.5.2-1) では YP 試験 (5.3.5.1-1) と同様の選択基準を設定した結果、YP 試験 (5.3.5.1-1) と患者背景が類似した患者集団が選択されていたことから、004 試験 (5.3.5.2-1) においては一定の精度のもと評価が行われたと考えることを説明した。

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、004 試験 (5.3.5.2-1) において、発作の発現状況を正確に記録できるよう、観察期間開

²²⁾ 勧告レベル (推奨度) の定義は以下のとおり。

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

²³⁾ oxcarbazepine (9 %): Glauser TA et al, *Neurology*, 54: 2237-2244, 2000、レベチラセタム (16.3 %) : Glauser TA et al, *Neurology*, 66: 1654-1660, 2006、ラモトリギン (6.7 %) : Duchowny M et al, *Neurology*, 53: 1724-1731, 1999、ガバペンチン (6.5 %) : Appleton R et al, *Epilepsia*, 40: 1147-1154, 1999。

始前までに治験責任医師等が保護者等に発作の記録方法に関する教育を行い、その内容を適切に理解したことを確認した上で日誌記録者として指名したこと、治験期間中は日誌記録者を可能な限り変更しないよう規定したこと、学校等で日誌記録者以外の観察者が発作の発現状況を記録する場合には、適切に報告されるように日誌記録者が観察者に発作の記録方法を説明したことを説明し、当該試験において、部分発作回数は被験者内及び被験者間で一貫して評価されたものとするを説明した。

機構は、004 試験 (5.3.5.2-1) は非盲検非対照試験として実施されたものの、本剤の有効性が示された YP 試験 (5.3.5.1-1) の成績等に基づき有効性評価基準値が設定され、試験の成立条件とされていることを考慮すると、本試験成績により有効性について一定の評価を行うことは可能と考える。なお機構は、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を考慮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 (5.3.5.2-1: 004 試験) における患者背景別の有効性評価期間における観察期間からの部分発作発現頻度減少率¹³⁾ は表 7 のとおりであり、「女性」及び「観察期間の部分発作発現頻度 (4 週) が 27 回未満の患者」において部分発作発現頻度減少率の中央値が小さくなる傾向が認められたことを説明した上で、海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1: YP 試験) では同様の傾向は認められなかったことから、性別及び観察期間の部分発作発現頻度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 7 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.2-1: 004 試験) における患者背景別の部分発作発現頻度減少率 (FAS)

		評価 例数	部分発作発現頻度 減少率 (%)
性別	男性	41	34.3 [20.0, 51.3]
	女性	18	20.1 [7.0, 60.1]
年齢	2～5 歳	18	30.1 [15.0, 58.6]
	6～11 歳	28	29.7 [11.2, 52.5]
	12～15 歳	13	34.8 [-32.4, 52.6]
体重	22.3 kg ^{a)} 未満	29	25.9 [15.0, 54.1]
	22.3 kg ^{a)} 以上	30	35.0 [7.00, 51.3]
観察期間の 部分発作発現頻度 (4 週)	27 回 ^{a)} 未満	29	20.0 [0.0, 54.1]
	27 回 ^{a)} 以上	30	36.1 [23.6, 52.5]
観察期間における 二次性全般化発作発現	あり	21	35.2 [0.0, 61.7]
	なし	38	29.7 [15.0, 41.9]
発症年齢	2.4 歳 ^{a)} 未満	28	26.7 [11.2, 53.1]
	2.4 歳 ^{a)} 以上	31	34.3 [16.3, 52.5]
罹病期間	4.3 年 ^{a)} 未満	29	30.8 [16.5, 58.6]
	4.3 年 ^{a)} 以上	30	34.4 [11.2, 50.8]

中央値 [95 %信頼区間 (パーセンタイルに対する累積二項確率に基づく信頼区間)]

a) 中央値

機構は、004 試験 (5.3.5.2-1) 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 (5.3.5.2-1: 004 試験) における併用抗てんかん薬数別及び主な併用抗て

んかん薬別の有効性評価期間における観察期間からの部分発作発現頻度減少率¹³⁾は表8のとおりであり、併用抗てんかん薬数が1剤の集団で部分発作発現頻度減少率がやや低い傾向が認められたことを説明した上で、海外第Ⅲ相試験(5.3.5.1-1:YP試験)では同様の傾向は認められなかったことから、併用抗てんかん薬数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。さらに申請者は、薬物代謝酵素の誘導作用を有する薬剤の併用の有無によって本剤の有効性は大きく異ならなかったことを説明した。

表8 国内第Ⅲ相試験(5.3.5.2-1:004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別の部分発作発現頻度減少率(FAS)

		評価例数	部分発作発現頻度減少率(%)
併用抗てんかん薬数	1	11	12.9 [5.7, 61.7]
	2	27	28.6 [-16.3, 58.2]
	3	21	35.2 [16.5, 52.5]
併用抗てんかん薬の種類	カルバマゼピン	29	36.9 [0.0, 54.1]
	バルプロ酸ナトリウム	28	31.3 [15.0, 36.9]
	ラモトリギン	23	52.6 [30.8, 66.8]
	ゾニサミド	16	31.4 [16.3, 61.7]
	クロナゼパム	12	34.4 [20.0, 54.1]
	クロバザム	11	36.9 [-32.4, 60.1]
	フェノバルビタール	8	26.7 [16.3, 53.1]
	フェニトイン	7	34.0 [-37.1, 52.5]
薬物代謝酵素の誘導作用を有する薬剤の併用	あり	37	28.6 [2.1, 50.8]
	なし	22	35.9 [15.3, 63.0]

中央値 [95%信頼区間 (パーセンタイルに対する累積二項確率に基づく信頼区間)]

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、てんかんの部分発作発現頻度減少率がやや小さい集団があるものの、少数例での検討であり、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又は成人てんかん患者対象の短期投与試験²⁴⁾並びに短期投与試験及び長期継続投与試験(実薬投与時)併合成績²⁵⁾における主な有害事象の発現状況(表9)を提示し、血中重炭酸塩減少、インフルエンザ、上気道の炎症、胃腸炎、咽頭炎、乏汗症、食欲減退、気管支炎、発汗障害については小児で発現割合が高くなる傾向が認められたこと、他の有害事象については特に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。さらに申請者は、胃腸炎については、外国人小児患者と比較しても発現割合が高くなる傾向が認められており、その理由については不明であるものの、いずれも本剤との因果関係は否定されていることから、偶発的なものと考えて説明した。また申請者は、インフルエンザ、上気道の炎症、咽頭炎、気管支炎等の感染症について、外国人小児患者においても成人患者と比較して発現割合が高くなる傾向が認められ

