

## 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]      フィコンパ錠2 mg、同錠4 mg  
[一 般 名]      ペランパネル水和物  
[申 請 者 名]      エーザイ株式会社  
[申 請 年 月 日]      平成 27 年 7 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 8 年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告書

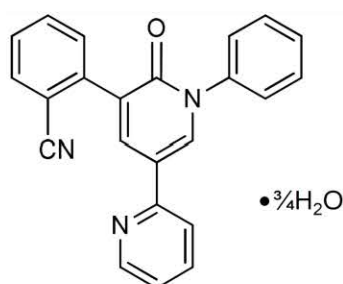
平成 28 年 2 月 9 日

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]   | フィコンパ錠 2 mg、同錠 4 mg                                                   |
| [一 般 名]   | ペランパネル水和物                                                             |
| [申 請 者 名] | エーザイ株式会社                                                              |
| [申請年月日]   | 平成 27 年 7 月 27 日                                                      |
| [剤形・含量]   | 1 錠中にペランパネル水和物 2.1 又は 4.2 mg（ペランパネルとして 2.0 又は 4.0 mg）を含有するフィルムコーティング錠 |
| [申請 区 分]  | 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品                                                   |
| [化学構造]    |                                                                       |



分子式： C<sub>23</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O•3/4H<sub>2</sub>O

分子量： 362.90

化学名：

（日 本 名） 2-(6'-オキソ-1'-フェニル-1',6'-ジヒドロ[2,3'-ビピリジン]-5'-イル)ベンゾニトリル 3/4 水和物

（英 名） 2-(6'-Oxo-1'-phenyl-1',6'-dihydro[2,3'-bipyridin]-5'-yl)benzonitrile 3/4 hydrate

[特 記 事 項] 医薬品事前評価相談実施品目

[審査担当部] 新薬審査第三部

## 審査結果

平成 28 年 2 月 9 日

[販 売 名]            フィコンパ錠 2 mg、同錠 4 mg  
[一 般 名]            ペランパネル水和物  
[申 請 者 名]        エーザイ株式会社  
[申請年月日]        平成 27 年 7 月 27 日  
[審 査 結 果]

提出された資料から、他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）及び強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法に関する本剤の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、敵意・攻撃性関連の有害事象、協調運動障害関連の有害事象及び乱用・依存性関連の有害事象の発現状況、強直間代発作を有する患者における安全性及び有効性等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

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

[効能・効果]            他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の下記発作  
                              に対する抗てんかん薬との併用療法  
                              部分発作（二次性全般化発作を含む）  
                              強直間代発作  
[用法・用量]            通常、成人及び 12 歳以上の小児にはペランパネルとして 1 日 1 回 2 mg  
                              の就寝前経口投与より開始し、その後 1 週間以上の間隔をあけて 2 mg ずつ  
                              漸増する。  
                              本剤の代謝を促進する抗てんかん薬を併用しない場合の維持用量は 1 日  
                              1 回 8 mg、併用する場合の維持用量は 1 日 1 回 8～12 mg とする。  
                              なお、症状により 1 週間以上の間隔をあけて 2 mg ずつ適宜増減するが、  
                              1 日最高 12 mg までとする。  
[承認条件]            医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告 (1)

平成 27 年 12 月 21 日

### I. 申請品目

|            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| [販 売 名]    | フィコンパ錠 2 mg、同錠 4 mg                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| [一 般 名]    | ペランパネル水和物                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| [申 請 者 名]  | エーザイ株式会社                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| [申請年月日]    | 平成 27 年 7 月 27 日                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| [剤形・含量]    | 1 錠中にペランパネル水和物 2.1 又は 4.2 mg（ペランパネルとして 2.0 又は 4.0 mg）を含有するフィルムコーティング錠                                                                                                                                                                                                                                      |
| [申請時効能・効果] | 他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の下記発作に対する抗てんかん薬との併用療法<br>部分発作（二次性全般化発作を含む）<br>強直間代発作                                                                                                                                                                                                                            |
| [申請時用法・用量] | 通常、成人及び 12 歳以上の小児にはペランパネルとして 1 日 1 回 2 mg の就寝前経口投与より開始し、その後 1 週間以上の間隔をあけて 2 mg ずつ漸増する。<br>CYP3A 誘導作用を有する薬剤を併用しない場合<br>維持用量は 1 日 1 回 4～8 mg とする。なお、症状により 1 週間以上の間隔をあけて 2 mg ずつ適宜増減するが、1 日最高 12 mg を超えないこととする。<br>CYP3A 誘導作用を有する薬剤を併用する場合<br>維持用量は 1 日 1 回 8～12 mg とする。なお、症状により 1 週間以上の間隔をあけて 2 mg ずつ適宜増減する。 |

### 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

フィコンパ錠 2 mg、同錠 4 mg（以下、「本剤」）の有効成分であるペランパネル水和物（以下、「本薬」）は、申請者により創製された  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid（以下、「AMPA」）型グルタミン酸受容体に対する非競合的な拮抗薬である。

本剤は、海外では 2001 年 5 月に臨床試験が開始され、2012 年 7 月に欧州で 12 歳以上のてんかん患者における部分発作に対する併用療法の効能・効果で承認されて以降、2015 年 10 月現在、欧州、米国等の 46 の国又は地域で承認されている。また、12 歳以上のてんかん患者における強直間代発作に対する併用療法の効能・効果については、2011 年 7 月から日本、欧州、米国等が参加した国際共同試験が実施され、2015 年 10 月現在、欧州、米国等 29 の国又は地域で承認されている。

