

審議結果報告書

平成 28 年 3 月 3 日
医薬・生活衛生局審査管理課

[販 売 名] サブリル散分包500 mg
[一 般 名] ビガバトリン
[申 請 者 名] サノフィ株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 27 年 4 月 27 日

[審 議 結 果]

平成 28 年 2 月 24 日に開催された医薬品第一部会において、本品目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。

本品目の再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、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。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 本剤による視野障害、視力障害等の重篤な有害事象に対して、他の医療機関との連携も含めて十分に対応できる体制が確認できた医療機関において、点頭てんかんの診断、治療に精通し、本剤の適正使用について十分に理解している医師によって本剤の処方が行われ、本剤の適正使用について十分に理解している眼科医により定期的な診察及び検査が実施されるとともに、本剤の適正使用について十分に理解している薬剤師によって調剤が行われるよう、製造販売にあたって本剤に関する管理者の設置も含め必要な措置を講じること。
3. 本剤の投与が適切と判断される患者を対象に、あらかじめ患者又は代諾者に安全性及び有効性が文書によって説明され、文書による同意を得てから本剤の投与が開始されるよう、厳格かつ適正な措置を講じること。
4. 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、一定数の症例に係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、本剤使用患者の患者背景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、審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。
この訂正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	訂正前	訂正後
3	4	製造販売後、一定の症例に係るデータが集積されるまでの間は、	製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、
74	7	製造販売後、一定の症例に係るデータが集積されるまでの間は、	製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、
76	4	製造販売後、一定の症例に係るデータが集積されるまでの間は、	製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、

以上

審査報告書

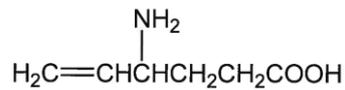
平成 28 年 2 月 9 日

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] サブリル散分包 500 mg
[一般名] ビガバトリン
[申請者] サノフィ株式会社
[申請年月日] 平成 27 年 4 月 27 日
[剤形・含量] 1 包中にビガバトリン 500 mg を含有する散剤
[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： $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO}_2$

分子量： 129.16

化学名：

(日本名) (±)-4-アミノ-5-ヘキセン酸

(英名) (±)-4-Amino-5-hexenoic acid

[特記事項] 希少疾病用医薬品 (指定番号 (26 薬) 第 348 号、平成 26 年 9 月 17 日付け薬食審査発 0917 第 6 号)

[審査担当部] 新薬審査第三部

審査結果

平成 28 年 2 月 9 日

[販 売 名] サブリル散分包 500 mg
[一 般 名] ビガバトリン
[申 請 者] サノフィ株式会社
[申請年月日] 平成 27 年 4 月 27 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の點頭てんかんに対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、本剤の投与により眼障害（視野障害及び視力障害）等の重篤な有害事象が認められることから、Sabril Registration System for Prescription（SRSP）に基づき本剤使用に係る医療従事者を限定した上で、眼科検査等を適切に実施する必要があると考える。また、本剤は希少疾病用医薬品に指定されており、国内臨床試験における治験症例が限られていることも含め、全症例を対象とした製造販売後調査を実施し、SRSP の実施状況並びに眼障害（視野障害及び視力障害）、頭部 MRI 異常及び脳症に関連する有害事象の発現状況等について、引き続き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] 點頭てんかん
[用法・用量] 通常、生後 4 週以上の患者には、ビガバトリンとして 1 日 50 mg/kg から投与を開始する。患者の症状に応じて、3 日以上の間隔をあけて 1 日投与量として 50 mg/kg を超えない範囲で漸増するが、1 日最大投与量は 150 mg/kg 又は 3 g のいずれか低い方を超えないこととし、いずれも 1 日 2 回に分け、用時溶解して経口投与する。
[承認条件] 1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 本剤による視野障害、視力障害等の重篤な有害事象に対して、他の医療機関との連携も含めて十分に対応できる体制が確認できた医療機関において、點頭てんかんの診断、治療に精通し、本剤の適正使用について十分に理解している医師によって本剤の処方が行われ、本剤の適正使用について十分に理解している眼科医により定期的な診察及び検査が実施されるとともに、本剤の適正使用について十分に理解している薬剤師によって調剤が行われるよう、製造販売にあたって本剤に関する管理者の設置も含め必要な措置を講じること。

3. 本剤の投与が適切と判断される患者を対象に、あらかじめ患者又は代諾者に安全性及び有効性が文書によって説明され、文書による同意を得てから本剤の投与が開始されるよう、厳格かつ適正な措置を講じること。
4. 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、一定の症例に係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、本剤使用患者の患者背景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 27 年 12 月 11 日

I. 申請品目

[販売名]	サブリル散分包 500 mg
[一般名]	ビガバトリン
[申請者]	サノフィ株式会社
[申請年月日]	平成 27 年 4 月 27 日
[剤形・含量]	1 包中にビガバトリン 500 mg を含有する散剤
[申請時効能・効果]	点頭てんかん
[申請時用法・用量]	通常、小児にはビガバトリンとして 1 日 50 mg/kg を開始用量として、1 日 2 回に分けて経口投与する。攣縮の改善が認められず、安全性に問題がない場合には、3 日毎に 1 日投与量として 25～50 mg/kg ずつ漸増し、攣縮の改善が認められる有効投与量を維持用量とする。ただし、1 日投与量として 150 mg/kg (1 日の総投与量として 3 g) を超えないこと。

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

点頭てんかん¹⁾は、通常 1 歳未満の乳児に発症するてんかん症候群であり、スパズム、ヒプスアリスミア²⁾と呼ばれる異常脳波及び精神運動発達遅滞を三主徴とする（Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, *Epilepsia*, 30: 389-399, 1989）。3 歳までに約 50%、5 歳までに約 90%の点頭てんかん患者でスパズムの消失が認められるが、50～70%の患者で強直間代発作等の他の発作型に移行する³⁾。また、20～50%の患者は Lennox-Gastaut 症候群に移行することが知られている⁴⁾。点頭てんかんの発症率は出生 10,000 件に対し 2～5 人⁵⁾、10 歳での生涯有病率は 10,000 人に対し 1.5～2 人と推定されており⁴⁾、本邦において、平成 24 年度の小児慢性特定疾患治療研究事業の全国登録状況（速報値）における点頭てんかん患者の合計登録人数は 2,997 人であった⁶⁾。

サブリル散分包 500 mg（以下、「本剤」）の有効成分であるビガバトリン（以下、「本薬」）は、米国 Merrell Dow Research Institute にて創成された抗てんかん薬である。本剤は、小児及び成人の難治性部分発作の併用療法に対して 1989 年に英国で初めて承認され、点頭てんかんに対しては 1996 年

1) 本邦では「ウエスト（West）症候群」と呼ばれることもあり、「点頭てんかん」との用語の異同は明確でない。欧米では「Infantile Spasms」が用いられることが多い（伊藤正利ら、*てんかん研究*, 24: 68-73, 2006、日本てんかん学会用語事典編集委員会編、*てんかん学用語事典*, 2006: 156-157、小児慢性特定疾病情報センターhttp://www.shouman.jp/details/11_16_47.html）。

2) 点頭てんかんにおいて特徴的な、非同期的で非律動的な棘波の混在する高振幅徐波を呈する脳波所見

3) Cowan LD et al, *J Child Neurol*, 6: 355-364, 1991、Koo B et al, *Neurology*, 43: 2322-2327, 1993、Matsumoto A et al. *Dev Med Child Neurol*, 23: 51-65, 1981.

4) Wong M et al. *Pediatr Neurol*, 24: 89-98, 2001.

5) Sidenvall R. *Epilepsia*, 36: 572-574, 1995、Rantala H et al. *Epilepsia*, 40: 286-289, 1999.

6) 平成 25 年度 厚生労働科学研究費補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）「今後の小児慢性特定疾患治療研究事業のあり方に関する研究」分担研究報告書

に英国で初めて承認された。その後、1997年に本薬による視野障害の発現が報告されたことを受けて、当時、既に本剤が販売されていた欧州で欧州医薬品庁によりベネフィット・リスクの再検討がなされ、1999年5月に、成人では他剤無効の部分発作に対する最終選択肢として他剤との併用療法に、小児では點頭てんかんに対する単剤療法に限定された。米国では、2009年8月に生後1カ月～2歳の點頭てんかん及び成人の難治性複雑部分発作の治療薬として承認された。2015年12月現在、本剤は欧州及び米国を含む50カ国以上で販売されている。

本邦では、メレル・ダウ製薬株式会社（現サノフィ株式会社）により1997年から成人の難治性てんかんを対象とした開発が開始されたが、上記の視野障害リスクを考慮し、2000年に開発が中止された。その後、「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12月13日付で厚生労働省から申請者に対し「點頭てんかん（West症候群）」に係る開発要請が行われたこと（医政研発1213第1号、薬食審査発1213第1号）から、點頭てんかん患者を対象に2013年1月から開発が開始され、今般申請者は、本剤の日本人點頭てんかん患者に対する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。なお、本剤は「點頭てんかん」に関して平成26年9月17日付で希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：（26薬）第348号）。

本邦では、點頭てんかん治療薬として、エトスクシミド、クロナゼパム、テトラコサクチド酢酸塩、トリメタジオン、ニトラゼパム及びプリミドンが承認されており、またバルプロ酸ナトリウムも點頭てんかんに使用されている。

なお、本申請に係る審査の過程においては、申請者の照会事項に対する対応に多大な時間を要したため、総審査期間の延長を来たした。

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～灰白色の結晶性の粉末であり、性状、溶解性、吸湿性、pH、融点、旋光性、解離定数、結晶多形について検討されている。原薬は、1つの不斉炭素を有するラセミ体である。2種類の結晶形（Form A⁷⁾及びForm B⁷⁾）と、Form C⁷⁾の⁷⁾（Form D⁷⁾）及びForm E⁷⁾（Form F⁷⁾）が確認されており、現在の製造方法ではForm G⁷⁾とForm H⁷⁾の混合物が安定して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、紫外可視吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル（以下、「IR」）、核磁気共鳴スペクトル（¹H-NMR、¹³C-NMR）及び質量スペクトルにより確認されている。

2) 製造方法

原薬は 物質A* を出発物質として合成され、重要工程として 工程及び 工程が設定されている。

7) Form A⁷⁾とForm B⁷⁾の間では⁷⁾（以下、「⁷⁾」）は異なるが、⁷⁾は同一である。過去に、原薬の⁷⁾と⁷⁾から得られる⁷⁾から⁷⁾を算出したところ、両者の⁷⁾の違いは⁷⁾により説明できたとされていることから、Form A⁷⁾とForm B⁷⁾は結晶形が同一で、⁷⁾が異なると申請者は判断している。なお、Form A⁷⁾とForm B⁷⁾の⁷⁾が変化することで⁷⁾が変化することから、原薬の⁷⁾は⁷⁾の測定によって管理されている。

* 新薬承認情報提供時に置き換え

3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR）、旋光度、融点、純度試験（重金属、類縁物質<液体クロマトグラフィー（以下、「HPLC」）> 類縁物質B* <HPLC>、残留溶媒<ガスクロマトグラフィー>）、水分、強熱残分、XXXXXXXXXX及び定量法（滴定法）が設定されている。

4) 原薬の安定性

原薬の安定性試験は表1のとおりである。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/4ロット	25℃	60% RH	二重の低密度ポリエチレン製袋	60カ月 ^{a)}
加速試験	実生産/3ロット	40℃	75% RH	/高密度ポリエチレン製ドラム	6カ月

a) 測定時点は開始時、12、24、36、48及び60カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、二重の低密度ポリエチレン製袋及び高密度ポリエチレン製ドラムに詰めて室温で保存するとき、5年と設定された。なお、原薬の安定性試験は「安定性試験ガイドラインについて」（平成6年4月21日付 薬新薬第30号、平成11年4月8日付 医薬審第666号一部改正）に則らずに実施していることから、ガイドラインに基づき3ロットの長期保存試験をコミットメントとして実施する。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、原薬及びポピドンからなる散剤であり、1包中に原薬500mgを含有する。

2) 製造方法

製剤の製造工程は、混合、湿式造粒、乾燥、整粒、充填、包装及び保管からなる。また、XXXXXXXXXX工程及びXXXXXXXXXX工程が重要工程とされ、工程管理が設定されている。

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR、HPLC）、純度試験（類縁物質<HPLC>）、製剤均一性（質量偏差試験）、平均質量及び定量法（HPLC）が設定されている。

4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表2のとおりである。また、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/3ロット	25℃	60% RH	ラミネート包装 (ポリエチレン/アルミニウム /ポリエチレン/紙)	60カ月 ^{a)}
	実生産/4ロット	30℃	65% RH		36カ月 ^{b)}
	実生産/2ロット	30℃	70% RH		60カ月 ^{c)}
加速試験	実生産/2ロット	40℃	75% RH		3カ月

a) 測定時点は開始時、12、24、36、48及び60カ月

b) 測定時点は3ロットで開始時、12、24及び36カ月並びに1ロットで開始時及び36カ月

c) 測定時点は開始時及び36カ月

以上より、製剤の有効期間は、ポリエチレン/アルミニウム/ポリエチレン/紙からなるラミネート包装して室温で保存するとき、3年と設定された。なお、製剤の安定性試験は「安定性試験ガイドラインについて」（平成6年4月21日付 薬新薬第30号、平成11年4月8日付 医薬審第666号一部改正）に則らずに実施していることから、ガイドラインに基づき3ロットの長期保存試験をコミットメントとして実施する。

* 新薬承認情報提供時に置き換え

<審査の概略>

製剤の加速試験の充足性について

機構は、「安定性試験ガイドラインの改定について」（平成15年6月3日付 医薬審発第0603001号）では3ロットにつき6カ月間保存した場合の安定性確認を求めていることを踏まえ、製剤の加速試験の充足性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤は1989年に英国で承認された時点で安定性確認が行われており、それ以降長期にわたる製造・流通の実績を有することから、改めて上記ガイドラインに準拠した安定性試験の実施は不要と考えたことを説明した。その上で申請者は、① 製剤は99%の原薬と1%のポビドンからなること、② 製剤の加速試験では、3カ月間保存した場合に類縁物質の増加は認められていないこと、③ 原薬の加速試験では個々の類縁物質についてわずかな増加傾向が認められたものの、6カ月後においても規格からの逸脱は認められていないこと、④ 原薬の包装（二重の低密度ポリエチレン製袋/高密度ポリエチレン製ドラム）と比較して製剤の包装（ポリエチレン/アルミニウム/ポリエチレン/紙からなるラミネート包装）の方が気密性が高く、原薬の方がより苛酷な保存条件下にあると考えられることを踏まえると、製剤を加速試験条件下で6カ月間保存した場合に安定性に大きな問題が認められる可能性は低いと考えることを説明した。なお申請者は、機構からの指摘も踏まえて、高温・高湿度への逸脱時における品質への影響を適切に確認すべきと考えたことから、今後製造する製剤3ロットにつき、上記ガイドラインに準拠した加速試験を実施し、安定性を確認することを説明した。

機構は、以上について了承するが、医薬品の品質は具体的なデータに基づき適切に把握され、評価される必要があると考えることから、製剤の加速試験を速やかに実施するとともに、今後の申請品目についても適切に対応する必要があると考える。また機構は、その他の原薬及び製剤の製造方法、規格及び試験方法、貯蔵方法並びに有効期間について、妥当であると判断した。

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>

ビガバトリン（以下、「本薬」）の薬理試験として、効力を裏付ける試験、副次的薬理試験及び安全性薬理試験の成績が提出された。また、一部の試験において、本薬のエナンチオマーである(R)-ビガバトリン（以下、「R体」）及び(S)-ビガバトリン（以下、「S体」）についても検討が行われた。

(1) 効力を裏付ける試験

1) GABA-T 及びその他の酵素に対する阻害作用

本薬 (0.05~1 mmol/L) は、ラット脳由来の γ -アミノ酪酸アミノ基転移酵素（以下、「GABA-T」）活性を反応時間に比例して抑制し、GABA-T 活性が 50%に低下するまでの時間は本薬 0.05 及び 1 mmol/L でそれぞれ 11 及び 1 分であった。ピリドキサルリン酸 (0.1 mmol/L) 及び 2-ケトグルタル酸 (0.1 mmol/L) を含む緩衝液で 4 日間透析したとき、GABA-T 活性の回復は 5~19%であったことから、本薬の GABA-T 阻害作用は不可逆的と考えられた。また、本薬 (10 mmol/L) は、ラット脳由来のアラニンアミノ基転移酵素（以下、「ALT」）活性をわずかに阻害し、ALT 活性が 50%に低下する

までの時間は 120 分であった。一方、本薬 (10 mmol/L) は、ラット脳由来のグルタミン酸脱炭酸酵素 (以下、「GAD」) 及びアスパラギン酸アミノ基転移酵素、ラット肝臓及び脳由来のオルニチンアミノ基転移酵素並びに細菌 (*Pseudomonas fluorescens*) 由来の GABA-T に対しては阻害作用を示さなかった (参考 4.2.1.1-1)。

本薬は、マウス脳ホモジネートにおいて GABA-T 活性を阻害し、50%阻害濃度 (以下、「IC₅₀」) は 0.35 mmol/L であった (参考 4.3-22: Loscher W et al, *J Neurochem*, 34: 1603-1608, 1980)。

マウスに本薬 (100~3200 mg/kg、腹腔内投与 (以下、「i.p.」)) を単回投与したとき、投与 8 時間後の脳内 GABA-T 活性は用量依存的に低下し (対照群比 55%~11%)、脳内 γ -アミノ酪酸 (以下、「GABA」) 濃度は用量依存的に増加した (同 166%~820%)。脳内 GAD 活性は、200 mg/kg 群以上で用量依存的に緩やかに低下し、3200 mg/kg 群で同 84%であった (参考 4.3-17: Jung MJ et al, *J Neurochem*, 29: 797-802, 1977)。

マウスに本薬 (1500 mg/kg, i.p.) を単回投与したとき、脳内本薬濃度は投与後 1~72 時間まで投与後時間に比例して減少し、半減期は約 16~17 時間であった。脳内 GABA-T 活性は投与 3~4 時間後に対照群比約 20%まで低下し、投与 48 時間後から徐々に回復したが、投与 6 日後においても同 62%であった。脳内 GABA 濃度は投与 3~4 時間後に最大値 (同 500~600%) を示した後、投与 1 日後から減少し始め、投与 5 日後には対照群との間に有意差は認められなかった。脳内 GAD 活性は投与 48 時間後で最小値 (同 65%) を示した後、GABA-T 活性と同時期に回復し始め、投与 6 日後には対照群との間に有意差は認められなかった (参考 4.3-17)。

マウスに本薬 (10~1250 mg/kg/日、i.p.) を 1 日 1 回 10 日間反復投与したとき、最終投与 24 時間後の脳内 GABA-T 活性は全用量群で低下し、400 mg/kg/日以上群では対照群比約 10%であった。脳内 GABA 濃度は 100~750 mg/kg/日の範囲で急激に増加し、750 mg/kg/日群で同約 400%であった。脳内 GAD 活性は全用量群で低下し、400 mg/kg/日以上群で同 55~60%であった (参考 4.2.1.1-2)。

マウスに本薬 (100 又は 500 mg/kg/日、i.p.) を 12 日間反復投与したとき、各投与日の投与 24 時間後の脳内 GABA-T 活性及び GABA 濃度は、いずれの用量群においても 4 日間の投与で定常状態となり、100 mg/kg/日群で対照群比 42%及び約 200%、500 mg/kg/日群で同 20%及び約 400%であった。脳内 GAD 活性は、100 mg/kg/日群では 8 日間の投与まで低下を続け、同 72%であった。500 mg/kg/日群では 3 日間の投与以降に定常状態となり、同 60%であった (参考 4.2.1.1-3)。

ラットに本薬 (1500 mg/kg, i.p.) を単回投与したとき、投与 6 時間後の延髄、小脳、黒質、腹側内側核、海馬、線条体⁸⁾、前頭皮質、嗅結節、側坐核及び視床下部において GABA-T 活性の低下及び GABA 濃度の増加が認められ、GABA-T 活性の低下は延髄で最大 (対照群比 18%)、海馬で最小 (同 40%)、GABA 濃度の増加は海馬で最大 (同 825%)、延髄で最小 (同 242%) であった。GAD 活性は嗅結節で最大の低下 (同 56%) が認められたが、延髄では上昇 (同 110%) が認められた (参考 4.2.1.1-1)。

2) GABA の遊離及び取込みに対する作用

本薬 (0.25~5 mmol/L) は、ラット大脳皮質シナプトソームにおける [¹⁴C]-GABA の遊離を、対照群比 122~196%で濃度依存的に促進した。同作用はベラパミル及びテトロドトキシン (以下、「TTX」) により抑制された。また、ラットに本薬 (1000 mg/kg, i.p.) を単回投与し、14 時間後に脳を摘出し

8) 線条体は GABA 濃度の測定のみ。

て調製した大脳皮質シナプトソームにおいて、GABA 含量は同約 400%に増加し、自発性及びベラトリン誘発性 GABA 遊離量も増加した（参考 4.2.1.1-4）。

本薬（5 mmol/L）は、ラット大脳皮質シナプトソームにおける $[^{14}\text{C}]$ -GABA の取込みを 52%阻害し、同作用は TTX により抑制された（参考 4.2.1.1-4）。

本薬は、ラット脳シナプス膜における $[^3\text{H}]$ -GABA の GABA 受容体結合及びミトコンドリア画分における GABA 取込みを抑制し、 IC_{50} はそれぞれ 4.1 及び 0.11 mmol/L であった（参考 4.3-22）。

3) てんかん動物モデルにおける作用

本薬を用いて表 3 に示す試験が実施された。

表3 てんかん動物モデルを用いた効力を裏付ける試験

モデル	動物種	用法・用量	投与経路	所見	資料番号
スパズムモデル ^{a)}	ラット (4日齢)	20 mg/kg/日 1日2回8日間	i.p.	生後5日目のみスパズムが有意に抑制された。生後11日目までに全例が死亡した。	参考 4.3-32
NMDA誘発発作モデル	ラット (12及び25日齢)	300(12日齢のみ)、600又は1200 mg/kg 単回投与 (NMDA投与24時間前)	i.p.	生後12日齢: 600及び1200 mg/kg群で屈曲発作が発生する個体の割合が減少した。強直間代性発作への有意な影響は認められなかった。 生後25日齢: 強直間代性発作への影響は認められなかった。なお、対照群ともに屈曲発作の発生は認められなかった。	参考 4.3-18
聴原発作モデル	マウス (15~23日齢)	1500 mg/kg 単回投与	i.p.	聴原発作は投与4時間後までにほぼ完全に抑制され、投与72時間後において発作の完全抑制率及び発作強度 ^{b)} は対照群比56%及び30%であった。また、発作強度の抑制率と脳内GABA濃度の増加率との間には相関性が認められた。	参考 4.2.1.1-1 参考 4.3-33
		投与量不明 ①単回投与 ②24時間ごとに3回投与 ③12時間ごとに5回投与		最終投与4時間後の聴原発作の完全抑制及び発作強度 ^{b)} の低下に対するED ₅₀ は、①で990及び540 mg/kg、②で280及び146 mg/kg、③で36及び30 mg/kgであった。	
薬物誘発痙攣モデル	マウス	500~1500 mg/kg 単回投与(痙攣誘発薬物投与4時間前)	p.o.	PTZ誘発強直性痙攣、3-MPA誘発間代性痙攣、ピクロトキシン誘発スパズム及び間代性痙攣の発現を抑制した。PTZ誘発スパズム、間代性痙攣及び死亡並びに3-MPA誘発スパズムには影響を及ぼさなかった。	4.2.1.1-5
電撃痙攣モデル	マウス	160~640 mg/kg 単回投与(電撃4時間前)	p.o.	強直間代性痙攣への影響は認められなかった。	参考 4.2.1.1-1
		1500 mg/kg 単回投与(電撃4時間前)	i.p.	50%のマウスに強直性痙攣を誘発する電流の閾値は対照群で29.5 mAであったのに対し、本薬群で40 mAであった。	
高圧酸素誘発発作モデル	マウス	800 mg/kg 単回投与(高圧酸素刺激4又は24時間前)	i.m.	投与4時間後では90%の個体で全般性発作が抑制されたが、投与24時間後では抑制作用は認められなかった。	参考 4.2.1.1-1
扁桃核キンドリングモデル	ラット	900(キンドリング形成後のみ)、1200又は1500 mg/kg 単回投与	i.p.	本薬をキンドリング形成開始16時間前のラットに投与したとき、形成の遅延が認められ、形成までに要した刺激の数は対照群比約2倍となった。本薬をキンドリング形成後のラットに投与したとき、全身運動発作及び後発射の持続時間の抑制が認められた。	参考 4.3-35
自然発症てんかんモデル	自然発症てんかんラット (zi/zi, tm/tm)	100又は250 mg/kg 単回投与	p.o.	250 mg/kg群で、息吹きかけ刺激による強直性痙攣は投与後2時間後から抑制され、抑制作用は約3日間持続した。100 mg/kg以上の群で、同刺激による欠伸様発作は投与2時間後から抑制され、抑制作用は1日後には認められなかった。また、強直性痙攣に対する抑制作用はピククリン(1 mg/kg, i.p.)により拮抗された。	4.2.1.1-6
		200 mg/kg/日 1日1回5日間	p.o.	息吹きかけ刺激による強直性痙攣は投与2日後から抑制され、その作用は最終投与2日後まで持続した。	
		0.1~10 mmol/L	海馬スライス標本	苔状線維を電気刺激したとき、1及び10 mmol/Lで脱分極シフト及び頻回発射が抑制され、この抑制作用はピククリン(10 µmol/L)により拮抗された。	4.2.1.1-7

i.p.: 腹腔内投与、p.o.: 経口投与、i.m.: 筋肉内投与、i.v.: 静脈内投与

3-MPA: 3-メルカプトプロピオン酸、ED₅₀: 50%有効用量、GABA: γ-アミノ酪酸、NMDA: N-メチル-D-アスパラギン酸、PTZ: ペンチレンテトラゾール

a) 生後3日目のラットの右側脳室にドキシソルピシン、頭頂葉皮質にリポ多糖を注入し、生後5日目にp-クロロフェニルアラニンを経口投与したとき、生後4~13日までスパズムが認められた。

b) 発作の程度をスコア(0: 発作なし、1: Wild running(ミオクロヌスを伴わない、目的のない急速な協調運動)、2: 軽度の間代性発作、3: 中等度の間代性発作、4: 重度の間代性発作、6: 強直性発作、8: 死亡)により評価した。

4) エナンチオマーの薬効薬理作用

本薬(1 mmol/L)及びS体(0.5 mmol/L)は、ブタ脳由来GABA-Tの酵素活性に対して同程度の阻害作用を示したが、R体(5及び10 mmol/L)の阻害作用は弱く、GABA-T活性が50%に低下するまでの時間は10 mmol/Lで5分であった(参考4.2.1.1-8)。

マウスに本薬（1500 mg/kg, i.p.）又は S 体（750 mg/kg, i.p.）を単回投与したとき、脳内 GABA-T 活性の低下、GABA 濃度の増加及び GAD 活性の低下がみられ、その程度及び推移は一致していた。R 体（750 mg/kg, i.p.）は投与後早期に一過性の弱い GABA-T 抑制作用を示したのみで、GABA 濃度及び GAD 活性にはほとんど影響を及ぼさなかった（参考 4.2.1.1-8）。

マウスに本薬（100～300 mg/kg, i.p.）又は S 体（25～125 mg/kg, i.p.）を単回投与したとき、ビククリン誘発ミオクロニー痙攣が抑制され、ED₅₀はそれぞれ 221 及び 85 mg/kg であった。R 体（1000 mg/kg）は痙攣抑制作用を示さなかった（参考 4.2.1.1-9）。

マウスに本薬（100～300 mg/kg, i.p.）又は S 体（25～125 mg/kg, i.p.）を単回投与したとき、3-メルカプトプロピオン酸誘発強直間代性痙攣が抑制され、ED₅₀はそれぞれ 200 及び 100 mg/kg であった（参考 4.2.1.1-10）。

(2) 副次的薬理試験

1) 疼痛に対する作用（参考 4.2.1.2-1）

マウスに本薬（125～2000 mg/kg, p.o.）を単回投与したとき、2000 mg/kg 群で投与 180～480 分後に尾根部の圧刺激による疼痛閾値の上昇が認められた。

2) 抗不安作用（参考 4.3-34: Semba J et al, *Neuropsychobiology*, 21: 152-156, 1989）

マウスに本薬（200～800 mg/kg, i.p.）を単回投与したとき、400 及び 800 mg/kg 群で投与 5 時間後の強制水泳試験における不動時間の短縮が認められた。また、本薬（0.05%及び 0.15%）を 20 日間飲水投与したとき、投与 10 日目で不動時間の短縮が認められたが、投与 5 及び 20 日目では認められなかった。

(3) 安全性薬理試験

本薬を用いた主な安全性薬理試験は、表 4 のとおりであった。安全性薬理試験に相当する試験の一部は、「安全性薬理試験ガイドラインについて」（平成 13 年 6 月 21 日付 医薬審発第 902 号）の適用期日（平成 15 年 7 月 1 日）以前に、GLP 非準拠で実施された試験であり、参考資料として提出された。機構は、当該試験は GLP に準拠した試験ではないものの、試験が実施された時期等も考慮した上で、参考資料として評価することは可能と判断した。

表 4 主な安全性薬理試験の概略

項目	動物種 /試験系	評価項目	投与量 /処置量	投与 経路	所見	資料 番号
中枢 神経系	ラット	Irwin 法による一般症状	125~2000 mg/kg	p.o.	250 mg/kg 以上: 流涙 500 mg/kg 以上: 体重増加抑制 1000 mg/kg 以上: 流涎、呼吸数減少 2000 mg/kg 以上: 体温の低下、眼球突出の抑制、警戒性の低下、立毛	参考 4.2.1.3-1
	マウス	自発運動量	31~2000 mg/kg	p.o.	125 mg/kg 以上: 自発運動量の減少	参考 4.2.1.2-1
	ラット	体温	125~2000 mg/kg	p.o.	500 mg/kg 以上: 体温の低下	
	マウス	ロータロッド滞留時間	125~2000 mg/kg	p.o.	2000 mg/kg: 滞留時間の低下	
	ウサギ	行動、自発脳波	125~2000 mg/kg	p.o.	500 mg/kg: 鎮静、脳波上で覚醒期の減少、紡錘波睡眠期の増加 2000 mg/kg: 鎮静、覚醒期の減少、安静覚醒又は軽睡眠期の増加、逆説睡眠期の減少	参考 4.2.1.3-1
	ラット	脊髄反射	100~400 mg/kg	i.v.	単シナプス反射電位及び多シナプス反射電位に影響なし	参考 4.2.1.3-1
	ラット	ジスキネジア様不随意運動	1~9 µmol/2-4 µL	線条体内注入	用量依存的不随意運動の発現。 本薬の線条体内注入による不随意運動の発現は本薬(1000 mg/kg, i.p.)による前処置又は GABA 若しくはムシモールの線条体内注入により抑制。	参考 4.2.1.3-2
ラット	摂食量	125~1000 mg/kg	i.p.	全用量: 用量依存的な摂食量の減少	参考 4.3-12	
ラット	摂食量、自発運動量、 体重	250 mg/kg/日 1日1回13日間	i.p.	反復投与中の持続的な摂食量の減少(8日目を除く)と投与中止後2、3日目の摂食量の増加、反復投与中の一時的な運動量の低下及び体重増加の抑制		
心血管系 呼吸系	hERG チャンネル	電流阻害作用	100~300 µg/mL	<i>in vitro</i>	影響なし	4.2.1.3-6
	ウサギ ブルキンエ 線維	活動電位持続時間、静止 膜電位、活動電位振幅、 最大伝導速度	10~300 µg/mL	<i>in vitro</i>	影響なし	4.2.1.3-7
	麻酔下 イヌ	血圧、心拍数、大腿動脈 血流量、呼吸数、分時換 気量	50~200 mg/kg 漸 増投与	i.v.	50 mg/kg 以上: 一過性の血圧下降、用量依存的な大 腿動脈血流量の増加、呼吸数の増加 及び大腿動脈血管抵抗の減少 100 mg/kg 以上: 分時換気量の増加	参考 4.2.1.3-1
	麻酔下 イヌ	心血管系パラメータ ^{a)}	3~30 mg/kg 漸増 投与、30 mg/kg 単 回投与	i.v.	10 mg/kg: 総頸動脈結紮による血圧上昇の抑制	参考 4.2.1.3-8
		心電図	150 mg/kg/日 1日2回5日間	p.o.	影響なし	
	麻酔下 イヌ	心血管系パラメータ ^{b)}	10~80 mg/kg 漸 増投与	i.v.	影響なし	参考 4.2.1.3-9
麻酔下 ラット	血圧、心拍数	50~200 mg/kg 漸 増投与	i.v.	50 mg/kg: 最大16%の血圧上昇、 50 mg/kg 以上: NE 及びチラミンによる血圧上昇の軽 度減弱、ACh による血圧低下の増強		
電解質、 内分泌系	ラット	尿量、尿電解質	125~1000 mg/kg	p.o.	500 mg/kg 以上: 投与2時間までの尿量並びに尿中 Na ⁺ 、K ⁺ 及びCl ⁻ 量の増加、投与後6~24 時間で尿中Na ⁺ 、K ⁺ 及びCl ⁻ の低下 1000 mg/kg: 投与後2~6時間で尿中K ⁺ の増加、投与 後6~24時間で尿量の減少	参考 4.2.1.3-1
		血清電解質	250~1000 mg/kg	p.o.	500 mg/kg 以上: 投与1時間後に血清Na ⁺ 濃度の増加 1000 mg/kg: 投与4時間後に血清Na ⁺ 濃度の増加及び Cl ⁻ 濃度の減少	
	ラット	副腎皮質刺激ホルモン	250 及び 1000 mg/kg	i.p.	250 mg/kg 以上: 視床下部 GABA 濃度の増加 1000 mg/kg: CRF の減少、ストレス負荷後の血漿中 ACTH の増加の抑制、下垂体における基 礎 ACTH 遊離及び CRF 又は AVP 刺激に よる誘発 ACTH 遊離の抑制	参考 4.2.1.3-10
	ラット	下垂体前葉プロラクチ ン mRNA	800 mg/kg	i.p.	対照群比で35%減少	参考 4.2.1.3-11

p.o.: 経口投与、i.v.: 静脈内投与、i.p.: 腹腔内投与

ACh: アセチルコリン、ACTH: 副腎皮質刺激ホルモン、AVP: アルギニンバソプレシン、CRF: 副腎皮質刺激ホルモン放出因子、ED₅₀: 50%有効用量、Epi: エピネフリン、GABA: γ-アミノ酪酸、Iso: イソプレナリン、NE: ノルエピネフリン、PCP: フェンサイクリジン

a) 全用量: 血圧及び心拍数、並びに Epi、ACh、Iso 投与及び総頸動脈結紮による血圧変化及び Iso 投与による心拍数変化

30 mg/kg のみ: 収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数、心室内圧、dp/dt、心拍出量、末梢血管抵抗、1回拍出量、左心房圧及び右心房圧

b) 血圧、大動脈血流量、心拍数、dp/dt、心室内圧、大腿動脈血流量、Power (血圧 x 大動脈血流量)、Stroke work (Power/心拍数)、末梢血管抵抗並びに NE、ACh、Iso 及びチラミンによる血圧変化