²⁴⁾ 小児: 004試験(5.3.5.2-1)、成人: 9809試験(初回承認申請時資料5.3.5.1-1)

²⁵⁾ 小児: 0802試験(5.3.3.2-1)、0803試験(5.3.5.2-3)、004試験(5.3.5.2-1)、005試験(5.3.5.2-5)、成人: 9204試験(初回承認申請時資料5.3.5.2-2)、9305試験(初回承認申請時資料5.3.5.2-3)、9406試験(初回承認申請時資料5.3.5.2-1)、9407試験(初回承認申請時資料5.3.5.2-4)、9809試験(初回承認申請時資料5.3.5.1-1、5.3.5.2-5)

たものの、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は認められていないこと、中枢神経系有害事象（傾眠、頭痛、浮動性めまい及び感覚鈍麻）について、成人と比較して小児で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。

表9 日本人小児又は成人てんかん患者を対象とした国内臨床試験における主な有害事象の発現状況

	短期投与試験			短期投与試験及び長期継続投与試験	
	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	59	65	62	86	303
有害事象	91.5 (54)	87.7 (57)	95.2 (59)	98.8 (85)	81.2 (246)
鼻咽頭炎	27.1 (16)	24.6 (16)	37.1 (23)	45.3 (39)	33.0 (100)
血中重炭酸塩減少	20.3 (12)	0	0	30.2 (26)	6.3 (19)
傾眠	16.9 (10)	24.6 (16)	33.9 (21)	39.5 (34)	36.3 (110)
インフルエンザ	15.3 (9)	1.5 (1)	0	30.2(26)	3.3 (10)
上気道の炎症	13.6 (8)	0	0	31.4 (27)	0
胃腸炎	13.6 (8)	0	1.6 (1)	20.9 (18)	1.7 (5)
咽頭炎	10.2 (6)	4.6 (3)	4.8 (3)	15.1 (13)	9.2 (28)
乏汗症	10.2 (6)	0	0	15.1 (13)	0
食欲減退	6.8 (4)	0	1.6 (1)	16.3 (14)	1.3 (4)
気管支炎	5.1 (3)	0	1.6 (1)	10.5 (9)	2.0 (6)
便秘	3.4 (2)	6.2 (4)	12.9 (8)	5.8 (5)	12.5 (38)
倦怠感	1.7 (1)	4.6 (3)	12.9 (8)	3.5 (3)	13.5 (41)
発汗障害	0	0	0	14.0 (12)	0.3 (1)
下痢	0	3.1 (2)	12.9 (8)	10.5 (9)	14.2 (43)
体重減少	0	6.2 (4)	16.1 (10)	10.5 (9)	29.7 (90)
頭痛	0	12.3 (8)	21.0 (13)	2.3 (2)	18.8 (57)
浮動性めまい	0	16.9 (11)	19.4 (12)	2.3 (2)	21.5 (65)
悪心	0	4.6 (3)	8.1 (5)	2.3 (2)	10.6 (32)
易刺激性	0	3.1 (2)	12.9 (8)	1.2 (1)	6.3 (19)
紫斑	0	9.2 (6)	11.3 (7)	1.2 (1)	11.2 (34)
腹痛	0	12.3 (8)	14.5 (9)	1.2 (1)	11.9 (36)
感覚鈍麻	0	4.6 (3)	24.2 (15)	0	14.9 (45)
無食欲および大食症候群	0	1.5 (1)	16.1 (10)	0	16.5 (50)

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、代謝性アシドーシスに関連する有害事象、腎結石関連の有害事象、発汗障害に関連する有害事象、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 代謝性アシドーシス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又は成人てんかん患者対象の短期投与試験²⁴⁾並びに短期投与試験及び長期継続投与試験（実薬投与時）併合成績²⁵⁾における血中重炭酸イオン及び塩化物イオンの変化量（表 10）を提示し、本剤による炭酸脱水酵素阻害作用に起因すると考えられる副次的な血中塩化物イオンの変動について、小児と成人で大きな差は認められなかったこと、血中重炭酸イオンについては成人の臨床試験では治験開始時に検査項目として設定していなかったため比較できないが、小児患者では増加が認められたことを説明した。また申請者は、血中塩化物イオンが本剤投与開始後に高値に逸脱した患者の割合については、成人（短期投与試験²⁴⁾：プラセボ群: 0%、本剤群: 6.7%、短期投与試験及び長期継続投与試験（実薬投与時）併合成績²⁵⁾：18.0%）と比較して小児（短期投与試験²⁴⁾：19.6%、短期投与試験及び長期継続投与試験（実薬投与時）併合成績²⁵⁾：24.1%）で高くなる傾向が認められたことを説明した。

表 10 日本人小児又は成人てんかん患者を対象とした国内臨床試験における血中重炭酸イオン及び塩化物イオンの変化量

	短期投与試験			短期投与試験及び 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	59	65	62	86	284
重炭酸イオン (mM) ^{a)}	-3.6 ± 2.5	/		-3.4 ± 2.5	/
塩化物イオン (mEq/L)	3.3 ± 2.4	0.2 ± 3.1	4.7 ± 3.9	3.0 ± 3.7	3.9 ± 4.3

平均値 ± 標準偏差

a) 成人てんかん患者対象の臨床試験において、血中重炭酸イオンは治験開始時に検査項目として設定されていなかった。

次に申請者は、国内で実施された小児又は成人てんかん患者対象の短期投与試験²⁴⁾並びに短期投与試験及び長期継続投与試験（実薬投与時）併合成績²⁵⁾において認められた代謝性アシドーシスに関連する有害事象²⁶⁾の発現状況（表 11）を提示し、成人と比較して小児で特に血中重炭酸塩減少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。そして申請者は、傾向の違いが認められた理由について、成人対象の臨床試験は海外添付文書において代謝性アシドーシスに関する注意喚起が記載される以前に開始されており、血中重炭酸イオンの測定が検査項目に設定されていなかったことが原因と考えること、外国人小児及び成人てんかん患者を対象とした臨床試験において、傾向の違いは認められなかったことを説明した。