本邦においては、2005 年 4 月に申請者により臨床試験が開始され、今般申請者は、他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）及び強

直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法における有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認申請を行った。

本邦では、てんかん患者の部分発作に関連する効能・効果を有する類薬として、カルバマゼピン、フェニトイン、ゾニサミド、バルプロ酸ナトリウム、トピラマート、ラモトリギン、レベチラセタム等が、強直間代発作に関連する効能・効果を有する類薬として、バルプロ酸ナトリウム、ラモトリギン、クロバザム、ゾニサミド、フェノバルビタール、フェニトイン等が、それぞれ承認されている。

## 2. 品質に関する資料

### <提出された資料の概略>

#### (1) 原薬

##### 1) 特性

原薬は白色～黄白色の粉末であり、性状、溶解性、解離定数、分配係数、融点、旋光度、吸湿性、熱分析、結晶多形について検討されている。原薬には6種の結晶形（XXXXXXXXXX及び3/4水和物）が確認されているが、実生産における製造方法では3/4水和物のみが製造されることが確認されている。また、通常の保存条件では3/4水和物の状態で安定であること、加熱（XXXX℃以上）・乾燥（XXXX% RH以下）等によりXXXXXXXXXXすること、加熱（XXXX℃以上）によってXXXXXXXXXXす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（以下、「UV」）、赤外吸収スペクトル（以下、「IR」）、核磁気共鳴スペクトル（<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR）、質量スペクトル及び単結晶X線回折により確認されている。

##### 2) 製造方法

原薬はXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXを出発物質として合成される。

重要工程として、XXXXXXXXXXによるカップリング反応並びに原薬の精製及び結晶化を行う工程が設定されている。また、重要中間体として、XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXが管理されている。

##### 3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験<IR>、粉末X線回折、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」）>、残留溶媒<ガスクロマトグラフィー（以下、「GC」）>、残留元素（元素A\*、元素B\*）<誘導結合プラズマ発光分光分析法>）、強熱残分、水分、XXXXXXXXXX、微生物限度及び定量法<HPLC>が設定されている。

##### 4) 原薬の安定性

原薬の安定性試験は表1のとおりである。また、光安定性試験の結果、XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXが、その他の試験項目で明確な変化は認められなかった。

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/3 ロット | 30 C | 65% RH | ポリエチレン袋       | 48 カ月 |
| 加速試験   | 実生産/3 ロット | 40 C | 75% RH | /アルミニウムラミネート袋 | 6 カ月  |

以上より、原薬のリテスト期間は、「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成 15 年 6 月 3 日付 医薬審発第 0603004 号）に基づき、ポリエチレン袋及びアルミニウムラミネート袋に入れて室温で保存するとき、■ カ月と設定された。なお、長期保存試験は ■ カ月まで継続予定である。

## (2) 製剤

### 1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、原薬、乳糖水和物、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、タルク、マクロゴール 6000、酸化チタン、黄色三二酸化鉄（2 mg 錠のみ）、三二酸化鉄からなるフィルムコーティング錠であり、1 錠中に原薬 2.1 mg 又は 4.2 mg（それぞれペランパネル無水物として、2.0 mg 及び 4.0 mg）を含有する。

### 2) 製造方法

製剤の製造工程は、■、■、■、■、■、■、■、■、打錠、コーティング・■、充てん・包装・表示、保管並びに試験からなり、■工程、■工程、■工程及び■工程が重要工程とされている。また、■工程に工程管理が設定されている。

クオリティ・バイ・デザイン（以下、「QbD」）の手法を利用し、主に以下の検討もなされている。

- ・ 重要品質特性（以下、「CQA」）として、■及び■を特定。
- ・ 品質リスクアセスメントに基づく重要工程パラメータ（以下、「CPP」）の特定と、標準操作条件の設定。

### 3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験＜UV、HPLC＞、純度試験（類縁物質＜HPLC＞）、製剤均一性（含量均一性試験＜HPLC＞）、溶出性、微生物限度及び定量法＜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。長期保存試験及びポリ塩化ビニルフィルム/アルミニウム箔からなる一次包装（PTP 包装）の加速試験ではマトリキシング法が適用されている。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表2 製剤の安定性試験

| 試験名    | 基準ロット                   | 温度   | 湿度     | 保存形態                           | 保存期間  |
|--------|-------------------------|------|--------|--------------------------------|-------|
| 長期保存試験 | 実生産/3 ロット <sup>a)</sup> | 30 C | 65% RH | ポリ塩化ビニル/アルミニウム箔                | 60 カ月 |
|        |                         |      |        | 高密度ポリエチレンボトル<br>/高密度ポリエチレンキャップ | 24 カ月 |
| 加速試験   |                         | 40 C | 75% RH | ポリ塩化ビニル/アルミニウム箔                | 6 カ月  |
|        |                         |      |        | 高密度ポリエチレンボトル<br>/高密度ポリエチレンキャップ |       |

a) 4 mg 錠 PTP 包装品については、実生産スケール 2 ロット及びパイロットスケール 1 ロット（市販予定製剤とは製造所が異なる）が提出されている。

以上より、製剤の有効期間は、PTP 包装で包装して室温保存するとき、60 カ月と設定された。また、高密度ポリエチレン製のボトル及びキャップからなる一次包装（容器包装）で包装した製剤については、「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成 15 年 6 月 3 日付 医薬審発第 0603004 号）に基づき、36 カ月と設定された。なお、容器包装で包装した製剤における長期保存試験は 〇カ月まで継続予定である。