<審査の概略>

(1) 本薬の作用機序について

機構は、点頭てんかんの病態機序を踏まえ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。

申請者は、点頭てんかんは、未熟な脳の損傷に対する非特異的かつ年齢依存的な反応であるという説、脳幹等の皮質下構造が損傷して発現するという説等いくつかの仮説が存在する（Wong M et al, *Pediatr Neurol*, 24: 89-98, 2001、佐藤順一, *脳と発達*, 17: 330-340, 1985）が、その病態機序の全容は解明されていないことを説明した。その上で申請者は、近年、結節性硬化症による点頭てんかん患者の脳新皮質において GABA 受容体に対する GABA の親和性が低下していること（Cepeda C et al, *Neurobiol Dis*, 45: 310-321, 2012）、点頭てんかんに関連する遺伝子の1つとして GABA 関連遺伝子が報告されていること（加藤光弘, *最新医学* 2015; 70: 1038-1042）から、GABA 作動性神経系の機能変化が病態機序に関与している可能性があり、本薬は主に GABA-T 阻害作用により脳内 GABA 濃度を増加させることで点頭てんかんの発作に対する抑制作用を示すと考えられることを説明した。また申請者は、臨床曝露量を踏まえると、本薬で認められた神経終末での GABA 取込み阻害作用及び GABA 遊離促進作用の寄与はわずかであると考えられることを説明した。

機構は、現在本邦で点頭てんかんに対して用いられている薬剤との薬理作用の相違を踏まえて、本薬の薬理学的特性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、既存の主な点頭てんかん治療薬とその主な作用機序は、副腎皮質刺激ホルモン（以下、「ACTH」）が代謝促進作用及び細胞膜の透過性に対する作用、バルプロ酸ナトリウム（以下、「VPA」）が Na⁺及び T 型 Ca²⁺チャネル阻害作用並びに GABA-T 阻害作用、クロナゼパム及びニトラゼパムがベンゾジアゼピン結合部位を介した GABA 受容体賦活化作用、ゾニサミドが Na⁺及び T 型 Ca²⁺チャネル阻害作用であること（横山純好ら, *脳と発達*, 12: 2-7, 1980、小松生明ら, *コンパス薬理学*, 南江堂, 2011: 63-69）、また、VPA は本薬と同様に GABA-T 阻害作用を有しているものの、脳内 GABA 濃度の増加作用は本薬と比較して弱いとされていること（Gram L, *Acta Neurol Scand*, 78: 241-270, 1988）を説明した。さらに申請者は、点頭てんかんの病態機序の詳細が不明であるため、本薬と VPA 及びその他の薬剤との薬理作用の相違がどのように点頭てんかん治療に関与しているかは現時点で明確ではないことを説明した。その上で申請者は、本薬は GABA-T との共有結合を介した不可逆的な阻害⁹⁾により脳内 GABA 濃度を増加させること、種々のてんかんモデルにおいて発作抑制作用を示したこと（表 3）、また、幼若マウスの聴原発作に対する発作頻度及び発作強度抑制作用の経時的な変化は脳内 GABA 濃度の増加と相関していたことから（参考 4.3-33）、本薬は不可逆的な GABA-T 阻害作用を特徴として、点頭てんかんに対して有効性を示すと考えることを説明した。

9) GABA は GABA-T 上にシッフ塩基として保持されたピリドキサルリン酸（以下、「PLP」）とアミノ基交換によりシッフ塩基を形成した後、GABA-T のリジン残基 Lys329 によるプロトンの授受によって互変異性化し、PLP にアミノ基窒素を受け渡す形で加水分解を受け、Succinic semialdehyde に代謝される。本薬は GABA との交差反応性を有し、PLP とシッフ塩基を形成した後、(i) リジン残基 Lys329 によるマイケル付加反応（約 75%）、又は (ii) リジン残基 Lys329 とのアミノ基交換と、それに続くエナミン反応（約 25%）を経由して、リジン残基 Lys329 上のアミノ基をアルキル化することで、GABA-T を不可逆的に阻害すると考えられている（Lee H et al, *J Am Chem Soc*, 137: 2628-2640, 2015、Juncosa JI et al, *Bioorg Med Chem*, 21: 903-911, 2013）。

機構は、點頭てんかんの病態機序は解明されておらず、點頭てんかんに対する本薬の作用機序について説明することには限界があるが、本薬の薬理学的特性については現在得られている知見に基づき適切に考察がなされているものとする。

(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について、ヒトにおいて安全性上の問題となる可能性はないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、安全性薬理試験において認められた所見の最大無作用量及び安全域について、実施された安全性薬理試験で曝露量が明らかな試験は hERG チャンネル及びウサギプルキンエ線維を用いた *in vitro* 試験 (4.2.1.3-6、4.2.1.3-7) のみであり、他の試験については非臨床薬物動態試験等から曝露量 (C_{max}) を推定して安全域の算出を試みたものの、実験に供した動物の当該投与経路での曝露量が不明である又は最大無作用量が特定されていないため、曝露量及び安全域を推定することが困難であったことを説明した。

その上で申請者は、安全性薬理試験で検討された各項目について、以下のように説明した。

1) 中枢神経系への影響について

中枢神経系に対する影響として、ラットにおける自発運動量の減少、体温の低下、体重増加の抑制、摂餌量の減少、ウサギにおける鎮静、脳波覚醒期の減少等の GABA-T 阻害による中枢抑制作用に関連する所見、マウスにおけるロータロッド滞留時間の低下、ラットにおけるジスキネジア様不随意運動への影響が認められ、また毒性試験においても、中枢神経系への影響として本薬の高用量腹腔内単回投与によりマウスで痙攣が認められた (参考 4.2.3.1-3)。関連する有害事象のヒトでの発現状況として、国内外臨床試験 (国内臨床試験、米国點頭てんかん患者 (以下、「US-IS」) を対象とした試験、米国非點頭てんかん患者 (以下、「US-nonIS」) を対象とした試験)¹⁰⁾ 及び海外製造販売後安全性情報 (1989 年 9 月 22 日～2014 年 9 月 23 日、以下同様) では食欲減退 (国内臨床試験 3/23 例 (13.0%)、US-IS 試験 17/346 例 (4.9%)、US-nonIS 試験 31/2148 例 (1.4%)、海外製造販売後安全性情報 41 件; 以下同順)、傾眠 (8/23 例 (34.8%)、53/346 例 (15.3%)、169/2148 例 (7.9%)、264 件)、鎮静 (0/23 例、41/346 例 (11.8%)、65/2148 例 (3.0%)、31 件)、協調運動異常 (0/23 例、3/346 例 (0.9%)、88/2148 例 (4.1%)、16 件)、運動失調 (0/23 例、0/346 例、0/2148 例、81 件)、ジスキネジア (0/23 例、0/346 例、16/2148 例 (0.7%)、55 件)、痙攣 (0/23 例、15/346 例 (4.3%)、179/2148 例 (8.3%)、1243 件) 等が認められており、これらに関連する事象について添付文書において適切に注意喚起を行う。

2) 心血管系、呼吸系への影響について

心血管系、呼吸系への影響として、本薬の用量依存的なイヌでの大腿動脈血流量の増加、大腿動脈血管抵抗の減少及び呼吸数の増加が認められた。ヒトにおいては心血管系に関連する有害事象とし

10) 国内臨床試験: EFC12369 試験 (5.3.5.2-1) 及び LTS12745 試験 (5.3.5.2-3) において維持投与期 56 週間まで本剤を投与された日本人併合安全性解析対象集団

US-IS 試験: 1-A 試験、71754/3/W/019 試験、097/W/FR/03 試験、097-332.5 試験、300 試験、314 試験、322 試験、097-W345A 試験、097-WIT01 試験の安全性解析対象集団

US-nonIS 試験: VGPR0098 試験、VGPR0101 試験、071754PR0222 試験、071754PR0223 試験、071754PR0242 試験、071754PR0118 試験、071754PR0192 試験、071754PR0201 試験、071754PR0221 試験、071754PR0294 試験、1-A 試験、M071754/4020 試験、M071754/4021 試験、M071754/4103 試験、M071754/R003 試験の安全性解析対象集団

て、低血圧（国内臨床試験 0/23 例、US-IS 試験 0/346 例、US-nonIS 試験 2/2148 例（0.09%）、海外製造販売後安全性情報 9 件；以下同順）、頻脈（0/23 例、2/346 例（0.6%）、5/2148 例（0.2%）、7 件）等が認められたのみであり、臨床上大きな問題となる可能性は低いと考える。一方で、呼吸系については、海外製造販売後安全性情報において呼吸困難（55 件）、呼吸窮迫（52 件）、呼吸不全（46 件）、呼吸障害（27 件）等が認められ、そのほとんどが重篤な有害事象であったことから、添付文書において注意喚起を行う。

3) 電解質代謝、内分泌系への影響について

電解質代謝及び内分泌系への影響として、尿量及び尿中電解質排泄の増加、血清電解質異常、血漿中 ACTH の増加抑制及び下垂体基礎 ACTH の遊離抑制、下垂体プロラクチン mRNA の減少が認められており、いずれもヒトへの外挿性は否定できないと考える¹¹⁾。それぞれの所見に関連する有害事象のヒトでの発現状況について、尿中電解質増加及び血中プロラクチン減少は認められておらず、その他の有害事象は尿量増加（国内臨床試験 0/23 例、US-IS 試験 0/346 例、US-nonIS 試験 0/2148 例、海外製造販売後安全性情報 2 件；以下同順）、高ナトリウム血症（0/23 例、1/346 例（0.3%）、1/2148 例（0.05%）、4 件）、食欲減退（3/23 例（13.0%）、17/346 例（4.9%）、31/2148 例（1.4%）、41 件）等、国内外臨床試験及び海外製造販売後安全性情報ともに発現が多い事象は食欲減退のみであったことから、電解質代謝及び内分泌系に対する影響が臨床上大きな問題となる可能性は低く、添付文書において特段の注意喚起は不要と考える。

機構は、以上について了承するが、中枢神経系への影響、呼吸抑制については、添付文書で適切に注意喚起を行った上で、呼吸抑制については、重篤な事象が海外で多く報告されていることも踏まえ、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。また機構は、本剤による中枢神経系への影響については、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考える。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

ラット、イヌ及びサルにおける、本薬、*R* 体及び *S* 体の吸収、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濃度は、液体クロマトグラフィー法（定量下限: 0.5~10 µg/mL）、ガスクロマトグラフィー/質量分析法（定量下限: 1.0 ng/sample）及び液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法（定量下限: 0.1 µg/mL）により測定された。生体試料中 *R* 体及び *S* 体濃度は、ガスクロマトグラフィー/質量分析法（定量下限: 50 pmol/mL）により定量された。本薬 ¹⁴C 標識体及び本薬 ³H 標識体を用いた試験における放射能は、液体シンチレーション法（定量下限: バックグラウンド値の 1.5 倍）により測定された。なお、以降においては特に記載のない限り、薬物動態パラメータのうち最高濃度到達時間（以下、「 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。

11) 尿量及び尿中電解質排泄の増加については、GABA 及びムシモール（GABA 受容体作動薬）が抗利尿ホルモンであるバソプレシンの分泌を抑制することが報告されていること（Chowdrey HS et al. *Br J Pharmacol*, 93: 349-356, 1988）、その他の所見については、実験動物の薬物動態データが少なく、安全域の評価が十分できなかったことから、これらの所見についてヒトへの外挿性を完全には否定できないと申請者は判断している。

(1) 吸収

雄性ラット（4例/群）に本薬 ^{14}C 標識体 50 又は 300 mg/kg を単回静脈内投与又は絶食下で単回経口投与したとき、投与 120 時間後までの累積尿中放射能回収率（各群の平均値）に基づき算出された静脈内投与時に対する経口投与時の吸収量の比は 50 及び 300 mg/kg 投与時でそれぞれ 0.93 及び 0.92 であった。血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 5 のとおりであり、300 mg/kg 投与時の投与後 0 時間から無限大時間までの濃度-時間曲線下面積（以下、「 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 」）に基づき算出された絶対的バイオアベイラビリティ（以下、「BA」）は 114% であった（参考 4.2.2.2-1）。

表 5 雄性ラットに本薬 ^{14}C 標識体を単回静脈内又は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

投与経路	投与量 (mg/kg)	C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$)	$t_{\max}(\text{h})^{\text{a}}$	$t_{1/2}(\text{h})^{\text{b}}$	$\text{AUC}_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) ^b	Vd (L/kg) ^b
静脈内	50	-	-	0.93 ± 0.20	56.2 ± 10.5	0.79 ± 0.08
	300	-	-	1.66 ± 0.54	375 ± 57	0.82 ± 0.25
経口	300	250 ± 36.0	0.5 (0.5, 0.5)	1.35 ± 0.48	427 ± 97	-

評価例数: 4 例/群、平均値 \pm 標準偏差

a) 中央値（最小値, 最大値）

b) 試験報告書に記載されている濃度データを用いて審査時に算出

雄性イヌ（4例/群）に本薬 ^{14}C 標識体 50 又は 300 mg/kg を単回静脈内投与又は絶食下で単回経口投与したとき、投与 120 時間までの累積尿中放射能回収率に基づき算出された静脈内投与時に対する経口投与時の吸収量の比は 50 及び 300 mg/kg 投与時にそれぞれ 0.96 ± 0.07 及び 1.01 ± 0.03 であった。血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 6 のとおりであり、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ に基づき算出された絶対的 BA は 101~104% であった（参考 4.2.2.2-2）。

表 6 雄性イヌに本薬 ^{14}C 標識体を単回静脈内又は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

投与経路	投与量 (mg/kg)	C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$)	$t_{\max}(\text{h})^{\text{a}}$	$t_{1/2}(\text{h})^{\text{b}}$	$\text{AUC}_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) ^b	Vd (L/kg) ^b
静脈内	50	-	-	2.40 ± 0.41	213 ± 20	0.55 ± 0.05
	300	-	-	3.10 ± 0.21	1340 ± 164	0.49 ± 0.08
経口	50	103 ± 14.8	0.375 (0.25, 1.0)	2.29 ± 0.14	220 ± 12	-
	300	458 ± 60	0.5 (0.5, 1.0)	3.41 ± 0.40	1350 ± 178	-

評価例数: 4 例/群、平均値 \pm 標準偏差

a) 中央値（最小値, 最大値）

b) 試験報告書に記載されている濃度データを用いて審査時に算出

雄性サル（4例/群）に本薬 ^{14}C 標識体 50 又は 300 mg/kg を絶食下で単回静脈内投与又は単回経口投与したとき、投与 120 時間後までの累積尿中放射能回収率に基づき算出された静脈内投与時に対する経口投与時の吸収量の比は 50 及び 300 mg/kg 投与時にそれぞれ 0.44 ± 0.04 及び 0.25 ± 0.07 であった。血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 7 のとおりであった（参考 4.2.2.2-3）。

表 7 雄性サルに本薬 ^{14}C 標識体を単回静脈内又は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

投与経路	投与量 (mg/kg)	C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$)	$t_{\max}(\text{h})^{\text{a}}$	$t_{1/2}(\text{h})^{\text{b}}$	$\text{AUC}_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) ^b	Vd (L/kg) ^b
静脈内	50	-	-	2.91 ± 0.98	260 ± 24.7	0.454 ± 0.063
	300	-	-	4.34 ± 1.32	1770 ± 428	0.517 ± 0.116
経口	50	15.8 ± 7.69	2.0 (2.0, 3.0)	4.05 ± 1.03	98.7 ± 65.1	-
	300	37.9 ± 3.61	2.0 (1.0, 3.0)	5.19 ± 0.87	214 ± 30	-

評価例数: 4 例/群、平均値 \pm 標準偏差

a) 中央値（最小値, 最大値）

b) 試験報告書に記載されている濃度データを用いて審査時に算出

雌雄ラット（3例/時点/群）に本薬 100 又は 300 mg/kg/日を 1 日 1 回 13 週間反復経口投与したとき、投与 4 及び 13 週目の血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 8 のとおりであった。血漿中未変化体の投与 1 時間後濃度（以下、「 C_{1h} 」）及び投与後 0 時間から最終測定可能時点までの濃度-時間

曲線下面積（以下、「AUC_{0-last}」）に明らかな性差は認められず、投与量比を下回って増加した（4.2.2.2-5）。

表 8 雌雄ラットに本薬を 1 日 1 回 13 週間反復経口投与したときの血漿中薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg/日)	測定時点	C _{1h} (µg/mL)		AUC _{0-last} (µg·h/mL) ^{a)}	
		雄	雌	雄	雌
100	4 週目	47.9 ± 5.1	46.6 ± 4.3	196	150
	13 週目	71.2 ± 3.0	63.6 ± 8.7	232	219
300	4 週目	133 ± 53	127 ± 51	511	529
	13 週目	142 ± 19	100 ± 32	499	528

評価例数: 3 例/時点/群、平均値 ± 標準偏差

a) 各時点の血漿中濃度の平均値を用いて算出

雌雄幼若ラット（4 日齢、3 例/時点/群）に投与 1～10 日目は本薬 30 mg/kg/日、投与 11～28 日目は本薬 30、50 又は 100 mg/kg/日を 1 日 1 回反復経口投与したとき、投与 28 日目の血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 9 のとおりであった。C_{1h} 及び AUC_{0-last} に明らかな性差は認められず、それぞれ投与量依存的に増加した（4.2.3.5.4-2）。

表 9 雌雄幼若ラットに本薬を 1 日 1 回 28 日間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 (mg/kg/日) ^{a)}	C _{1h} (µg/mL)		AUC _{0-last} (µg·h/mL) ^{a)}	
	雄	雌	雄	雌
30	17.0 ± 2.5	16.3 ± 1.7	56.2	67.7
50	21.7, 23.1 ^{b)}	21.5, 26.9 ^{b)}	90.5	93.8
100	55.7 ± 10.8	47.8, 61.3 ^{b)}	230	201

評価例数: 3 例/時点/群、平均値 ± 標準偏差

a) 各時点の血漿中濃度の平均値を用いて算出

b) 2 例の個別値

雌雄サル（2 例/群）に本薬 500、750 又は 1000 mg/kg を 1 日 1 回 4 週間反復経口投与したとき、最終投与 2 及び 24 時間後の血漿中未変化体濃度に明らかな性差は認められなかった。500、750 及び 1000 mg/kg/日投与時の最終投与 2 時間後の血漿中未変化体濃度はそれぞれ 35.27～57.49、26.88～68.96 及び 33.86～63.47 µg/mL であり投与量間で大きく異ならず、吸収の飽和が認められた（参考 4.2.2.2-6）。

雌雄幼若イヌ（22 日齢、3 例/群）に本薬 30 又は 100 mg/kg を 1 日 1 回 91 日間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 のとおりであった。明らかな性差は認められず、血漿中未変化体の最高濃度（以下、「C_{max}」）及び AUC_{0-last} は投与量依存的に増加した（4.2.3.5.4-7）。

表 10 雌雄幼若イヌに本薬を 1 日 1 回 91 日間反復経口投与したときの血漿中薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg/日)	測定 時点	C _{max} (µg/mL)		t _{max} (h)		t _{1/2} (h)		AUC _{0-last} (µg·h/mL)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
30	1 日目	13.9, 23.6	20.2, 22.7	1.0, 2.0	0.5, 0.5	2.3, 3.2	3.4, 4.3	68.3, 120	58.4, 59.4
	91 日目	33.9, 39.2	42.5, 47.6	0.5, 0.5	0.5, 0.5	3.8, 4.3	3.3, 4.5	88.8, 99.3	85.8, 107
100	1 日目	116	70.8, 78.3	0.5	0.5 (0.5, 1.0) ^{a)}	3.4	2.8, 3.4	320	193, 302
	91 日目	124	119 ± 6.51 ^{b)}	0.5	0.5 (0.5, 1.0) ^{a)}	3.5	3.7 ± 0.86 ^{b)}	269	288 ± 42.9 ^{b)}

個別値

a) 評価例数 3 例、中央値（最小値、最大値）

b) 評価例数 3 例、平均値 ± 標準偏差

(2) 分布

雄性ラットに本薬を単回腹腔内投与したときの血清を用いて、限外ろ過法によって本薬の血清タンパク結合を検討したとき、血清中未変化体濃度 13～1378 µmol/L（1.68～177.98 µg/mL）の範囲で非結合型分率は 0.93～1.07 の範囲であった（参考 4.3-38）。

白色ラット（3 例/群）に本薬 ¹⁴C 標識体 60 mg/kg を絶食下で単回経口投与したとき、検討したほ

とんどの組織では投与後 30 分後、眼では投与 1 時間後に組織中放射能が最高濃度に達した。組織中放射能の最高濃度が血漿より高かった組織は、胃、腎臓、小腸及び肝臓であった。血漿中放射能の消失半減期（以下、「 $t_{1/2}$ 」）が 25 時間であったのに対し、赤血球中及び脾臓中放射能の $t_{1/2}$ はそれぞれ 95 及び 93 時間と延長が認められた。また、有色ラット（3 例/群）に本薬 ^{14}C 標識体 60 mg/kg を絶食下で単回経口投与したとき、血漿中放射能濃度推移は白色ラットと類似していたが、有色ラットでは眼及び皮膚における組織中放射能の $\text{AUC}_{0-\infty}$ の増加と $t_{1/2}$ の延長が認められ、本薬の色素成分に対する親和性が示唆された（参考 4.2.2.3-1）。

雄性ラット（3 例/群）に本薬 ^3H 標識体 50 又は 300 mg/kg を 1 日 1 回 1 週間反復経口投与したとき、血漿中 *R* 体及び *S* 体濃度は同程度であったが、脳内濃度は *S* 体の方が高い傾向が認められた。なお、その理由として、申請者は脳からの消失過程における立体選択的なメカニズム（トランスポータの可能性を含む）の関与が推察されるとしているが、詳細は不明である（参考 4.2.2.3-2）。

雌雄ラット（3 例/時点/群）に本薬 100 又は 300 mg/kg を 1 日 1 回 13 週間反復経口投与したとき、投与 29 及び 91（雄は 28 及び 90）日目の網膜中未変化体濃度は 100 mg/kg/日群で 2.17~5.92 $\mu\text{g/g}$ 、300 mg/kg/日群で 6.90~20.0 $\mu\text{g/g}$ であり、同一測定日の血漿中未変化体の C_{max} （表 8）と比較して最大で 0.2 倍程度であった（4.2.2.3-6）。

雄性ラット及びイヌ（2~6 例/時点/群）に本薬 50、100、200 又は 300 mg/kg（200 mg/kg:イヌのみ、300 mg/kg:ラットのみ）を 1 日 1 回 16 週間反復経口投与したとき、脳脊髄液中未変化体濃度は投与 2 週目までに定常状態に達すると考えられた（参考 4.2.2.3-7、参考 4.2.2.3-8）。

雌雄サル（3 例/群）に本薬 50 若しくは 100 mg/kg/日を 6 年間又は 300 mg/kg/日を 16 カ月間反復経口投与したとき、最終投与 6 時間後の脳脊髄液中未変化体濃度は投与量の増加に伴い増加したが、300 mg/kg/日で頭打ちの傾向が認められた。50 及び 100 mg/kg/日群では雄と比較して雌で高い傾向が認められた（参考 4.2.2.3-3、参考 4.2.2.3-4、参考 4.2.2.3-9）。妊娠 10 日目の雌性マウスに本薬 400 mg/kg を単回腹腔内投与したとき、投与 3.5 時間後の母動物血液、胎盤及び胎児中未変化体濃度はそれぞれ $384 \pm 62 \mu\text{mol/L}$ 、 $3.11 \pm 1.055 \text{ nmol/mg tissue}$ 及び $0.59 \pm 0.46 \text{ nmol/mg tissue}$ であった（参考 4.3-1）。

(3) 代謝

雄性ラット、イヌ及びサル（4 例/群）に本薬 ^{14}C 標識体 50 又は 300 mg/kg を単回静脈内投与又は絶食下で単回経口投与したとき、サルの経口投与時を除き投与 48 時間後までに放射能及び未変化体の大部分が尿中に回収され、尿中代謝物として 5-ビニルピロリドン及び構造未知物質がわずかに認められたのみであったことから、いずれの動物種においても本薬はほとんど代謝を受けず大部分が未変化体として尿中に排泄されると考えられた（参考 4.2.2.4-2）。

(4) 排泄

雄性ラット、イヌ及びサル（4 例/群）に本薬 ^{14}C 標識体 50 又は 300 mg/kg を単回静脈内投与又は絶食下で単回経口投与したとき、投与 120 時間後までの放射能の累積回収率は表 11 のとおりであった。また、いずれの動物種においても、算出された全身クリアランスの約 70%以上を腎クリアランスが占めていた（参考 4.2.2.2-1、参考 4.2.2.2-2、参考 4.2.2.2-3）。

表 11 雄性ラット、イヌ及びサルに本薬 ¹⁴C 標識体を単回静脈内投与又は単回経口投与したときの放射能の累積回収率

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	累積回収率 (%)			
			尿中	糞中	ケージ洗浄液	合計
ラット	静脈内	50	93.1 ± 2.0	1.05 ± 0.33	0.29 ± 0.29	94.4 ± 2.4
		300	95.1 ± 5.6	0.96 ± 0.21	0.21 ± 0.24	96.3 ± 5.6
	経口	50	86.6 ± 3.5	3.67 ± 0.51	0.30 ± 0.01	90.5 ± 3.5
		300	87.9 ± 2.5	4.34 ± 0.86	0.34 ± 0.28	92.6 ± 2.2
イヌ	静脈内	50	86.5 ± 2.2	3.91 ± 1.30	0.76 ± 0.31	91.2 ± 1.3
		300	86.6 ± 1.9	4.15 ± 2.45	0.75 ± 0.43	91.5 ± 1.2
	経口	50	82.9 ± 4.3	7.01 ± 3.98	0.60 ± 0.42	90.5 ± 2.7
		300	87.3 ± 3.7	5.72 ± 2.40	0.41 ± 0.27	93.4 ± 1.5
サル	静脈内	50	92.9 ± 1.1	0.7 ± 0.4		93.6 ± 1.3
		300	94.3 ± 1.3	0.9 ± 0.7		95.2 ± 0.7
	経口	50	40.3 ± 3.0	50.2 ± 4.9		90.5 ± 2.2
		300	23.2 ± 6.3	70.4 ± 3.9		90.6 ± 2.0

評価例数: 4 例/群、平均値 ± 標準偏差

(5) 薬物動態学的相互作用

リファンピシン (チトクロム P450 (以下、「CYP」) 3A 誘導薬) 50 mg/kg/日を 4 日間反復腹腔内投与された雄性ウサギから得た肝ミクロソームに、カルバマゼピン (CYP3A の基質: 終濃度 10 μmol/L) と本薬 (終濃度 2 mmol/L) を添加したとき、10, 11-エポキシカルバマゼピン (カルバマゼピンの主代謝物) の生成に対する本薬の影響は認められなかった (参考 4.3-24)。

雄性ラット (6 例/群) に本薬 30、100 又は 300 mg/kg/日を 4 日間反復経口投与したとき、最終投与 24 時間後の相対肝重量並びに肝ミクロソームタンパク量、CYP 含量、エチルモルヒネ *N*-脱メチル化活性及びアニリン水酸化活性に影響は認められず、本薬の肝薬物代謝酵素の誘導能は低いと考えられた (参考 4.2.2.4-1)。

<審査の概略>

本薬の組織分布とヒトにおける安全性について

機構は、白色及び有色ラットを用いた本薬 ¹⁴C 標識体の分布に関する検討の結果、他の組織と比較して赤血球、骨髄及び脾臓中の放射能の消失が緩徐であったこと並びに本薬の色素成分への親和性が示唆されたことを踏まえ、本薬をヒトに投与したときの関連組織における安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した (本薬の色素成分への親和性に関連して、有色動物で消失の遅延が認められた有色皮膚及び眼のうち、本薬の眼に関連する安全性については、「4. (iii) <審査の概略> (3) 1) 眼障害について」の項で議論する)。

(1) 赤血球、骨髄及び脾臓について

投与 72 時間後に最も高い放射能濃度が観測された血球における放射能の半減期は 95 時間であり、本薬は血球成分に対する親和性を有すると考えるものの、赤血球のターンオーバー (約 120 日) と比較して短いことから、血球成分に対し不可逆的に結合している可能性は低いと考える。骨髄及び脾臓における放射能濃度は血球と比較して低く、これらの組織は古い赤血球の破壊を担っていることから、血球への放射能の集積がこれらの組織からの消失に影響した可能性があるが、詳細については明確になっていない。なお、毒性試験では、組織への蓄積との関連性を否定できない所見として、ラットを用いた 2 週間反復経口投与毒性試験 (参考 4.2.3.2-2) の 1000 mg/kg/日投与時に白血球数減少、イヌを用いた 3 カ月間反復経口投与毒性試験 (参考 4.2.3.2-7) において 300 mg/kg/日以上投与時に骨髄細胞の過形成、赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリットの減少、髄外造血像、マウスを用いた

1 カ月間反復経口投与毒性試験（参考 4.2.3.4.1-1）において 200 mg/kg/日以上投与時に相対脾臓重量の低値が認められた。

国内外臨床試験¹⁰⁾ 及び海外製造販売後安全性情報（1989 年 9 月 22 日～2014 年 9 月 23 日）における血球及び骨髄に関連する主な有害事象¹²⁾ の発現状況は表 12 のとおりであり、赤血球、白血球、好中球及び血小板の減少が認められ、海外製造販売後安全性情報においては重篤な有害事象も報告されていたが、国内外臨床試験において重症度は多くが軽度又は中等度であったこと、海外製造販売後安全性情報において重篤と報告された 7 歳未満の症例で本剤との関連が強く示唆される症例は認められなかったことから、本薬による血液障害については添付文書での注意喚起は不要と考える。

表 12 血球及び骨髄に関連する主な有害事象の発現状況

	国内臨床試験	US-IS 試験	US-nonIS 試験	海外製造販売後 安全性情報
評価例数	23	346	2148	-
貧血	0	7 (2.0)	18 (0.84)	24
好中球減少症	1 (4.3)	6 (1.7)	9 (0.42)	17
鉄欠乏性貧血	0	2 (0.6)	4 (0.19)	0
白血球数増加	0	2 (0.6)	1 (0.05)	4
リンパ節症	0	0	16 (0.74)	4
血小板数減少	0	0	6 (0.28)	7
白血球減少症	0	0	3 (0.14)	19
白血球数減少	0	0	3 (0.14)	3
ヘモグロビン減少	0	0	1 (0.05)	15
血小板減少症	0	0	0	15

発現例数（発現割合（%））、海外製造販売後安全性情報は報告件数

(2) 皮膚について

白色ラットに本薬を反復投与した毒性試験（ラットを用いた 3 カ月間及び 12 カ月間反復経口投与毒性試験（参考 4.2.3.2-3、4.2.3.2-5））では、100 mg/kg/日以上の群及び初期胚発生に関する試験（参考 4.2.3.5.1-2）の 150 mg/kg/日群で脱毛が認められているが、皮膚の病理組織検査では病理変化は認められておらず、栄養状態の不良によるものと考え。なお、有色ラットに本薬を反復経口投与した試験（ラットを用いた 24 カ月間がん原性試験（参考 4.2.3.4.1-5））及び他の有色動物（イヌ及びサル）では、皮膚の病理所見は認められていない。