表 11 日本人小児又は成人てんかん患者を対象とした国内臨床試験における代謝性アシドーシスに関連する有害事象の発現状況

	短期投与試験			短期投与試験及び 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	59	65	62	86	303
代謝性アシドーシスに関連する有害事象	20.3 (12)	0	1.6 (1)	31.4 (27)	12.9 (39)
血中重炭酸塩減少	20.3 (12)	0	0	30.2 (26)	6.3 (19)
血中クロール増加	1.7 (1)	0	1.6 (1)	2.3 (2)	7.6 (23)
代謝性アシドーシス	0	0	0	1.2 (1)	2.0 (6)

発現割合 (%) (発現例数)

また申請者は、国内製造販売後安全性情報（2007年7月31日～2012年7月17日、推定曝露患者数：成人（16歳以上の患者）27,327.1人年、小児（16歳未満の患者）8,384.2人年）における重篤な代謝性アシドーシスに関連する有害事象²⁶⁾は、成人で4件（14.6件/10万人年）、小児で4件（47.7件/10万人年）報告されていること、海外製造販売後安全性情報（2007年7月31日～2012年7月17日、推定曝露患者数：成人 3,543,275人年、小児 173,914人年）においては、成人で70件（2.0件/10万人年）、小児で24件（13.8件/10万人年）報告されており、国内外ともに小児患者で報告率が高い傾向が認められたことを説明した。その上で申請者は、海外で本剤が成人の片頭痛に関する効能を有することによる患者背景の偏りが影響した可能性も否定できないが、詳細は不明であり、代謝性アシドーシスに関連する有害事象の報告状況について適切に医療現場に情報提供することを説明した。

② 腎結石関連の有害事象について

申請者は、腎結石関連の有害事象²⁷⁾の発現状況について、国内で実施された小児てんかん患者対象の臨床試験²⁵⁾では腎結石症が1.2%（1/86例）、成人てんかん患者対象の臨床試験²⁵⁾では本剤投与時に腎結石症が1.7%（5/303例）、尿路結石が1.0%（3/303例）、尿管結石が0.3%（1/303例）で

²⁶⁾ MedDRA PT でアシドーシス、高クロール血性アシドーシス、高クロール血症、代謝性アシドーシス、血中重炭酸塩減少、血中クロール増加に該当する事象。

²⁷⁾ MedDRA PT で鹿角状結石、腎結石症、腎石灰沈着症、尿管結石、尿道結石、尿路結石、膀胱結石、膀胱壁石灰化に該当する事象。

認められており、成人と比較して小児で腎結石関連の有害事象²⁷⁾の発現割合が高くなる傾向は認められなかったこと、海外臨床試験においても小児と成人で傾向の違いは認められなかったことを説明した。

次に申請者は、国内製造販売後安全性情報（2007年7月31日～2012年7月17日、推定曝露患者数：成人（16歳以上の患者）27,327.1人年、小児（16歳未満の患者）8,384.2人年）及び海外製造販売後安全性情報（2007年7月31日～2012年7月17日、推定曝露患者数：成人3,543,275人年、小児173,914人年）における腎結石関連の有害事象²⁷⁾の報告状況（表12）を提示し、国内外ともに小児患者において報告率が高くなる傾向が認められたことを説明した。その上で申請者は、海外で本剤が成人の片頭痛に関する効能を有することによる患者背景の偏りが影響した可能性も否定できないが、詳細は不明であり、腎結石関連の有害事象の報告状況について適切に医療現場に情報提供することを説明した。

表12 国内外製造販売後安全性情報における腎結石関連の有害事象の報告状況

	国内		海外	
	小児	成人	小児	成人
腎結石関連の有害事象	59.64 (5)	29.27 (8)	12.65 (29)	4.85 (172)
尿路結石	35.78 (3)	18.30 (5)	1.15 (2)	0.25 (9)
腎結石症	11.93 (1)	3.66 (1)	10.92 (19)	4.40 (156)
尿管結石	11.93 (1)	3.66 (1)	0	0.20 (7)
腎石灰沈着症	0	0	4.02 (7)	0
鹿角状結石	0	0	0.57 (1)	0
膀胱結石	0	3.66 (1)	0	0

報告率（件/10万人年）（報告例数）

③ 発汗障害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又は成人てんかん患者対象の短期投与試験²⁴⁾並びに短期投与試験及び長期継続投与試験（実薬投与時）併合成績²⁵⁾において認められた発汗障害に関連する有害事象²⁸⁾の発現状況（表13）を提示し、いずれも軽度又は中等度の事象であったこと、成人と比較して小児で発現割合が高くなる傾向が認められたことを説明した。そして申請者は、傾向の違いが認められた理由について、成人てんかん患者対象の臨床試験開始時には本剤による発汗障害の発現リスクが明確になっていなかったことから、十分な患者の観察が行われておらず、成人患者において発汗障害の発現割合が低くなった可能性が推定されるものの、詳細は不明であることを説明した。また申請者は、外国人小児及び成人てんかん患者を対象とした臨床試験では、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は認められなかったことを説明した。

²⁸⁾ McdDRA PT で無汗症、発汗障害、乏汗症、熱射病、熱中症、異常高熱、高熱、発熱、体温上昇、体温調節障害、体温変動、体温変動感、悪性高熱、温度変化不耐症に該当する事象。

表 13 日本人小児又は成人てんかん患者を対象とした国内臨床試験における発汗障害に関連する有害事象の発現状況

	短期投与試験			短期投与試験及び 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	59	65	62	86	303
発汗障害に関連する有害事象	13.6 (8)	6.2(4)	4.8 (3)	37.2 (32)	9.6 (29)
無汗症	0	0	0	0	0.7 (2)
体温上昇	0	0	0	1.2 (1)	0
発汗障害	0	0	0	14.0 (12)	0.3 (1)
熱射病	0	0	0	0	0.3 (1)
乏汗症	10.2 (6)	0	0	15.1 (13)	0
発熱	1.7 (1)	6.2 (4)	4.8 (3)	7.0 (6)	8.3 (25)
熱中症	1.7 (1)	0	0	2.3 (2)	0

発現割合 (%) (発現例数)