## <審査の概略>

### (1) 原薬中の残留元素（ 元素A\* ）の管理について

機構は、原薬の製造方法の開発過程において、旧製造方法にて商業生産スケールにスケールアップを行った際に 〇ロット中 〇ロットで残留元素（ 元素A\* ）が規格を逸脱したことから、精製工程が追加されていることに関連して、逸脱の原因及び変動要因を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、 元素A\* が 〇 価のまま残留している可能性及び結晶化時の 〇がロット間で異なった可能性について検討を行ったものの、原薬品質に大きく影響したとは判断できなかったことを説明した。また申請者は、結晶化時の 〇の 〇について、 〇が 〇ロットにおいて 元素A\* 残留量が多くなる傾向が認められたものの、 〇を 〇したロットにおいても 〇ロット中 〇ロットで 元素A\* 残留量の逸脱が認められたことを説明し、結晶化時の 〇や 〇の 〇を管理しても恒常的に 元素A\* 残留量を十分低値に管理することはできないと判断したことを説明した。その上で申請者は、 〇として結晶化操作を 〇回追加実施することで 元素A\* 残留量の低下が確認されていたことから、当該操作を精製工程として追加することで 元素A\* 残留量の管理が可能と考えることを説明した。なお申請者は、追加された結晶化操作においても、結晶化時の 〇の 元素A\* 残留量に対する影響が示唆されていることから、重要工程パラメータとして管理することを説明した。

機構は、現時点で 元素A\* 残留量に係る変動要因について完全には解明されておらず、引き続き検討を行うことがより適切と考えるものの、残留量に影響を与える一部の因子については検討されており、必要な管理が行われていること、 元素A\* 残留量については原薬の規格として管理されていることを踏まえると、 元素A\* 残留量に係る管理戦略は受入れ可能と考える。

### (2) 併行精度のバリデーション方法について

本品目では、HPLC 及び GC を用いる試験法における併行精度のバリデーションが、以下の繰り返し測定に対する分散分析によって実施されている。

- 原薬の定量法について、100%濃度水準で、 〇、 〇及び 〇を変動要因とした 〇試験条件で、 〇回の測定を行う。
- 原薬及び製剤の純度試験について、規格値を中心とした 〇濃度水準それぞれについて、 〇、 〇及び 〇を変動要因とした 〇試験条件につき各 〇回の測定を行う。
- 製剤の溶出性試験について、100%濃度水準で、 〇、 〇及び 〇を変動要因とした 〇試験条件につき各 〇回の測定を行う。

機構は、当該方法について、従来一般的に行われてきた、単純な繰り返しによる方法（「分析法バリデーションに関するテキスト（実施方法）について」（平成 9 年 10 月 28 日付 医薬審第

338 号、以下、「ガイドライン」)に規定された回数の繰り返し測定を同一条件で実施し、標準偏差又は相対標準偏差を指標としてバリデーション基準への適否を判定する方法、以下、「従来法」)と同程度の正確さで併行精度を求めることが可能であるのか説明した上で、そ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、室内再現精度を評価するためのデータセットに対して分散分析を実施することで併行精度を求めることは可能との報告があること（鹿庭なほ子ら, *PHRAMTECH JAPAN*, 16: 541-565, 2000）、本品目では ■ つの試験条件を組み合わせることで室内再現精度のデータを取得しており、ガイドラインが求める「自由度 5 以上」の要件を満足していると考えことから、当該データセットから、分散分析を用いる方法により併行精度を算出することは可能と考えたことを説明した。その上で申請者は、原薬の定量法、製剤の溶出性試験並びに 別 の原薬A\* ) 1) の類縁物質及び残留溶媒試験について、分散分析を用いる方法と従来法でそれぞれ併行精度（相対標準偏差）を算出した結果（表 3）を提示し、必ずしも一貫した傾向は認められなかったものの、いずれもバリデーションの判定値には適合しており、試験法として適切にバリデートされていると考えることを説明した。

表 3 分散分析を用いる方法と従来の一般的な方法による併行精度（相対標準偏差）

|            | 製剤・溶出性試験 |         |        |        |         |         |
|------------|----------|---------|--------|--------|---------|---------|
|            | 2 mg 錠   | 4 mg 錠  | 6 mg 錠 | 8 mg 錠 | 10 mg 錠 | 12 mg 錠 |
| 分散分析を用いる方法 | 0.86     | 0.43    | 0.39   | 0.50   | 0.38    | 0.45    |
| 従来法        | 0.87     | 0.94    | 0.35   | 0.18   | 0.31    | 0.92    |
|            | 原薬       | 別 の原薬A* |        |        |         |         |
|            | 定量法      | 類縁物質試験  |        | 残留溶媒試験 |         |         |
|            |          | 類縁物質 A  | 類縁物質 B | 溶媒 A   | 溶媒 B    |         |
| 分散分析を用いる方法 | 0.36     | 1.81    | 3.65   | 0.67   | 1.42    |         |
| 従来法        | 0.53     | 1.84    | 3.91   | 0.83   | 1.60    |         |