国内臨床試験¹⁰⁾ における皮膚に関連する有害事象¹³⁾ の発現状況はおむつ皮膚炎、紅斑、挫傷 各 3/23 例（13.0%）、湿疹、汗疹、膿痂疹 各 2/23 例（8.7%）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。一方、US-IS 試験¹⁰⁾ における主な事象は発疹 21/346 例（6.1%）、湿疹 7/346 例（2.0%）、おむつ皮膚炎 6/346 例（1.7%）、丘疹 5/346 例（1.4%）、斑状皮疹、蕁麻疹 各 4/346 例（1.2%）等、US-nonIS 試験¹⁰⁾ における主な事象は発疹 95/2148 例（4.4%）、ざ瘡 34/2148 例（1.6%）、脱毛症 33/2148 例（1.5%）等、海外製造販売後安全性情報（1989 年 9 月 22 日～2014 年 9 月 23 日、以下同様）における主な事象は発疹 83 件、脱毛症 60 件、そう痒症 25 件、蕁麻疹 21 件等であった。海外臨床試験¹⁰⁾ 及び海外製造販売後安全性情報について、人種別の情報は得られておらず、白色人種と有色人種の間での皮膚障害リスクの相違については必ずしも明確になっていない。また、海外の添付文書では人種に関連した特段の注意喚起は行われていない。このような状況を踏まえ、本邦においても、現在までに得られたデータに基づき、発疹等の事象について添付文書において注意喚起を行う。なお、重

12) MedDRA SOC「血液およびリンパ系障害」、HLGT「血液学的検査（血液型検査を含む）」（HLT「血液型検査および交差適合試験」を除く）に含まれる事象

13) MedDRA SOC「皮膚および皮下組織障害」及び HLGT「皮膚検査」に含まれる事象

症皮膚障害（ステーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症、多形紅斑）について、海外製造販売後安全性情報ではそれぞれ2件、1件及び1件が報告されているのみであり、臨床試験においても US-nonIS 試験でステーブンス・ジョンソン症候群 1/2148 例（0.05%）が認められたのみであることから、現時点で特段の注意喚起は不要と考える。

機構は、臨床試験成績及び海外製造販売後安全性情報において血液障害の発現が認められていることを踏まえると、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考える。また、非臨床試験の結果からは本薬の色素成分に対する親和性に起因するリスクは明らかでないものの、臨床試験成績及び海外製造販売後安全性情報における発疹等の発現状況を踏まえると、現時点で添付文書において皮膚障害に関する注意喚起を行わないことに大きな問題はないと考える。なお機構は、皮膚に関連する有害事象についても製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考える。

(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、生殖発生毒性試験及びその他の試験（依存性試験、脳毒性試験、眼毒性試験、エナンチオマーの毒性試験）の成績が提出された。なお、特に記載のない限り、*in vivo* 試験では溶媒として水が用いられた。

(1) 単回投与毒性試験

1) マウスを用いた単回経口投与毒性試験（参考 4.2.3.1-1¹⁴）

マウス（CD-1、雌雄各 5 例/群）に本薬 1000、1260、1600、2000、2500、3160、4000 又は 5000 mg/kg が単回経口投与された。2500 mg/kg 以上の群で死亡が認められ、死亡例では胃潰瘍及び胃腸管内の暗色液状物が認められた。一般状態観察では、2500 mg/kg 以上の群で抑うつ状態、軟便、体重の低値が認められた。以上の結果より申請者は、概略の致死量は 2500 mg/kg と判断している。

2) マウスを用いた単回腹腔内投与毒性試験（参考 4.2.3.1-3¹⁴）

マウス（CD-1、雌雄各 5 例/群）に本薬 1000、1500、2000、2500、3000 又は 3500 mg/kg が単回腹腔内投与された。2000 mg/kg 以上の群で死亡が認められ、2500 mg/kg 以上の群の死亡例では胸水が認められた。一般状態観察では、1000 mg/kg 以上の群で抑うつ状態、3000 mg/kg 以上の群で痙攣が認められた。以上の結果より申請者は、概略の致死量は 2000 mg/kg と判断している。

3) ラットを用いた単回経口投与毒性試験（参考 4.2.3.1-1¹⁴）

ラット（SD、雌雄各 5 例/群）に本薬 1000、1260、1600、2000、2500、3160、4000 又は 5000 mg/kg が単回経口投与された。2500 mg/kg 以上の群で死亡が認められ、死亡例では胃腸管内の暗色液状物が認められた。一般状態観察では、1000 mg/kg 以上の群で抑うつ状態、2000 mg/kg 以上の群で軟便、2500 mg/kg 以上の群で流涙、体重の低値等が認められた。以上の結果より申請者は、概略の致死量は 2500 mg/kg と判断している。

14) 試験実施当時 GLP 下で実施されたが、原資料へのアクセスができないことが判明したことから、参考資料として提出されている。なお、本剤は当該試験に基づき欧州及び米国で承認されている。

4) 非げっ歯類を用いた急性毒性評価

非げっ歯類を用いた単回投与毒性試験は実施されなかったが、イヌを用いた 2 週間反復経口投与毒性試験（参考 4.2.3.2-6）及びサルを用いた 1 カ月間反復経口投与毒性試験（参考 4.2.3.2-12）において本薬の急性毒性が評価された。イヌでは、1000 mg/kg/日群で死亡が認められたが、死亡時期が投与 11 又は 13 日目であったことから、申請者は急性毒性とは判断していない。サルでは、本薬投与に起因する死亡は認められず、500 mg/kg 以上で軟便及び下痢が認められた。

(2) 反復投与毒性試験

ラット（3 及び 12 カ月）、イヌ（2 週、3 及び 12 カ月）並びにサル（1 カ月及び 6 年）を用いた反復経口投与毒性試験が実施された。主な毒性所見は、脳の空胞化及び石灰化並びに網膜変性であった。なお、ラット（12 カ月）、イヌ（3 カ月）、サル（6 年）の無毒性量（ラット: 30 mg/kg/日未満、イヌ: 30 mg/kg/日、サル: 100 mg/kg/日）での投与後 0～24 時間後までの濃度-時間曲線下面積（以下、「AUC_{0-24h}」；以降においては投与後 0～t 時間後までの濃度-時間曲線下面積を「AUC_{0-t h}」と記載する）は、臨床最高用量（150 mg/kg/日、1 日 2 回）投与時の定常状態に達した後の一投与間隔内の濃度-時間曲線下面積（以下、「AUC_t」、（652.8 µg·h/mL¹⁵））と比較して、ラットで 0.19 倍未満、イヌで 0.20 倍及びサルで 0.18 倍であった。

1) ラットを用いた試験

① ラットを用いた 3 カ月間反復経口投与毒性試験（参考 4.2.3.2-3～4）

ラット（SD、雌雄各 20 例/群）に、本薬 0（溶媒）、30、100 又は 300 mg/kg/日が 1 日 1 回 3 カ月間反復経口投与された。300 mg/kg/日群の雌 1 例で死亡が認められた。一般状態観察では、100 mg/kg/日以上群で脱毛、300 mg/kg/日群で摂餌量の低値、体重増加抑制、るい瘦（雄のみ）及び強直性痙攣（雄のみ）が認められた。病理組織学的検査では、脳は 100、300 mg/kg/日群、その他の器官は 300 mg/kg/日群のみで実施され、300 mg/kg/日群で小脳白質に空胞化、眼球に網膜変性が認められた。

② ラットを用いた 12 カ月間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-5）

ラット（SD、雌雄各 20～40 例/群）に、本薬 0、30、100、200 又は 300 mg/kg/日が 1 日 1 回 6 又は 12 カ月間混餌投与された。200 mg/kg/日群の雄 3 例及び雌 2 例、300 mg/kg/日群の雄 11 例及び雌 5 例に死亡又は安楽殺が認められた。一般状態観察では、100 mg/kg/日以上群で摂餌量の低値、体重増加抑制及び痙攣が認められた。剖検では、100 mg/kg/日以上群で精嚢重量の低値、300 mg/kg/日群で前立腺重量の低値が認められた。病理組織学的検査では、6 カ月間投与群の 100 mg/kg/日以上群及び 12 カ月間投与群の 30 mg/kg/日以上群で脳（小脳白質）に空胞化が認められた。6 カ月間投与群の 200 mg/kg/日以上群及び 12 カ月間投与群の 100 mg/kg/日以上群で小脳室頂核に好酸性球状体及び石灰化小体が認められた。電子顕微鏡学検査では、脳の空胞化は有髄軸索を囲む層板状の髓鞘の解離として認められた。なお、3 カ月間（12 カ月間投与群）又は 6 カ月間（6 カ月間投与群）の休薬により、小脳室頂核の好酸性球状体及び石灰化小体以外の所見に回復性が認められた。以上の結果より申請者は、無毒性量を 30 mg/kg/日未満と判断している。

15) EFC12369 試験において 75 mg/kg/回を 1 日 2 回投与され、曝露量が最も高かった患者における AUC。

2) イヌを用いた試験

① イヌを用いた 2 週間反復経口投与毒性試験 (参考 4.2.3.2-6)

イヌ (ビーグル、雌雄各 1 例/群) に本薬 0 (溶媒)、100、300、600 又は 1000 mg/kg/日が 1 日 1 回 2 週間反復経口投与された。1000 mg/kg/日群の雌雄各 1 例で死亡が認められた。一般状態観察では、300 mg/kg/日以上群で体重及び摂餌量の低値が認められた。以上の結果より申請者は、無毒性量を 100 mg/kg/日と判断している。

② イヌを用いた 3 カ月間反復経口投与毒性試験 (参考 4.2.3.2-7~8)

イヌ (ビーグル、雌雄各 3 例/群) に本薬 0 (プラセボカプセル)、30、100 又は 300 mg/kg/日が 1 日 1 回 3 カ月間反復経口投与された。300 mg/kg/日群の雌 1 例が安楽殺された。一般状態観察では、300 mg/kg/日群で食欲不振、体重増加抑制、るい瘦等が認められた。血液検査では、300 mg/kg/日群で赤血球パラメータ (赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリット) の低値、ALT の低値及びアルカリフォスファターゼの高値が認められた。病理組織学的検査では、100 mg/kg/日以上群で脳 (脳弓柱、視索等) に空胞化、300 mg/kg/日群で脾臓に造血亢進、骨髄に骨髄細胞の過形成が認められた。以上の結果より申請者は、無毒性量を 30 mg/kg/日と判断している。

③ イヌを用いた 12 カ月間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-9~10)

イヌ (ビーグル、雌雄各 4~5 例/群) に本薬 0 (プラセボカプセル)、50、100 又は 200 mg/kg/日が 1 日 1 回 12 カ月間反復経口投与された。本薬投与に起因する死亡は認められなかった。血液検査では、100 mg/kg/日以上群で ALT の低値が認められた。病理組織学的検査では、50 mg/kg/日以上群で脳 (脳弓柱、視索等) に空胞化が認められた。なお、6 カ月間の休薬により、いずれの所見にも回復性が認められた。以上の結果より申請者は、無毒性量を 50 mg/kg/日未満と判断している。

3) サルを用いた試験

① サルを用いた 1 カ月間反復経口投与毒性試験 (参考 4.2.3.2-12¹⁴⁾)

カニクイザル (雌雄各 2 例/群) に本薬 0 (溶媒)、500、750 又は 1000 mg/kg/日が 1 日 1 回 1 カ月間反復経口投与された。本薬投与に起因する死亡は認められなかった。一般状態観察では、500 mg/kg/日以上群で下痢及び軟便、750 mg/kg/日以上群で食欲不振等が認められた。以上の結果より申請者は、無毒性量を 500 mg/kg/日未満と判断している。

② サルを用いた 6 年間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-13、参考 4.2.3.2-14~16¹⁶⁾、参考 4.2.3.2-17~18¹⁴⁾)

カニクイザル (雌雄各 5 例/群) に本薬 0 (溶媒)、50、100 又は 300 mg/kg/日を 1 日 1 回、3 カ月、6 カ月、16 カ月又は 6 年間 (300 mg/kg/日を除く) 反復経口投与された。本薬投与に起因する死亡は認められなかった。一般状態観察では、300 mg/kg/日群で軟便が認められた。血液検査では、100 mg/kg/日以上群で ALT の低下が認められた。病理組織学的検査では、16 カ月間投与群の 300 mg/kg/日群で脳 (視索) に空胞化が認められた。以上の結果より申請者は、無毒性量を 100 mg/kg/日と判断している。

16) 試験実施施設の GLP 適合書が確認できないことが判明したことから、参考資料として提出されている。なお、本剤は当該試験に基づき欧州及び米国で承認されている。

(3) 遺伝毒性試験

In vitro 試験として細菌を用いる復帰突然変異試験（参考 4.2.3.3.1-1、参考 4.2.3.3.1-2¹⁴⁾）、ラットリンパ球を用いた染色体異常試験（参考 4.2.3.3.1-3¹⁴⁾）、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた前進突然変異試験（参考 4.2.3.3.1-6¹⁴⁾）、*in vivo* 試験としてマウス骨髄細胞を用いた小核試験（参考 4.2.3.3.2-1¹⁴⁾）が実施され、いずれの試験結果も陰性であった。

(4) がん原性試験

マウス及びラットを用いた長期がん原性試験が実施され、がん原性は示されなかった。

1) マウスを用いた 18 カ月間がん原性試験（参考 4.2.3.4.1-2¹⁴⁾、参考 4.2.3.4.1-3)

マウス（CD-1、雌雄各 50 例/群）に本薬 0、50、100 又は 150 mg/kg/日が 18 カ月間混餌投与された。本薬投与による腫瘍性病変の発生頻度の増加は認められなかったことから、マウスにおいて本薬はがん原性を示さないと判断された。非腫瘍性変化として、網膜変性並びに脳（小脳）の空胞化及び石灰化が認められた。

2) ラットを用いた 24 カ月間がん原性試験（参考 4.2.3.4.1-5¹⁴⁾）

ラット（Long Evans、雌雄各 50 例/群）に本薬 0、50、100 又は 150 mg/kg/日が 24 カ月間混餌投与された。本薬投与による腫瘍性病変の発生頻度の増加は認められなかったことから、ラットにおいて本薬はがん原性を示さないと判断された。非腫瘍性変化として脳（小脳、網様体、大脳皮質等）に空胞化、小脳に石灰化が認められた。

(5) 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた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。受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では黄体数、着床数及び生存胎児数の減少、胚・胎児発生に関する試験では口蓋裂及び骨化遅延、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では F1 出生児の脳（海馬、小脳）に空胞化等が認められた。なお、生殖発生毒性試験での無毒性量（雌の受胎能: 100 mg/kg/日（ラット）、胚・胎児の発生¹⁷⁾: 50 mg/kg/日（ラット）、F1 出生児の発生: 50 mg/kg/日未満（ラット））における AUC_{0-24h} は、臨床最高用量（150 mg/kg/日、1 日 2 回）投与時の AUC_t （652.8 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ¹⁵⁾）と比較して、0.34 倍、0.22 倍及び 0.22 倍未満であった。

1) 受胎能及び胚・胎児発生に関する試験

① 雄性ラットを用いた試験（参考 4.2.3.5.1-1¹⁴⁾）

ラット（SD、雄 20 例/群）に本薬 0、50、100 又は 150 mg/kg/日が交配前 12 週から交配まで混餌投与された。本薬投与に起因する死亡は認められなかった。100 mg/kg/日以上の群で摂餌量の低値及び体重増加抑制が認められた。生殖能（受胎率）への影響は認められなかった。以上の結果より申請者は、無毒性量を親動物の一般毒性について 50 mg/kg/日、親動物の生殖能について 150 mg/kg/日と判断している。

17) ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験（参考 4.2.3.5.2-4）ではトキシコキネティクスは測定されなかった。

② 雌性ラットを用いた試験（参考 4.2.3.5.1-2¹⁴）

ラット（SD、雌 20 例/群）に本薬 0、50、100 又は 150 mg/kg/日が交配前 2 週から交配確認後 1 週まで混餌投与された。本薬に起因する死亡は認められなかった。150 mg/kg/日群で摂餌量及び体重の低値、体重増加抑制、黄体数、着床数及び生存胎児数の低値が認められた。なお、生殖能及び次世代への影響について、母動物の摂餌量制限により体重増加抑制、排卵数及び受胎数の低下が報告されていることから（Alexander MH et al, *J Nutr*, 118: 883-887, 1998）、申請者は母体毒性（体重増加抑制）に関連した二次的な変化と判断している。以上の結果より申請者は、無毒性量を親動物の一般毒性及び生殖能並びに次世代の発生について、いずれも 100 mg/kg/日と判断している。

2) 胚・胎児発生に関する試験

① ラットを用いた試験（帝王切開）（参考 4.2.3.5.2-2¹⁴）

妊娠ラット（SD、16～18 例/群）に本薬 0（溶媒）、50、100 又は 150 mg/kg/日が妊娠 7～16 日まで 1 日 1 回反復経口投与され、妊娠 21 日に帝王切開された。本薬に起因する母動物の死亡は認められなかった。母動物では、100 mg/kg/日以上群で摂餌量の低値及び体重増加抑制が認められた。胎児では、100 mg/kg/日以上群で胎児重量の低値、150 mg/kg/日群で胸骨に骨化遅延が認められた。胸骨の骨化遅延について、母動物の摂餌量制限により母体の体重増加抑制、胎児重量の低下及び胸骨の骨化遅延が報告されていることから（Fleeman TL et al, *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*, 74: 442-449, 2005）、申請者は母毒性（体重増加抑制）に関連した二次的な変化と判断している。以上の結果より申請者は、無毒性量を母動物の一般毒性について 50 mg/kg/日、母動物の生殖能について 150 mg/kg/日、次世代の発生について 50 mg/kg/日と判断している。

② ウサギを用いた試験（帝王切開）（参考 4.2.3.5.2-4¹⁴）

妊娠ウサギ（NZW、15～19 例/群）に本薬 0（溶媒）、50、100、150 又は 200 mg/kg/日が妊娠 7～19 日まで 1 日 1 回反復経口投与され、妊娠 29 日に帝王切開された。母動物の死亡が、100 mg/kg/日群 3 例、200 mg/kg/日群 4 例に認められた。母動物では、50 mg/kg/日以上群で流産、100 mg/kg/日以上群で摂餌量の低値、150 mg/kg/日以上群で体重の低値が認められた。胎児では、150 mg/kg/日以上群で口蓋裂、200 mg/kg/日群で吸収胚数の高値及び胎児重量の低値が認められた。以上の結果より申請者は、50 mg/kg/日以上群で認められた流産については用量相関性がないこと、100 mg/kg/日群で認められた摂餌量の低値は体重の変化を伴わないことから、無毒性量を母動物の一般毒性、生殖能及び次世代の発生について、いずれも 100 mg/kg/日と判断している。

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（参考 4.2.3.5.3-1¹⁴）

妊娠ラット（SD、19～20 例/群）に本薬 0、50、100 又は 150 mg/kg/日が妊娠 15 日から分娩後 28 日まで混餌投与され、F1 出生児に同用量が生後 28～90 日（雌）又は 100 日（雄）まで混餌投与された。母動物の 100 mg/kg/日群 1 例に死亡が認められた。母動物では、100 mg/kg/日以上群で摂餌量及び体重の低値が認められ、F1 出生児では、50 mg/kg/日以上群で脳（海馬、小脳）に空胞化、100 mg/kg/日以上群で痙攣、摂餌量及び体重の低値、黄体数の低値、150 mg/kg/日で着床数及び生存胎児数の低値が認められた。以上の結果より申請者は、無毒性量を母動物の一般毒性について 50 mg/kg/日、母動物の生殖能について 150 mg/kg/日、F1 出生児の発生について 50 mg/kg/日未満と判断している。

(6) 幼若動物を用いた試験

幼若ラットを用いた反復経口投与毒性試験及び幼若イヌを用いた反復経口投与毒性試験が実施された。幼若動物における毒性所見は、痙攣、脳の空胞化及び網膜変性であったが、成熟動物に比べて感受性が高い傾向が認められた。なお、幼若ラットを用いた反復投与毒性試験及び幼若イヌを用いた脳毒性試験の無毒性量（ラット：5 mg/kg/日、イヌ：30 mg/kg/日未満）で AUC_{0-24h} は、臨床最高用量（1日 150 mg/kg、1日 2回）投与時の AUC_t （652.8 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}^{15}$ ）と比較して、ラットで 0.04 倍、イヌで 0.15 倍未満であった。

① 幼若ラットを用いた 9 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.5.4-3)

幼若ラット（SD、雌雄各 80 例/群）に本薬 0（溶媒）、5、15 又は 50 mg/kg/日が生後 4～65 日まで 1 日 1 回反復経口投与された。50 mg/kg/日群の雄 2 例及び雌 1 例で死亡又は安楽殺が認められた。一般状態観察では、15 mg/kg/日以上群で摂餌量及び体重の低値、50 mg/kg/日群で全身性痙攣及び振戦が認められた。血液検査では、50 mg/kg/日群で無機リン及びカリウムの高値が認められた。剖検では、50 mg/kg/日群で性成熟（包皮分離及び陰開口）の遅延が認められた。病理組織学的検査では、50 mg/kg/日群で脳に空胞化が認められ、19 週間の休薬で回復性が認められた。機能観察では、15 mg/kg/日以上群で着地開脚幅の短縮、50 mg/kg/日群で握力低下が認められた。水迷路試験では、50 mg/kg/日群でエラー数の高値が認められた。以上の結果より申請者は、無毒性量を 5 mg/kg/日と判断している。

② 幼若ラットを用いた 4 週間反復経口投与眼毒性試験 (4.2.3.5.4-2)

幼若ラット（SD、雌雄各 9 例/群）に本薬 0（溶媒）、30、30/50¹⁸⁾ 又は 30/100¹⁸⁾ mg/kg/日が生後 4～32 日まで 1 日 1 回反復経口投与された。30/100 mg/kg/日群の雄 3 例及び雌 1 例で死亡が認められた。一般状態観察では、30 mg/kg/日以上群で体重増加抑制及び強直性痙攣、30/50 mg/kg/日以上群で間代性痙攣、30/100 mg/kg/日群で自発運動の低下及び振戦が認められた。病理組織学的検査では、30/100 mg/kg/日群で網膜変性が認められた。以上の結果より申請者は、眼に対する無毒性量を 30～50 mg/kg/日と判断している。

③ 幼若ラットを用いた 9 週間反復経口投与脳毒性試験 (4.2.3.5.4-5)

幼若ラット（SD、雄 5 例/群）に本薬 0（溶媒）又は 50 mg/kg/日が生後 4～25 日、生後 4～46 日、生後 4～65 日又は生後 12～26 日まで 1 日 1 回反復経口投与された。生後 4～46 日、生後 4～65 日及び生後 12～26 日投与群の各 1 例で死亡が認められた。一般状態観察では、全 50 mg/kg/日群で体重の低値、生後 4～46 日及び生後 4～65 日投与群で自発運動の低下、正向反射の消失、閉眼、振戦及び間代性痙攣が認められた。脳の病理組織学的検査では、生後 4～25 日及び生後 12～26 日投与群で小脳、延髄及び中脳、生後 4～46 日及び生後 4～65 日投与群で小脳、延髄、中脳、視床及び前脳基底部に空胞化が認められた。電子顕微鏡観察では、脳の空胞は髄鞘の解離が進展して形成されることが確認された。

④ 幼若ラットを用いた反復経口投与脳毒性試験 (4.2.3.5.4-6)

幼若ラット（SD、雌雄各 25 例/群）に本薬 0（溶媒）、5、15 又は 50 mg/kg/日が生後 4～7 日、生後 7～14 日又は生後 14～30 日まで 1 日 1 回反復経口投与された。生後 4～7 日投与群の 50 mg/kg/日群の雄 1 例、生後 7～14 日投与群の 15 mg/kg/日群の雄 1 例及び生後 14～30 日投与群の 50 mg/kg/日

18) 投与 11 日目に 30 mg/kg/日から 50 又は 100 mg/kg/日に増量された。

群の雌 1 例で死亡又は安楽殺が認められた。一般状態観察では、生後 4～7 日及び生後 7～14 日投与群の 50 mg/kg/日群並びに生後 14～30 日投与群の 5 mg/kg/日以上以上の群で体重増加量の低値が認められた。脳の病理組織学的検査では、生後 4～7 日投与群の 50 mg/kg/日群及び生後 7～14 日投与群の 15 mg/kg/日以上以上の群で、視床でのオリゴデンドロサイトの腫脹及び延髄の空胞化が認められた。また、生後 7～14 日及び生後 14～30 日投与群では、15 mg/kg/日以上以上の群で中脳、脳橋及び延髄の空胞化並びに前脳基底部、中脳、脳橋及び延髄に髄鞘の減少又は欠損が認められた。生後 14～30 日投与群の 50 mg/kg/日群で、視床及び中脳にアポトーシス小体の増加が認められた。なお、14～27 日間の休薬により、いずれの所見にも回復性が認められた。以上の結果より申請者は、脳に対する無毒性量を 5 mg/kg/日と判断している。

⑤ 幼若イヌを用いた 3 カ月間反復経口投与脳毒性試験 (4.2.3.5.4-7)

幼若イヌ (ビーグル、雌雄各 8～12 例/群) に本薬 0 (溶媒)、30 又は 100 mg/kg/日がそれぞれ生後 22～35 日、生後 22～112 日及び生後 36～49 日まで 1 日 1 回反復経口投与された。本薬投与に起因する死亡は認められなかった。脳の病理組織学的検査では、生後 22～112 日投与群の 100 mg/kg/日群で海馬、視床下部及び視床、生後 22～35 日投与群の 30 mg/kg/日以上以上の群で視床、淡蒼球有髄線維及び小脳核隣接部位、100 mg/kg/日群で中隔核、海馬及び視床下部の空胞化が認められた。なお、14～42 日間の休薬により、いずれの所見にも回復性が認められた。以上の結果より申請者は、脳に対する無毒性量を 30 mg/kg/日未満と判断している。

(7) その他の毒性試験

1) 依存性試験

① ラットを用いた身体依存性試験 (4.2.3.7.4-1)

ラット (SD、雄 10 例/群) に本薬 0、0.25/0.5 mg/g 若しくは 1/2 mg/g¹⁹⁾ 又は陽性対照としてジアゼパム 2/4/6/8 mg/g²⁰⁾ が 4 週間混餌投与され、1 週間の休薬により退薬症候が評価された。ジアゼパム群では退薬症候 (反応性亢進、摂餌量及び体重増加率の低値) が認められたが、本薬群では認められなかった。以上の結果より申請者は、本薬が身体依存性を示す可能性は低いと判断している。

② サルを用いた自己投与試験 (参考 4.2.3.7.4-1)

ペントバルビタールを静脈内に自己投与するよう訓練されたサル (アカゲザル、雌 3 例、雄 1 例) において、生理食塩液で自己投与が減少することを確認した後に本薬 16、64、32 mg/kg (各 2 週間投与) の順に静脈内に自己投与させ、強化効果が評価された。本薬投与期間中に自己投与回数が生理食塩液投与時を越える場合も散発的に認められたが、持続的な高頻度の自己投与は認められなかった。以上の試験結果より申請者は、本薬がペントバルビタールと同様の強化効果を示す可能性は低いと判断している。

2) 脳毒性試験

① イヌを用いた 12 週間反復経口投与脳毒性試験 (参考 4.2.3.7.7-2¹⁴⁾、参考 4.2.3.7.7-8)

イヌ (ビーグル、雌雄各 18～36 例/群) に本薬 0 (溶媒) 又は 300 mg/kg/日が 1 日 1 回 12 週間反復経口投与され、投与期間中 1 週間ごと及び投与終了後 1、2、4、8、12 又は 16 週に雌雄各 1～2 例/群ずつ剖検が実施された。300 mg/kg/日群の雄 3 例に死亡又は安楽殺が認められた。脳の核磁気共鳴画

19) 飼料 1 g あたり本薬 0.25 又は 1 mg から 2 週間後に 0.5 又は 2 mg に増量された。

20) 飼料 1 g あたりジアゼパム 2 mg から 1 週間ごとに 2 mg ずつ増量された。

像（以下、「MRI」）検査では、投与4週から視床下部、投与7週から視床及び脳弓柱にT2強調画像での高信号領域が認められた。脳の病理組織学的検査では、投与4週から視床、脳弓柱及び視床下部に空胞化が認められ、投与8～12週では空胞化した領域の拡大が認められた。16週間の休薬により、いずれの所見にも回復性が認められた。

② イヌを用いた7週間反復経口投与による電気生理的变化、病理組織学的所見及びMRI検査値との関連性に関する試験（参考4.2.3.7.7-9）

イヌ（ビーグル、雄1～2例/群）に本薬0（プラセボカプセル）又は300 mg/kg/日が1日1回7週間反復経口投与され、視覚誘発電位（以下、「VEP」）、体性感覚誘発電位（以下、「SEP」）、MRI及び病理組織学的検査が実施された。本薬群では、投与4～7週にVEP及びSEPの変化に伴って、脳MRI検査で脳弓、視床下部にT2強調画像での高信号領域が認められた。脳の病理組織学的検査では、MRI検査で変化が認められた部位で髄鞘内浮腫が認められた。

3) 眼毒性試験

① 白色ラット及び有色ラットを用いた3カ月間反復経口投与眼毒性試験（参考4.2.3.7.7-11¹⁴）

白色ラット（SD、雄15例/群）に本薬0（溶媒）、30、100又は300 mg/kg/日、有色ラット（Lister-Hooded、雄15例/群）に本薬0（溶媒）又は300 mg/kg/日が1日1回90～94日間反復経口投与された。眼球の病理組織学的検査では、白色ラットの30 mg/kg/日以上で網膜変性が認められたが、有色ラットで異常は認められなかった。

② ラットを用いた3カ月間反復経口投与眼毒性試験（4.2.3.7.7-12）

ラット（SD、雌雄9例/群）に本薬0（溶媒）、100又は300 mg/kg/日が1日1回13週間反復経口投与された。眼科的検査では、100 mg/kg/日以上で眼底輝度の増加、網膜の退色及び網膜血管の湾曲が認められた。眼球の病理組織学的検査では、100 mg/kg/日以上で鼻側を起点とする網膜変性（外顆粒層の細胞核の視細胞層への入り込み、視細胞の消失及び外顆粒層の崩壊）が認められた。4週間の休薬では、いずれの所見にも回復性は認められなかった。網膜の電子顕微鏡観察では病変部位に明瞭な境界が認められた。

③ 有色ラットを用いた6週間反復経口投与眼毒性試験（4.2.3.7.7-16）

有色ラット（Long Evans、雄5例/群）に本薬0（溶媒）、30又は150 mg/kg/日が1日1回6週間反復経口投与された。本薬群では散瞳剤（1%アトロピン）が1週間に2回点眼され、光照射下（1533～2216ルクス）又は通常照明下（13～244ルクス）で飼育された（12時間明期/12時間暗期）。眼球の病理組織学的検査では、光照射下の30 mg/kg/日以上で網膜変性（外網状層及び内顆粒層の進行性変化、視細胞層及び外顆粒層の変性、外顆粒層でのロゼット様構造形成）が認められたが、通常照明下の群には認められなかった。網膜電図検査では、光照射下の30 mg/kg/日以上で潜時の延長及び振幅の減少が認められたが、通常照明下の群には認められなかった。また、光照射下で認められたいずれの所見に対しても、タウリン（20 mg/mL）の飲水投与による保護作用は認められなかった。

4) エナンチオマーの毒性評価

① エナンチオマーのラット3カ月間反復経口投与脳及び眼毒性試験（参考4.2.3.7.7-17）

ラット（SD、雌雄各10例/群）に、溶媒又は本薬のS体150 mg/kg/日、R体150 mg/kg/日、ラセミ体300 mg/kg/日又はラセミ体300 mg/kg/日とピリドキシリン10 mg/kg/日が1日1回3カ月間反復経口

投与された。R 体投与群では、投与による影響は認められなかった。S 体、ラセミ体、ラセミ体及びピリドキシリン投与群では、一般状態観察で痙攣、飛び跳ね歩行及び体重増加抑制、脳及び眼球の病理組織学的検査で小脳白質の空胞化及び網膜変性（外顆粒層の崩壊）が認められた。以上の結果より申請者は、本薬の毒性は S 体により惹起されると判断している。

② エナンチオマーのラットを用いた 3 カ月間反復経口投与毒性試験（参考 4.2.3.7.7-18¹⁴⁾）

ラット（SD、雌雄各 15 例/群）に、本薬のラセミ体 0、50、100 若しくは 300 mg/kg/日、又は本薬の S 体 0、25、50、150 若しくは 300 mg/kg/日が 3 カ月間混餌投与された。一般状態観察では、ラセミ体 300 mg/kg/日群及び S 体 50 mg/kg/日以上で痙攣、ラセミ体 300 mg/kg/日群及び S 体 150 mg/kg/日以上で摂餌量の低値及び体重増加抑制が認められた。脳及び眼球の病理組織学的検査では、ラセミ体 50 mg/kg/日以上で S 体 25 mg/kg/日以上で脳の空胞化、ラセミ体 100 mg/kg/日以上で S 体 50 mg/kg/日以上で網膜変性が認められた。