次に申請者は、国内製造販売後安全性情報（2007年7月31日～2012年7月17日、推定曝露患者数: 成人（16歳以上の患者）27,327.1人年、小児（16歳未満の患者）8,384.2人年）及び海外製造販売後安全性情報（2007年7月31日～2012年7月17日、推定曝露患者数: 成人3,543,275人年、小児173,914人年）における発汗障害に関連する有害事象の報告状況（表14）を提示し、国内外ともに成人と比較して小児で報告率が高くなる傾向が認められたことを説明した。その上で申請者は、小児では汗腺機能が未発達であるため、本剤による発汗障害の影響をうけやすかった可能性も否定できないが、詳細は不明であり、発汗障害関連の有害事象の報告状況について適切に医療現場に情報提供することを説明した。

表 14 国内外製造販売後安全性情報における発汗障害に関連する有害事象の報告状況

	国内		海外	
	小児	成人	小児	成人
発汗障害に関連する有害事象	727.56 (61)	131.74 (36)	39.10 (68)	2.06 (73)
乏汗症	512.87 (43)	40.25 (11)	4.02 (7)	0.11 (4)
発熱	119.27 (10)	69.53 (19)	11.50 (20)	0.76 (27)
発汗障害	71.56 (6)	7.32 (2)	0	0
無汗症	11.93 (1)	3.66 (1)	9.20 (16)	0.25 (9)
体温上昇	11.93 (1)	7.32 (2)	1.15 (2)	0.14 (5)
高熱	0	3.66 (1)	9.77 (17)	0.25 (9)
異常高熱	0	0	1.72 (3)	0.03 (1)
熱射病	0	0	1.15 (2)	0.25 (9)
体温変動	0	0	0.57 (1)	0
温度変化不耐症	0	0	0	0.08 (3)
体温変動感	0	0	0	0.08 (3)
体温調節障害	0	0	0	0.06 (2)
悪性高熱	0	0	0	0.03 (1)

報告率 (件/10万人年) (報告例数)

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²⁹⁾の発現状況について、国内で実施された小児てんかん患者対象の臨床試験²⁵⁾では認められなかったこと、成人てんかん患者対象の臨床試験²⁵⁾では本剤投与時に自傷行動が0.7% (2/303例)、希死念慮を有するうつ病が0.3% (1/303例)、自殺企図が0.3% (1/303例)、海外で実施された小児てんかん患者対象の第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1: YP試験) では本剤投与時に自殺企図が1.2% (1/84例)、成人てんかん患者対象の臨床試験³⁰⁾では本剤投与時に自殺企図が1.7% (6/349例)に認められ、いずれの試験においてもプラセボ投与時には認められなかったことを説明した。また申請者は、国内製造販売後安全性情報（2007年7月31日～2012年7月17日、推定曝露

²⁹⁾ McdDRA SMQ「自殺/自傷(狭域)」に該当する事象。

³⁰⁾ YD試験(初回承認申請時資料 5.3.5.1-2)、YE試験(初回承認申請時資料 5.3.5.1-3)

患者数: 成人 (16 歳以上の患者) 27,327.1 人年、小児 (16 歳未満の患者) 8,384.2 人年) 及び海外製造販売後安全性情報 (2007 年 7 月 31 日～2012 年 7 月 17 日、推定曝露患者数成人 3,543,275 人年、小児 173,914 人年) における自殺関連有害事象²⁹⁾ の報告状況 (表 15) を提示し、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自殺関連有害事象の報告状況

	国内		海外	
	小児	成人	小児	成人
自殺関連有害事象	0	18.30 (5)	8.05 (14)	7.62 (270)
自殺念慮	0	0	4.02 (7)	2.57 (91)
自殺企図	0	0	1.72 (3)	1.78 (63)
自殺既遂	0	0	1.15 (2)	0.71 (25)
自傷行動	0	10.98 (3)	0.57 (1)	2.26 (80)
故意の中毒	0	0	0.57 (1)	0
故意の自傷行為	0	7.32 (2)	0	0.14 (5)
企図的過量投与	0	0	0	0.08 (3)
自傷念慮	0	0	0	0.06 (2)
企図的多剤過量投与	0	0	0	0.03 (1)

報告率 (件/10 万人年) (報告例数)

次に申請者は、小児及び成人でかん患者を対象とした国内外短期投与試験³¹⁾ における他害行為に関連する有害事象³²⁾ の発現状況 (表 16) を提示し、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ものの、小児と成人で本剤による影響は大きく異ならなかったことを説明した。

表 16 国内外短期投与試験における他害行為に関連する有害事象の発現状況

	国内			海外			
	小児	成人		小児		成人	
		本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
評価例数	59	65	62	45	41	92	279
他害行為に関連する有害事象	0	4.6 (3)	8.1 (5)	6.7 (3)	12.2 (5)	13.0 (12)	12.9 (36)
攻撃性	0	0	0	6.7 (3)	9.8 (4)	0	2.9 (8)
怒り	0	0	0	0	4.9 (2)	0	0
不安	0	1.5 (1)	1.6 (1)	0	0	10.9 (10)	6.8 (19)
不眠症	0	3.1 (2)	6.5 (4)	0	0	3.3 (3)	6.1 (17)

発現割合 (%) (発現例数)

さらに申請者は、国内製造販売後安全性情報 (2007 年 7 月 31 日～2012 年 7 月 17 日、推定曝露患者数: 成人 (16 歳以上の患者) 27,327.1 人年、小児 (16 歳未満の患者) 8,384.2 人年) 及び海外製造販売後安全性情報 (2007 年 7 月 31 日～2012 年 7 月 17 日、推定曝露患者数成人 3,543,275 人年、小児 173,914 人年) における他害行為に関連する有害事象³²⁾ の報告状況 (表 17) を提示し、海外では小児で攻撃性、不安の報告率が高くなる傾向が認められたことを説明した。そして申請者は、傾向の違いが認められた理由について、攻撃性については他覚症状であるため、保護者等が事象を報告する小児において、成人と比較してより報告の機会が多くなったものと推定されること、不安については理由が不明であることを説明した。

³¹⁾ 国内小児対象試験: 004 試験 (5.3.5.2-1)、国内成人対象試験: 9809 試験 (初回承認申請時資料 5.3.5.1-1、二重盲検期)、海外小児対象試験: YP 試験 (5.3.5.1-1、二重盲検期)、海外成人対象試験: YD 試験 (初回承認申請時資料 5.3.5.1-2、二重盲検期) 及び YE 試験 (初回承認申請時資料 5.3.5.1-3、二重盲検期)