機構は、分散分析を用いる方法に数学的に大きな問題がないことは理解するものの、各試験法が有するばらつき（併行精度、室内再現精度）の下で、原薬及び製剤の試験法にて検討された同一試験条件における ■ ■ ■ 回の繰り返し回数が、併行精度の正確な推定のために十分であったかは現時点では明確になっていないと考える。また機構は、算出方法間で相対標準偏差が 2～3 倍程度乖離する場合及び分散分析を用いる方法が低値を示す場合も認められることから（表 3）、分散分析を用いる方法により従来法と比較して十分保守的に併行精度が算出されているとは判断できず、分散分析を用いる方法によってバリデーション判定値に適合している場合であっても、従来法で評価した場合にバリデーション判定値を逸脱する可能性を否定できないと考える。したがって機構は、変動要因を含む繰り返し測定の結果から分散分析を用いて併行精度の検討を行うことを現時点で強く否定するものではないが、当該方法によってバリデーションを実施する場合には従来法も併せて実施し、バリデーション結果の適切性を確認する必要があると考える。以上を踏まえ機構は、本品目についても上記の試験法に係るバリデーション結果の適切性を確認するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

### (3) 製剤の製造工程に係る検討内容（QbD）について

#### 1) CQA の特定について

1) 本品目のバリデーション方法の適切性を確認するために、「分散分析を用いる方法」と「従来法」の両方の結果を提示可能な品目の事例として提示された。

機構は、CQA の特定の過程で検討した内容を説明した上で、[ ] 及び [ ] を CQA としたことの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、製剤の製造工程の開発にあたり、潜在的な CQA として [ ]、[ ]、[ ] 及び [ ] を選択し、製造工程に係る検討を開始したことを説明した。その上で申請者は、小規模スケール及びパイロットスケールにおいて、[ ] 工程における [ ] の影響並びに [ ] 工程及び [ ] 工程における [ ] 操作に関するパラメータの影響について検討したところ、当該操作とパラメータは [ ] 及び [ ] に影響を与えなかったこと、[ ] 試験（[ ]、[ ]・[ ]）において [ ] はほとんど認められていないことを説明した。また申請者は、[ ] の [ ] により [ ] が認められるものの、製剤に十分な [ ] の [ ] を施すことによって [ ] を抑制できることが確認されており、使用する [ ] と [ ] の下で、十分な工程能力が担保されていることを説明した。これらの検討結果から申請者は、[ ] 及び [ ] については CQA から除外することとし、最終的に [ ] 及び [ ] を CQA として特定したことを説明した。

## 2) リスクアセスメントについて

機構は、実施したリスクアセスメントの内容について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、特定した CQA に特に影響し得る工程として [ ] 工程、[ ] 工程及び [ ] 工程を特定し、当該工程における主要な工程パラメータである [ ] 工程における [ ]、[ ] 工程における [ ] 及び [ ]、[ ] 工程における [ ]、[ ]、[ ] 及び [ ] を CPP として特定したことを説明した。その上で申請者は、各 CPP に対して最適化検討を実施し、設定された複数の製造条件で認められた CQA への影響を踏まえ、適切に立証された許容範囲及び標準操作条件を決定したことを説明し、製剤の製造工程におけるリスクは適切に管理されていると考えることを説明した。

機構は、以上について了承し、製剤の製造工程に対し一定の検討が行われ、当該検討結果に基づき適切な管理戦略が策定されていると考える。

また機構は、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は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>

ペランパネル水和物（以下、「本薬」）の薬理試験として、本薬及び本薬  $^3\text{H}$  標識体を用いた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。特に記載のない限り、本薬の投与量はペランパネル水和物としての投与量で、数値は平均値又は平均値±標準誤差で示されている。

### （1）効力を裏付ける試験

#### 1) 作用機序

##### ① AMPA 結合部位に対する結合親和性（参考 4.2.1.2.1）

ラット脳膜画分において、本薬（0.087 及び 0.437  $\mu\text{g/mL}$ ）は  $^3\text{H}$  で標識した  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-

5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (以下、「AMPA」) の結合に対して阻害作用を示さなかった。

## ② 神経細胞膜画分におけるグルタミン受容体結合性 (参考 4.2.1.1.1)

ラット前脳の神経細胞膜画分において、本薬標識体の解離定数 ( $K_d$ ) は  $0.022 \mu\text{g/mL}$  であり、AMPA 型グルタミン酸受容体 (以下、「AMPA 受容体」) の非競合的拮抗薬である CP465022 及び GYKI52466 により本薬の結合は阻害されたが (阻害定数 ( $K_i$ ) はそれぞれ  $5.6 \pm 0.4 \text{ ng/mL}$  及び  $4.1 \pm 0.3 \mu\text{g/mL}$ )、グルタミン酸 ( $147 \mu\text{g/mL}$ )、AMPA ( $19 \mu\text{g/mL}$ ) 及び競合的 AMPA 型/カイニン酸型グルタミン酸受容体拮抗薬である 1,2,3,4-tetrahydro-6-nitro-2,3-dioxobenzofuro[3,4-b]quinoxaline-7-sulfonamide (以下、「NBQX」) ( $34 \mu\text{g/mL}$ ) による本薬の結合阻害は認められなかった。