<審査の概略>

(1) 眼毒性について

機構は、マウス及びラットを用いた毒性試験で認められた網膜変性について、発現機序及びヒトで認められている視野障害との関連性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、白色ラット及び有色ラットを用いた 3 カ月間反復経口投与眼毒性試験（参考 4.2.3.7.7-13）及び有色ラットを用いた 6 週間反復経口投与眼毒性試験（4.2.3.7.7-16）では、光照射下で本薬を投与したラットでのみ網膜変性（視細胞の消失及び外顆粒層の崩壊等）が認められ、本薬投与による網膜変性の発現に光照射が関与している可能性が考えられることを説明した。また申請者は、光の刺激作用による網膜変性には様々な要素が考えられるが、光安全性の観点からは、① 本薬は 240～400 nm での光吸収はわずかであり、共役系を有さない本薬の構造から可視領域（400～700 nm）における光吸収はないと推察されること、② 本薬はメラニンに対する親和性が示唆されており、眼部及び有色皮膚への蓄積が認められているが、毒性試験及び臨床試験において皮膚における光毒性は示唆されていないこと（「(ii) <審査の概略> (2) 皮膚について」の項参照）、③ 海外製造販売後安全性情報（1989 年 9 月 22 日～2014 年 9 月 23 日）でも光線過敏症反応の報告は 4 件のみであったことを踏まえると、マウス及びラットで認められた網膜変性が光毒性のみに起因する可能性は低く、光の刺激作用と本薬の薬理作用が複合して生じたものと考えられることを説明した。さらに申請者は、本薬投与による網膜変性の発現機序について、本薬の薬理作用（GABA-T 阻害作用）による網膜内の GABA 濃度増加により、まず錐体細胞が傷害され、その後に視細胞層の破壊が惹起される可能性があるとの報告（Duboc A et al, *Ann Neurol* 2004, 55: 695-705）があるものの、詳細については解明されていないことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、マウス及びラットで認められた網膜変性の発現機序が完全に解明されている状況ではなく、幼若ラットを用いた 4 週間反復経口投与眼毒性試験で網膜変性が認められた曝露量は臨床最高用量（150 mg/kg/日、1 日 2 回）投与時の AUC_t（652.8 µg·h/mL¹⁵⁾）の約 0.4 倍であったこと（4.2.3.5.4-2）、幼若動物では成獣と比較して網膜変性に対する感受性が高い傾向があること、ヒトにおいても視野障害に関するリスクが報告されていること（「4. (iii) <審査の概略> (3) 1

眼障害について」の項参照)を踏まえると、ヒトにおいてもマウス及びラットと同様に、不可逆的な所見として網膜変性が発現している可能性は否定でき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、毒性試験で認められた網膜変性がヒトで発現する可能性は否定できないと考えることから、ヒトでの安全性については、「4. (iii) <審査の概略> (3) 1) 眼障害について」の項において引き続き検討したいと考える。

(2) 中枢神経毒性について

機構は、毒性試験で認められた脳の空胞化について、発現機序及びヒトへの外挿性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、成獣で認められた脳の空胞化について、脳の白質のみに認められ、髄鞘内浮腫と考えられること、電子顕微鏡検査の結果、本薬投与により髄鞘内に解離が生じた後、解離部分が徐々に拡大して形成されたものと考えられたこと(4.2.3.2-5、4.2.3.5.4-5)を説明した。その上で申請者は、他の GABA-T 阻害剤である *ethanolamine-O-sulphate* を投与したラットでも脳内 GABA 濃度の上昇及び脳の空胞化が報告されていること(John RA et al, *Biochem Pharmacol*, 36: 1467-1473, 1987)、GABA-T 阻害作用をほとんど有していない本薬 R 体を投与した場合には脳の空胞化は認められなかったこと(参考 4.2.3.7.7-17)から、脳の空胞化は本薬の GABA-T 阻害作用に起因する脳内 GABA 濃度の上昇により発現した可能性があることを説明した。さらに申請者は、成獣での中枢神経毒性として、マウス及びラットでは小脳室頂核に好酸性球状体や石灰化小体が認められ、ラットでは回復性が認められなかったこと、当該所見は空胞化による組織圧迫に伴う髄鞘のターンオーバーの亢進、軸索の障害、アストロサイトのグリオーシスに起因すると考えられること(4.2.3.2-5、参考 4.2.3.4.1-2)を説明した。また申請者は、イヌでは、脳の空胞化及び MRI 異常(T2 強調画像の高信号化)と同時期に、中枢神経の髄鞘の変化に関連した視覚誘発電位及び体性感覚誘発電位の潜時延長が認められていること(参考 4.2.3.7.7-4、参考 4.2.3.7.7-6)を説明した。

次に申請者は、幼若動物で認められた脳の空胞化について、脳の白質に加えて灰白質と白質が混在する神経網領域にも認められたこと、電子顕微鏡検査の結果、いずれの空胞も髄鞘が解離して形成されたもので、神経細胞突起には影響しないことが確認されていること(4.2.3.5.4-5)を説明した。また申請者は、幼若動物(ラット、イヌ)では週齢によって脳における空胞化の程度と分布に差異が認められており、本薬投与時に髄鞘発達が活発な部位により強く発現する傾向が認められていることを説明した。さらに申請者は、幼若動物での中枢神経毒性として、ラットで運動機能(着地開脚幅の短縮、前後肢の握力低下)及び学習機能(水迷路試験におけるエラー数の高値)への影響が認められたが(4.2.3.5.4-3)、行動への影響と脳の空胞化との関連性は不明であると説明した。

以上を踏まえ申請者は、本薬の毒性試験で認められた脳の空胞化及び関連する神経機能への影響について、現時点での発現機序は不明であるが、幼若ラットを用いた 9 週間反復経口投与毒性試験で脳の空胞化が認められた曝露量は臨床最高用量(150 mg/kg/日、1 日 2 回)投与時の AUC_t(652.8 µg·h/mL¹⁵⁾)の約 0.08 倍であったこと(4.2.3.5.4-6)、幼若動物では成獣と比較して脳の空胞化に対する感受性が高い傾向があること、本薬を投与した成人患者では脳に空胞化が認められなかったと

の報告が多いが²¹⁾、點頭てんかん患者 1 例で動物と同様の髄鞘内浮腫が報告されていること (Horton M et al, *J Child Neurol*, 24: 1543-1546, 2009)、ヒトにおいても頭部 MRI 異常 (T2 及び拡散強調画像) 及び脳症のリスクが認められていること (「4. (iii) <審査の概略> (3) 2) 頭部 MRI 異常及び脳症について」の項参照) を踏まえると、動物と同様にヒト (小児) でも脳の空胞化 (髄鞘内浮腫) を生じる可能性は否定できないと考えることを説明した。以上を踏まえ申請者は、本薬の毒性試験で認められた脳の空胞化と神経機能への影響について、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。

機構は、以上について了承するが、げっ歯類では回復性のない軸索の障害等を示唆する所見が認められることも踏まえ、ヒトでの安全性については、「4. (iii) <審査の概略> (3) 2) 頭部 MRI 異常及び脳症について」の項において引き続き検討したいと考える。

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>

参考資料として、外国人健康成人を対象とした生物学的同等性及び食事の影響に関する試験 (参考 5.3.1.1-1: 71754-1-C-017 試験、参考 5.3.1.1-2: 71754-C-029 試験、参考 5.3.1.2-1: VIG/AUS/91/1 試験) の成績が提出された。血漿中未変化体、本薬のエナンチオマーである(R)-ビガバトリン (以下、「R 体」) 及び(S)-ビガバトリン (以下、「S 体」) 濃度は、液体クロマトグラフィー法 (定量下限: 0.25 ~1.0 µg/mL)、液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法 (定量下限: 0.1~0.2 µg/mL) 又はガスクロマトグラフィー/質量分析法 (定量下限: 0.5 µg/mL) により測定された。尿中未変化体、R 体及び S 体濃度は、液体クロマトグラフィー法 (定量下限: 20 µg/mL) 又はガスクロマトグラフィー/質量分析法 (定量下限: 50 µg/mL) により測定された。以降においては特に記載のない限り、薬物動態パラメータのうち最高濃度到達時間 (以下、「 t_{max} 」) は中央値で、その他は平均値±標準偏差で示されている。

なお、サブシル散分包 500 mg (以下、「本剤」) の開発過程では、市販予定製剤以外に処方異なる散剤²²⁾、4 種類の錠剤 (素錠 (US)、素錠 (EU)、フィルムコート錠 (US)、フィルムコート錠 (EU)) 及び 2 種類の液剤 (液剤 A、液剤 B) が使用されている²³⁾。

(1) 生物学的同等性

<外国人における成績>

外国人健康成人 (薬物動態評価例数 24 例) を対象に、素錠 (US) 500 mg 錠 2 錠、素錠 (EU) 500 mg 錠 2 錠又は液剤 A 1000 mg を空腹時に単回経口投与し、製剤間の生物学的同等性を交叉比較法に

21) Cannon DJ et al, *J Child Neurol*, 6 (suppl 2): S17-S24, 1991、Cohen JA et al, *Epilepsia*, 41: 148-157, 2000、Hammond EJ et al, *Epilepsy Res*, 12: 261-265, 1992、Pedersen B et al, *Epilepsy Res*, 1: 74-76, 1987、Sivenius J et al, *Epilepsia*, 34: 193-196, 1993

22) ビガバトリン原末、又はビガバトリンと乳糖の 1 : 1 混合末が使用されているが、各試験においていずれが使用されたかは確認できなかった。

23) 素錠 (US) 及び素錠 (EU) の生物学的同等性並びに素錠 (US) 及び液剤 A のバイオアベイラビリティの類似性は 71754-1-C-017 試験において、素錠 (US) 及びフィルムコート錠 (US) の生物学的同等性は 71754-C-029 試験において、フィルムコート錠 (EU) と散剤 (用時調製) の生物学的同等性は VIG/AUS/91/1 試験において、それぞれ確認されている。また、液剤 A、液剤 B 及び散剤 (用時溶解) はいずれも溶解した状態で投与されるためバイオアベイラビリティが著しく異なる可能性は低いと考えられることから、臨床試験に用いられた製剤はいずれも生物学的に類似していると申請者は判断している。

より検討したとき、血漿中未変化体の最高濃度（以下、「 C_{max} 」）及び投与後 0～36 時間後までの濃度-時間曲線下面積（以下、「 AUC_{0-36h} 」；以降においては投与後 0～ t 時間後までの濃度-時間曲線下面積を「 AUC_{0-t} 」と記載する）の幾何平均値の比（素錠（EU）/素錠（US））とその 90%信頼区間は 1.05 [0.95, 1.17] 及び 1.02 [1.00, 1.04] であり、素錠（US）と素錠（EU）の生物学的同等性が確認された。また、素錠（US）と液剤 A について、素錠（US）投与時と比較して液剤 A 投与時には t_{max} の短縮が認められたものの（素錠（US）: 1.0 時間、液剤 A: 0.5 時間）、血漿中未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-36h} の幾何平均値の比（素錠（US）/液剤 A）とその 90%信頼区間は 0.91 [0.84, 0.98] 及び 1.03 [1.01, 1.05] であり、素錠（US）と液剤 A のバイオアベイラビリティは同程度であった（参考 5.3.1.1-1: 71754-1-C-017 試験）。

外国人健康成人（薬物動態評価例数 12 例）を対象に、素錠（US）500 mg 錠 2 錠又はフィルムコート錠（US）500 mg 錠 2 錠を空腹時に単回経口投与し、製剤間の生物学的同等性を交叉比較法により検討したとき、血漿中未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-48h} の幾何平均値の比（フィルムコート錠（US）/素錠（US））とその 90%信頼区間は 0.97 [0.89, 1.05] 及び 1.02 [0.99, 1.05] であり、素錠（US）とフィルムコート錠（US）の生物学的同等性が確認された（参考 5.3.1.1-2: 71754-C-029 試験）。

外国人健康成人（薬物動態評価例数 15 例）を対象に、フィルムコート錠（EU）500 mg 錠 2 錠又は散剤（用時溶解）²²⁾ 1000 mg を空腹時に単回経口投与し、両製剤の生物学的同等性を交叉比較法により検討したとき、血漿中未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-36h} の幾何平均値の比（散剤/フィルムコート錠（EU））とその 90%信頼区間はそれぞれ 1.07 [0.96, 1.19] 及び 1.14 [1.05, 1.24] であり、フィルムコート錠（EU）と散剤の生物学的同等性が確認された（参考 5.3.1.2-1: VIG/AUS/91/1 試験）。

(2) 食事の影響

<外国人における成績>

外国人健康成人（薬物動態評価例数 24 例）を対象に、素錠（US）500 mg 錠 2 錠を空腹時又は食後（高脂肪食）に単回経口投与し、ピガバトリン（以下、「本薬」）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、血漿中未変化体の C_{max} 及び投与後 0 時間から最終測定可能時点までの濃度-時間曲線下面積（以下、「 AUC_{0-last} 」）の幾何平均値の比（食後/空腹時投与時）とその 90%信頼区間はそれぞれ 0.65 [0.57, 0.74] 及び 0.93 [0.90, 0.95]、 t_{max} は空腹時投与時及び食後投与時でそれぞれ 1.0 及び 2.0 時間であり、 AUC への影響は認められなかったものの、吸収が遅延し C_{max} が低下した（参考 5.3.1.1-1: 71754-1-C-017 試験）。

(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、日本人小児點頭てんかん患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1: EFC12369 試験）の成績が提出された。また、参考資料として、日本人健康成人を対象とした国内第Ⅰ相試験（参考 5.3.3.3-4: JGVG-CL-101 試験）に加えて、外国人健康成人を対象とした第Ⅰ相試験、特別な集団に関する試験、薬物相互作用試験等の成績、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の成績が提出された。なお、以降においては特に記載のない限り、薬物動態パラメータ及び薬力学パラメータのうち t_{max} は中央値で、その他は平均値±標準偏差で示されている。

(1) ヒト生体試料を用いた試験

Caco-2 細胞（ヒト結腸癌由来）単層膜に本薬（終濃度 20 $\mu\text{mol/L}$ ）を添加したとき、管腔側から血管側及び血管側から管腔側への透過速度はそれぞれ 1.1×10^{-6} 及び 0.8×10^{-6} cm/s であった。また、P 糖タンパク（以下、「P-gp」）阻害薬である PSC-833 及び GF120918（それぞれ終濃度 4 $\mu\text{mol/L}$ ）並びに多剤耐性関連タンパク阻害薬であるプロベネシド（終濃度 500 $\mu\text{mol/L}$ ）による本薬の膜透過への影響は認められなかった（参考 5.4-10: Crowe A et al, *J Drug Target*, 14: 291-300, 2006）。

Caco-2 細胞単層膜に本薬（終濃度 1 mmol/L ）を添加したとき、本薬の管腔側から血管側への透過速度はプロトン依存性アミノ酸共輸送体 1（以下、「PAT1」）阻害薬である 5-hydroxy-L-tryptophan（終濃度 10 mmol/L ）並びに PAT1 の基質である gaboxadol（終濃度 75 mmol/L ）及び sarcosine（終濃度 30 mmol/L ）により低下した（参考 5.4-33: Nøhr MK et al, *Eur J Pharm Sci*, 51: 1-10, 2014）。

P-gp を発現させた LLC-PK1 細胞（ブタ腎上皮由来）に本薬（終濃度 500 $\mu\text{mol/L}$ ）を添加したとき、P-gp の基質である bodipy-ベラパミル（終濃度 1 $\mu\text{mol/L}$ ）の輸送への影響は認められなかった（参考 5.4-50: Weiss J et al, *J Pharmacol Exp Ther*, 307: 262-267, 2003）。

ヒト血清に本薬（終濃度 20～150 $\mu\text{mol/L}$ ）を添加したとき、平衡透析法による検討では本薬の血清タンパクへの結合は認められなかった（参考 4.2.2.3-5、参考 5.3.3.4-4）。

ヒト初代培養幹肝細胞に本薬 50～5000 $\mu\text{mol/L}$ （終濃度）を 3 日間処置したとき、チトクロム P450（以下、「CYP」）2B6 及び CYP3A4 の酵素活性並びに mRNA 量に対する本薬の影響は認められなかったが、CYP2C9 及び CYP2C19 の mRNA 量は本薬 5000 $\mu\text{mol/L}$ で増加する傾向が認められた（5.3.2.2-1）。

ヒト初代培養肝細胞に本薬 1～10000 $\mu\text{mol/L}$ （終濃度）を 3 日間処置したとき、CYP1A2 及び CYP3A4/5 の酵素活性及び mRNA 量に対する本薬の明らかな影響は認められなかった（5.3.2.2-2）。

(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 7 例）を対象に、本剤（散剤²²⁾）1、2 若しくは 4 g を空腹時に単回経口投与又は本剤（散剤²²⁾）2 g/日を 1 日 1 回食後に 5 日間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 13 のとおりであり、単回投与時の C_{max} 及び投与後 0 時間から無限大時間までの濃度-時間曲線下面積（以下、「 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 」）は投与量依存的に増加した。反復投与 1 日目及び 5 日目の薬物動態パラメータは同程度であった。また、食後投与により、 C_{max} の低下が認められた（参考 5.3.3.3-4: JGVG-CL-101 試験）。

表 13 日本人健康成人に本剤を単回又は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 (g/日)	測定時期	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$) ^{a)}
空腹時 単回投与	1		35.6 (27.0)	0.75 (0.5, 1.5) ^{b)}	7.6 (68.2)	150.0 (28.6)
	2		66.7 (21.4)	1.0 (0.75, 2.0) ^{b)}	7.0 (19.4)	270.2 (20.9)
	4		147.3 (18.1)	1.0 (0.75, 2.0) ^{b)}	5.3 (12.9)	627.3 (16.1)
食後 反復投与	2	1 日目	42.6 (12.0)	1.7 (54.3)	5.6 (13.4)	255 (13.8)
		5 日目	42.5 (18.9)	1.7 (70.1)	6.0 (37.3)	291 (16.0)

評価例数: 6 例/投与量、平均値 (変動係数 (%))

a) 単回投与時の評価は $\text{AUC}_{0-\infty}$ 、反復投与時の評価は $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$

b) 中央値 (最小値, 最大値)

<外国人における成績>

外国人健康成人（薬物動態評価例数 24 例）を対象に、本薬（素錠（EU））0.5～4.0 g を空腹時に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 0.5 g に標準化）は表 14 のとおりであり、投与量によらず同様であった（参考 5.3.3.1-1: 71754-C-014 試験）。

表 14 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 0.5 g に標準化）

投与量 (g)	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (µg·h/L)
0.5	18.0 ± 4.6	0.8 (0.5, 1.5)	7.5 ± 2.3	73.2 ± 12.4
1.0	18.4 ± 4.6	0.8 (0.5, 2.0)	7.0 ± 0.7	73.0 ± 10.0
2.0 ^{b)}	19.2 ± 5.0	1.0 (0.5, 1.3)	6.4 ± 0.7	73.0 ± 11.9
4.0 ^{b)}	18.6 ± 4.9	1.0 (0.5, 2.0)	6.8 ± 0.9	73.5 ± 10.2

評価例数: 24 例、平均値 ± 標準偏差

a) 中央値（最小値, 最大値）

b) 23 例

外国人健康成人（薬物動態評価例数 6 例）を対象に、本薬（液剤）1.5 若しくは 3.0 g 又は S 体溶液 0.375 若しくは 0.75 g を空腹時に単回経口投与したとき、交叉比較法により検討した血漿中 R 体及び S 体の薬物動態パラメータは表 15 のとおりであり、本薬投与時の血漿中曝露量は S 体と比較して R 体で高い傾向が認められた。なお申請者は、その理由について、他の基質について報告されている PAT1 の立体選択性（Chen Z et al, *J Physiol*, 546.2: 349-361, 2003、Kennedy DJ et al, *Br J Pharmacol*, 144: 28-41, 2005）が関連している可能性があると考えしている（参考 5.3.3.1-2: 71754-1-8 試験）。

表 15 外国人健康成人に本薬又は S 体を単回経口投与したときの血漿中 R 体及び S 体の薬物動態パラメータ

投与	投与量(g)	測定対象	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (µg·h/L)
本薬	1.5	R 体	19.41 ± 0.65	0.75 (0.5, 1.0)	8.08 ± 3.07	84.38 ± 11.84
		S 体	10.54 ± 0.58	0.75 (0.5, 2.0)	7.45 ± 2.20	64.80 ± 7.58
	3.0	R 体	48.93 ± 6.51	0.75 (0.75, 1.0)	8.68 ± 1.95	191.80 ± 25.19
		S 体	33.37 ± 5.54	0.75 (0.75, 1.0)	9.53 ± 2.48	160.16 ± 25.83
S 体	0.375	S 体	5.26 ± 0.39	0.75 (0.5, 2.0)	8.92 ± 3.42	33.22 ± 6.74
	0.75	S 体	12.41 ± 2.79	0.75 (0.5, 2.0)	6.10 ± 1.23	65.74 ± 11.75

平均値 ± 標準偏差

a) 中央値（最小値, 最大値）

外国人健康成人（薬物動態評価例数 6 例）を対象に、本薬 ¹⁴C 標識体（液剤）1.5 g を空腹時に単回経口投与したとき、総放射能及び未変化体の血漿中薬物動態パラメータは大きく異ならず、それぞれ投与量の 95.41 ± 18.74%及び 81.96 ± 22.71%が尿中に回収された（参考 5.3.3.1-3: 71754-1-C-027 試験）。

外国人健康成人（薬物動態評価例数 24 例）を対象に、本薬（素錠（EU））0.5 又は 2.0 g を 1 日 2 回 5 日間反復経口投与したとき、血漿中本薬、R 体及び S 体濃度は投与 2 日目後には定常状態に達した（参考 5.3.3.1-4: 71754-1-C-015 試験）。

(3) 患者における検討

<日本人における成績>

日本人乳幼児点頭てんかん患者（生後 3 カ月～2 歳、薬物動態評価例数 9 例）を対象に、本剤（市販予定製剤）を 1 日 2 回反復経口投与したとき、適切な用量又は上限用量に達したと判断され維持投与期（75～150 mg/kg/日）に移行した後 8 及び 12～16 日目における、投与量 100 mg/kg/日に標準化された血漿中未変化体、R 体及び S 体の薬物動態パラメータは表 16 のとおりであり、8 及び 12～16 日目で同程度であった（5.3.5.2-1: EFC12369 試験）。

表 16 日本人乳幼児點頭てんかん患者に本剤を反復経口投与したときの、
投与量 100 mg/kg/日に標準化された血漿中未変化体、R 体及び S 体の薬物動態パラメータ

測定時期	測定対象	投与直前濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	投与 2 時間後濃度 ($\mu\text{g/mL}$) ^{a)}	AUC _{0-τ} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$)
8 日目	未変化体	5.13 \pm 1.98	63.41 \pm 9.99	319.78 \pm 59.27
	R 体	2.02 \pm 0.77	36.24 \pm 5.36	170.19 \pm 28.56
	S 体	3.11 \pm 1.22	27.17 \pm 5.10	149.59 \pm 32.00
12~16 日目	未変化体	5.28 \pm 1.74	60.84 \pm 15.44	315.83 \pm 62.85
	R 体	2.07 \pm 0.77	35.11 \pm 8.31	170.80 \pm 32.98
	S 体	3.21 \pm 0.99	25.73 \pm 7.24	145.03 \pm 30.59

平均値 \pm 標準偏差

評価例数: 8 日目 6 例、12~16 日目 9 例

<外国人における成績>

外国人乳幼児（生後 5~22 カ月、薬物動態評価例数 6 例）及び小児（4~14 歳、薬物動態評価例数 6 例）難治性てんかん患者を対象に、本剤（散剤²²⁾）50 mg/kg/回を 1 日 2 回（1 日目は 1 回のみ）反復経口投与したとき、初回投与時の血漿中 R 体及び S 体の薬物動態パラメータは表 17 のとおりであった（参考 5.3.3.3-1: 097-332.5 試験）。

表 17 外国人乳幼児及び小児難治性てんかん患者に本剤を反復経口投与したときの
初回投与時の血漿中 R 体及び S 体の薬物動態パラメータ

対象	測定対象	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$)
乳幼児	R 体	21.00 \pm 6.60	2.0 (1.0, 6.0)	2.87 \pm 1.03	106.00 \pm 28.5
	S 体	13.90 \pm 4.53	2.1 (2.0, 6.0)	5.65 \pm 1.52	90.9 \pm 27.9
小児	R 体	41.30 \pm 13.90	1.1 (0.5, 2.0)	5.68 \pm 2.86	147.00 \pm 34.00
	S 体	23.80 \pm 12.20	1.1 (0.5, 3.0)	5.47 \pm 1.93	117.00 \pm 26.00

平均値 \pm 標準偏差

a) 中央値（最小値, 最大値）

(4) 内因性要因の検討

<外国人における成績>

1) 年齢の影響

外国人健康高齢者（65~89 歳、薬物動態評価例数 12 例）を対象に、本薬（素錠 (US)）1.0 g を空腹時に単回経口投与したとき、血漿中未変化体は投与 0.75 時間後に C_{max} (35.67 \pm 5.65 $\mu\text{g/mL}$) に達し、t_{1/2} 及び AUC_{0- ∞} は 7.49 \pm 0.73 時間及び 167.08 \pm 31.22 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。また、非高齢者と比較して AUC_{0- ∞} の増加が認められており、加齢に伴う腎機能低下の影響と申請者は考察している（参考 5.3.3.3-2: 71754-1-C-023 試験）。

外国人健康高齢者（60~75 歳、薬物動態評価例数 6 例）を対象に、本薬（カプセル剤）1.5 g を空腹時に単回経口投与したとき、非高齢者と比較して血漿中未変化体、R 体及び S 体の t_{1/2} が延長する傾向が示唆された（参考 5.3.3.3-3: 71754-1-7 試験）。

2) 腎機能の影響

外国人健康成人及び腎機能障害を有する被験者（薬物動態評価例数 24 例）を対象に、本薬（液剤）0.75 g を空腹時に単回経口投与したとき、クレアチニンクリアランス（以下、「CLCr」）別の血漿中本薬、R 体及び S 体の薬物動態パラメータは表 18 のとおりであり、C_{max} はほぼ同程度であったが、腎機能低下に伴う t_{1/2} の延長及び AUC の増加が認められた（参考 5.3.3.3-5: 71754-2-C-016 試験）。

表 18 外国人健康成人及び腎機能障害を有する被験者に本薬を単回経口投与したときの血漿中未変化体、R 体及び S 体の薬物動態パラメータ

CLcr (mL/min)	評価例数	測定対象	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	CL _{tot} (L/h)
80 超	9	未変化体	30.1 ± 2.7	0.75 (0.33, 1.00)	8.1 ± 1.2	150 ± 20	5.1 ± 0.7
		R 体	19.8 ± 4.4	0.50 (0.50, 1.00)	8.3 ± 1.7	78.6 ± 20.4	5.0 ± 1.2
		S 体	10.0 ± 2.7	0.50 (0.33, 1.00)	7.7 ± 1.6	60.3 ± 15.8	6.6 ± 1.8
50 超 80 以下	5	未変化体	28.7 ± 5.0	0.75 (0.50, 1.00)	12.5 ± 1.2	195 ± 30	3.9 ± 0.6
		R 体	19.7 ± 2.5	0.75 (0.50, 0.75)	11.2 ± 2.6	122 ± 20	3.2 ± 0.6
		S 体	9.3 ± 0.9	0.75 (0.33, 1.00)	9.6 ± 1.1	79.9 ± 10.0	4.8 ± 0.7
30 超 50 以下	6	未変化体	30.9 ± 6.2	0.75 (0.33, 1.00)	15.0 ± 3.1	309 ± 107	2.7 ± 0.9
		R 体	23.6 ± 4.5	0.75 (0.33, 1.00)	16.0 ± 0.8	207 ± 45	1.9 ± 0.4
		S 体	11.9 ± 2.9	0.63 (0.33, 1.00)	11.7 ± 2.2	113 ± 31	3.5 ± 0.9
10 超 30 以下	4	未変化体	35.5 ± 9.5	0.63 (0.33, 1.00)	30.7 ± 4.0	692 ± 17	1.1 ± 0.1
		R 体	23.6 ± 4.2	0.63 (0.50, 1.00)	30.6 ± 9.3	488 ± 107	0.8 ± 0.2
		S 体	13.2 ± 3.2	0.63 (0.50, 1.00)	16.0 ± 2.8	162 ± 17	2.3 ± 0.2

平均値 ± 標準偏差

a) 中央値 (最小値, 最大値)

(5) 薬物相互作用

<外国人における成績>

本剤とエタノール²⁴⁾、クロナゼパム²⁵⁾ 及び経口避妊薬²⁶⁾ との薬物相互作用試験の結果は表 19 のとおりであった。クロナゼパムについては、C_{max} (本剤非用時及び併用時にそれぞれ 2.84 ± 0.54 及び 3.70 ± 1.35 ng/mL) が定量下限 (1.89 ng/mL) 近傍であり、AUC_{0-48h} の評価には限界があると申請者は説明している。

表 19 薬物相互作用試験の結果の概略

参考 5.3.3.4-1: 097-WUK12 試験			
未変化体 ^{a)}		エタノール ^{b)}	
C _{max}	AUC _{0-48h}	C _{max}	AUC _{0-48h}
0.89 [0.80, 0.99]	0.96 [0.89, 1.03]	1.05 [0.95, 1.16]	0.98 [0.91, 1.07]
参考 5.3.3.4-2: 367 試験			
未変化体 ^{a)}		クロナゼパム ^{b)}	
C _{max}	AUC _{0-48h}	C _{max}	AUC _{0-48h}
0.91 [0.83, 1.01]	1.02 [0.98, 1.07]	1.26 [1.12, 1.42]	1.37 [1.03, 1.82]
参考 5.4-4: Bartoli A et al, <i>Epilepsia</i> , 38: 702-707, 1997			
エチニルエストラジオール ^{b)c)}		レボノルゲストレル ^{b)c)}	
C _{max}	AUC	C _{max}	AUC ^{c)}
1.10	0.93	1.19	0.92

幾何平均値の比 [90%信頼区間]

a) エタノール又はクロナゼパム併用時/非併用時、b) 本剤併用時/非併用時

c) 平均値の比

外国人健康成人 (薬物動態評価例数 15 例) を対象に、フェニトイン 150 mg (1 日目のみ 200 mg) を 1 日 2 回 44 日間反復経口投与し、12 日目から本薬 (フィルムコート錠) (12~17 日目: 500 mg、18~22 日目: 1 g、23~44 日目: 1.5 g) を 1 日 2 回 (12 日目は夕 1 回のみ) 反復経口投与したとき、血漿中フェニトインのトラフ濃度、C_{max} 及び AUC の平均値は本薬の併用によりそれぞれ約 17~23%低下した (参考 5.3.3.4-3: VGPR0260 試験)。

24) 外国人健康成人男性 (薬物動態評価例数 12 例) を対象に、本薬 (錠剤) 1.5 g 又はプラセボを 1 日 2 回 2 日間反復経口投与し、3 日目にプラセボ又は本薬 (錠剤) 1.5 g とオレンジジュース又はエタノール 0.6 g/kg を空腹時に単回経口投与したときの薬物動態について検討された (参考 5.3.3.4-1: 097-WUK12 試験)。

25) 外国人健康成人男性 (薬物動態評価例数 12 例) を対象に、本薬 (錠剤) 1.5 g 又はプラセボを 1 日 2 回 2 日間反復経口投与し、3 日目にプラセボ又は本薬 (錠剤) 1.5 g とクロナゼパムのプラセボ又はクロナゼパム 0.5 mg を空腹時に単回経口投与したときの薬物動態について検討された (参考 5.3.3.4-2: 367 試験)。

26) 外国人健康成人女性 (薬物動態評価例数 13 例) を対象に、プラセボ又は本薬 (1~2 日目: 500 mg を 1 日 2 回、3~4 日目: 1000 mg を 1 日 2 回、5~23 日目: 1500 mg を 1 日 2 回、24~26 日目: 1500 mg を 1 日 1 回、27~28 日目: 500 mg を 1 日 1 回) を反復経口投与し、21 日目に経口避妊薬 (エチニルエストラジオール 30 µg、レボノルゲストレル 150 µg) を空腹時に単回経口投与したときの薬物動態について検討された (参考 5.4-4: Bartoli A et al, *Epilepsia*, 38: 702-707, 1997)。

フェニトインによる治療を受けている外国人てんかん患者（薬物動態評価例数 8 例）を対象に、本薬（錠剤）（1 週目: 1 g、2~4 週目: 1.5 g）を 1 日 2 回 4 週間反復経口投与したとき、血漿中フェニトインのトラフ濃度は本薬の併用により $23.4 \pm 9.0\%$ 低下した（参考 5.3.3.4-4: 316 試験）。