³²⁾ MedDRA SMQ 「敵意/攻撃性 (狭域)」に該当する事象及び PT で殺人念慮、殺人、不安、パニック発作、不眠症、アカシジアに該当する事象。

表 17 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有害事象の報告状況

	国内		海外	
	小児	成人	小児	成人
他害行為に関連する有害事象	35.78 (3)	113.44 (31)	20.12 (35)	8.64 (306)
不眠症	35.78 (3)	69.53 (19)	2.30 (4)	2.99 (106)
攻撃性	0	0	9.20 (16)	1.72 (61)
不安	0	21.96 (6)	7.47 (13)	2.77 (98)
怒り	0	18.30 (5)	1.15 (2)	0.40 (14)
アカシジア	0	3.66 (1)	0	0.06 (2)
パニック発作	0	0	0	0.56 (20)
敵意	0	0	0	0.06 (2)
殺人念慮	0	0	0	0.06 (2)
行為障害	0	0	0	0.03 (1)

報告率（件/10 万人年）（報告例数）

以上を踏まえ申請者は、成人と比較して小児で本剤による自殺関連有害事象の発現リスクが高まる可能性は低いこと、他害行為に関連する有害事象については、海外製造販売後安全性情報において小児患者で報告率が高くなる傾向が認められているものの、海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: YP 試験）において本剤群でプラセボ群を大きく上回るリスクは確認されていないことから、いずれも注意喚起の必要はないと考えることを説明した。

機構は、代謝性アシドーシスに関連する有害事象、腎結石関連の有害事象及び発汗障害に関連する有害事象については、成人及び小児の臨床試験の実施時期及び承認取得時期により安全性情報の集積、医療現場への情報提供の状況が異なることによる影響を否定できず、現在提示されているデータから小児での発現リスクに関する結論を導くことは困難と考えるが、いずれも本剤の既知のリスクとして知られていることから、国内外製造販売後安全性情報も踏まえた適切な注意喚起が必要と考える。また機構は、その他の有害事象も含め、小児に特異的な有害事象の発現は示唆されていないと考えるが、小児と成人の安全性の異同、中枢神経系有害事象、血中重炭酸イオン及び血中塩化物イオンの変動等の代謝性アシドーシスに関連する有害事象、腎結石に関連する有害事象、発汗障害に関連する有害事象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情報を収集し、小児に特有のリスク因子について検討するとともに、国内外製造販売後安全性情報における関連有害事象の報告状況の推移を引き続き注視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、小児てんかん患者対象の国内臨床試験（5.3.5.2-1: 004 試験及び 5.3.5.2-5: 005 試験）及び海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1: YP 試験）における、ベースラインからの体重及び身長（国内臨床試験のみ）の変化量（表 18）を提示し、YP 試験（5.3.5.1-1）ではプラセボ群と比較して本剤群で体重増加量が低値を示したことを説明した。

表 18 国内外短期投与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		海外第Ⅲ相試験 (YP 試験)		
	004 試験 (16 週間)	005 試験 (36 週間)	二重盲検期 (16 週間)		長期投与期 (最終評価時)
	本剤群	本剤群	プラセボ群	本剤群	本剤群
評価例数	51	37	43	39	83
体重の変化量 (kg)					
平均値 ± 標準偏差	-0.25 ± 0.97	0.50 ± 2.08	1.83 ± 2.25	0.17 ± 2.12	7.44 ± 8.74
中央値 (最小値, 最大値)	-0.20 (-3.8, 1.2)	0.50 (-4.2, 6.4)	1.40 (-3.6, 6.5)	0.10 (-4.0, 5.4)	5.00 (-10.4, 34.3)
身長の変化量 (cm)					
平均値 ± 標準偏差	2.15 ± 1.91	4.95 ± 3.22			
中央値 (最小値, 最大値)	2.50 (-4.7, 6.7)	5.20 (-5.4, 11.5)			

また申請者は、小児てんかん患者対象の国内臨床試験 (5.3.5.2-1: 004 試験及び 5.3.5.2-5: 005 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1: YP 試験) において、本剤が投与された症例における体重及び身長 (国内試験のみ) の変化について、国内外のデータベース (国内: http://jspe.umin.jp/ipp_taikaku.htm、海外: http://www.cdc.gov/growthcharts/data_tables.htm) を基にパーセントイル値を算出した結果 (図 1) を提示し、国内外臨床試験において体重及び身長の増加抑制傾向が認められたことを説明した。