## ③ AMPA 誘発細胞内カルシウム濃度上昇に対する作用

ラット胎児大脳皮質由来の培養神経細胞において、本薬 ( $0.001 \sim 1.0 \mu\text{g/mL}$ ) 及び代謝物 M1 ( $0.011 \sim 11 \mu\text{g/mL}$ ) は、AMPA 刺激による細胞内カルシウム (以下、「Ca」) 濃度上昇を濃度依存的に阻害し、その 50% 阻害濃度 (以下、「 $IC_{50}$ 」) (平均値 [95% 信頼区間]) はそれぞれ  $0.032$  [ $0.014, 0.052$ ] 及び  $0.58$  [ $0.37, 0.84$ ]  $\mu\text{g/mL}$  であった (参考 4.2.1.1.2)。

ラット胎児大脳皮質由来の培養神経細胞において、本薬 ( $0.011 \sim 0.36 \mu\text{g/mL}$ ) 並びに代謝物 M1 ( $0.037 \sim 3.7 \mu\text{g/mL}$ )、M2 ( $0.037 \sim 3.7 \mu\text{g/mL}$ )、M3 ( $0.011 \sim 1.1 \mu\text{g/mL}$ )、M4 ( $0.011 \sim 1.1 \mu\text{g/mL}$ )、M5 ( $0.011 \sim 1.1 \mu\text{g/mL}$ ) 及び M7 ( $0.038 \sim 3.8 \mu\text{g/mL}$ ) は、M2 を除き、AMPA 刺激による細胞内 Ca 濃度上昇を濃度依存的に阻害し、その  $IC_{50}$  (平均値 [95% 信頼区間]) は、本薬で  $0.024$  [ $0.020, 0.029$ ]  $\mu\text{g/mL}$ 、代謝物 M1 で  $1.1$  [ $0.55, 2.0$ ]  $\mu\text{g/mL}$ 、M3 で  $0.073$  [ $0.020, 0.27$ ]  $\mu\text{g/mL}$ 、M4 で  $0.091$  [ $0.026, 0.32$ ]  $\mu\text{g/mL}$ 、M5 で  $0.19$  [ $0.077, 0.47$ ]  $\mu\text{g/mL}$ 、M7 で  $0.69$  [ $0.58, 0.84$ ]  $\mu\text{g/mL}$  であった (4.2.1.1.3)。

## 2) てんかん動物モデルにおける作用

本薬を用いて表 4 に示す試験が実施された。

表4 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                                | 所見                                                                                                                                                                                        | 資料番号       |
|--------------|-------------------|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 薬物誘発発作モデル    | マウス               | 1.25, 2.5, 5 mg/kg<br>単回投与           | AMPA 注入開始より 180 秒を最長として間代性けいれん発現までのけいれん潜時を測定したとき、媒体群では $42 \pm 5$ 秒であったのに対し、本薬 1.25 mg/kg 群で $68 \pm 13$ 秒、2.5 mg/kg 群で $87 \pm 15$ 秒、5 mg/kg 群で $142 \pm 13$ 秒であり、本薬群で用量依存的にけいれん潜時が延長した。 | 4.2.1.1.4  |
|              |                   | 0.75, 1.5, 3 mg/kg<br>単回投与           | 本薬投与 30 分後に PTZ を皮下投与した。PTZ 投与後 30 分間にけいれんを発現した動物の割合を求めたとき、けいれんの発現が抑制され、ED <sub>50</sub> は 0.94 mg/kg であった。                                                                               | 4.2.1.1.7  |
| 音誘発発作モデル     | マウス               | 0.3, 1.0, 3.0 mg/kg<br>単回投与          | 強直性けいれんの発現が抑制され、ED <sub>50</sub> (平均値 [95%信頼区間]) は 0.47 [下限算出不可, 1.0] mg/kg であった。                                                                                                         | 4.2.1.1.5  |
| 電撃痙攣モデル      | マウス               | 0.75, 1.06, 1.50, 2.12 mg/kg<br>単回投与 | けいれんの発現が抑制され、ED <sub>50</sub> (平均値 [95%信頼区間]) は 1.6 [1.3, 1.9] mg/kg であった。                                                                                                                | 4.2.1.1.6  |
| 角膜キンドリングモデル  | マウス               | 0.75, 1.5, 3 mg/kg<br>1 日 2 回 9 日間   | キンドリング形成 <sup>a)</sup> の遅延が認められ、1.5 及び 3 mg/kg 群では投与期間中にスコア 5 の重症度のけいれんを示した動物は認められなかった。また、1 日の休薬後、11 日目に再度電気刺激のみを与えたとき、本薬 3 mg/kg 群のけいれん重症度は低値を示した。                                       | 4.2.1.1.8  |
| 扁桃核キンドリングモデル | ラット               | 1.25, 2.5, 5, 10 mg/kg<br>単回投与       | 10 mg/kg 群で後発射閾値が上昇した。また、後発射閾値を超える電流刺激を与えた際の後発射持続時間並びに運動性けいれんの持続時間及びけいれん重症度 <sup>b)</sup> を求めたとき、10 mg/kg 群で後発射持続時間の短縮が認められ、5 及び 10 mg/kg 群で運動性けいれんの持続時間の短縮及び重症度の軽減が認められた。                | 4.2.1.1.9  |
| 遺伝性欠伸発作モデル   | ストラスプール遺伝性欠伸発作ラット | 1, 3, 10 mg/kg<br>単回投与               | 20 分間ごとの棘徐波発射の累積持続時間及び発射数への影響は認められず、動物の一般行動及び脳波への影響も認められなかった。                                                                                                                             | 4.2.1.1.10 |