外国人てんかん患者（薬物動態評価例数 13 例）を対象に、本薬（1 週目: 500 mg、2 週目: 1 g、3 週目以降（最低 6 週間）: 1.5 g）を 1 日 2 回 8 週間以上反復経口投与した。本薬反復投与の開始前日及び開始 6 週後にフェニトイン 100 mg を単回経口投与及びフェニトイン ^{14}C 標識体 0.21 mg を単回静脈内投与したとき、血漿中フェニトイン及び放射能の薬物動態パラメータは本剤反復投与の前後で同様であった（参考 5.3.3.4-5: 369 試験）。

(6) 母集団薬物動態解析

複雑部分発作を有する外国人成人てんかん患者を対象とした第Ⅲ相試験（71754-3-C-024 試験²⁷⁾）から得られた血漿中未変化体濃度データ（92 例、516 時点）を用いて、母集団薬物動態（以下、「PPK」）解析²⁸⁾ が実施された。その結果、血漿中未変化体の薬物動態は 2-コンパートメントモデル²⁹⁾ により記述され、見かけのクリアランスに対して体重、カルバマゼピンの併用有無及びフェノバルビタールの併用有無が統計学的に有意な共変量であった（参考 5.3.3.5-1）。

複雑部分発作を有する外国人成人てんかん患者を対象とした第Ⅲ相試験（71754-3-C-025 試験³⁰⁾）から得られた血漿中未変化体濃度データ（126 例、778 時点）を用いて PPK 解析²⁸⁾ が実施された。その結果、血漿中未変化体の薬物動態は 2-コンパートメントモデル²⁹⁾ により記述され、見かけのクリアランスに対して体重及び年齢が統計学的に有意な共変量であった（参考 5.3.3.5-2）。

複雑部分発作を有する外国人成人てんかん患者を対象とした試験（71754-2-C-018 試験³¹⁾、71754-3-C-024 試験、71754-3-C-025 試験）、複雑部分発作を有する外国人小児てんかん患者を対象とした試験（71754PRO118 試験、71754PRO192 試験、71754PRO221 試験）³²⁾ 及び外国人小児点頭てんかん患者を対象とした試験（参考 5.3.3.3-1）から得られた血漿中未変化体濃度データ（349 例、1961 時点）を用いて、PPK 解析³³⁾ が実施された。その結果、血漿中未変化体の薬物動態は吸収過程に 5 つの transit compartment を有する 2-コンパートメントモデルにより記述され、吸収速度定数に対して年齢が、見かけのクリアランスに対してクレアチニンクリアランス及び試験の因子が、分布容積及びコンパートメント間クリアランスに対し体重が統計学的に有意な共変量であった（参考 5.3.3.5-3）。なお、本解析には薬剤投与及び採血の時刻が明らかでないデータが一定数含まれていること、申請者がデータを保有していないこと等の問題があり、その適切性を議論することは困難であった。

27) 本剤 1.0 g/日の 1 日 2 回経口投与から開始され、1 週間ごとに 0.5 g/日ずつ 3.0 g/日まで増量され、その後 3.0 g/日で 12 週間反復経口投与された。

28) NONMEM version 3 が使用された。

29) 吸収相のデータが少ないことを理由として静脈内投与のモデルが選択されている。

30) 本薬 1.0 g/日の 1 日 2 回経口投与から開始され、6 週間かけて維持投与量（1、3 又は 6 g/日）まで増量され、その後維持投与量で 12 週間反復経口投与された。

31) 本薬 1.5 g が 1 日 2 回 4 日間反復経口投与された。

32) 71754PRO118 試験: 本薬 20 mg/kg/日の 1 日 2 回経口投与から開始され、6 週間かけて維持投与量（20、60 又は 100 mg/kg/日）まで増量され、その後維持投与量で 8 週間反復経口投与された。

71754PRO192 試験及び 71754PRO221 試験: 被験者の体重に応じて本薬 0.5 又は 1.0 g/日の 1 日 2 回経口投与から開始され、投与開始 10 週後までに体重ごとに設定された上限（10 kg 以上 15 kg 以下: 1.5 g/日、16 kg 以上 30 kg 以下: 2 g/日、31 kg 以上 50 kg 以下: 3 g/日、50 kg 超: 4 g/日）を超えない範囲で被験者ごとの至適用量まで増量され、その後至適用量で 7 週間反復経口投与された。

33) NONMEM version 7.2 が使用された。

なお申請者は、カルバマゼピン及びフェノバルビタールが 71754-3-C-024 試験の解析（参考 5.3.3.5-1）でのみ統計学的に有意な共変量となった原因は不明であるものの、カルバマゼピンの併用による CL/F の低下（0.50 L/h）は個体間変動（1.13 L/h）よりも小さかったこと、フェノバルビタールの併用による影響は平均血漿中未変化体濃度が明らかな高値を示した特定の施設³⁴⁾ のデータを除外した追加検討では有意ではなかったこと、カルバマゼピン及びフェノバルビタールの併用は本剤の薬物動態に影響しないと報告されていること（参考 5.4-26: Landmark CJ, *Expert Rev Neurother*, 10: 119-140, 2010）も踏まえると、臨床的な影響が生じる可能性は低いと判断している。

（7）薬力学試験

<外国人における成績>

1) QT/QTc 間隔に対する影響

外国人健康成人（薬力学評価例数 59 例）を対象に、プラセボ、本剤（散剤²²⁾）3.0 g 若しくは 6.0 g 又はモキシフロキサシン 400 mg を空腹時に単回経口投与し、QT/QTc 間隔に対する影響を交叉比較法にて検討した。本剤 3.0 g 又は 6.0 g 投与時の QTcF 間隔のベースラインからの変化量（平均値）について、プラセボ投与時との差（以下、「 $\Delta\Delta\text{QTcF}$ 」）の最大値はそれぞれ 0.69（投与 6 時間後）及び 0.99 ms（投与 12 時間後）であり、その片側 95%信頼区間の上限はそれぞれ 2.98 及び 3.28 ms であった。また、モキシフロキサシン投与時 $\Delta\Delta\text{QTcF}$ の最大値は 10.31 ms（投与 2 時間後）であり、その片側 95%信頼区間の下限は 7.88 ms であった。以上より申請者は、本剤は臨床的に意味のある QTc 間隔の延長を引き起こさないと判断している（参考 5.3.4.1-1: OV-1033 試験）。

2) 脳脊髄液中総 GABA 濃度に関する検討

複雑部分発作を有する外国人成人てんかん患者（薬力学評価例数 11 例）を対象に、本剤（散剤²²⁾）50 mg/kg を単回経口投与したとき、脳脊髄液中未変化体は投与 6 時間後に C_{\max} （ $1.50 \pm 0.32 \mu\text{g/mL}$ ）に達した。脳脊髄液中総 γ -アミノ酪酸（以下、「GABA」）濃度は本剤投与前（ $4.01 \pm 1.00 \text{ nmol/mL}$ ）と比較して増加し、投与 72 時間後に最大値（ $5.95 \pm 1.49 \text{ nmol/mL}$ ）に達した（参考 5.3.4.2-1: 097-319 試験）。

<審査の概略>

（1）本剤の薬物動態に影響を与える内因性要因について

機構は、本剤の薬物動態に影響を与える内因性要因について、本剤の薬物動態の特徴を踏まえ説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤はヒト体内でほとんど代謝を受けることなく大部分が未変化体として尿中排泄されること、本剤の用法・用量は開始用量を低用量（50 mg/kg/日）とした上で患者の状態に応じて漸増すると設定しており、投与初期から高用量が投与される薬剤ではないことを説明した上で、本剤の薬物動態に対する内因性要因の影響について以下のように検討したことを説明した。

1) 民族的要因

本剤の吸収に関与すると考えられる PAT1 について、遺伝子多型の存在は報告されているものの、

34) 平均血漿中未変化体濃度が全施設の平均値と比較して 3.9 倍高かった施設が存在した。試料の採取、処理等に関して問題は認められておらず、血漿中未変化体濃度が高値となった理由は特定されていない。なお、フェノバルビタールを併用していた被験者は当該施設で 5/7 例（29/42 時点）、全施設で 18/98 例（98/516 時点）であった。

アフリカ系のヒトで低頻度で認められるのみであり（National Center for Biotechnology Information web page, Reference SNP (refSNP) Cluster Report: rs9687945, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/snp_ref.cgi?rs=9687945）、民族差は小さいと推定されること及び本薬の消失経路を踏まえると、本剤の薬物動態に民族差が存在する可能性は低いと考えられる。その上で、日本人及び外国人健康成人において本剤投与時の薬物動態が類似していることが確認されている（表 13 及び表 14）。また、日本人乳幼児點頭てんかん患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1: EFC12369 試験）並びに外国人乳幼児及び小児てんかん患者を対象とした臨床試験（参考 5.3.3.3-1: 097-332.5 試験）において得られた血漿中 *S* 体及び *R* 体濃度の実測値の分布は図 1 のとおりであり、定常状態での分布範囲は類似していた。

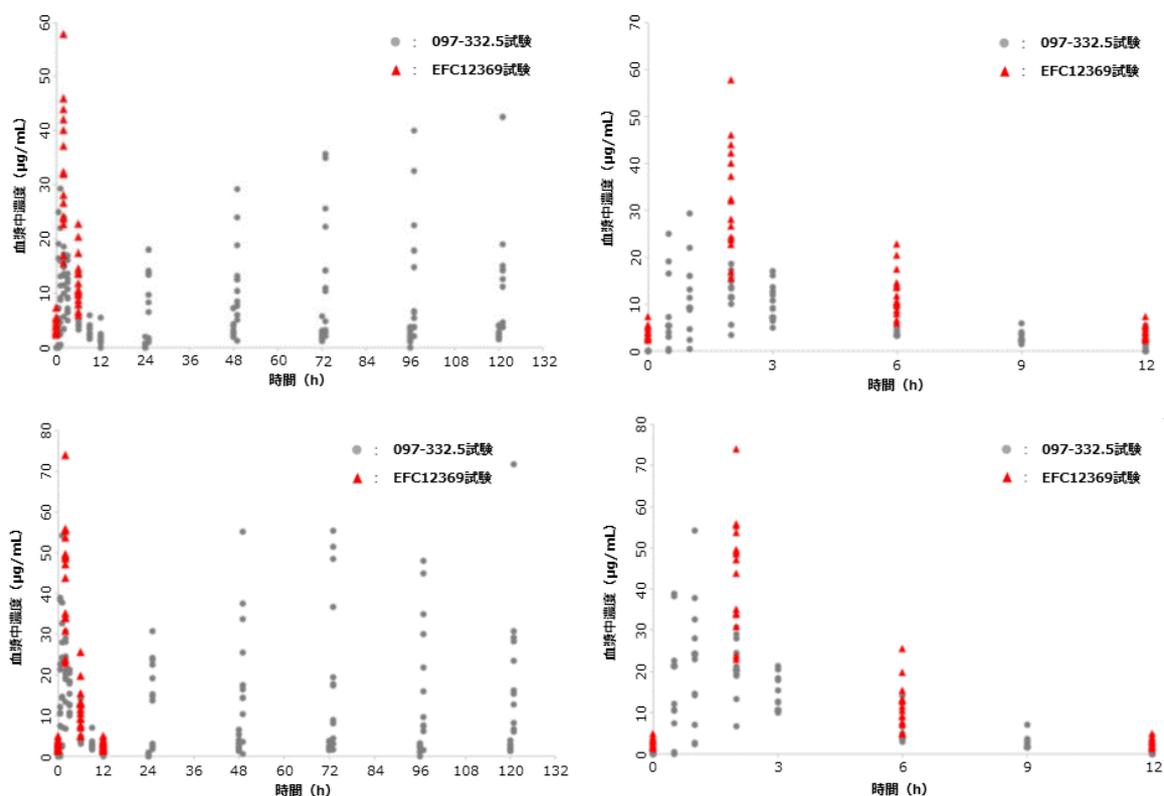


図 1 日本人乳幼児並びに外国人乳幼児及び小児てんかん患者に本薬を経口投与したときの血漿中 *S* 体（上段）及び *R* 体（下段）濃度の実測値の分布
EFC12369 試験については、反復投与 8 及び 12~16 日目の測定値が投与時点を 0 として提示されている。
左: 投与 132 時間後まで、右: 同一データの投与 12 時間後までの拡大図

2) 月齢

乳幼児及び小児てんかん患者（日本人（EFC12369 試験）と外国人（097-332.5 試験）を併合）に本薬を反復経口投与したときの血漿中 *R* 体及び *S* 体の薬物動態パラメータ（投与量 50 mg/kg/日に標準化）は表 20 のとおりであった。限られた症例数での検討ではあるが、月齢区分による著しい曝露量の違いは認められなかった。

表 20 乳幼児及び小児てんかん患者に本薬を経口投与したときの血漿中 R 体及び S 体の薬物動態パラメータ (投与量 50 mg/kg/日に標準化)

	評価例数	測定対象	C _{max} (µg/mL) ^{a)}	t _{max} (h) ^{b)}	AUC (µg·h/mL) ^{c)}	CL _{40/F} (mL/min)
6 カ月未満	2	R 体	22.7, 49.3 ^{d)}	2.1 ^{e)}	82.9, 231.6 ^{d)}	72.4, 28.4 ^{d)}
		S 体	16.6, 38.6 ^{d)}	2.1 ^{e)}	84.0, 203.6 ^{d)}	71.4, 32.3 ^{d)}
6 カ月以上 12 カ月未満	5	R 体	35.7 ± 15.0	1.0 (1.0, 6.0) ^{f)}	132.7 ± 47.7	57.9 ± 20.4
		S 体	22.9 ± 10.0	3.0 (2.0, 6.0) ^{f)}	110.6 ± 43.3	74.1 ± 38.0
12 カ月以上 18 カ月未満	4	R 体	34.6 ± 3.2	1.9 ^{e)}	160.4 ± 7.6	54.9 ± 8.4
		S 体	25.4 ± 4.2	1.9 ^{e)}	132.5 ± 14.5	67.2 ± 14.0
18 カ月以上 24 カ月未満	3	R 体	32.8 ± 8.7	2.0 ^{e)}	142.6 ± 51.3	74.6 ± 29.8
		S 体	25.1 ± 8.5	2.0 ^{e)}	122.3 ± 47.7	87.6 ± 34.2
24 カ月以上	7	R 体	42.1 ± 17.2	1.1 (0.5, 2.0) ^{g)}	143.9 ± 32.4	148.2 ± 80.6
		S 体	26.9 ± 12.7	1.1 (0.5, 3.0) ^{g)}	116.4 ± 23.8	188.3 ± 113.3

平均値 ± 標準偏差

a) 097-332.5 試験: 1~5 日目の最高値、EFC12369 試験: 12~16 日目の値

b) 097-332.5 試験の 1 日目、中央値 (最小値, 最大値)

c) 097-332.5 試験: 1 日目の AUC_{0-∞}、EFC12369 試験: 12~16 日目の AUC_{0-τ}

d) 2 例の個別値、e) 1 例、f) 3 例、g) 6 例

なお、ヒトの出生時の糸球体ろ過速度は中等度腎機能障害に相当する水準 (成人の 30~40%程度) であり、腎機能が成人の水準に到達する時期は生後 3~6 カ月又は 6~12 カ月とされていることから (Maples HD et al, 篠崎公一ら監訳, *薬物動態と薬力学の臨床応用—TDM の正しい理解のために—*。メディカル・サイエンス・インターナショナル, 189-204, 2009、Rhodin MM et al, *Pediatr Nephrol*, 24: 67-76, 2009)、月齢による本剤の消失への影響が考えられる。一方で、乳幼児では成人 (表 13 及び表 14) と比較して本剤投与時の t_{max} が遅延する傾向が認められており、それに伴い乳幼児の血漿中未変化体の濃度上昇は成人と比較して緩やかになると考えられる。実際に臨床試験 (参考 5.3.3.3-1: 097-332.5 試験) で乳幼児に本剤を単回経口投与したときの血漿中未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-∞}を投与量 25 mg/kg に換算した値 (約 17 µg/mL 及び約 99 µg·h/mL)³⁵⁾ は、健康成人において忍容性が確認されている本薬 6 g を単回経口投与したとき (参考 5.3.4.1-1: OV-1033 試験) の C_{max} 及び AUC_{0-∞} (196 ± 42.4 µg/mL 及び 860 ± 138 µg·h/mL) と比較して十分低い傾向であった。さらに、EFC12369 試験において生後 6 カ月以下で本剤の投与を開始した 3 例で、開始用量である 50 mg/kg/日の投与中 (3 日間) に有害事象は認められていない。

以上を踏まえ、患者の月齢によらず開始用量を 50 mg/kg/日 (1 回投与量 25 mg/kg) とすることに問題はなく、特段の開始用量の調節は必要ないとする。

3) 腎機能障害

外国人健康成人及び腎機能障害被験者を対象とした 71754-2-C-016 試験 (参考 5.3.3.3-5) では、腎機能障害を有する患者において腎機能が正常な患者と比較して血漿中未変化体濃度が高くなると推定され (表 18)、AUC_{0-∞}について軽度腎機能障害被験者 (CLcr: 50 mL/min 超 80 mL/min 以下) で約 30%、中等度腎機能障害被験者 (CLcr: 30 mL/min 超 50 mL/min 以下) で約 2 倍、重度腎機能障害被験者 (CLcr: 10 mL/min 超 30 mL/min 以下) で約 4.5 倍の増加が認められた。一方で、本剤の主な投与対象と想定される乳幼児については、腎機能が発達過程にあり、腎機能障害による本剤の薬物動態への影響を成人のデータを根拠に議論することは困難であるが、一方で新たなデータの取得も困難である。

35) 097-332.5 試験は 50 mg/kg の単回投与かつ未変化体としての血漿中濃度測定が行われていないため、血漿中 R 体及び S 体の薬物動態パラメータを投与量 25 mg/kg に換算した値の合計が示されている。

R 体: C_{max} 及び AUC_{0-∞} はそれぞれ 10.5 µg/mL 及び 53.0 µg·h/mL

S 体: C_{max} 及び AUC_{0-∞} はそれぞれ 6.95 µg/mL 及び 45.5 µg·h/mL

EFC12369 試験及び LTS12745 試験 (5.3.5.2-3) において、臨床検査 (尿素窒素及びクレアチニン) 及び尿検査の結果で基準値外と判断された被験者が 2 例 (尿潜血 (+)、尿蛋白 (+) 各 1 例)、腎機能障害が疑われる合併症を有する被験者が 3 例 (多発性のう胞腎、無症候性血尿、左水腎症 各 1 例) に本剤が投与されたが、開始用量である 50 mg/kg/日の投与期間中 (3 日間) に有害事象は認められなかった。また、腎機能が特段悪化していない乳幼児に対する本剤単回経口投与時の C_{max} 及び AUC (投与量 25 mg/kg/日に換算) は、健康成人において忍容性が確認された値より十分低い傾向であった (「2) 年齢」の項参照)。腎機能が正常な患者と比較すると腎機能障害を有する患者では血漿中未変化体濃度は高くなると予測されることから、患者ごとに慎重な観察の下で用量の調節を考慮すべきと考えるが、以上の検討を踏まえると、50 mg/kg/日で投与を開始した時点で安全性に懸念が生じるほどの曝露量に達する可能性は低いと考えることから、腎機能障害を有する患者の開始用量については特段の調節及び注意喚起は必要ないとする。

機構は、以上の申請者の説明を踏まえると、本剤の薬物動態に民族的要因が影響を与える可能性は低いと考える。また機構は、本剤の薬物動態に対する月齢の影響は認められているものの、點頭てんかんの主な対象と考えられる範囲で月齢により血漿中未変化体の曝露量が著しく変化する可能性は低いと考えられることから、月齢による特段の用量調節の必要はないと考える。さらに機構は、本剤の薬物動態に対する腎機能障害の影響が想定されている一方で、用量調節を不要とする根拠は十分とはいえないことから、腎機能障害を有する患者に対しては低用量からの開始を考慮するなど慎重な投与を行う旨の注意喚起が必要であるとする。なお機構は、現在提示されているデータから、乳幼児に対する用量調節の具体的な目安を提示することや、腎機能障害を有する乳幼児を対象に薬物動態評価を行うことが極めて困難であるとする。71754-2-C-016 試験の成績等、参考となる情報を添付文書等において提供することが必要と考えるが、腎機能障害を有する患者への投与に関する注意喚起の内容について、専門協議における検討を踏まえて最終的に判断したいと考える。

(2) 薬物相互作用について

機構は、點頭てんかん患者において本剤は他の抗てんかん薬との併用が想定されることから、本剤の使用にあたり薬物相互作用が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、併用薬剤が本剤の薬物動態に与える影響について、本剤は吸収が良好かつほとんどが未変化体として尿中排泄されること、腎臓に発現し分泌又は再吸収に関連するトランスポーターと本剤との関連を示す報告は見当たらないこと、複雑部分発作を有する外国人てんかん患者を対象とした第Ⅲ相試験の PPK 解析において、本剤の薬物動態に対し併用薬剤による臨床的に意味のある影響は示唆されなかったこと (参考 5.3.3.5-1、参考 5.3.3.5-2) を説明した。さらに申請者は、本剤の吸収には消化管に発現する PAT1 がわずかに寄与している可能性が示唆されているものの、PAT1 は膜輸送のキャパシティが高いこと (参考 5.4-33)、PAT1 が消化管の広範囲に発現していること (Anderson CM et al, *J Physiol*, 587.4: 731-744, 2009、Chen Z et al, *J Physiol*, 546: 349-361, 2003)、ラットを用いた *in vivo* 試験において PAT1 の基質の併用が血漿中未変化体の AUC に影響を与えなかったこと (Nøhr MK et al, *Pharmacol Res Perspect*, 2: e00036, 2014) を踏まえると、PAT1 上での競合による本剤の薬物動態への影響が臨床的に問題となる可能性は低いと考えることを説明した。

次に申請者は、本剤が併用薬剤の薬物動態に与える影響について、試験間で一貫した結果が得られているわけではないが、本剤の併用によりフェニトインの血漿中濃度が低下する可能性が示唆されており、その原因として本剤による CYP2C9 の誘導が可能性として考えられることを説明し、フェニトインの薬物動態の非線形性も考慮して、フェニトイン及びそのプロドラッグであるホスフェニトインナトリウム水和物との併用時の相互作用については添付文書において注意喚起を行うことを説明した。また申請者は、點頭てんかん患者において本剤と併用される可能性があり主な消失経路が代謝であると考えられる薬剤³⁶⁾のうち、本薬による阻害及び誘導について検討されていない代謝酵素で主に代謝される薬剤であるプリミドン、バルプロ酸ナトリウム及びフェノバルビタールについては本剤の併用により血漿中濃度が受ける影響は小さいと考えられていること（参考 5.3.3.5-1、参考 5.3.3.5-2）、ラモトリギンについては本剤の併用による影響はないと報告されていること（Lecture notes of Epilepsy Society US, Pharmacokinetic interactions between antiepileptic drugs, <http://www.epilepsysociety.org.uk/sites/default/files/attachments/Chapter31Patsalos.pdf>）、ルフィナミドについては本剤併用時の血漿中ルフィナミドのクリアランスの増加（16.2～42.3%（Perucca E et al, *Epilepsia*, 49: 1123-1141, 2008））が個体間変動（45.4%（イノベロン錠 100mg 他 医薬品インタビューフォーム 第4版, 2014））の範囲内であったことから、注意喚起は不要と考えることを説明した。さらに申請者は、PAT1 の基質となる薬物の吸収に対し本剤が競合的に影響を与える可能性は否定できないが、PAT1 は基質親和性が低く膜輸送のキャパシティが高いこと（参考 5.4-33）、PAT1 が消化管の広範囲に発現していること（Anderson CM et al, *J Physiol*, 587.4: 731-744, 2009、Chen Z et al, *J Physiol*, 546: 349-361, 2003）を踏まえると、各薬剤の血漿中濃度が大きく変化する可能性は低く、注意喚起は不要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、PAT1 を介した薬物相互作用については、製造販売後調査において情報収集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、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1: EFC12369 試験）及び国内長期投与試験（5.3.5.2-3: LTS12745 試験）の成績が提出された。また、有効性及び安全性に関する参考資料として、海外第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1-1: 1-A 試験、参考 5.3.5.1-2: 71754/3/W/019 試験（以下、「W/019 試験」）、参考 5.3.5.1-3: 097/W/FR/03 試験（以下、「FR/03 試験」））の成績が、安全性に関する参考資料として、日本人成人てんかん患者を対象に眼科検査を実施した試験（参考 5.3.5.4-1: JGVG-CL-401 試験（以下、「401 試験」）、参考 5.3.5.4-2: M071754/402 試験（以下、「402 試験」））の成績等が提出された。なお、以下においては主要な試験として EFC12369 試験（5.3.5.2-1）、LTS12745 試験（5.3.5.2-3）、1-A 試験（参考 5.3.5.1-1）、W/019 試験（参考 5.3.5.1-2）及び FR/03 試験（参考 5.3.5.1-3）の成績を記載する。

36) エトスクシミド、クロナゼパム、トリメタジオン、ニトラゼパム、プリミドン、エトトイン、カルバマゼピン、クロバザム、ゾニサミド、トピラマート、バルプロ酸ナトリウム、フェニトイン、フェノバルビタール、ホスフェニトインナトリウム水和物、ラモトリギン、ルフィナミド

(1) 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.2-1: EFC12369 試験<2013年1月~2014年3月>)

スパズム及び脳波上のヒプスアリスミアの発現が認められる生後4週以上2歳未満の点頭てんかん患者(目標症例数12例以上)を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、単盲検非対照試験が実施された。

本試験は、スクリーニング期、用量調整期(6日~8週間)、維持投与期(2週間)、用量漸減期(3週間)及び後観察期(12週間)から構成され、用法・用量は以下のとおり設定された。なお、維持投与期終了時に長期投与試験(5.3.5.2-3: LTS12745 試験)への移行を希望した患者については、漸減を行わずに長期投与試験に移行した。

用量調整期: プラセボを1日2回3日間経口投与した後³⁷⁾、本剤50 mg/kg/日の1日2回経口投与から本剤投与を開始し、本剤投与開始後3日目にスパズムの消失³⁸⁾が認められず、かつ安全性に問題がない場合、本剤投与開始後4日目に25~50 mg/kg/日の範囲で増量するとされた³⁹⁾。以降、安全性及び忍容性に問題がない場合、スパズムの消失³⁸⁾又は3 g/日を上限として150 mg/kg/日に達するまで増量し、6日~8週間の間で適切な用量を決定するとされた⁴⁰⁾。スパズムの消失が認められる用量が特定された場合、最高用量に達した場合又は安全性の観点から当該用量が適切であると判断された場合、維持投与期に移行するとされた。

維持投与期: 用量調整期で決定した維持用量を1日2回2週間投与した⁴¹⁾。スパズムの再発又は悪化が確認された場合は、維持投与期7日目までに限り、3 g/日を上限として150 mg/kg/日を超えない範囲で1回のみ、25~50 mg/kg/日の増量が可能とされた。また、安全性の観点から減量が必要と判断された場合、任意の減量幅で1回のみ減量可とされたが、減量後の増量は不可とされた。

用量漸減期: 直ちに治験薬を中止する必要がある場合を除き、3~4日おきに25~50 mg/kg/日の範囲で漸減し、3週間以内に投薬を終了するとされた。

総投与症例13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であった。中止例は、用量調整期で4例(治療法の変更3例、維持投与期への移行条件の誤認1例)、維持投与期で1例(その他医師の判断)であった。最終投与量の中央値(範囲)は、用量調整期(13例)で125(75~150) mg/kg/日、維持投与期(9例)で125(75~150) mg/kg/日であった。

主要評価項目である有効性解析対象集団における主要評価スパズム判定日(維持投与期開始前2日間)のスパズム頻度がベースライン(用量調整期開始前2日間)と比較して50%以上減少した被験者は13例中8例で、その割合(%)と95%信頼区間は61.5 [31.6, 86.1]であり、95%信頼区間の下限値が事前に設定した閾値(15%)を上回った。また、副次評価項目である維持投与期に移行した被験者集団のうち維持投与期スパズム判定日(維持投与期最終日及びその前日の2日間)においてスパズム頻度がベースラインと比較して50%以上減少した被験者の割合は88.9%(8/9例)、スパズムが消

37) 被験者及び観察者(被験者のスパズム頻度の計測を行う者)に対しては、用量調整期の投与開始時又は増量時に実薬に代えてプラセボが投与又は上乗せされる旨が説明され、プラセボ投与時期が盲検化された。

38) 「用量調整期スパズム判定日にスパズムが認められない状態」と定義された。なお、スパズムが消失しても、脳波の異常所見が認められる場合には、医師の判断で増量することが可能とされた。

39) 有害事象の発現等、被験者の安全性に問題があるために用量増量時期を遅らせる必要があると判断された場合、最大で投与7日目又は増量後7日目まで観察してから増量を行うことが可能とされた。

40) 本剤投与開始後、安全性の観点から減量が必要と判断された場合、任意の減量幅で減量することは可能とされ、減量後は再度、スパズムの消失³⁸⁾又は3 g/日を上限として150 mg/kg/日まで増量を検討するとされた。なお、減量後に更に減量することは可能とされたが、減量後の増量という一連の手順は用量調整期において1回のみとされた。

41) 被験者の状態等により90分以上の脳波測定ができなかった場合のみ、維持投与期を最長1週間延長することが可能とされた。

失した被験者の割合は 66.7% (6/9 例) 並びにスパズム及びヒプスアリスミアがいずれも消失 (以下、「點頭てんかんの完全消失」) した被験者の割合は 44.4% (4/9 例) であった。

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、12/13 例 (92.3%) で認められたが、死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象は 1 例 (喘息) に認められたが、治験薬との因果関係は否定されている。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 11/13 例 (84.6%) で認められ、主な事象は傾眠 (6 例)、激越 (4 例)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (以下、「ALT」) 減少 (4 例)、不眠症 (2 例) 等であった。

眼科検査のうち、対面検査⁴²⁾、網膜電図検査及びその他の検査⁴³⁾において異常変動は認められず、総合評価として、ベースライン時「正常」から、維持投与期又は後観察期に「異常」又は「異常の疑い」へ移行した被験者は認められなかった。

バイタルサイン (血圧及び脈拍数)、心電図並びに頭部 MRI 検査について異常変動は認められなかった。

以上より申請者は、點頭てんかん患者において本剤の有効性が期待でき、安全性に大きな問題は認められなかったことを説明した。

(2) 国内長期投与試験 (5.3.5.2-3: LTS12745 試験<2013 年 1 月~継続中 (2013 年 1 月 1 日データカットオフ) >)

以下のいずれかに該当する點頭てんかん患者を対象に、本剤を長期間投与したときの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。

ケース 1: 先行の国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.2-1: EFC12369 試験) の維持投与期を終了し、有効性が認められ、安全性に問題がなかった患者。

ケース 2: 本剤 (3 g/日以下かつ 150 mg/kg/日以下) により治療中の生後 4 週以上 6 歳未満の患者⁴⁴⁾。

ケース 3: 本剤による治療歴があり、スパズムが認められる生後 4 週以上 6 歳未満の患者⁴⁵⁾。又は、本薬による治療歴がなく、スパズムが認められる 2 歳以上 6 歳未満の患者。

本試験は、スクリーニング期 (ケース 1 を除く)、用量調整期 (3 日~8 週間、ケース 3 のみ)、維持投与期 (32 週間以上)、用量漸減期 (3 週間) 及び後観察期 (12 週間) から構成され、用法・用量は以下のとおり設定された。

用量調整期 (ケース 3 のみ) : 本剤 50 mg/kg/日の 1 日 2 回経口投与から開始し、本剤投与開始後 3~5 日目にスパズムの消失³⁸⁾ が認められず、かつ安全性に問題がない場合、本剤投与開始後 4~6 日目に 25~50 mg/kg/日の範囲で増量するとされた³⁹⁾。以降、安全性及び忍容性に問題がない場合、スパズムが消失するまで³⁸⁾ 又は 3 g/日を上限に 150 mg/kg/日に達するまで増量し、3 日~8 週間の間で適切な用量を決定するとされた⁴⁰⁾。スパズムの消失が認められる用量が特定された場合、最高用量に達した場合又は安全性の観点から当該用量が適切であると判断された場合、維持投与期に移行するとされた。

42) 対光反射、瞬目反射、嫌悪反射、眼球運動検査 (追視)

43) 視力検査、眼底検査、光干渉断層計検査、視覚誘発電位検査、水晶体検査、虹彩検査、色覚検査

44) 本剤の累積投与量 (g) が確認でき、本剤による治療前にスパズムが認められ、スパズム回数が確認できることが条件とされた。

45) 本剤の累積投与量 (g) が確認でき、本剤の中断理由が安全性に起因するものではないことが確認できることが条件とされた。

維持投与期：ケース1は先行の国内第Ⅲ相試験の維持投与期の最終用量、ケース2は現在の治療用量、ケース3は用量調整期で決定した維持用量を1日2回継続投与するとされた。なお、いずれのケースにおいても、スパズムの再発又は悪化が確認された場合は増量することが可能であるが、最高用量は3g/日を上限に150mg/kg/日、増量幅は50mg/kg/日以下とされた。また、安全性等の観点から任意の減量幅で減量することが可能とされた。