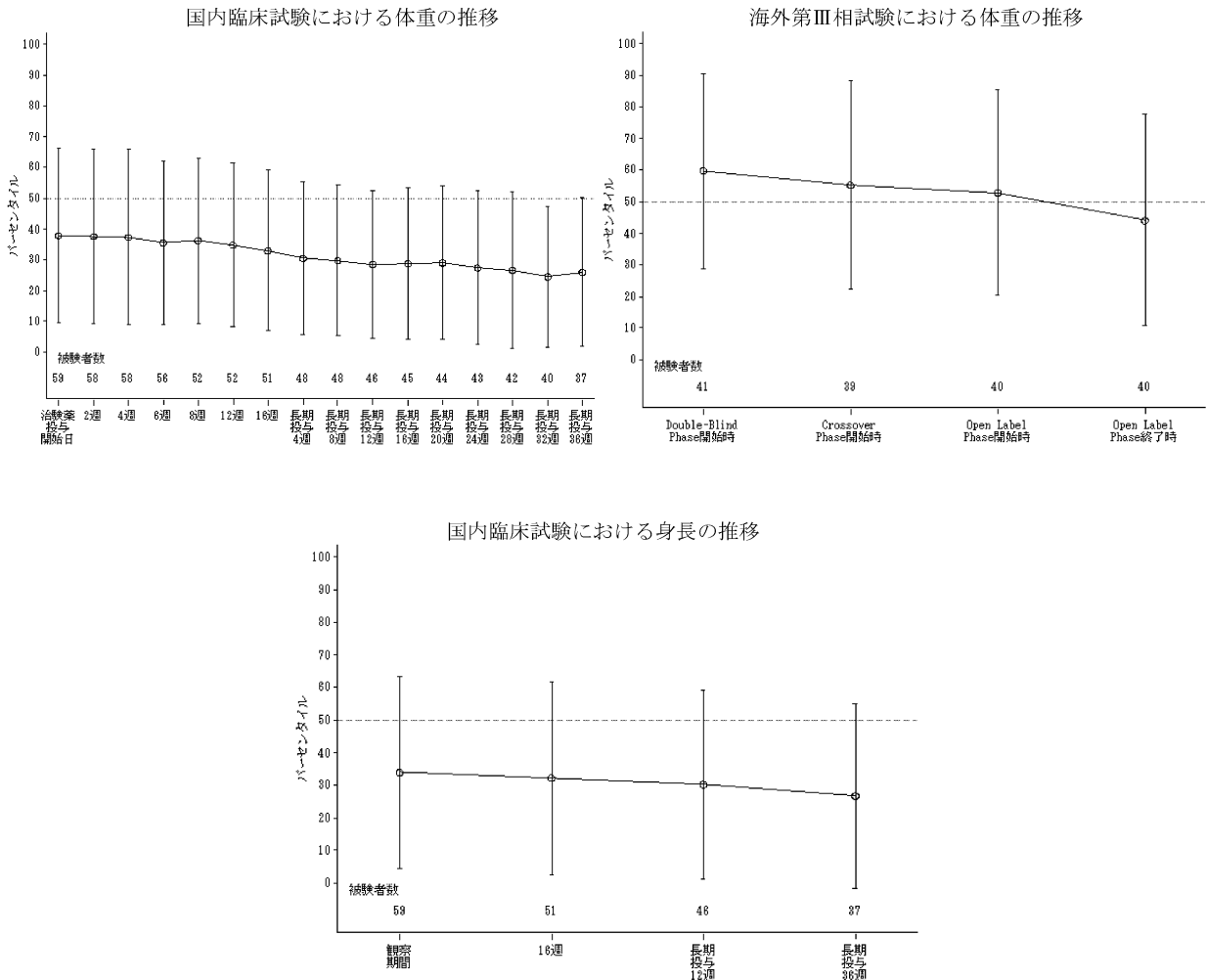


図 1 国内外臨床試験における体重及び身長の推移 (OC: Observed Case、縦軸: パーセントイル [平均値 ± 標準偏差]、横軸: 投与期間)

その上で申請者は、限られた症例数での検討結果ではあるものの、本剤投与時に認められた体重及

び身長の増加抑制について、食欲減退に関連する有害事象³³⁾ や血中重炭酸塩減少³⁴⁾ の合併の有無によって増加抑制の程度が異なる傾向は認められなかったことから、発現機序の詳細は不明であることを説明した上で、本剤の添付文書では既に体重減少に関する注意喚起が行われていること、身長については増加抑制の程度が小さく、臨床上特に大きな問題となる可能性は低いと考えることから、本剤による小児の成長への影響について、更なる注意喚起は不要と考えることを説明した。

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、国内で実施された小児又は成人てんかん患者対象の短期投与試験²⁴⁾ における食欲減退に関連する有害事象³³⁾ の発現割合は、小児（本剤群）で 6.8 % (4/59 例)、成人のプラセボ群で 1.5 % (1/65 例)、本剤群で 17.7 % (11/62 例)、短期投与試験及び長期継続投与試験（実薬投与時）併合成績²⁵⁾ では小児で 17.4 % (15/86 例)、成人で 16.8 % (51/303 例) であり、小児で特に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。一方で申請者は、海外で実施された長期投与試験においては、成人³⁰⁾ (16.9 % (59/349 例)) と比較して小児（YP 試験 (5.3.5.1-1) ; 40.5 % (34/84 例)) で発現率が高くなる傾向が認められたことを説明した。

機構は、国内外臨床試験において、本剤投与期間中に成長（体重及び身長）への影響が認められたことから、当該情報については適切に医療現場に情報提供を行う必要があり、製造販売後調査において、成長（体重及び身長）への影響並びに食欲減退に関連する有害事象の発現状況について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

1) 維持用量について

機構は、小児における本剤の維持用量の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（5.3.5.2-1: 004 試験）では、① 日本人小児てんかん患者対象の第Ⅰ/Ⅱ相試験（5.3.3.2-1: 0802 試験）で得られた薬物動態パラメータ（表 3）は、外国人小児てんかん患者を対象とした反復投与試験（EPPD-001 試験）³⁵⁾ における 1 mg/kg/日投与時の薬物動態パラメータ（ C_{max} : $1.38 \pm 0.35 \mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{0-12h} : $9.77 \pm 4.33 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ ）と大きく異なっておらず、海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1: YP 試験）の二重盲検期における目標維持用量（6 mg/kg/日）と同様に設定可能と考えたこと³⁶⁾、② 日本人成人てんかん患者を対象とした PPK 解析（初回承認申請時資料 5.3.3.5-2）及び日本人小児てんかん患者を対象とした第Ⅰ/Ⅱ相試験（5.3.3.2-1: 0802 試験）成績（表 3）から成人に対する小児の CL/F 比は 1.5 倍と推定されたことから、日本人成人の推奨用量（200～400 mg/日）に対応する日本人小児での投与量は 5～10 mg/kg/日と推定されたことを踏まえ、維持用量を 6 mg/kg/日と設定したことを説明した。その上で申請者は、004 試験（5.3.5.2-1）において本剤の有効性及び安全性が確認されたこと、004 試験（5.3.5.2-1）の用量維持期に規定に従って 5 mg/kg/日に減量された症

³³⁾ MedDRA PT で拒食、食欲減退、無食欲および大食症候群、神経性無食欲症、食物嫌悪、過小食、摂食障害、早期満腹に該当する事象。

³⁴⁾ 血中重炭酸イオンが 84 日間以上連続して 22 mmol/L 未満であった被験者。

³⁵⁾ 外国人小児てんかん患者を対象として、本剤（錠剤）1～9 mg/kg/日が 4 週間投与された試験であり、4～17 歳の患者が組み入れられた。

³⁶⁾ 海外 YP 試験では、錠剤を用いて用量調節が行われた結果、各症例の目標投与量が 5～9 mg/kg/日に設定されたことから、推奨用量が 5～9 mg/kg/日と設定された。