投与経路はいずれも経口投与、ED<sub>50</sub>: 50%有効用量、PTZ: ペンチレンテトラゾール

- a) けいれん重症度を 0～5 のスコア (0: けいれん無し、1: 軽度の顔クローヌス及び眼の瞬き、2: 重度の顔クローヌス、点頭及び咀嚼、3: 片側性又は交互の前肢クローヌス、4: 両側性前肢クローヌス及び立ち上がり、5: 立ち上がり及び転倒を伴う両側性前肢クローヌス) により評価したとき、スコア 5 が連続してみられた場合をキンドリング形成とした。
- b) けいれん重症度を 1～5 のスコア (1: 不動性、顔クローヌス、閉眼、感覚毛(髭)のピクピクとした動き、典型的な匂い嗅ぎ行動、2: 重度の顔クローヌス、点頭、3: 片側性前肢クローヌス、4: 時折両側性前肢クローヌスを伴う立ち上がり、5: 二次性全般化間代性けいれんを伴う持続した立ち上がり及び転倒) により評価した。

## (2) 副次的薬理試験

### 1) 受容体選択性

$\gamma$ -アミノ酪酸 (以下、「GABA」) <sub>A</sub> 受容体、グルタミン酸受容体、Ca チャネル、ナトリウム (以下、「Na」) チャネル等、63 種の生体内機能分子について、各特異的リガンドに対する本薬 0.087 及び 0.437  $\mu\text{g/mL}$  の結合抑制作用はいずれも 50%未満であった (参考 4.2.1.2.1)。

N-メチル-D-アスパラギン酸 (以下、「NMDA」) 誘発細胞内 Ca 濃度に対する本薬 11  $\mu\text{g/mL}$  の抑制作用は 18%であった (参考 4.2.1.1.1)。

GABA<sub>A</sub> 受容体、グルタミン酸受容体、GABA トランスポーター、アセチルコリン受容体、カンナビノイド受容体、オピオイド受容体、セロトニン及びドパミンのトランスポーター及び受容体等、86 種の生体内機能分子について、各特異的リガンドに対する本薬 1 及び 10  $\mu\text{g/mL}$  の結合抑制作用はいずれも 50%未満であった (4.2.1.2.2)。

### 2) GABA<sub>A</sub> 受容体反応性 (参考 4.2.1.2.3)

GABA<sub>A</sub> 受容体複合体である  $\alpha_1\beta_3\gamma_2$ 、 $\alpha_2\beta_3\gamma_2$ 、 $\alpha_3\beta_3\gamma_2$  及び  $\alpha_5\beta_3\gamma_2$  発現細胞において、本薬 (10.5  $\mu\text{g/mL}$ ) の添加により、GABA 誘発電流はそれぞれ 123%、146%、79%及び 65%に変化した。一方、ジアゼパム (0.28  $\mu\text{g/mL}$ ) の添加により、各サブタイプの発現細胞における GABA 誘発電流は 227～366%に変化した。

### 3) サイトカイン・ケモカイン放出及び免疫抑制作用 (4.2.1.2.4)

本薬 (0.0349～3.49  $\mu\text{g/mL}$ ) は、ヒト末梢血単核細胞におけるインターフェロン- $\gamma$ 、腫瘍壊死因

子（以下、「TNF」）- $\alpha$ 、インターロイキン（以下、「IL」）-1 $\beta$ 、IL-2、IL-4、IL-6、IL-8 及び IL-10 の放出並びにマウス脾臓リンパ球における<sup>3</sup>H-チミジンの取り込みを 50%以上抑制しなかった。

#### 4) 神経膜興奮性に対する作用 (4.2.1.2.5)

ラット海馬スライス標本において、NBQX、GABA<sub>A</sub> 受容体拮抗薬 SR95531 及び NMDA 型グルタミン酸受容体拮抗薬 D-AP5 存在下で、本薬（1.09  $\mu$ g/mL）は 200 又は 320 pA の電流により誘発されるスパイク発火の頻度に影響を及ぼさなかったが、カルバマゼピン（以下、「CBZ」）（70.9  $\mu$ g/mL）はそれぞれ 34.3%及び 33.9%に抑制した。

#### 5) 協調運動に対する作用 (4.2.1.2.17、参考 4.2.1.2.18)

マウスに本薬（0.5、1、2 又は 4 mg/kg）を経口投与又はラットに本薬（2、4、8 又は 16 mg/kg）を経口投与し、投与 1 時間後にローターロッド試験を実施したとき、ローターロッド上の滞留時間は用量依存的に短縮した。また、ロッド上に 120 秒間留まることができない場合を協調運動抑制と判定したとき、協調運動抑制を示す動物の割合は表 5 のとおりであり、ED<sub>50</sub>（半数の動物が協調運動抑制を示す用量）は、マウスで 1.8 mg/kg、ラットで 9.1 mg/kg であった。さらに、当該 ED<sub>50</sub> 値と各てんかんモデルにおける抗けいれん作用の ED<sub>50</sub> 値から算出した本薬の防御指数（抗けいれん作用と協調運動に対する作用の比）は表 6 のとおりであった。