用量漸減期：直ちに治験薬を中止する必要がある場合を除き、3～4日おきに25～50mg/kg/日の範囲で漸減し、3週間以内に投薬を終了するとされた。

総投与症例17例（ケース1:7例、ケース2:2例、ケース3:8例）全例が安全性解析対象集団とされ、維持投与開始後8週以前に中止したため本剤投与開始後のスパズム頻度データがないケース3の3例を除いた14例（ケース1:7例、ケース2:2例、ケース3:5例）が有効性解析対象集団であった。中止例は、用量調整期2例（治療法の変更及び有害事象各1例（いずれもケース3））、維持投与期6例（治療法の変更5例（ケース1:2例、ケース2:1例、ケース3:2例）、有害事象1例（ケース3））であった。維持投与期（15例）の最終投与量の中央値（範囲）は125（50～150）mg/kg/日であった。なお、ケース3は8例全例が本薬による治療歴のない患者であった。

有効性評価項目である各評価時点におけるスパズム頻度がベースラインと比較して50%以上減少した被験者の割合、スパズムが消失した被験者の割合並びにスパズム及びヒプスアリスミアがいずれも消失した被験者の割合は表21のとおりであった。

表21 国内長期投与試験における有効性評価（有効性解析対象集団）

評価項目		スパズムがベースラインと比較して50%以上減少 ^{a)}		スパズムの消失			スパズム及びヒプスアリスミアの消失 ^{b)}	
		ケース1	ケース3	ケース1	ケース2	ケース3	ケース1	ケース3
評価時点	先行第Ⅲ相試験維持投与期スパズム判定日	6/7 (85.7)	-	5/7 (71.4)	-	-	4/7 (57.1)	-
	本試験開始後16週	7/7 (100.0)	3/4 (75.0)	4/7 (57.1)	1/2 (50.0)	2/4 (50.0)	4/7 (57.1)	1/4 (25.0)
	本試験開始後32週	6/6 (100.0)	3/4 (75.0)	4/6 (66.7)	0/2 (0.0)	2/4 (50.0)	3/6 (50.0)	1/4 (25.0)
	本試験開始後56週	5/5 (100.0)	3/3 (100.0)	2/5 (40.0)	1/1 (100.0)	1/3 (33.3)	2/5 (40.0)	1/3 (33.3)

該当例数/評価例数（割合（%））

a) ケース2は、ベースラインにおいて本剤治療中であったため、評価対象外とした。

b) ケース2は、ベースラインにおいてヒプスアリスミアが消失していたため、評価対象外とした。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、17/17例（100.0%）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（ケース1:発熱・核磁気共鳴画像異常・細気管支炎・肺炎・気管支炎1例、ケース2:精索静脈瘤1例、ケース3:気管支炎・発熱、喘息・てんかん重積状態、脳症各1例）に認められ、核磁気共鳴画像異常、喘息、てんかん重積状態及び脳症については本剤との因果関係は否定されていない。

本剤との因果関係が否定されなかった有害事象は10/17例（58.8%）に認められ、ケース1で2/7例（28.6%）、ケース2で1/2例（50.0%）、ケース3で7/8例（87.5%）であった。主な事象は激越（ケース3で4例）、傾眠（ケース2及び3で各1例）等であった。

対面検査⁴²⁾、網膜電図検査及びその他の眼科検査⁴³⁾に基づく総合評価において、5例（ケース1で2例、ケース2で2例、ケース3で1例）が「異常」又は「異常の疑い」と判定されたが、本剤投与前から「異常」と判定されていた、治験中に判定が「正常」となった等、いずれも異常変動を示唆する症例ではないと考えられた。

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）及び心電図について、脈拍数の増加が1例（ケース3）に、心

電図の異常変動が2例（ケース1及び3各1例）に認められた。また、頭部MRI検査において、2例（ケース1及び3各1例）で「異常変動あり」と判定された。

以上より申請者は、點頭てんかんを有する患者において本剤長期投与時の有効性が確認され、安全性に大きな問題は認められなかったことを説明した。

(3) 海外第Ⅲ相試験

① 用量比較試験（参考 5.3.5.1-1: 1-A 試験<1996年1月～2002年4月>）

3カ月以内に點頭てんかんと診断された2歳未満の患者（目標症例数150～250例）を対象に、本薬（フィルムコート錠⁴⁶⁾）の有効性及び安全性を検討するため、無作為化単盲検並行群間比較試験が実施された。

本試験は、スクリーニング期、単盲検期（14～21日間）⁴⁷⁾、オープン期（2週間～3年間）及び後観察期（3カ月間）から構成され、用法・用量は以下のとおり設定された。

単盲検期：表22に示すとおり、本薬（フィルムコート錠⁴⁶⁾）低用量（18～36 mg/kg/日）又は高用量（100～148 mg/kg/日）を1日2回（250 mg/日未満の場合は1日1回でも可）経口投与するとされた。漸増途中でスパズムが消失した場合は、目標用量まで増量した後に7日間投与を継続、目標用量到達後にスパズムが消失した場合は、同用量で7日間投与を継続し、オープン期へ移行するとされた。一方、投与14日目までにスパズムが消失しなかった場合、低用量群では高用量群の用法・用量に増量して7日間投与した後にオープン期へ移行、高用量群ではそのままの用量でオープン期へ移行するとされた。

表22 用法・用量の設定

投与群	体重区分	投与量（/日）		
		投与1～3日目	投与4～6日目	投与7日目～最長21日目 <目標用量>
低用量	3.5-7.0 kg	125 mg	125 mg	125 mg (18-36 mg/kg)
	7.1-14.0 kg	250 mg	250 mg	250 mg (18-35 mg/kg)
高用量	3.5-5.0 kg	125 mg	250 mg	500 mg (100-142 mg/kg)
	5.1-7.5 kg	125 mg	375 mg	750 mg (100-147 mg/kg)
	7.6-10.0 kg	250 mg	500 mg	1000 mg (100-131 mg/kg)
	10.1-12.5 kg	375 mg	750 mg	1500 mg (120-148 mg/kg)
	12.6-14.0 kg	375 mg	750 mg	1750 mg (125-138 mg/kg)

オープン期：単盲検期で選択された用量を1日2回最大36カ月間経口投与するとされ、てんかん発作の消失、最大耐量又は200 mg/kg/日に達するまで、1週間ごとに25～50 mg/kg/日を超えない範囲で増量可とされた。また、減量時は、3～4日間ごとに25～50 mg/kg/日を超えない範囲で減量するとされた。

無作為化症例227例のうち、未投与例3例、誤登録1例、投与群不明1例を除いた222例（低用量群114例、高用量群108例）が安全性解析対象集団であり、同意未取得であった高用量群1例を除いた221例（低用量群114例、高用量群107例）が有効性解析対象集団のmodified Intention To Treat（以下、「mITT」）集団とされた。3年間の中止例は両群併せて184例であり、主な中止理由は効果不十分（50例）、医師判断（35例）、服薬不遵守（13例）、追跡不能（12例）であった。mITT集団における投与開始後14日間の最大投与量の中央値は、低用量群で29.7 mg/kg/日、高用量群で116.7 mg/kg/日であった。

46) フィilmコート錠（US）とフィルムコート錠（EU）のいずれが使用されたかは不明である。

47) 保護者及び脳波測定者に対し、投与群が盲検化された。

主要評価項目である mITT における本薬投与開始後 14 日以内のいずれかの時点から連続 7 日間のスパズム及びヒプスアリスミアの消失が認められた被験者⁴⁸⁾の割合は、低用量群で 7.0% (8/114 例)、高用量群で 15.9% (17/107 例) であり、低用量群に比べて高用量群で有意に高かった ($p=0.0375$ 、カイ二乗検定)。

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、試験期間全体で 93% (207/222 例) に認められ、そのうち本薬投与開始から 14 日間以内に認められた有害事象は、低用量群で 51% (58/114 例)、高用量群で 48% (52/108 例) であった。死亡は 3 例 (肺炎、先天性肺血管腫症に続発した肺出血及び突然死各 1 例) に認められたが、いずれも本薬との因果関係は否定されている。死亡を含む重篤な有害事象は、試験期間全体で 34% (75/222 例) に認められ、そのうち痙攣、點頭てんかん、肺炎、気道感染及び嘔吐各 1 例は本薬との因果関係ありと判断されている。

本薬との因果関係ありと判断された有害事象は、試験期間全体で 51% (114/222 例) に認められ、主な事象は、鎮静 (37 例)、傾眠 (30 例)、易刺激性 (21 例)、不眠症 (14 例)、睡眠障害 (10 例)、嗜眠及び便秘 (8 例) 並びに食欲減退 (7 例) であった。

定期的な眼科検査の結果、ベースラインで正常と判定された 111 例中 21 例で試験期間中に異常と判定された。そのうち 17 例で眼障害の有害事象が 28 件報告され、うち 4 件 (視神経障害 2 件、遠視及び視力低下各 1 件) が本薬との因果関係ありと判断されている。

以上より申請者は、外国人點頭てんかん患者において本薬 100~148 mg/kg/日投与時の有効性が確認され、忍容性は良好であったことを説明した。

② プラセボ対照試験 (参考 5.3.5.1-2: W/019 試験<1994 年 4 月~1996 年 1 月>)

新たに點頭てんかんと診断された生後 1~18 カ月の患者 (目標症例数 50 例) を対象に、本剤 (散剤²²⁾) の有効性及び安全性を検討するため、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。

本試験は、ベースライン期、二重盲検期 (5 日間) 及びオープン期 (24 週間) から構成され、用法・用量は、プラセボ又は本剤 (散剤²²⁾) 50 mg/kg/日の 1 日 2 回経口投与から開始し、24 時間以内にスパズムの消失を認めない場合は 100 mg/kg/日へ増量、同用量を 48 時間維持するとされた。投与開始後 72 時間以降に、更に増量が必要と判断された場合は 150 mg/kg/日に増量するとされ、投与開始後 5 日目まで経口投与するとされた (二重盲検期)。その後、本剤 50~150 mg/kg/日までの範囲で医師の判断により投与量の変更が可能とされ、1 日 2 回 24 週間経口投与することとされた (オープン期)。

無作為化症例 40 例 (プラセボ群 20 例、本剤群 20 例) 全例が有効性及び安全性解析対象集団の Intention To Treat (以下、「ITT」) 集団とされた。二重盲検期からオープン期へは 36 例 (プラセボ群 20 例、本剤群 16 例; 本剤群 4 例は効果不十分により移行しなかった) が移行し、オープン期での中止例は 8 例であった。主な中止理由は効果不十分 5 例、追跡不能 2 例等であった。二重盲検期における最高投与量の中央値 (範囲) はプラセボ群で 150 (100~150) mg/kg/日、本剤群で 150 (100~200) mg/kg/日、オープン期における 24 週目の投与量の中央値 (範囲) は 100 (25~150) mg/kg/日であった。

48) 保護者の観察に基づきスパズムが連続 7 日間消失している被験者で、消失 7 日目から 3 日以内に、1 回以上の睡眠-覚醒-睡眠サイクルを含む 8 時間の閉鎖回路ビデオ脳波モニタリング (CCTV EEG) を実施し、スパズム及びヒプスアリスミアが認められないことが確認された被験者と定義された。

主要評価項目である ITT 集団における二重盲検期の最終 2 日間（各日 2 時間）でのベースラインからのスパズム頻度減少率⁴⁹⁾ (%)（最小二乗平均値 [95%信頼区間]）は、プラセボ群 40.5 [-17, 70]、本剤群 54.4 [12, 76] であり、プラセボ群と本剤群との間に統計学的な有意差は認められなかった（ $p=0.562$ 、対数変換したスパズム頻度減少率に対する投与群、施設を因子、対数変換したベースラインのスパズム頻度を共変量とした共分散分析）。一方、副次評価項目である ITT における二重盲検期の最終 2 日間（各日 24 時間）でのベースラインからのスパズム頻度減少率 (%)（最小二乗平均値 [95%信頼区間]）は、プラセボ群 17.0 [-59, 57]、本剤群 68.9 [42, 83] であり、群間に統計学的有意差が認められた（ $p=0.030$ 、対数変換したスパズム頻度減少率に対する投与群、施設を因子、対数変換したベースラインのスパズム頻度を共変量とした共分散分析）。

有害事象は、二重盲検期ではプラセボ群 6/20 例（30%）及び本剤群 12/20 例（60%）、オープン期では 24/36 例（67%）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、二重盲検期では認められず、オープン期では 4 例（胃食道逆流性疾患・下気道感染・尿路感染、気管支炎・中耳炎・肺炎、呼吸困難、激越各 1 例）に認められた。また、試験終了後に死亡が 1 例（心停止）に認められた。なお、激越を除き、いずれも本剤との因果関係は否定されている。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、二重盲検期ではプラセボ群 2/20 例（10%）、本剤群 8/20 例（40%）、オープン期では 6/36 例（17%）に認められ、主な事象は傾眠状態（二重盲検期: プラセボ群 1 例、本剤群 8 例、オープン期: 4 例）であった。

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）について、二重盲検期に大きな変動は認められず、オープン期では全体集団の平均値として、収縮期血圧及び拡張期血圧の 6.4 mmHg の増加並びに脈拍数の 4.6 bpm の減少が認められた。

以上より申請者は、外国人点頭てんかん患者に対する本剤 50～150 mg/kg/日の有効性は期待でき、安全性にも大きな問題は認められなかったことを説明した。

③ ヒドロコルチゾン対照試験（参考 5.3.5.1-3: FR/03 試験<1990 年 4 月～1994 年 10 月>）

結節性硬化症による点頭てんかんと新たに診断された生後 1 カ月～2 歳の患者（目標症例数 30 例: 各群 15 例）を対象に、本薬（錠剤⁵⁰⁾）の有効性及び安全性を検討するため、実薬対照無作為化非盲検群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本薬（錠剤⁵⁰⁾）150 mg/kg/日を 1 日 2 回又はヒドロコルチゾン（以下、「HC」）15 mg/kg/日を 1 日 1 回 1 カ月間経口投与した後、スパズムの消失を認めなかった場合及び/又は忍容性に問題があった場合にはもう一方の群に移行して 1 カ月間経口投与するとされた。また、投与開始後 1 カ月間でスパズムの消失を認めた場合、本薬群ではさらに 1 カ月間本薬を経口投与し、HC 群では 15 日間かけて漸減中止するとされた。

無作為化症例 23 例（本薬群 11 例、HC 群 12 例）全例が安全性解析対象集団とされ、投与量を誤った HC 群 1 例を除いた 22 例（本薬群 11 例、HC 群 11 例）が有効性解析対象集団とされた。中止例は HC 群 5 例に認められ、中止理由は有害事象及び効果不十分が 4 例、有害事象が 1 例であった。

主要評価項目である投与 1 カ月目におけるスパズムの消失が認められた被験者の割合は、本薬群

49) $\log [(二重盲検期の最終 2 日間のスパズム頻度+1) / (ベースラインのスパズム頻度+1)]$ を目的変数とし、薬剤群、地域、ベースラインのスパズム頻度を説明変数とする線形回帰モデルにより各投与群の目的変数を推定し、推定された目的変数を逆対数変換した(二重盲検期の最終 2 日間のスパズム頻度+1)/(ベースラインのスパズム頻度+1)を 1 から引いて算出

50) 素錠 (US)、素錠 (EU)、フィルムコート錠 (US)、フィルムコート錠 (EU) のいずれの錠剤であるかは確認されていない。

で 100% (11/11 例)、HC 群で 36.4% (4/11 例) であり、HC 群と比較して本薬群で有意に高かった ($p=0.001$ 、イェーツ補正したカイ二乗検定)。また、投与 2 カ月目に HC 群から本薬群に移行した 7 例では全例でスパズムの消失が認められた。なお、投与 2 カ月目に本薬群から HC 群に移行した被験者はいなかった。

有害事象は、本薬 (初回割付) 群 27.3% (3/11 例)、本薬 (HC から移行) 群 28.6% (2/7 例)、HC 群 75.0% (9/12 例) に認められた。死亡は認められず、その他の重篤な有害事象は HC 群 2 例 (腹部膨満、高血圧各 1 例) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。投与 1 カ月目における主な有害事象は、興奮性亢進・運動過多 (本薬群 3 例、HC 群 5 例、以下同順)、傾眠状態 (3 例、0 例)、睡眠障害及び体重増加 (0 例、3 例) であり、認められた有害事象はいずれも治験薬との因果関係は否定されていない。

以上より申請者は、結節性硬化症による點頭てんかんと新たに診断された患者に対する本薬の有効性が確認され、安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

<審査の概略>

(1) 本剤の臨床的位置付けについて

機構は、本剤の點頭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、英国では National Institute for Health and Care Excellence (NICE) のガイドライン (NICE, *The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care*, 2015) において、乳幼児の點頭てんかんに対して結節性硬化症の有無に関わらず本剤が第一選択薬として推奨されていること、欧州ではエキスパートオピニオン (Wheless JW et al, *Epileptic Disord* 9: 353-412, 2007) において、結節性硬化症に伴う點頭てんかんに対して第一選択薬、症候性の點頭てんかんに対しては副腎皮質刺激ホルモン (以下、「ACTH」) 及びプレドニゾンと並び第一選択薬の 1 つに位置付けられていること、米国では米国神経学会及び小児神経学会の合同ガイドライン (Go CY et al, *Neurology*, 78: 1974-1980, 2012) において、ACTH が第一選択薬であり、本剤は點頭てんかんの短期間の治療及び結節性硬化症に伴う點頭てんかに有効であるとされていることを説明した。

その上で申請者は、本邦における點頭てんかんの治療について、日本てんかん学会のウエスト症候群の診断・治療ガイドライン⁵¹⁾ では ACTH が最も有効な薬剤として推奨されている一方で、使用実態に基づいた調査結果によれば ACTH の副作用を考慮して、ビタミン B₆ 大量療法、バルプロ酸ナトリウムの投与が ACTH 投与より多く選択されていること (伊藤正利ら, *てんかん研究*, 24: 68-73, 2006)、ACTH 及びプレドニゾン等のステロイド剤は投与初期には有効であるが再発率が高く、長期にわたって効果が持続するのは少数例であるとされていること (Baram TZ et al, *Pediatrics*, 97: 375-379, 1996、Riikonen R, *Neuropediatrics*, 13: 14-23, 1982) を説明した。また申請者は、本剤の本邦における臨床的位置付けについて、本剤は既に上記の日本てんかん学会のガイドラインに記載があり、點頭てんかんの発作及びヒプスアリスミアに対し ACTH 療法より効果は弱いながらも有効であり、結節性硬化症の症例には副腎皮質ホルモンより有効であるとされていること、日本神経学会のてんかん治療ガイドライン 2010 (「てんかん治療ガイドライン」作成委員会, *てんかん治療ガイドライン 2010*, 49-61, 医学書院, 2010) では ACTH 及びプレドニゾンと並び第一選択薬の 1 つとされている現状を踏まえると、

51) 当該ガイドラインでは、West 症候群を點頭てんかんの中核群と位置付け、West 症候群及び點頭てんかん全般に対する治療法等について記載されている。

本剤は本邦においても點頭てんかんに対し第一選択薬又は治療初期に選択される薬剤として位置付けられると考えることを説明した。

なお申請者は、本剤は当初欧州において小児及び成人の「難治性部分発作の併用療法」及び「點頭てんかん」に対して使用されていたが、1997年に本剤による視野障害発現が報告されたことにより、欧州医薬品庁においてリスク・ベネフィットの再検討が行われ、1999年に成人では「他剤無効例に限って最終選択肢としての他剤との併用療法」、小児では「點頭てんかん（West症候群）に対する単剤療法」に限定して使用することを厳守することで、本剤の使用を継続することは可能と判断されたこと、米国では当該リスクを踏まえ、患者登録と視力・視野のモニタリングを目的とした厳格な安全管理プログラム（SHARE（Support, Help And Resources for Epilepsy））の実施を前提に承認されたことを説明した上で、本邦においても米国の安全管理プログラム（SHARE）を参考に本剤のリスクモニタリングと適正使用を目的とした流通管理プログラムを策定し、実施予定であること（「(3) 1) ③ 眼障害のリスク管理について」及び「(6) 製造販売後の対応について」の項参照）を説明した。

機構は、點頭てんかんに対する ACTH 療法等の既存治療では長期間にわたってスパズムを十分に管理することが難しい現状を踏まえると、現在提示されているデータに基づき本剤の有効性について一定の説明がされること、視野障害のリスク並びに脳症及び頭部 MRI 異常に関するリスクを適切にモニタリングし、投与継続の可否について検討されることを前提とすれば、點頭てんかんの治療に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) 本剤の国内開発計画について

機構は、本剤の国内開発計画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、點頭てんかんの発現率は出生 10,000 件に対し 2~5 人⁵⁾、10 歳での點頭てんかんの生涯有病率は 10,000 人に対し 1.5~2 人と推定されており⁴⁾、點頭てんかんを対象とした国内臨床試験に組入れ可能な症例数は非常に限られること、また、點頭てんかん患者の約 50%が難治性の再発性てんかんであり⁵²⁾、乳幼児の死亡率は 5~30%と推定されており⁵³⁾、予後は不良であると考えられることから、本邦において対照群を設定した一定規模の臨床試験を実施することは困難と考えたことを説明した。

その上で申請者は、本剤は海外で第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1-1: 1-A 試験、参考 5.3.5.1-2: W/019 試験及び参考 5.3.5.1-3: FR/03 試験）を実施しており、有効性及び安全性が確認されていたこと、本剤は海外において長期にわたる使用実績を有していたことから、以下の点を踏まえ、国内では少数例の非盲検非対照試験を実施した上で、海外第Ⅲ相試験も参照しながら本剤の日本人點頭てんかん患者における有効性について確認することは可能と考えたことを説明した。

- ・ 日本人及び外国人健康成人において本剤投与時の薬物動態が類似していることが確認されていたこと（表 13 及び表 14）。

52) Riikonen R, *Neuropediatrics*, 13: 14-23, 1982、Hrachovy RA et al, *Epilepsia*, 32: 212-214, 1991、Matsumoto A et al, *Dev Med Child Neurol*, 23: 51-65, 1981、Koo B et al, *Neurology*, 43: 2322-2327, 1993.

53) Jeavons PM et al., *Epilepsia*, 14: 153-164, 1973、Riikonen R., *Neuropediatrics*., 13: 14-23, 1982、Matsumoto A et al., *Dev Med Child Neurol*, 23: 51-65, 1981.

- ・ 點頭てんかんは、特徴的なスパズム、精神運動発達遅滞、脳波におけるヒプスアリスミアの発現を特徴とすること、脳の損傷や結節性硬化症が病因となること等の臨床像を有しており、疾患特性に国内外で大きな差異はないこと。
- ・ 點頭てんかんに対し、本邦でのみビタミン B₆ 大量療法が多く施行されている点で治療法に差異が認められるものの、ガイドラインにおいて ACTH 及びプレドニゾロン等のステロイド剤による治療が第一選択として推奨されていること、国内で多く使用されているバルプロ酸ナトリウムによる治療について、欧米においても第二選択薬と位置付けられていること (Kliegman RM et al. *Nelson Textbook of Pediatrics 19th edition*, Elsevier: 2013-2019, 2011、Wheless JW et al, *Epileptic disord*, 9: 353-412, 2007) を踏まえると、治療の選択肢に著しい差異が存在する状況ではないこと。

機構は、本邦において十分な数の日本人點頭てんかん患者を組み入れることが困難である点は理解でき、製造販売後調査において日本人患者における本剤の有効性及び安全性について十分に検討することを前提とすれば、対象疾患の重篤性、主な対象患者が乳幼児であること及び網膜電図の測定が必要となることによる実施可能性等も考慮し、国内については非盲検非対照試験を実施した上で、海外第Ⅲ相試験も参照しながら本剤の有効性を評価することはやむを得ないと考える。

2) 海外第Ⅲ相試験における有効性について

機構は、海外第Ⅲ相試験における有効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 (1-A 試験、W/019 試験及び FR/03 試験) における有効性について以下のように説明し、本剤の點頭てんかんに対する有効性は確認されていると考えることを説明した。

- ・ 1-A 試験では、主要評価項目である mITT 集団における本薬投与開始後 14 日以内のいずれかの時点から連続 7 日間のスパズム及びヒプスアリスミアの消失が認められた被験者⁴⁸⁾ の割合において、本薬高用量群 (100~148 mg/kg/日) で低用量群 (18~36 mg/kg/日) を上回る有効性が確認されており、本剤高用量投与時の有効性は確認されたものと考え。また、低用量群でもスパズム及びヒプスアリスミアの消失が 7.0% (8/114 例) で認められたことを踏まえると、一部の患者では低用量投与時にも本剤の有効性が期待できると考える。なお、1-A 試験では、計 5 回の試験計画変更が行われており、試験の目的、主要評価項目、併用薬剤に関する規定、目標症例数等が変更されているほか、米国食品医薬品庁 (以下、「FDA」) からの追加データ提出要求に応じて 2 回の中間解析が実施されているが、本試験については申請者が現時点で解析可能なデータベースが存在しないため、有効性評価に影響が生じた可能性について検討することはできなかった。
- ・ W/019 試験では、主要評価項目である ITT 集団における二重盲検期の最終 2 日間 (各日 2 時間) でのベースラインからのスパズム頻度減少率について、プラセボ群と本薬群 (50~150 mg/kg/日) の間に統計学的な有意差は認められなかった (減少率 (%) (最小二乗平均値 [95%信頼区間]) : プラセボ群 40.5 [-17, 70]、本薬群 54.4 [12, 76])。しかしながら、點頭てんかんにおけるスパズムは入眠及び覚醒のタイミングに多くみられること及び対象患者が乳幼児であることを踏まえると、毎日同じ時刻の 2 時間ではスパズム発現に対する影響を十分に評価することができなかったものと考えられ、副次評価項目である ITT 集団における二重盲検期の最終 2 日間 (各日 24 時間) でのベースラインからのスパズム頻度減少率については、本薬群において統計学的に有意

な頻度低下が認められており（プラセボ群 17.0 [-59, 57]、本薬群 68.9 [42, 83]）、本剤の有効性は示唆されたものと考える。

- ・ FR/03 試験は、結節性硬化症患者のみを対象とした試験であり、主要評価項目である投与 1 カ月目におけるスパズムの消失が認められた被験者の割合が、HC 群と比較して本薬群（150 mg/kg/日）で有意に高く、有効性が確認されている。
- ・ なお、點頭てんかんにおける治療では、スパズムの消失及びヒプスアリスミアの改善を導くべきであるとされている（Pellock JM et al, *Epilepsia*, 51: 2175-2189, 2010）。W/019 試験及び FR/03 試験では主要評価項目においてヒプスアリスミアに対する作用が考慮されていないが、W/019 試験では、ヒプスアリスミアを認めない患者数についてベースライン時の 12.5%（5/40 例）からオープン期終了時の 38.9%（14/36 例）に増加が認められている。また、FR/03 試験ではベースライン時にヒプスアリスミアを認めた症例（3/11 例）全例で、投与 8 週後にヒプスアリスミアの消失が確認されていることから、本剤投与によりヒプスアリスミアの改善が期待できると考える。

以上を踏まえ申請者は、點頭てんかんの主徴である特徴的なスパズムと脳波所見（ヒプスアリスミア）に対する改善効果が認められたことから、本剤の點頭てんかんに対する有効性は確認されたと考えることを説明した。

機構は、海外第Ⅲ相試験（1-A 試験、W/019 試験及び FR/03 試験）成績について、それぞれ単独で點頭てんかん患者に対する本剤の有効性を説明することは困難と考えるものの、3 試験ではいずれも本剤の有効性が示唆されており、ヒプスアリスミアの消失も期待できることを踏まえると、これらの試験成績に基づき本剤の點頭てんかんに対する有効性は示されていると判断することは可能と考える。

3) 国内第Ⅲ相試験について

機構は、国内第Ⅲ相試験（EFC12369 試験）における有効性評価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相試験における対象患者について、海外第Ⅲ相試験（1-A 試験、W/019 試験及び FR/03 試験）はいずれも新たに點頭てんかんと診断され、ACTH 又は他の抗てんかん薬による治療を受けたことがない患者を対象として実施されていたこと、一方で国内については、試験実施時に本剤の視野障害リスクが判明しており、治験実施医療機関が網膜電図を測定可能な施設に限定されること等の実施上の制約があり、ACTH 又は他の抗てんかん薬の未治療例に限定した場合には被験者の組入れが困難になると考えられたことから、未治療例に限定しないで試験を実施する計画としたことを説明した。

また申請者は、国内第Ⅲ相試験における主要評価項目について、当該試験には一定数の他剤効果不十分例が組み入れられる想定であったこと、てんかん治療において発作の完全消失が得られない場合には治療目標がより実現可能性の高い発作回数の減少に変更されること（溝渕雅広, *神経治療*, 30: 301-305, 2013）、點頭てんかんの治療において長期的予後の観点からはスパズムの早期消失は重要であり、點頭てんかんを対象とした臨床試験において 50%以上の発作減少を有効性評価項目として用いた報告（Siemes H et al, *Seizure*, 7: 293-297, 1998）もあったことを踏まえ、スパズムの消失のみに着

目した評価項目（スパズム頻度がベースラインと比較して 50%以上減少した被験者の割合）を主要評価項目に設定したこと、ヒプスアリスミアの消失も考慮した評価については副次評価項目として設定したことを説明した。さらに申請者は、国内第Ⅲ相試験における有効性評価について、事前に有効性評価のための閾値を設定し、95%信頼区間の下限値が事前に設定した閾値を上回ることを確認する計画としたことを説明した上で、海外には ACTH 又は他の抗てんかん薬の既治療例（未治療例と比較して反応性は悪いと想定される）に本剤を使用したプラセボ対照の臨床試験成績は存在しなかったことから、比較可能性の観点で限界はあるものの、ACTH 又は他の抗てんかん薬の未治療例を対象とした海外プラセボ対照試験（W/019 試験）のプラセボ群の成績に基づき、同群のスパズム頻度がベースラインと比較して 70%以上減少した被験者の割合が 15%（3/20 例）であったことから、閾値を 15%と設定したことを説明した。なお申請者は、W/019 試験については申請者が現時点で解析可能なデータベースが存在しないため追加解析は困難であるが、スパズム頻度がベースラインと比較して 40%以上減少した被験者の割合はプラセボ群で 30%（6/20 例）であったことを説明した。

その上で申請者は、上記を踏まえて実施した国内第Ⅲ相試験では、12/13 例が過去に點頭てんかんに対する治療を受けたことがある患者であり、本剤は別の抗てんかん薬と併用されていたことを説明した上で、スパズム頻度がベースラインと比較して 50%以上減少した被験者の割合（%）と 95%信頼区間は 61.5 [31.6, 86.1] であり、95%信頼区間の下限値が事前に設定した閾値に加えて、海外プラセボ対照試験（W/019 試験）のプラセボ群でスパズム頻度がベースラインから 40%以上減少した被験者の割合（30%）をも上回る結果であったことを説明した。さらに申請者は、国内第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験（1-A 試験、W/019 試験及び FR/03 試験）において、スパズムの消失並びに點頭てんかんの完全消失が認められた被験者の割合（表 23）を提示し、試験間で評価期間、脳波の測定時点等が異なることから厳密な比較は困難であるものの、国内第Ⅲ相試験においても海外第Ⅲ相試験と遜色ない結果が得られていると考えることを説明した。

表 23 国内外臨床試験における有効性評価

			評価例数	スパズム消失	點頭てんかん完全消失
国内第Ⅲ相試験 ^{a)}			13	6 (46.2)	4 (30.8)
1-A 試験	基準 1 ^{b)}	本薬低用量群	114	8 (7.0)	8 (7.0)
		本薬高用量群	107	17 (15.9)	17 (15.9)
	基準 2 ^{c)}	本薬低用量群	114	-	15 (13.2)
		本薬高用量群	107	-	33 (30.8)
W/019 試験	二重盲検期 ^{d)}	プラセボ群	20	2 (10.0)	0
		本薬群	20	7 (35.0)	4 (20.0)
	オープン期 ^{e)}		36	15 (41.7)	14 (38.9)
FR/03 試験	本薬群		11	11 (100)	-
	HC 群		11	4 (36.4)	-

該当例数（割合（%））

- a) 點頭てんかんの完全消失は維持投与期スパズム判定日に攣縮が消失し、かつ維持投与期最終日の脳波検査においてヒプスアリスミアが消失した状態とされた。
- b) 點頭てんかんの完全消失は投与開始から 14 日以内に始まる連続 7 日間の連出消失及び確認後 3 日以内の CCTV-EEG 測定中のスパズム及びヒプスアリスミアの消失とされた。
- c) 點頭てんかんの完全消失は投与開始から 14 日以内に始まる連続 7 日間の連出消失及び次回来院時までの CCTV-EEG 測定中のスパズム及びヒプスアリスミアの消失とされた。
- d) 點頭てんかんの完全消失は二重盲検期最終日にスパズム消失と脳波検査においてヒプスアリスミアが認められなかった被験者とされた。
- e) 點頭てんかんの完全消失はオープン期終了時に連続 4 週間以上のスパズム消失と脳波検査においてヒプスアリスミアが認められなかった被験者とされた。