例は 8.5 % (5/59 例) であったこと、また、国内長期継続投与試験 (5.3.5.2-5: 005 試験) における最頻投与量は表 19 のとおりであり、多くの患者が 6 mg/kg/日以上に分布したことから、維持用量を 6 mg/kg/日と設定することは適切と考えることを説明した。また申請者は、本剤 6 mg/kg/日投与時の有効性及び国内長期継続投与試験 (5.3.5.2-5: 005 試験) における最頻投与量が年齢 (表 7 及び表 19) によって異なる傾向は認められなかったこと、また、薬物代謝酵素の誘導作用を有する薬剤の併用の影響について、併用あり集団では 9 mg/kg/日投与を受けた患者の割合増加が認められたものの (表 19)、6 mg/kg/日以下で最頻投与量が決定した患者も併用なし集団と同程度存在していることから、年齢や併用薬によって特に維持用量を変更する必要はないと考えることを説明した。

表 19 005 試験 (5.3.5.2-5) における最頻投与量の分布

最頻投与量 (mg/kg/日) ^{a)}		評価 例数	5	6	7	8	9
全体		48	12.5 (6)	31.3 (15)	25.0 (12)	10.4 (5)	27.1 (13)
年齢	2~5 歳	15	6.7 (1)	46.7 (7)	33.3 (5)	0	20.0 (3)
	6~11 歳	23	21.7 (5)	13.0 (3)	30.4 (7)	17.4 (4)	26.1 (6)
	12~15 歳	10	0	50.0 (5)	0	10.0 (1)	40.0 (4)
薬物代謝酵素の誘導作用 を有する薬剤の併用	あり	27	18.5 (5)	25.9 (7)	25.9 (7)	7.4 (2)	33.3 (9)
	なし	21	4.8 (1)	38.1 (8)	23.8 (5)	14.3 (3)	19.0 (4)

割合 (%) (該当例数)

a) 最頻投与量が複数ある患者は重複して集計した。

2) 最高用量について

機構は、小児における本剤の最高用量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、海外では本剤の最高用量が 9 mg/kg/日であること、日本人成人の推奨用量 (200~400 mg/日) に対応する日本人小児での投与量は 5~10 mg/kg/日と推定されたこと、成人における最高投与量 (600 mg/日) を上回らないことを考慮し、国内長期継続投与試験 (5.3.5.2-5: 005 試験) では最高用量を 9 mg/kg/日又は 600 mg/日のいずれか低い方と設定したことを説明した。その上で申請者は、国内長期継続投与試験 (5.3.5.2-5: 005 試験) では、9 mg/kg/日が最頻投与量となった患者が 27.1 %存在しており、忍容性が確認されていること (表 19)、小児てんかん患者を対象とした国内長期投与試験²⁵⁾において、維持用量 (6 mg/kg/日) より高用量が投与された症例における増量前後の部分発作発現頻度の変化量 (表 20) を提示し、増量により部分発作発現頻度が減少する傾向が認められたことから、最高用量を 9 mg/kg/日又は 600 mg/日のいずれか低い方と設定することは適切と考えることを説明した。また申請者は、本剤は患者の症状及び忍容性を確認しながら増量が行われることから、年齢や薬物代謝酵素の誘導作用を有する薬剤の併用の有無によって最高用量を変更する必要は無いと考えることを説明した。

表 20 国内臨床試験における増量前後の部分発作発現頻度の変化量

増量の内容	評価例数	変化量 (回/4 週) ^{a)}
6 mg/kg/日以下から 7 mg/kg/日	56	2.05 (-63.5, 36.0)
7 mg/kg/日以下から 8 mg/kg/日	32	0.70 (-31.3, 24.0)
8 mg/kg/日以下から 9 mg/kg/日	30	1.55 (-30.0, 31.2)

中央値 (最小値, 最大値)

a) 「(増量前の部分発作発現頻度) - (増量後の部分発作発現頻度) として定義された。

3) 開始用量及び増量方法について

機構は、小児における本剤の開始用量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、海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1: YP 試験) の二重盲検期における開始用量 (平均値 ± 標準偏差) が 1.15 ± 0.50 mg/kg/日であったこと、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (5.3.3.2-1: 0802 試験) において開始

用量として 1 mg/kg/日投与時の忍容性が確認されていたことから、国内成人の開始用量（50～100 mg/日）を超えないことも考慮し、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1: 004 試験）では開始用量として 1 mg/kg/日を選択したことを説明した。その上で申請者は、開始用量（1 mg/kg/日）投与時に認められた主な有害事象は表 21 のとおりであり、いずれも軽度又は中等度の事象であり、日本人小児（全体集団）において成人と比較して有害事象の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、薬物代謝酵素の誘導作用を有する薬剤の併用の有無により、開始用量（1 mg/kg/日）投与時の有害事象の発現割合は大きく異ならなかったことを説明した。

表 21 日本人小児又は成人てんかん患者に開始用量を投与したとき^{a)}の有害事象発現割合

	小児 ^{b)}			成人 ^{c)}	
	本剤群 (25 mg/日以下)	本剤群 (25 mg/日超)	本剤群 (全体集団)	プラセボ群	本剤群
評価例数	35	24	59	65	62
有害事象	17.1 (6)	33.3 (8)	23.7 (14)	21.5 (14)	61.3 (38)
インフルエンザ	0	8.3 (2)	3.4 (2)	1.5 (1)	0
鼻咽頭炎	0	8.3 (2)	3.4 (2)	3.1 (2)	14.5 (9)
上気道の炎症	2.9 (1)	4.2 (1)	3.4 (2)	0	0
傾眠	2.9 (1)	0	1.7 (1)	6.2 (4)	14.5 (9)

発現割合 (%) (発現例数)

a) 小児は治験薬投与開始後 2 週間、成人は治験薬投与開始後 1 週間に認められた有害事象を集計した。

b) 004 試験 (5.3.5.2-1) c) 9809 試験 (初回承認申請時資料 5.3.5.1-1)

さらに申請者は、欧米では小児の開始用量に上限（25 mg/日）が設定されていることについて、YP 試験（5.3.5.1-1）では本剤 25 及び 100 mg 錠を用いて用量調節を行ったために設定されたことを説明した上で、004 試験（5.3.5.2-1）では 25 mg/日超の患者集団で有害事象発現割合が高くなる傾向が認められたものの、当該集団にインフルエンザ及び鼻咽頭炎が偏って認められたことが原因と考えられ（表 21）、開始用量が 25 mg/日を超えた場合であっても安全性上の特段の懸念はないと考えることから、開始用量に上限（25 mg/日）を設定する必要はないと考えることを説明した。