表 5 マウス及びラットにおけるローターロッド試験

| マウス<br>(9 例/群) | 滞留時間 (秒) <sup>a)</sup> | 協調運動抑制を示す<br>動物の割合 (%) <sup>b)</sup> | ラット<br>(8 例/群) | 滞留時間 (秒) <sup>a)</sup> | 協調運動抑制を示す<br>動物の割合 (%) <sup>b)</sup> |
|----------------|------------------------|--------------------------------------|----------------|------------------------|--------------------------------------|
| 媒体             | 108.5 $\pm$ 6.2        | 11.1 (1)                             | 媒体             | 115.1 $\pm$ 4.9        | 0                                    |
| 本薬 0.5 mg/kg   | 108.5 $\pm$ 6.6        | 0                                    | 本薬 2 mg/kg     | 117.1 $\pm$ 2.0        | 0                                    |
| 本薬 1 mg/kg     | 97.8 $\pm$ 12.4        | 22.2 (2)                             | 本薬 4 mg/kg     | 78.0 $\pm$ 11.4        | 37.5 (3)                             |
| 本薬 2 mg/kg     | 57.3 $\pm$ 8.7         | 55.6 (5)                             | 本薬 8 mg/kg     | 57.6 $\pm$ 14.6        | 75 (6)                               |
| 本薬 4 mg/kg     | 6.3 $\pm$ 1.9          | 100 (9)                              | 本薬 16 mg/kg    | 46.5 $\pm$ 20.5        | 62.5 (5)                             |

a) 平均値  $\pm$  標準誤差

b) 割合（該当例数）

表 6 本薬の抗けいれん作用と防御指数

| てんかんモデル                    | 抗けいれん作用の ED <sub>50</sub><br>(mg/kg) | ローターロッド試験の<br>ED <sub>50</sub> (mg/kg) | 防御指数 <sup>a)</sup> |
|----------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------|--------------------|
| マウス音誘発けいれん (4.2.1.1.5)     | 0.47                                 | 1.8                                    | 3.8                |
| マウス最大電撃けいれん (4.2.1.1.6)    | 1.6                                  |                                        | 1.1                |
| マウス PTZ 誘発けいれん (4.2.1.1.7) | 0.94                                 |                                        | 1.9                |
| キンドリングマウス (4.2.1.1.8)      | 0.75 以上 <sup>b)</sup>                |                                        | 2.4 以下             |
| キンドリングラット (4.2.1.1.9)      | 5 以上 <sup>b)</sup>                   | 9.1                                    | 1.8 以下             |

a) ローターロッド試験の ED<sub>50</sub> 値／抗けいれん作用の ED<sub>50</sub> 値

b) ED<sub>50</sub> 値は算出されなかったため、作用の認められた用量

### (3) 安全性薬理試験

提出された本薬の安全性薬理試験成績の概略は表 7 のとおりであった。

表 7 安全性薬理試験成績の概略

| 項目    | 試験系                  | 評価項目             | 用量                       | 投与経路            | 所見                                                                                                      |
|-------|----------------------|------------------|--------------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 中枢神経系 | ラット<br>(4.2.1.3.1)   | Irwin 法          | 0.3, 1, 5 mg/kg          | 経口              | 1 mg/kg: 腹筋緊張度の軽度な低下<br>5 mg/kg: 警戒性、自発運動、触反応、握力、四肢筋緊張度、体幹筋緊張度及び腹筋緊張度の低下、体姿勢の異常、よろめき歩行の発現並びに眼瞼閉鎖        |
|       | ラット<br>(4.2.1.3.2)   | 体温               | 0.3, 1, 5 mg/kg          | 経口              | 投与前値から増加は認められなかった。                                                                                      |
| 心血管系  | hERG<br>(4.2.1.3.3)  | 電流阻害作用           | 0.35, 1.0, 3.5, 10 µg/mL | <i>in vitro</i> | 3.5 µg/mL 以上で有意に抑制 (IC <sub>25</sub> 、IC <sub>50</sub> 及び IC <sub>75</sub> は、それぞれ 3.0、5.5 及び 9.9 µg/mL) |
|       | イヌ<br>(参考 4.2.1.3.4) | 心拍数、血圧、心電図       | 1 及び 10 mg/kg (漸増)       | 経口              | 10 mg/kg: 心拍数の増加、QRS 時間の延長、QT 間隔の短縮                                                                     |
| 呼吸系   | ラット<br>(4.2.1.3.5)   | 呼吸数、1 回換気量、分時換気量 | 0.3, 1, 5 mg/kg          | 経口              | 全投与群で呼吸数及び分時換気量の低下、1 回換気量の増加が認められた (呼吸数: 5 mg/kg 群で最大-18.9%)。                                           |

## <審査の概略>

### (1) 本薬の作用機序について

機構は、本薬の作用機序について、既存の抗てんかん薬との差異を含めて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬の薬理試験における以下の結果から、本薬は AMPA 受容体に選択的かつ非競合的な拮抗薬であると考えられることを説明した。