以上を踏まえ申請者は、国内第Ⅲ相試験に基づき、日本人點頭てんかん患者における本剤の有効性は確認されたと考えることを説明した。

機構は、国内第Ⅲ相試験において設定された有効性判断に関する閾値について、対象患者が異なる試験成績に基づき設定されたものであること、また、海外臨床試験の「スパズム頻度が70%以上減少した被験者の割合」に基づき国内第Ⅲ相試験における「スパズム頻度が50%以上減少した被験者の割合」に関する閾値を設定していることを踏まえると、十分な根拠に基づき設定されたとは言い難いが、試験計画時に入手可能なデータを可能な限り活用して設定されていることを考慮すると、やむを得ない設定であったと考える。その上で機構は、国内第Ⅲ相試験において得られた有効性に関する情報は限られているものの、海外第Ⅲ相試験（1-A 試験、W/019 試験及びFR/03 試験）と比較しても遜色のない結果が得られており、事前に設定した有効性判断に関する閾値に基づき有効性が確認されていることを踏まえると、現在までに得られているデータから日本人点頭てんかん患者における本剤の有効性は期待できると考える。なお、国内第Ⅲ相試験における日本人投与例数は限られていることから、本剤の日本人患者における有効性については製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考える。

4) 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（EFC12369 試験）における患者背景別の主要評価スパズム判定日のスパズム頻度がベースラインと比較して50%以上減少した被験者並びに維持投与期スパズム判定日にスパズムの消失が認められた被験者及び点頭てんかんの完全消失が認められた被験者の割合は表24のとおりであり、被験者数が少なく十分な評価は困難であるものの、結節性硬化症に伴う症候性の点頭てんかん患者において有効性が増強する可能性が示唆されたこと、他の患者背景について特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、海外第Ⅲ相試験（1-A 試験、W/019 試験、FR/03 試験）について、申請者が現時点で解析可能なデータベースが存在しないため部分集団解析は実施できないものの、1-A 試験の治験総括報告書には病因別のスパズム消失被験者の割合に係る記載があり（表25）、EFC12369 試験と同様に結節性硬化症に伴う症候性の点頭てんかん患者集団における反応性が高かったことを説明した。

表 24 国内第Ⅲ相試験（EFC12369 試験）における患者背景別の有効性評価

		主要評価スパズム判定日	維持投与期スパズム判定日	
		スパズム頻度の50%減少	スパズムの消失	点頭てんかんの完全消失
性別	男性	4/6 (66.7)	4/6 (66.7)	2/6 (33.3)
	女性	4/7 (57.1)	2/7 (28.6)	2/7 (28.6)
年齢	1 カ月以上 6 カ月未満	2/2 (100)	1/2 (50.0)	0/2 (0)
	6 カ月以上 12 カ月未満	2/3 (66.7)	1/3 (33.3)	1/3 (33.3)
	12 カ月以上 18 カ月未満	1/3 (33.3)	1/3 (33.3)	0/3 (0)
	18 カ月以上	3/5 (60.0)	3/5 (60.0)	3/5 (60.0)
病因	症候性-結節性硬化症	3/5 (60.0)	4/5 (80.0)	2/5 (40.0)
	症候性-その他	4/7 (57.1)	1/7 (14.3)	1/7 (14.3)
	潜在性	1/1 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)
前治療歴	なし	1/1 (100)	1/1 (100)	0/1 (0)
	あり	7/12 (58.3)	5/12 (41.7)	4/12 (33.3)
併用抗てんかん薬	なし	1/1 (100)	1/1 (100)	0/1 (0)
	あり	7/12 (58.3)	5/12 (41.7)	4/12 (33.3)
	バルプロ酸ナトリウム	6/10 (60.0)	4/10 (40.0)	3/7 (42.9)
	トピラマート	3/5 (60.0)	2/5 (40.0)	2/3 (66.7)
	ゾニサミド	3/4 (75.0)	4/4 (100)	3/4 (75.0)
	レベチラセタム	3/4 (75.0)	2/4 (50.0)	2/3 (66.7)
	クロバザム	2/3 (66.7)	0/3 (0)	0/2 (0)
	ラモトリギン	1/1 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)
スクリーニング期のスパズム頻度	100 回未満	4/6 (66.7)	3/6 (50.0)	2/6 (33.3)
	100 回以上 200 回未満	2/5 (40.0)	2/5 (40.0)	2/5 (40.0)
	200 回以上	2/2 (100)	1/2 (50.0)	0/2 (0)

該当例数/評価例数 (割合 (%))

表 25 1-A 試験における病因別のスパズム消失被験者の割合

		低用量群	高用量群
病因	症候性-結節性硬化症	3/18 (16.7)	5/20 (25.0)
	症候性-その他	2/66 (3.0)	8/60 (13.3)
	潜在性	3/30 (10.0)	4/27 (14.8)

該当例数/評価例数 (割合 (%))

機構は、提示された臨床試験成績等を踏まえると、結節性硬化症に伴う点頭てんかんにおいて本剤がより高い有効性を示す可能性があると考えられるものの、他の病因においても本剤投与によって一定の有効性は示唆されており、現時点で特定の背景因子をもつ患者集団における本剤の有効性が否定されている状況にはないものとする。しかしながら、国内臨床試験における部分集団解析の評価例数は限られていることから、患者背景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引き続き情報収集する必要があると考える。

(3) 本剤の安全性について

1) 眼障害について

① 眼障害のリスクについて

機構は、本剤による眼障害の発現状況及びその特徴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¹⁰⁾及び日本人成人の難治性てんかん患者を対象とした臨床試験（参考 5.3.5.4-1: JGVG-CL-401 試験（以下、「401 試験」）⁵⁴⁾における眼障害関連の有害事象（視野障害⁵⁵⁾）及

54) 日本人難治性てんかん患者を対象とした国内後期第Ⅱ相臨床試験、国内第Ⅲ相試験又は長期投与試験において、治験担当医師の判断により本薬の継続投与が不可欠と認められた患者に対して、本試験への移行後に本薬を継続長期投与（1日1～4gを1日2回経口投与）するとされ、本薬の投与の必要性がないと治験担当医師が判断した場合又は患者が本薬の投与を希望しなくなった場合に漸減して投与終了するとされた。

55) MedDRA PTで半盲、異名性半盲、同名性半盲、網膜障害、トンネル状視野、視野欠損、脈網膜障害、4分の1盲、視野検査異常、網膜変性、網膜毒性、黄斑変性、網脈絡膜萎縮、視神経萎縮、中毒性視神経症、視神経障害、視神経乳頭障害、網膜機能検査異常、網膜凶異常、視覚誘発電位異常に該当する事象

び視力障害⁵⁶⁾の発現状況は表 26 のとおりであり、點頭てんかん以外の成人患者を対象とした臨床試験（401 試験、米国非點頭てんかん患者（以下、「US-nonIS」）を対象とした試験¹⁰⁾）で発現割合が高かったこと、米国點頭てんかん患者（以下、「US-IS」¹⁰⁾）を対象とした臨床試験については視野検査の実施ができない乳幼児患者を対象としていたために発現割合が低くなった可能性があることを説明した。

表 26 国内外臨床試験における眼障害関連の有害事象の発現状況

	點頭てんかん		點頭てんかん以外	
	国内臨床試験	US-IS	401 試験	US-nonIS
評価例数	23	346	76	2148
視野障害に関連する主な有害事象				
視野欠損	0	0	31 (40.8)	349 (16.2)
半盲	0	0	0	33 (1.5)
網膜凶異常	0	0	0	9 (0.4)
同名性半盲	0	0	0	7 (0.3)
視神経障害	0	2 (0.6)	0	4 (0.2)
網膜障害	0	1 (0.3)	0	4 (0.2)
網膜変性	0	0	1 (1.3)	0
視神経萎縮	0	1 (0.3)	2 (2.6)	1 (0.05)
視力障害に関連する主な有害事象				
視力低下	0	1 (0.3)	0	13 (0.6)
弱視	0	2 (0.6)	0	3 (0.14)
視覚誘発電位異常	0	0	0	3 (0.14)

発現例数（発現割合 (%)）

さらに申請者は、日本人患者（401 試験）において外国人患者（US-nonIS 試験）と比較して視野欠損の発現割合が高い傾向であったことについて、試験間で視野測定の方法、投与期間、累積投与量等が異なっていたことが影響した可能性を否定できないものの、相違が認められた理由の詳細は不明であることを説明した上で、外国人の成人（13 歳以上）及び小児（8 歳以上 13 歳未満）の難治性てんかん患者を対象として視野欠損の有病率等を特定することを目的とした臨床試験（参考 5.3.5.2-4: 4020 試験）⁵⁷⁾ を実施したところ、本剤の使用経験がある患者（Group I 及び II）で視野検査において 1 回以上の両側性の求心性視野狭窄が認められた患者は成人で 110/301 例 (36.5%)、小児で 17/85 例 (20.0%) であり、日本人患者（401 試験）と同様の結果であったことを説明した。そして申請者は、US-IS 試験及び US-nonIS 試験では人種に関する情報がほとんど不明であったことを説明し、視野障害の人種差については現時点で必ずしも明確になっていないことを説明した。

次に申請者は、本剤による視野障害の特徴について、以下のように説明した。

- ・ 點頭てんかん患者に限らず欧州の製造販売後に実施された臨床試験（視野狭窄及び視野異常について検討した臨床試験）成績を基に作成されたビガバトリン誘発性網膜機能障害レポート（参考 5.3.5.3-6）では、本剤による典型的な視野障害は軽度から重度の両側性求心性視野狭窄であり、視野障害は通常鼻側から現れ、ほとんどの場合耳側視野よりも鼻側視野が広範に欠損するとされている。本剤投与後の視野の平均値（最小値, 最大値）は耳側視野で 71.1° (13.0, 90.0)、鼻側視野で 19.1° (0, 63.5) であり、鼻側視野を完全に喪失した被験者においても、耳側視野は残存し

56) MedDRAPT で弱視、失明、一過性失明、片側失明、突然視力消失、視力低下、一過性視力低下、視力障害、視力検査異常、黄斑変性、新生児視覚異常、視覚成熟遅延、中毒性視神経症、視覚誘発電位異常に該当する事象

57) 外国人成人及び小児の難治性てんかん患者（Group I: 試験登録時点で本薬による治療を受けており、かつ、登録前に 6 カ月以上本薬を服用していた患者、Group II: 過去に 6 カ月以上本薬による治療を受けていたが、試験登録の 6 カ月以上前に本薬の投与を中止した患者、Group III: 本薬による治療を受けたことのない患者。試験登録時の視野検査結果が正常であれば、本薬投与が開始される患者）を対象に本薬による視野障害の有病率、発現率、臨床経過及び日常生活への影響を特定することを目的として実施された。

ていた。

- ・本剤と視力障害（網膜中心部への影響）の関連性は現時点で明確になっていないが、本剤投与により視力低下が認められた症例も報告されている（Miller NR et al, *Neurology*, 53: 2082-2087, 1999、Johnson MA et al, *Neurology*, 55: 40-45, 2000）。また、ビガバトリン誘発性網膜機能障害レポートでは、一部の症例で日常生活に支障をきたすほど重度の視野障害が認められたと報告されている。
- ・本剤による視野障害は不可逆的であり、投与を中止しても回復しない。また、毒性試験ではマウス及びラットで網膜変性が認められており、ヒトにおいても同様に不可逆的な網膜変性が認められている可能性を否定できない（「3. (iii) <審査の概略> (1) 眼毒性について」の項参照）。さらに、4020 試験の観察期間中に複数時点で視野検査が実施された被験者集団において、視野狭窄の増悪が認められた被験者の割合は Group I で 12/59 例 (20.3%)、Group II で 5/40 例 (12.5%)、Group III で 3/12 例 (25.0%) であり、限られた症例数での検討結果であることから厳密な評価は困難であるものの、本剤投与中止後に視野障害が増悪する可能性を完全には否定できない。
- ・視野狭窄の進行速度について、4020 試験における Group I と Group III の 1 年あたりの耳側視野の損失の差（平均値±標準偏差）は $1.50 \pm 0.40^\circ$ であった。また、4020 試験では、7.5 年以上本剤を使用した小児患者において 1 年あたり $11.70 \pm 3.25^\circ$ の耳側視野の損失が認められたが、個人差が大きい傾向が認められた。なお、本剤の [REDACTED] では、3 カ月で 30° を超える視野狭窄の進行が認められた症例が認められており、ワーストケースを想定すれば 3 カ月程度で急速に視野障害が進行する可能性を否定できない。

② 眼障害のリスク因子について

機構は、本剤による眼障害のリスク因子について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤の曝露期間及び累積投与量と視野障害リスクとの関連について、過去に本薬の治験に参加した日本人成人てんかん患者（401 試験で眼科検査の対象となった患者を除く）を対象とした長期観察試験（参考 5.3.5.4-2: 402 試験）において、視野狭窄の発現頻度は曝露期間の延長及び累積投与量の増加に伴って高くなる傾向が認められたこと（図 2）、特に累積投与量については 500 g 以上の集団で 500 mg 未満の集団と比較し発現割合が約 2 倍に上昇したことを説明した。また申請者は、外国人點頭てんかん患者に本薬を投与したとき、網膜電図のうち 30 Hz フリッカー振幅で連続して異常が認められるまでの期間（中央値（最小値, 最大値））は 18.30（6.6, 72.8）カ月、錐体 b 波振幅で連続して異常が認められるまでの期間は 21.15（6.6, 90.6）カ月であり⁵⁸⁾、402 試験と同様に曝露期間の延長に伴って発現頻度が増加したことを説明した。

58) Retrospective analysis of changes in boundaries for retinal dysfunction in children with infantile spasms treated with vigabatrin ([REDACTED], unpublished clinical study).

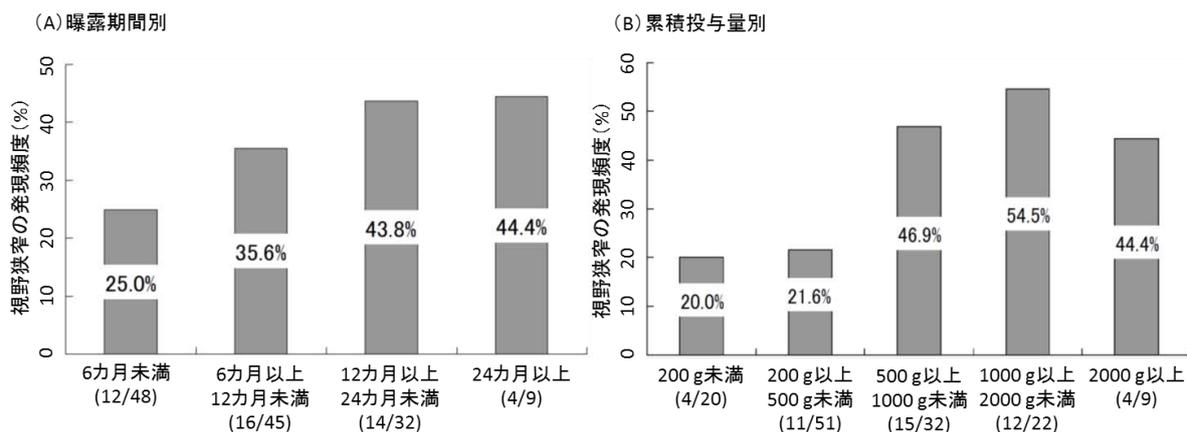


図2 本薬による視野狭窄の発現頻度 (参考 5.3.5.4-2: 402 試験)
(発現例数/評価例数)

また申請者は、402 試験結果に基づき患者背景と眼障害のリスクについて検討したところ、神経学的所見（麻痺、振戦、構音障害）「あり」の患者（あり:10/17 例（58.8%）、なし:41/161 例（25.5%））、精神遅滞「あり」の患者（あり:18/39 例（46.2%）、なし:33/139 例（23.7%））、脳外科手術「あり」の患者（あり:21/31 例（67.7%）、なし:30/147 例（20.4%））で、それぞれ「なし」の患者と比較して約2倍以上発現頻度が高い傾向であったことを説明した。

③ 眼障害のリスク管理について

機構は、本剤の眼障害に係るリスク管理の方策について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、海外におけるリスク管理の方策について、欧州では、視野障害の発現が報告された時点で本剤が既に承認されており、一定の使用実績があったことから、添付文書の警告欄において視野障害に関する記載を行った上で、6カ月に一度視野検査を行うよう注意喚起を行っていること、また、乳幼児では視野検査が困難であるため、発達年齢が3歳未満の患者には網膜電図を、3歳以上の患者には視覚誘発電位の測定を検査法として挙げていることを説明した。一方で申請者は、米国では、審査の過程で永続的な視野障害リスクが大きく取り上げられた結果、リスク評価・リスク緩和戦略（以下、「REMS」）として患者登録と視力・視野のモニタリングを目的とした安全管理プログラム（SHARE）の遂行が求められたこと、また、添付文書において、少なくとも3カ月に一度眼科検査を受けるよう注意喚起が行われていることを説明した。

その上で申請者は、本邦における眼障害のリスク管理の方策について、本剤による視野障害は不可逆的であり、一部の症例で視力障害まで進展したとの報告があること等を踏まえ、以下のように考えたと説明した。

- ・ 本剤使用時には視野障害の進行を適切にモニタリングし、本剤の投与を継続することのベネフィット・リスクを十分に評価する必要があると考える。そのため、乳幼児に対し診察及び網膜電図の測定が可能な眼科医と、当該眼科医と連携可能な処方医を対象として、本剤の特性等に関する教育を行った上で登録を行う。また、本剤を調剤する薬剤師に対しても教育を行い、所属する薬局等を登録した上で、登録医による処方に対してのみ調剤を行うことにより、流通管理を行う。
- ・ 本剤を使用する患者と、その治療に携わる医療チーム（本剤処方医、眼科医、薬剤師等）を登録した上で、網膜電図、視野検査等の眼科検査の実施状況と眼科医による総合評価を医療チーム内で共有可能な Web プラットホームを提供する。また、当該ツールを用いて患者ごとに網膜電図、

視野検査等の眼科検査の実施状況を第三者委員会が確認し、眼科検査が適切に実施されていない患者の処方医に対して第三者委員会から警告等を行う。なお、警告を繰り返しても適切に対応されない場合には、本プログラムからの登録削除を第三者委員会にて検討する。

- ・ 国内では、乳幼児における網膜電図の参照値が存在しないことから、製造販売後調査において本剤投与前の網膜電図を集積し、医療現場に提供する。また、登録眼科医による判定が困難な場合には、網膜電図の専門医からの助言を得られる体制を構築する。なお、欧州で推奨されている視覚誘発電位の測定については、視神経や中枢神経系の異常も検出してしまうため、網膜の異常に対する特異度が低いこと、中枢神経の先天性異常を有する患者には適用できないことから、本邦では特に推奨しない予定である。
- ・ 海外添付文書において推奨されている視野検査・眼科検査の頻度、外国人点頭てんかん患者では6カ月を超えた時点から網膜電図の異常が認められていること⁵⁸⁾、乳幼児で網膜電図を測定するためには患者の鎮静又は全身麻酔が必要になるため、患者、家族、医療現場の負担を最小限にすることが望ましいことを踏まえ、網膜電図は投与開始前⁵⁹⁾、投与3カ月、9カ月及び12カ月並びにそれ以降6カ月ごと⁶⁰⁾に測定することとする。
- ・ 添付文書に警告欄を設定し、上記の流通管理が必要であること及び定期的な眼科検査の実施が必要であることを注意喚起する。また、本剤の治療効果が十分に得られない状況で漫然と投与を継続することは避けるべきと考えることから、国内外臨床試験成績も参考に、投与開始後2~4週間経過後又は最高用量（150 mg/kg/日）においてもスパズムの改善が認められない場合には、本剤のベネフィット・リスクを評価して治療継続可否を判断するよう注意喚起を行う。

なお申請者は、本剤の眼障害について、非臨床試験では光曝露によって網膜変性が誘発される可能性が示唆されていること（「3. (iii) <審査の概略> (1) 眼毒性について」の項参照）から、当該試験結果を添付文書に記載して情報提供を行うことを説明した上で、現時点でヒトの日常生活における光曝露の程度と網膜毒性の関係性は不明であり、いたずらに乳幼児の光曝露が抑制された結果、乳幼児の成育に必要な光曝露が不足することは避ける必要があることから、添付文書等において光曝露を避けるように注意喚起することは現実的ではないと考えることを説明した。また申請者は、幼若ラットにタウリン（420 mg/kg/日）を腹腔内投与することで本薬による網膜毒性が低下するとの報告（Jammoul F et al, *Ann Neurol*, 65: 98-107, 2009）、タウリンの欠乏が本薬による網膜神経細胞障害の原因であるとの報告（Heim MK et al, *Acta Neurol Scand*, 126: 219-228, 2012、Gaucher D et al, *Amino Acids*, 43: 1979-1993, 2012）があるものの、申請者が実施した有色ラットを用いた試験では網膜変性に対するタウリン（20 mg/ml の飲水投与）の保護作用は認められなかったこと（4.2.3.7.7-16）、タウリン投与による保護作用の臨床的なエビデンスは現時点では確立されていないことから、添付文書において情報提供する必要はないと考えることを説明した。

機構は、現在までに得られているデータを踏まえると、本剤投与時に認められる視野障害は不可逆的なものであり、中心視野まで視野障害が進展した結果、視力低下に至る可能性を否定できないものとする。したがって機構は、本剤投与中は適切な頻度で視野のモニタリングを行った上で、本剤の投与継続可否について患者ごとに慎重に判断する必要があると、申請者が提案しているような流通管

59) 測定できなかった場合には投与4週までに測定する。

60) 眼科所見に異常が認められる場合には3カ月ごとの測定を推奨する。

理に基づく安全対策を十分に講じる必要があると考える。なお機構は、本剤投与時の網膜電図の測定頻度について、現在申請者が提案している内容に大きな問題はないと考えるものの、3カ月程度で急速に視野障害が進行した症例の報告があることも考慮すると、3カ月に一度は眼科を受診し、視力検査、対座法による視野評価等を実施して患者の視機能について確認を行うことが適切と考えており、眼科検査及び視野検査の実施頻度も含めた安全管理策の十分性については、専門協議における検討を踏まえて最終的に判断したいと考える。また機構は、本剤による視野障害・視力障害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) 頭部 MRI 異常及び脳症について

機構は、本剤投与による頭部 MRI 異常の特徴と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、本剤投与時に認められる頭部 MRI の異常について、視床、基底核、脳幹及び小脳に限局する T2 強調画像高信号と拡散強調画像異常信号として特徴づけられるものであること、また、非臨床試験においても、同様の部位で髄鞘内浮腫と関連した脳の空胞化、MRI 異常、神経機能への影響が認められており、本薬投与を受けた点頭てんかん患者でも同様の髄鞘内浮腫が報告されていること (Horton M et al, *J Child Neurol*, 24: 1543-1546, 2009) も考慮すると、ヒトにおいて脳の空胞化等の器質的変化が生じている可能性を否定できないこと (「3. (iii) <審査の概略> (2) 中枢神経毒性について」の項参照) を説明した。

その上で申請者は、ヒトにおける頭部 MRI 異常に関連する有害事象⁶¹⁾ の発現状況について、国内臨床試験¹⁰⁾ では核磁気共鳴画像異常 1/23 例 (4.3%) が投与 81 日目に重篤な事象として報告されたが、本剤投与は継続され、投与 427 日後に軽快していたこと、また、海外臨床試験において、US-IS 試験¹⁰⁾ では頭部 MRI 異常に関連する有害事象は認められておらず、US-nonIS 試験 (評価例数: 2148 例)¹⁰⁾ では核磁気共鳴画像異常 3 例 (0.14%)、脳浮腫 1 例 (0.05%) が認められたことを説明した。なお申請者は、点頭てんかん患者を対象とした国内外第Ⅲ相試験 (5.3.5.2-1: EFC12369 試験、参考 5.3.5.1-1: 1-A 試験、参考 5.3.5.1-2: W/019 試験及び参考 5.3.5.1-3: FR/03 試験) 及び長期投与試験 (5.3.5.2-3: LTS12745 試験) では投与期間中の定期的な MRI 測定が設定されていなかったことから、正確な発現リスクは不明であること、点頭てんかん患者における本剤による頭部 MRI 異常の客観的な評価を行うために実施した海外のレトロスペクティブ調査 (参考 5.3.5.2-5: OV-1019 試験)⁶²⁾ において、頭部 MRI 異常の発現率は本薬未投与患者で 5.9% (1/17 例)、本薬投与患者で 36.0% (9/25 例) であ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 (1989 年 9 月 22 日～2014 年 9 月 23 日 (以下同様)、18 歳未満又は年齢不明の患者を抽出) における頭部 MRI 異常に関連する有害事象の転帰別の発現状況は表 27 のとおりであり、転帰が未回復又は死亡の症例も認められたこと、104/138 件が重篤な事象として報告されていたことを説明した。また申請者は、本剤投与による頭部 MRI 異常に関する症例報告は 20██年 █月 █日時点で 18 報であり、報告された 22 例中 MRI 異常発現により投与を中止された患者は 10 例、減量された患者は 3 例、死亡した患者は 2 例であったことを説明した。

61) MedDRA HLG1 「脱髄疾患」並びに PT で脳核磁気共鳴画像異常、核磁気共鳴画像異常、脳浮腫、脳スキャン異常及び頭部コンピュータ断層撮影異常に該当する事象

62) 点頭てんかんと診断され、本薬を投与した患者では生後 1 年以内、本薬非投与患者では 4 歳までに頭部 MRI が実施された患者を対象に本薬投与の有無別による頭部 MRI 異常の評価を行うためのレトロスペクティブ調査が実施された。

表 27 海外製造販売後安全性情報（18 歳未満又は年齢不詳の患者を抽出）における頭部 MRI 異常に関連する有害事象の発現状況

	転帰					合計
	回復	軽快	未回復	死亡	不明	
頭部 MRI 異常に関連する事象	51	21	6	4	56	138
脳スキャン異常	0	1	1	0	4	6
核磁気共鳴画像異常	10	2	1	0	11	24
脳核磁気共鳴画像異常	38	16	3	0	36	93
脳浮腫	3	0	1	3	4	11
脱髄	0	1	0	0	0	1
多発性硬化症	0	1	0	1	0	2
多発性硬化症再発	0	0	0	0	1	1

件数

次に申請者は、現時点では頭部 MRI 異常と臨床症状との関連性は明確になっていないものの、本剤投与時には脳症が発現することが知られており、国内外臨床試験（国内臨床試験、US-IS 試験、US-nonIS 試験）¹⁰⁾ 及び海外製造販売後安全性情報（18 歳未満又は年齢不明の患者を抽出）における脳症に関連する有害事象⁶³⁾ の発現状況は表 28 のとおりであったことを説明した。また申請者は、国内臨床試験（LTS12745 試験）において脳症を発現した患者では、本剤投与開始後 369 日目に意識障害が生じ、頭部 MRI 検査にて視床の異常信号、脳血流シンチグラフィにて視床と線条体の血流増加及び大脳皮質の血流低下を認め、本剤投与中止後に意識障害及び頭部 MRI 異常が改善したことを説明した。

表 28 點頭てんかん患者における脳症に関連する有害事象の発現状況
（国内外臨床試験及び海外製造販売後安全性情報）

	国内臨床試験	US-IS 試験	US-nonIS 試験	海外製造販売後 安全性情報
評価例数	23	346	2148	-
激越	9 (39.1)	11 (3.2)	40 (1.9)	186
傾眠	8 (34.8)	53 (15.3)	169 (7.9)	432
気分変化	3 (13.0)	0	8 (0.4) ^{a)}	32
脳症	1 (4.3)	0	1 (0.05)	45
易刺激性	0	48 (13.9)	104 (4.8)	202
鎮静	0	41 (11.8)	65 (3.0)	50
嗜眠	0	15 (4.3)	48 (2.2)	76
精神運動亢進	0	9 (2.6)	27 (1.3)	67
視野欠損	0	0	349 (16.2)	2971
協調運動異常	0	3 (0.9)	88 (4.1)	16
振戦	0	2 (0.6)	82 (3.8)	94
眼振	0	1 (0.3)	81 (3.8)	33
記憶障害	0	0	73 (3.4)	49
痙攣発作	0	0	0	1548
精神病性障害	0	1 (0.3)	4 (0.19)	210
異常行動	0	5 (1.4)	52 (2.4)	169
錯乱状態	0	0	35 (1.6)	163
全身性強直性間代性発作	0	0	0	100

発現例数（発現割合 (%)）、海外製造販売後安全性情報は報告件数

a) 気分変動

以上を踏まえ申請者は、本剤投与による頭部 MRI 異常及び脳症については国内外において症例が集積していることも踏まえ、添付文書において注意喚起することを説明した。

機構は、頭部 MRI 異常及び脳症に関するリスク管理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、本剤投与による頭部 MRI 異常発現のリスク因子について、OV-1019 試験における頭部

63) MedDRA SMQ「非感染性脳炎」及び「非感染性脳症／譫妄」並びに PT で鎮静、サプレッションバーストを伴う早期乳児てんかん性脳症に該当する事象

MRI 異常の有病率は本薬 125 mg/kg/日未満の患者で 12.5%(4/32 例)、125 mg/kg/日以上 of の患者で 29.5% (13/44 例) であったこと、頭部 MRI 異常が確認された平均投与期間は本薬 125 mg/kg/日未満の患者で 23.95 カ月、125 mg/kg/日以上 of の患者で 11.30 カ月であったことから、本剤投与量に依存して発現リスクが高くなる可能性があることを説明した。一方で申請者は、本剤投与による頭部 MRI 異常の特徴として、多くが可逆性であり、本剤投与を継続した場合にも回復が認められた症例が存在すること、頭部 MRI 異常と臨床症状の関連性は明確になっておらず、臨床的意義が不明であること、本剤の対象患者は乳幼児であり、頭部 MRI 検査には鎮静又は麻酔を要することを踏まえると、現時点で頭部 MRI の定期的な検査を必須とする必要はないと考えることを説明した。

機構は、本剤投与による頭部 MRI 異常について、意識障害等の神経症状を伴った頭部 MRI 異常が国内臨床試験及び文献報告にて認められていること、非臨床試験において不可逆的な脳の器質的・機能的変化が認められており、ヒトにおいてもその潜在的なリスクを否定できないこと、本剤の主な投与対象は乳幼児であり、頭部 MRI 異常に起因する神経症状を問診等で評価するのは難しいこと、海外における症例報告では頭部 MRI 異常後に本剤投与が中止された症例が集積していることを踏まえると、本剤投与期間中は定期的に頭部 MRI 測定を行うよう、添付文書において注意喚起が必要ではないかと考える。また機構は、本剤投与後に新たな神経症状の出現又は既存の神経症状の増悪が認められた場合にも、同様に頭部 MRI 検査の実施を考慮すべきと考える。なお機構は、頭部 MRI 異常に関連する添付文書での注意喚起内容及びリスク管理策の詳細については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したいと考える。また機構は、本剤による頭部 MRI 異常及び脳症に関連する有害事象の発現状況については、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

3) 運動障害について

機構は、本剤投与による運動障害の発現リスク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¹⁰⁾における運動障害に関連する有害事象⁶⁴⁾の発現状況について、国内臨床試験では認められなかったこと、US-IS 試験(評価例数: 346 例)で発現した主な事象は精神運動亢進 9 例(2.6%)、運動過多 6 例(1.7%)、筋緊張亢進 6 例(1.7%)、運動低下及び筋痙縮各 3 例(0.9%)、US-nonIS 試験(評価例数: 2148 例)で発現した主な事象は精神運動亢進 27 例(1.3%)、筋痙縮 20 例(0.9%)、ジスキネジー 16 例(0.7%)であったこと、認められた事象には高度の事象も一定数含ま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(1989 年 9 月 22 日～2014 年 9 月 23 日、18 歳未満又は年齢不詳の患者を抽出)において運動障害に関連する有害事象は 443 件報告されており、主な事象は精神運動亢進 67 件、ジスキネジア 55 件、筋痙縮 52 件であったこと、約 36%の事象が重篤な事象として報告されていたことを説明した。以上を踏まえ申請者は、ジストニア、ジスキネジア、筋緊張亢進、協調運動障害等の運動障害の発現リスク及び運動障害発現時の減量又は中止の必要性について、添付文書において注意喚起を行うことを説明した。

機構は、以上について了承するが、本剤による運動障害(ジストニア、ジスキネジア、筋緊張亢進

64) MedDRA HLT「筋緊張性異常」及び「筋緊張異常」に含まれる事象(PTで筋緊張低下、新生児筋緊張低下、筋緊張低下児、良性先天性筋緊張低下及び先天性筋緊張低下児に該当する事象を除く)、HLT「ジスキネジアおよび運動異常症 NEC」に含まれる事象並びに SMQ「ジストニア」及び「ジスキネジア」に含まれる事象

等)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。

4) 精神障害について

機構は、本剤投与による精神障害の発現リスク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¹⁰⁾における精神障害に関連する有害事象⁶⁵⁾の発現状況は表29のとおりであり、国内臨床試験において激越、傾眠、不眠症が多く認められたこと、ほとんどの事象が軽度又は中等度であったこと、国内臨床試験ではほとんどの事象が用量調整期に認められたことを説明した上で、精神障害の発現について添付文書において注意喚起を行うことを説明した。