機構は、小児患者における漸増方法の適切性について説明した上で、用法・用量に漸増方法を明示しないことの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1: 004 試験）における漸増方法の設定にあたり、2 週間毎に 2 mg/kg/日ずつ増量するよう規定した国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（5.3.3.2-1: 0802 試験）では早期中止例が長期継続投与試験に移行できる規定としたことから、74.1% (20/27 例) が増量期間中に脱落したものの、最高用量まで到達できた患者については当該漸増方法により安全性上の大きな問題は認められなかったこと、一方で、早期中止例のうち 1 mg/kg/日から 3 mg/kg/日に増量したときに中止した患者が 18.5% (5/27 例) 存在したことから、004 試験（5.3.5.2-1）における維持用量（6 mg/kg/日）も考慮し、「1 mg/kg/日から投与を開始し、2 週間後に 2 mg/kg/日に増量する。その後、2 週間毎に 2 mg/kg/日ずつ増量する。」と規定したことを説明した。その上で申請者は、004 試験（5.3.5.2-1）の漸増期間中に認められた有害事象のうち中止に至った事象は 3 例（乏汗症、乏汗症・健忘、倦怠感）であり、いずれも軽度又は中等度の事象であったことから、安全性上の懸念はないと考えることを説明した。

なお申請者は、成人の用法・用量に倣って小児の申請用法・用量を記載したことから、増量方法に関する記載を行わなかったが、日本人小児てんかん患者において 2 週間毎に 2 mg/kg/日を超える増量幅で増量を行った経験がないこと、本剤投与初期には神経系障害・精神障害等の発現リスクが高くなる可能性を否定できないことを踏まえ、小児の用法・用量では増量方法を記載することを説明した。

機構は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1: 004 試験）及び長期継続投与試験（5.3.5.2-5: 005 試験）において本剤の有効性が確認され、安全性についても特に大きな問題は認められなかったことから、当該試験において設定された用法・用量に特に大きな問題はないものとする。

以上を踏まえ機構は、用法・用量については、増量方法を追記して以下のように整備することが適切と考えるが、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] 通常、2歳以上の小児にはトピラマートとして1日量1 mg/kgの経口投与で開始し、2週間以上の間隔をあけて1日量2 mg/kgに増量する。以後、2週間以上の間隔をあけて1日量として2 mg/kg以下ずつ漸増し、維持量として1日量6 mg/kgを経口投与する。症状により適宜増減するが、1日最高投与量は9 mg/kg又は600 mgのいずれか少ない投与量までとする。なお、いずれも1日2回に分割して経口投与すること。

(5) 製造販売後調査について

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、代謝性アシドーシスに関連する有害事象、腎結石に関連する有害事象、発汗障害に関連する有害事象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（5.3.3.2-1、5.3.5.2-1、5.3.5.2-3、5.3.5.2-5）に対してGCP実地調査を実施した。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。

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、小児に対する用法・用量の記載については、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、小児と成人の安全性プロファイルの異同、代謝性アシドーシスに関連する有害事象、腎結石に関連する有害事象及び発汗障害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。

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 10 月 3 日

I. 申請品目

[販 売 名]	トピナ錠 25 mg、同錠 50 mg、同錠 100 mg、同細粒 10 %
[一 般 名]	トピラマート
[申 請 者 名]	協和発酵キリン株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 12 月 19 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、代謝性アシドーシスに関連する有害事象、腎結石関連の有害事象、発汗障害に関連する有害事象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、小児てんかん患者を対象に、目標症例数として 300 例、1 症例あたりの観察期間を 12 ヶ月（最長 24 ヶ月）とした特定使用成績調査を実施することを説明した。

機構は、以上について了承するが、本調査を速やかに実施し、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た。

(2) 現在継続中の国内長期投与試験の最新の状況について

機構は、現在継続中の国内長期投与試験（5.3.5.2-3: 0803 試験、5.3.5.2-5: 005 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、国内長期投与試験（5.3.5.2-3: 0803 試験、5.3.5.2-5: 005 試験）のデータカットオフ（それぞれ 20■■年■■月及び 20■■年■■月）以降 20■■年■■月■■日までに収集された有害事象として、死

亡例は認められなかったこと、その他の重篤な有害事象³⁷⁾は0803試験(5.3.5.2-3)で3例(肺炎・急性気管支炎、呼吸困難及び腸炎各1例)、005試験(5.3.5.2-5)で2例(喘息の悪化及びてんかん重積各1例)に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定されていることを説明した。

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. 審査報告(1)の訂正事項

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

頁	行	訂正前	訂正後
8	21	低下傾向が認められたこと (<u>Rosenfeld WE et al, <i>Pediatr Neurol</i>, 20: 339-344, 1999</u>)	低下傾向が認められたこと (<u>Battino D et al, <i>Clin Pharmacokinet</i>, 44: 407-416, 2005</u>)
9	5	同様の傾向が認められた (<u>Rosenfeld WE et al, <i>Pediatr Neurol</i>, 20: 339-344, 1999</u>)	同様の傾向が認められた (<u>Battino D et al, <i>Clin Pharmacokinet</i>, 44: 407-416, 2005</u>)

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は4年とすることが適切と判断する。

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

[用法・用量] 成人：通常、成人にはトピラマートとして1回量50 mgを1日1回又は1日2回の経口投与で開始する。以後、1週間以上の間隔をあけて漸増し、維持量として1日量200～400 mgを2回に分割経口投与する。
 なお、症状により適宜増減するが、1日最高投与量は600 mgまでとする。
小児：通常、2歳以上の小児にはトピラマートとして1日量1 mg/kgの経口投与で開始し、2週間以上の間隔をあけて1日量2 mg/kgに増量する。以後、2週間以上の間隔をあけて1日量として2 mg/kg以下ずつ漸増し、維持量として1日量6 mg/kgを経口投与する。症状により適宜増減するが、1日最高投与量は9 mg/kg又は600 mgのいずれか少ない投与量までとする。なお、
いずれも1日2回に分割して経口投与すること。

(下線部今回追加)

³⁷⁾ 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、医師記載名で記載している。