表29 国内外臨床試験における精神障害関連有害事象の発現割合

	国内臨床試験	US-IS 試験	US-nonIS 試験
評価例数	23	346	2148
激越	9 (39.1)	11 (3.2)	40 (1.9)
傾眠	8 (34.8)	53 (15.3)	169 (7.9)
不眠症	3 (13.0)	28 (8.1)	110 (5.1)
気分変化	3 (13.0)	0	8 (0.4) ^{a)}
睡眠障害	1 (4.3)	8 (2.3)	16 (0.7)
易刺激性	0	48 (13.9)	104 (4.8)
異常行動	0	5 (1.4)	52 (2.4)
攻撃性	0	3 (0.9)	47 (2.2)
うつ病	0	0	100 (4.7)
不安	0	0	43 (2.0)

発現例数 (発現割合 (%))

a) 気分変動

また申請者は、自殺関連の有害事象⁶⁶⁾の発現状況について、国内臨床試験¹⁰⁾及びUS-IS試験¹⁰⁾では認められず、US-nonIS試験¹⁰⁾(評価例数: 2148例)では自傷行動5例(0.2%)、自殺念慮2例(0.09%)、希死念慮を有するうつ病及び自殺企図各1例(0.05%)が認められたことを説明した。さらに申請者は、海外製造販売後安全性情報(1989年9月22日~2014年9月23日、18歳未満又は年齢不詳の患者を抽出)において自殺関連の有害事象は116件報告されており、主な事象は自殺企図50件、自殺念慮33件、企図的過量投与15件であったこと、海外の添付文書において自殺関連事象は抗てんかん薬全般に対する注意喚起として記載されていることを説明した。以上を踏まえ申請者は、本剤の適応症は主に乳幼児であるものの、乳幼児期以降にも本剤の継続投与を必要とする患者も想定されることから、添付文書において自殺関連事象の発現について注意喚起を行うことを説明した。

機構は、以上について了承するが、精神障害及び自殺関連事象の発現状況について、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考える。

5) 成長への影響について

機構は、本剤投与による成長への影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤では体重増加が発現することが知られており、海外の添付文書において注意喚起されていることを説明した上で、国内外臨床試験¹⁰⁾で認められた有害事象としての体重増加及び体重減少の発現状況について、国内臨床試験では認められておらず、US-IS試験ではそれぞれ4/346例

65) MedDRA SOC「精神障害」に含まれる事象

66) MedDRA SMQ「自殺/自傷」に含まれる事象

(1.2%)及び3/346例(0.9%)、US-nonIS試験ではそれぞれ160/2148例(7.4%)及び29/2148例(1.4%)に認められたことを説明した。また申請者は、国内臨床試験における標準体重⁶⁷⁾に対する相対体重(%)はスクリーニング期で 101.1 ± 13.4 (22例)、LTS12745試験の投与56週目で 102.7 ± 15.7 (8例)であったこと、個々の症例において標準体重に対する相対体重がスクリーニング期から最大で7%以上増加した患者は3例であったが、いずれも相対体重の最大値が100%を超えなかったことを説明した。

次に申請者は、本剤投与による身長への影響について、国内臨床試験における標準身長⁶⁷⁾に対する相対身長(%)はスクリーニング期で 100.8 ± 4.54 (22例)、LTS12745試験の投与56週目で 102.2 ± 5.05 (8例)であったこと、個々の症例において標準身長に対する相対身長がスクリーニング期から最大で7%以上増加した患者は1例であったが、相対身長の最大値は100%を超えなかったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、現時点では本剤の成長に対する明確な影響は認められていないものの、限られた症例数での検討結果であり、主に成人患者を対象として実施されたUS-nonIS試験において体重増加が多く認められていることを踏まえ、添付文書のその他の副作用の項に体重増加を記載し注意喚起することを説明した。なお申請者は、本剤による脂質代謝、糖代謝への影響について、国内臨床試験(評価例数:23例)¹⁰⁾では尿中ブドウ糖陽性1例(4.3%)、US-IS試験(評価例数:346例)¹⁰⁾では関連する有害事象は特に認められず、US-nonIS試験¹⁰⁾(評価例数:2148例)では高コレステロール血症、低血糖症、血中ブドウ糖増加各4例(0.19%)、高血糖、血中ブドウ糖減少各2例(0.09%)、高脂血症、代謝性アシドーシス、血中コレステロール増加、低比重リポ蛋白増加各1例(0.05%)が認められたことを説明し、現時点で脂質代謝、糖代謝に与える影響は大きくないと考えることから、添付文書での注意喚起は不要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、本剤の成長への影響、及び体重増加とそれに関連するリスクについては製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考える。

6) 他の発作型に対する影響について

機構は、本剤の英国添付文書において「一部の患者はビガバトリンによって、てんかん重積状態に陥るなど発作頻度が上昇する。ミオクローヌス発作の患者は特にこの現象が起きやすい。まれにミオクローヌスの新たな発現や、既存のミオクローヌスの増悪が起きる可能性がある」と記載されていることを踏まえ、他の発作型に対する影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬の臨床試験(點頭てんかん患者対象、部分発作患者対象)において、他の発作型に対する影響は検討していないため、発作回数への影響については不明であることを説明した。その上で申請者は、国内臨床試験(EFC12369試験、LTS12745試験)において認められた痙攣・発作に関連する有害事象⁶⁸⁾はてんかん重積状態1例のみであり、本剤投与中止後に認められたこと、US-IS試験(評価例数346例)¹⁰⁾ではてんかん重積状態13例(3.8%)、熱性痙攣6例(1.7%)、點頭てんかん5例(1.4%)、部分発作4例(1.2%)、ミオクローヌス性てんかん3例(0.87%)等が認められており、高

67) 平成22年 乳幼児身体発育調査報告書、<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000001t3so-att/2r9852000001t7dg.pdf>

68) MedDRA SMQ「痙攣」並びにPTで眼球クローヌスミオクローヌス、眼瞼ミオクローヌス、ミオクローヌス、カタプレキシー及びてんかん重積状態に該当する事象

度の事象も一定数認められたこと、海外製造販売後安全性情報（1989年9月22日～2014年9月23日）においても重篤なてんかん重積状態を含むてんかん発作、ミオクローヌス発作が一定数集積していることから、添付文書において注意喚起を行うことを説明した。

機構は、以上について了承するが、てんかん重積状態及びミオクローヌス発作の発現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。

(4) 効能・効果及び投与対象について

機構は、欧米における効能・効果が點頭てんかんに対する単剤療法に限定されていることを踏まえ、本邦における効能・効果において単剤療法／併用療法に関する規定を設けること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、海外第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1-1: 1-A 試験、参考 5.3.5.1-2: W/019 試験及び参考 5.3.5.1-3: FR/03 試験）の対象は新たに點頭てんかんと診断された患者であり、點頭てんかんに対する治療歴のある患者は除外していたことから、欧米では当該試験成績に基づき、點頭てんかんに対する単剤療法に限定して承認されていることを説明した。一方で申請者は、本剤の視野障害リスク及び試験実施前の検討結果から、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1: EFC12369 試験）については未治療例に限定しないで試験を実施する計画とした結果、当該試験では 12/13 例が過去に點頭てんかんに対する治療を受けたことがあり、別の抗てんかん薬が併用されていたこと（「(2) 本剤の有効性について」の項参照）を説明した。その上で申請者は、(a) EFC12369 試験において海外第Ⅲ相試験と遜色のない結果が得られていること（表 23）、(b) 薬剤抵抗性の點頭てんかん患者を対象とした海外臨床試験（3325 試験⁶⁹⁾）において、スパズム頻度がベースラインと比較して 50%以上減少した被験者は 31/43 例（72.1%）、スパズムの消失が認められた被験者は 20/43 例（46.5%）であり、一定の有効性が示唆されていること、(c) ██████████ に登録された 3 歳未満の患者における本剤投与時の併用薬はレベチラセタム（1276/3954 例（32.3%））、トピラマート（1179/3954 例（29.8%））、ACTH（387/3954 例（9.8%））等であり、海外においても別の抗てんかん薬と併用されている実態があることを踏まえると、単剤療法／併用療法の別によらず本剤の點頭てんかんに対する有効性は期待できると考えられることから、本剤の効能・効果は単剤療法又は併用療法に限定することなく「點頭てんかん」とすることが適切と考えることを説明した。なお申請者は、本剤の国内外ガイドラインにおける臨床的位置付け（「(1) 本剤の臨床的位置付けについて」の項参照）を考慮すると、本剤は新たに點頭てんかんと診断された患者に対しても一定の投与が行われると考えられること、海外第Ⅲ相試験では当該患者集団を対象に有効性及び安全性が確認されていることを踏まえると、眼障害に関する安全性モニタリング及び安全対策を実施することで、新たに點頭てんかんと診断された患者に対する投与を制限する必要はないと考えることを説明した。

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、米国の承認申請に向けて追加実施された海外第Ⅲ相試験（1-A 試験）では、対象患者の年齢を生後 4 週以上 2 歳未満と設定して試験を実施した結果、米国では生後 4 週以上 2 歳未満の点

69) 2 カ月～13 歳の潜在性又は症候性の薬剤抵抗性の點頭てんかん患児を対象に、本薬 50～150 mg/kg/日を投与し、3 カ月後のスパズムの状態について評価した。登録された 45 例中 17 例で他の発作型（部分発作、二次性全般化発作、強直間代発作）を有しており、44 例で他の抗てんかん薬が併用されていた。

點頭てんかん患者に対して承認されたことを説明した。また申請者は、EFC12369 試験開始前の検討の結果、一般的に抗てんかん薬やステロイドによる治療が無効であるとされている（松浦雅人訳、てんかんハンドブック 第2 版, 69-82, 2004）大田原症候群⁷⁰⁾との鑑別を行い、有効性評価に適した被験者を適切に組み入れられるよう、生後 4 週以上の患者を対象としたことを説明した。さらに申請者は、點頭てんかんは通常 1 歳未満の乳児に発症し 2 歳を超える小児での発症は稀であるとされていること（伊藤正利ら、てんかん研究, 24: 68-73, 2006）から、年齢の上限を 2 歳と設定して EFC12369 試験を実施したことを説明した。

その上で申請者は、點頭てんかんの転帰について、3 歳までに約 50%、5 歳までに約 90%の點頭てんかん患者でスパズムの消失が認められ、50～70%の患者で強直間代発作等の他の発作型に移行するとされている³⁾ものの、稀ではあるがヒプスアリスミアが成人期まで持続した症例も報告されていること（Riikonen R, *Brain Dev*, 23: 683-687, 2001）を説明し、一定の年齢に達した段階で本剤による治療を一律中止するよう規定することは、投与中止による症状悪化リスクが想定されるため適切ではないと考えることを説明した。さらに申請者は、本剤は海外では成人部分てんかん患者への投与が許容されているが、海外製造販売後安全性情報（1989 年 9 月 22 日～2014 年 9 月 23 日）では年齢によって本剤の安全性プロファイルが大幅に異なる可能性は示唆されていないことを説明し、2 歳以上の患者に本剤の投与を継続した場合においても安全性上の明確な懸念はないことから、本剤の投与対象となる年齢の上限について明示する必要はないと考えることを説明した。

一方で申請者は、低年齢患者への投与について、生後 4 週未満の患者であっても點頭てんかんに特徴的なスパズムとヒプスアリスミアが認められた場合には本剤の投与対象となり得ると考えるものの、點頭てんかんの好発年齢は 3～11 カ月であるとされていること（小児慢性特定疾患情報センター、點頭てんかん（ウエスト（West）症候群）、http://www.shouman.jp/details/11_16_47.html）、生後 4 週未満の患児における本剤の薬物動態は不明であり、安全性及び有効性に関する体系的な評価も行われていないことから、生後 4 週以上の患者に投与するよう添付文書において注意喚起を行うことを説明した。

機構は、本剤の臨床的位置付け、視野障害のリスク、対象疾患の重篤性、国内外の医療実態及び本剤の使用実態を踏まえると、現時点までに得られたデータに基づき、本剤の効能・効果において単剤療法又は併用療法の別を規定せず、患者ごとにベネフィット・リスクを検討した上で使用開始・継続の適切性について判断されることが適切と考えることから、効能・効果を「點頭てんかん」とすることは可能と考える。また機構は、適用対象となる患者の年齢について、上限を設けないことは可能と考えるが、下限については他の抗てんかん薬と同様、注意喚起ではなく用法・用量として明示することが適切と考える（「(5) 用法・用量について」の項参照）。なお、本剤の効能・効果及び対象患者については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したいと考える。

70) 新生児期（生後 1 ヶ月以内）に発症するとされており、點頭てんかんと類似したスパズムを有するが、「サプレッション・バースト」と呼ばれる特徴的な脳波所見を示す点で點頭てんかんとは異なる。大田原症候群から West 症候群、Lennox-Gastaut 症候群に年齢的変容を示すとされている。

(5) 用法・用量について

機構は、本剤の用法・用量の設定根拠及び適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、まず本剤の海外承認用法・用量について、W/019 試験（参考 5.3.5.1-2）では本薬 50 mg/kg/日 から投与を開始し、被験者の状態に応じて最大 150 mg/kg/日 まで増量した場合の有効性及び安全性について検討されており、当該試験のオープン期では本薬 25～150 mg/kg/日 が投与されていたことから、欧州においては本薬 50 mg/kg/日 から投与を開始し、推奨用量を特定せずに最大 150 mg/kg/日 までの範囲内で患者ごとに有効用量を決定する用法・用量にて承認されていることを説明した。また申請者は、本剤の米国での承認申請に際しては、1-A 試験（参考 5.3.5.1-1）が追加実施されており、本薬高用量群（100～148 mg/kg/日）の有効性が確認され、低用量群（18～36 mg/kg/日）についてもヒブスアリスミアの消失等の有効性を示唆する結果が得られたことから、欧州と同様の用法・用量が設定されたことを説明した。

一方で申請者は、国内において十分な規模の臨床試験を実施することは困難であり、国内では少数例の非盲検非対照試験を実施し、海外第Ⅲ相試験も参照しながら本剤の有効性及び安全性を確認すること（「(2) 1) 本剤の国内開発戦略について」の項参照）で、海外承認用法・用量と同様の用法・用量を本邦において設定することは可能と考え、開発を行ったことを説明した。なお申請者は、本剤の漸増方法について、欧州では 1 週間以上の間隔をあけて増量する方法が設定されているのに対し、米国では 3 日以上の間隔をあけて増量する方法が設定されていたことを説明した上で、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1: EFC12369 試験）では本邦の関連学会の意見等も参考に、米国と同様、3 日以上の間隔をあけて増量する方法を採用したことを説明した。

その上で申請者は、EFC12369 試験成績等を踏まえ、本邦における用法・用量について以下のように考えることを説明した。

- ・ EFC12369 試験及び LTS12745 試験(5.3.5.2-3)において有害事象は用量調整期に 16/21 例(76.2%)と偏って認められ、主な事象は激越 7/21 例 (33.3%)、傾眠 6/21 例 (28.6%) であったものの、いずれも軽度の事象であったことから、米国と同様、開始用量を 50 mg/kg/日 と設定し、3 日以上の間隔をあけて増量する漸増方法を設定することは可能と考える。
- ・ EFC12369 試験及び LTS12745 試験における維持投与期スパズム判定日の投与量別の、スパズム頻度が 50%減少した被験者、スパズムが消失した被験者、点頭てんかんの完全消失を認めた被験者の割合は表 30 のとおりであり、それぞれ 75 及び 100 mg/kg/日 以上まで増量が行われ、有効性が認められた。なお、本剤を 125 mg/kg/日 以上投与した場合に頭部 MRI 異常の発現リスクが高くなる可能性が示唆されているが（「(3)2) 頭部 MRI 異常及び脳症について」の項参照）、EFC12369 試験及び LTS12745 試験では半数以上の患者で 125 mg/kg/日 以上の用量が選択されていたことを踏まえると、本剤の 1 日最大用量は臨床試験における設定と同様に 150 mg/kg/日 とすることが適切と考える。

表 30 EFC12369 試験及び LTS12745 試験における維持投与期スパズム判定日の投与量別の有効性

維持投与期スパズム判定日 ^{a)} の投与量 (mg/kg/日)	評価 例数	スパズム頻度 の 50%減少	スパズム の消失	點頭てんかんの 完全消失
EFC12369 試験				
75 未満	0	0	0	0
75 以上 100 未満	1	1 (100)	1 (100)	1 (100)
100 以上 125 未満	3	3 (100)	3 (100)	2 (66.7)
125 以上 150 以下	5	4 (80)	2 (40.0)	1 (20.0)
LTS12745 試験 (ケース 1 及びケース 3 の併合解析)				
75 未満	0	0	0	0
75 以上 100 未満	0	0	0	0
100 以上 125 未満	2	2 (100)	1 (50.0)	1 (50.0)
125 以上 150 以下	6	6 (100)	2 (33.3)	2 (33.3)

該当例数 (割合 (%))

a) EFC12369 試験では維持投与期最終日及びその前日の 2 日間、LTS12745 試験では維持投与期開始後 56 週間の観察日の前 2 日間

- ・ EFC12369 試験及び LTS12745 試験では、本剤 50 mg/kg/日以上 75 mg/kg/日未満の投与量が選択された被験者は認められなかったが、海外臨床試験成績から低用量投与時の有効性は期待できること、本剤を個人輸入により使用した報告 (安藤直樹ら, 脳と発達, 42: 444-448, 2010) では、50 mg/kg/日から投与を開始したとき 6/7 例において 75 mg/kg/日未満の用量が選択されていたことから、日本人患者でも本剤 50 mg/kg/日が維持用量として選択される患者は一定数存在するものとする。

以上を踏まえ申請者は、国内外臨床試験成績に基づき、本邦において米国と同様の用法・用量を設定することは可能と考えることを説明した。

なお申請者は、本薬の薬物動態は食事の影響を受け、 C_{max} が食後投与時に低下する傾向が認められていること (「(i) <提出された資料の概略> (2) 食事の影響」の項参照) を説明した上で、 C_{max} の変動による有効性及び安全性への影響は不明であるが、第 I 相試験において空腹時投与時と食後投与時に有害事象の発現状況が大きく異なる可能性は示唆されておらず、国内外第 III 相試験 (EFC12369 試験、1-A 試験、W/019 試験、参考 5.3.5.1-3:FR/03 試験) は食事のタイミングを特に規定せずに実施していることから、本剤の用法・用量において食事のタイミングを規定する必要はないと考える。

機構は、以上について了承するが、本剤の投与対象患者は用法・用量において明示することが適切と考えること (「(4) 効能・効果及び投与対象について」の項参照) 等を踏まえ、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、本剤の用法・用量の適切性については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断することとしたい。

[用法・用量]

通常、生後 4 週以上の患者には、ビガバトリンとして 1 日 50 mg/kg から投与を開始する。患者の症状に応じて、3 日以上の間隔をあけて 1 日投与量として 50 mg/kg を超えない範囲で漸増するが、1 日最大投与量は 150 mg/kg 又は 3 g のいずれか低い方を超えないこととし、いずれも 1 日 2 回に分けて投与すること。

(6) 製造販売後の対応について

機構は、本剤の製造販売後における適正使用及び安全性確保のための方策について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤を使用する上で視野障害の早期発見とモニタリングは重要であり、米国では REMS として患者登録と視力・視野のモニタリングを目的とした安全管理プログラム（SHARE）の遂行が求められていること、また、本邦においても米国の SHARE を参考に処方登録システム（SRSP（Sabril Registration System for Prescription）；「(3) 1) ③ 眼障害のリスク管理について」の項参照）を実施予定であることを説明した。また申請者は、本邦における処方登録システム（SRSP）が円滑に運営され、本剤の適正使用を推進できるよう、医療従事者向けの情報提供資料を作成して配布する計画であることを説明した。さらに申請者は、本剤投与時に生じる視野障害は不可逆的であることから、本剤のリスクについて分かりやすく記載した保護者・患者向け情報提供資料を作成し、保護者・患者が十分に説明を受けられるよう配慮すること、また、本剤投与開始時、本剤による視野障害が疑われた場合等には、保護者・患者に投与継続の意思を確認し、同意を取得した場合に限り本剤の投与を行うことを説明した。

機構は、本剤を適切に使用するためには、医療従事者及び保護者・患者が本剤の特性を十分に理解した上で、処方登録システム（SRSP）を適切に運用する必要があると考えることから、処方登録システム（SRSP）の内容の十分性及び実施可能性について、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したいと考える。また、本剤の非臨床試験、臨床試験成績等を踏まえると、呼吸抑制、視野障害・視力障害、頭部 MRI 異常及び脳症に関連する有害事象、運動障害（ジストニア、ジスキネジア、筋緊張亢進等）、精神障害、てんかん重積状態・ミオクローヌス発作の発現状況については、製造販売後調査において検討する必要があると考える。製造販売後調査においては、中枢神経系への影響、血液障害、皮膚に関連する有害事象の発現状況、PAT1 を介した薬物相互作用、日本人患者における有効性、患者背景が本剤の有効性に及ぼす影響、本剤の成長への影響、体重増加とそれに関連するリスクについても併せて情報収集する必要があると考える。なお、申請者からは、本剤の製造販売後調査として、全投与症例を対象に、目標症例数 500 例、1 症例当たりの観察期間を 3～5 年とする使用成績調査を実施予定であることが説明されているが、これらの対応の適切性については、専門協議における議論を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

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律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

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律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、5.3.5.2-3）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、點頭てんかんに対する本剤の有効性は示されており、視野障害のリスクに対して適切かつ十分な安全管理策及びリスク最小化活動が実施されることを前提とすれば安全性は許容可能と考える。本剤は點頭てんかんに対する新たな治療選択肢を提供するものであり、本剤を医療現場に提供することに意義はあると考える。なお、製造販売後の安全管理策及び製造販売後の検討事項、並びに本剤の効能・効果及び用法・用量の適切性については、専門協議においてさらに検討する必要があると考える。

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 28 年 2 月 8 日

I. 申請品目

[販 売 名]	サブリン散分包 500 mg
[一 般 名]	ビガバトリン
[申 請 者]	サノフィ株式会社
[申請年月日]	平成 27 年 4 月 27 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。機構は、下記の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

(1) 眼障害について

専門協議では、サブリン散分包 500 mg（以下、「本剤」）投与時に認められる不可逆的な視野障害・視力障害について、本剤投与中は適切な頻度で視野のモニタリングを行った上で、本剤の投与継続可否について患者ごとに慎重に判断する必要があると、流通管理に基づく安全対策を十分に講じる必要があるとの機構の考えは、専門委員より支持された。また、本剤投与時には、少なくとも投与開始前⁵⁹⁾、投与後 3 カ月、9 カ月及び 12 カ月並びにそれ以降は 6 カ月ごと⁷¹⁾に視野検査又は網膜電図の測定を行うこと、3 カ月に一度は眼科を受診し、視力検査、対座法による視野評価等を実施して患者の視機能を確認する必要があるとの機構の考えについても、専門委員に支持された。なお専門委員から、網膜電図の測定結果に基づき、本剤による視野障害の発現及び進行状況をどのように判断したら良いのか、視野障害がどの程度まで進行した段階で本剤の投与中止を検討すべきであるのかについて、医療現場に対して十分に情報提供を行う必要があるとの意見、網膜変性による視野障害・視力障害が想定されるのであれば、患者の負担等を考慮すると光干渉断層計（以下、「OCT」）による評価を将来的に考慮することも一案であるとの意見が示されたことから、機構は申請者に対し対応を求めた。

申請者は、本剤では医療従事者向けの情報提供資材に加えて、より詳細な網膜電図の測定及び評価のための眼科医向け資材を作成すること、当該資材にモデル症例の網膜電図や異常の判断方法について記載し、十分に情報提供を行うこと、個別症例について眼科医が判断に困った場合には網膜電図の専門家の相談を受けられる体制を構築すること等を説明した。また申請者は、製造販売後調査において OCT による評価が実施された場合には結果を収集し、OCT によって本剤の視野障害をモニタリ

71) 異常が認められた場合には、より頻回（少なくとも 3 カ月ごと）に網膜電図測定を行うこと。

ングできる可能性が示唆された場合には、専門家とも協議した上で、乳幼児における視野モニタリングの項目に OCT を追加することを検討したいと説明した。

機構は、以上について了承するが、本剤による眼障害（視野障害・視力障害）のモニタリングが医療現場において適切に実施されるよう、十分に対応する必要があると考える。

(2) 頭部 MRI 異常について

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、専門委員から、本剤による頭部 MRI 異常については臨床的に重要な事象であり、製造販売後調査において引き続き十分に検討することが必要であるとの意見、1年に1回を目安として定期的に頭部 MRI 検査を実施し、患者の状態を確認する必要があるとの意見が示された。また、対象患者集団が主として乳幼児であること、頭部 MRI 異常の発現頻度及び臨床的な転帰等を考慮すると、サブシル処方登録システム (SRSP (Sabril Registration System for Prescription)) に頭部 MRI 検査を規定するまでの必要はないが、SRSP における医療従事者への教育を通じて頭部 MRI 異常に関連するリスクを適切に情報提供し、定期的な頭部 MRI 検査の実施を促すことが適切と考えるとの意見も示された。

以上を踏まえ機構は、SRSP における医療従事者への教育内容に頭部 MRI 異常に関連するリスクの情報を追加した上で、医療従事者に対して適切な情報提供を行うよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

(3) 本剤の流通管理について

本剤投与時の眼障害（視野障害・視力障害）の早期発見とモニタリングを目的として、本剤の適正使用を図るために十分な教育を受けた処方医、眼科医及び薬剤師を登録した上で、本剤の投与を受ける患者を登録し、SRSP に基づく網膜電図検査、視野検査等の眼科検査（「(1) 眼障害について」の項参照）の実施状況を確認するとともに、本剤による眼障害のリスク因子とされている総投与量及び総投与期間を把握するための流通管理システムの必要性は、専門委員から支持された。また、本剤の流通管理においては、処方医及び患者が SRSP に登録されていること、網膜電図検査等の眼科検査が適切に実施されていることを登録薬剤師が確認した上で調剤を行うこと、本剤投与開始前、本剤投与開始後に眼障害（視野障害・視力障害）が疑われた場合、総投与量及び総投与期間が基準に達した場合等に患者又は代諾者の再同意を取得すること、第三者委員会（サブシル適正使用委員会）を設置し、当該委員会において処方医等の登録審査、網膜電図等の眼科検査の実施状況の確認を行うこと等の SRSP の概要（審査報告 (1) の「II. 4. (iii) <審査の概略> (3) 1) ③ 眼障害のリスク管理について」の項参照）についても、専門委員から支持された。

以上を踏まえ機構は、SRSP の運用手順等を適切に策定した上で、本剤投与時の眼障害（視野障害・視力障害）が適切にモニタリング可能となるように対応するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。なお機構は、SRSP を遵守することが本剤の適正使用には不可欠であることを踏まえ、以下の事項を承認条件として付すことが適切と判断した。

[承認条件]

- 本剤による視野障害、視力障害等の重篤な有害事象に対して、他の医療機関との連携も含めて十分に対応できる体制が確認できた医療機関において、点頭てんかんの診断、治療に精通し、本剤の適正使用について十分に理解している医師によって本剤の処方が行われ、本剤の適正使用について十分に理解している眼科医により定期的な診察及び検査が実施されるとともに、本剤の適正使用について十分に理解している薬剤師によって調剤が行われるよう、製造販売にあたって本剤に関する管理者の設置も含め必要な措置を講じること。
- 本剤の投与が適切と判断される患者を対象に、あらかじめ患者又は代諾者に安全性及び有効性が文書によって説明され、文書による同意を得てから本剤の投与が開始されるよう、厳格かつ適正な措置を講じること。

(4) 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「Ⅱ. 4. (iii) <審査の概略>（6）製造販売後の対応について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）として、表 31 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 32 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ことが適切と判断した。

表 31 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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"> ・視野障害・視力障害 ・てんかん重積状態、ミオクローヌス発作 ・運動障害（ジストニア、ジスキネジア、筋緊張亢進等） ・頭部 MRI 異常（脳の器質的異常） ・脳症 ・呼吸障害 	なし	なし
有効性に関する検討事項		
・使用実態下における点頭てんかんに対する有効性		

表 32 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 ・サブシル処方登録システム（SRSP）による全例登録 ・使用成績調査 ・製造販売後臨床試験 	<ul style="list-style-type: none"> ・サブシル処方登録システム（SRSP）による流通管理 ・市販直後調査 ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と配布 ・患者及びその家族向け資材の作成と配布 ・患者カードの配布

以上を踏まえ機構は、上記の事項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、点頭てんかん患者を対象として、表 33 に示す使用成績調査を実施することを説明した。

表 33 使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	點頭てんかんに対する本剤の使用実態下における安全性、有効性に関する情報を収集する。
調査方法	全例調査方式
対象患者	點頭てんかん患者
観察期間	5 年間
予定症例数	500 例（1 年間投与完了例として 300 例程度）
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・患者背景（性別、點頭てんかんの発症時期及び要因、既往歴・合併症等） ・本剤の投与量 ・前治療薬・併用薬、薬剤以外の前治療歴、併用療法 ・ヒブスアリスミアの有無、スパズム頻度 ・眼科検査全体の総合評価、眼科検査の間診、ERG 検査、その他の眼科検査 ・頭部 MRI ・有害事象の発現状況

機構は、以上について了承するが、以下の事項についても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、一定の症例に係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、本剤使用患者の患者背景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。

(5) 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:LTS12745 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、20■■年■■月■■日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、死亡は認められなかったこと、重篤な有害事象は 2 例（てんかん重積⁷²⁾、脱水⁷²⁾ 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ことを説明した。

また申請者は、本剤による視野障害・視力障害及び中枢神経への影響として、ERG 異常⁷²⁾、脳室・クモ膜下腔の開大の悪化⁷²⁾ が認められたこと、いずれも本剤との因果関係は否定されなかったことを説明した。その上で申請者は、ERG 異常について、網膜電図の測定において 2 回連続して錐体反応の低下が認められた症例であり、20■■年■■月■■日までの本剤総投与量は 1889.1 g、投与期間は 1007 日と本剤を長期間使用している患者であること、現在も本剤投与を継続中であること、合併症、併用薬、患者背景等に留意すべき点は認められていないことを説明した。次に申請者は、脳室・クモ膜下腔の開大の悪化について、本剤の投与開始前から硬膜下水腫、脳室・クモ膜下腔の開大が認められていたこと、維持投与期開始後 8 週時点の MRI 検査で両側淡蒼球、視床、中脳～橋後部に左右対称性の異常信号が認められていたこと、維持投与期開始後 80 週の MRI 検査において両側淡蒼球、視床、中脳～橋後部の異常信号は消失し、硬膜下水腫は吸収されていたが、脳室・クモ膜下腔の開大はやや進行していたこと、維持投与期開始後 104 週後の MRI 検査においても脳室・クモ膜下腔の開大が認められたことを説明した上で、現在も本剤投与を継続中であること、合併症、併用薬、患者背景

72) 現時点ではデータベースが固定されておらず、MedDRA PT への読み替えも行われていないため、医師記載名として提示されている（ERG: 網膜電図）。

等に留意すべき点は認められず、脳室・クモ膜下腔の開大に伴う神経症状も認められていないことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本剤を長期投与したときの安全性について、日本人患者において新たに懸念される問題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、ERG 異常及び頭部 MRI 異常が認められた症例の経過・転帰等については、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

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
30	36	約 0.08 倍であったこと (4.2.3.5.4-6)	約 0.08 倍であったこと (4.2.3.5.4-3)
55	表 24 併用抗てんかん薬がレベチラセタムの集団における、維持投与期スパズム判定日での點頭てんかんの完全消失	2/3 (6.7)	2/3 (66.7)
64	36	ミオクローヌス性てんかん 3 例 (0.87%)	ミオクローヌス性てんかん 3 例 (0.9%)

IV. 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。本剤は希少疾病用医薬品であることから、再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、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] 點頭てんかん
- [用法・用量] 通常、生後 4 週以上の患者には、ピガバトリンとして 1 日 50 mg/kg から投与を開始する。患者の症状に応じて、3 日以上の間隔をあけて 1 日投与量として 50 mg/kg を超えない範囲で漸増するが、1 日最大投与量は 150 mg/kg 又は 3 g のいずれか低い方を超えないこととし、いずれも 1 日 2 回に分け、用時溶解して経口投与する。
- [承認条件]
1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
 2. 本剤による視野障害、視力障害等の重篤な有害事象に対して、他の医療機関との連携も含めて十分に対応できる体制が確認できた医療機関において、點頭てんかんの診断、治療に精通し、本剤の適正使用について十分に理解している医師によって本剤の処方が行われ、本剤の適正使用について十分に理解している眼科医により定期的な診察及び検査が実施されるとともに、本剤の適正使用について十分に理解している薬剤師によって調剤が行われるよう、製造販売にあたって本剤に関する管理者の設置も含め必要な措置を講じること。

3. 本剤の投与が適切と判断される患者を対象に、あらかじめ患者又は代諾者に安全性及び有効性が文書によって説明され、文書による同意を得てから本剤の投与が開始されるよう、厳格かつ適正な措置を講じること。
4. 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、一定の症例に係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、本剤使用患者の患者背景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。