- ・ 本薬のグルタミン酸受容体の AMPA 結合部位、NMDA 結合部位及びカイニン酸結合部位、GABA<sub>A</sub> 受容体、Ca チャネル等への結合は認められなかった (参考 4.2.1.2.1、4.2.1.2.2)。
- ・ 本薬は 10 µM まで NMDA 型及びカイニン酸型受容体を介したシナプス伝達に対する抑制作用を示さなかった (Ceolin L et al, *Neurochem Int*, 61: 517-522, 2012)。
- ・ 本薬の神経細胞膜への結合は AMPA 及びグルタミン酸により阻害されず、AMPA 受容体の非競合的拮抗薬により阻害された (参考 4.2.1.1.1)。
- ・ 本薬は神経細胞における AMPA 誘発細胞内 Ca 濃度上昇を抑制し (参考 4.2.1.1.2)、マウスにおける AMPA 誘発けいれん潜時を延長した (4.2.1.1.4)。

次に申請者は、AMPA 受容体は脳内で最も多く存在するグルタミン酸受容体であり、脳内で広範に発現が認められること、主としてシナプス後膜に存在し、グルタミン酸結合により Na イオン等のイオン流入を引き起こして興奮性シナプス後電位を惹起することにより、速い興奮性神経伝達を担っていること<sup>2)</sup>を説明した。また申請者は、てんかん発作は局所で開始されたけいれん波が伝播することにより発生すると考えられているが、側頭葉てんかん患者の扁桃体におけるけいれん波の発生に AMPA 受容体が関与していること、側頭葉てんかん患者の扁桃体及び難治性複雑部分てんかん患者の海馬歯状回において AMPA 受容体の発現が上昇していることが報告されており (Graebenitz S et al, *Brain*, 134: 2929-2947, 2011、Hosford DA et al, *J Neurosci*, 11: 428-434, 1991)、AMPA 受容体がてんかん患者の脳における神経興奮性の上昇と発作の開始に関与している可能性が示唆されることを説明した。

以上より申請者は、本薬は AMPA 受容体拮抗作用により、一部の神経で発生したけいれん波が徐々に脳の他の部分に伝播する部分発作及びけいれん波が脳全体に短時間で伝播される全般性けいれんのいずれに対しても抑制作用を発揮すると考えられること、実際に、強直間代性けいれん

2) Rogawski MA, *Epilepsy Curr*, 11: 56-63, 2011、Seeburg PH, *Trends Neurosci*, 16: 359-365, 1993、Takumi Y et al, *Ann N Y Acad Sci*, 868: 474-482, 1999

のモデル（マウス最大電撃けいれん）及び部分てんかんのモデル（マウス角膜キンドリングモデル）において同程度の用量で効果を示したこと（4.2.1.1.6、4.2.1.1.8）から、部分発作及び強直間代発作の両方を抑制しようと考えたことを説明した。

さらに申請者は、既存の抗てんかん薬<sup>3)</sup>の主な作用機序として、電位依存性 Na チャネル又は Ca チャネルの阻害、神経伝達物質放出機構の調節、グルタミン酸神経伝達の抑制、GABA 系神経伝達の賦活等が挙げられ、抗てんかん薬の多くはこれらの作用の単独又は組合せで効果を発揮すると推定されていること、一方で、本薬は電位依存性チャネルや GABA 受容体を介した神経伝達に対しては影響を及ぼさないと考えられること（参考 4.2.1.2.3、4.2.1.2.5）を説明した。また申請者は、トピラマート（以下、「TPM」）は AMPA 受容体に対する拮抗作用を示すことが報告されているが（TPM 承認申請時添付資料、Poulsen CF et al, *Neurochem Res.* 29: 275-282, 2004）、TPM は電位依存性 Na チャネル阻害、電位依存性 L 型 Ca チャネル阻害等の複数の薬理作用を有すること、AMPA 型よりもカイニン酸型グルタミン酸受容体に対する抑制作用が強いとの報告があること（Gryder DS et al, *J Neuosci*, 23: 7069-7074, 2003）を踏まえると、TPM の抗てんかん作用における AMPA 受容体拮抗作用の寄与は部分的であると考えられ、AMPA 受容体を介する興奮性の抑制のみを作用機序とする本薬とは異なることを説明した。

機構は、本薬の作用機序について、現時点で得られている知見を踏まえて適切に考察されていると考える。

## （2）本薬の安全性について

### 1) 安全性薬理試験の試験計画について

機構は、本薬の安全性薬理試験が臨床最大曝露量<sup>4)</sup>を下回る曝露量でしか実施されていないことから、各試験における用量設定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、中枢神経系及び呼吸系への影響を検討したラット安全性薬理試験（4.2.1.3.1、4.2.1.3.2、4.2.1.3.5）の最高用量は、ラットにおける 4 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2.5）の投与 1 日目に 3 mg/kg 以上で歩行異常が認められたことから 5 mg/kg と設定したこと、心血管系への影響を検討したイヌ安全性薬理試験（参考 4.2.1.3.4）の最高用量は、イヌにおける 7 日間反復経口投与毒性試験（参考 4.2.3.2.10）の投与 1 日目に 3 mg/kg 以上で嘔吐及び歩行異常が、10 mg/kg で活動性低下、流涎及び腹臥位が認められたことから、10 mg/kg と設定したことを説明した。次に申請者は、当該安全性薬理試験で本薬の有害作用が確認できていること、雄性ラットにおける 13 及び 26 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2.7、4.2.3.2.9）において中枢神経系の影響、呼吸系異常の有無等が評価されていること、イヌにおける 13 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2.12）並びにサルにおける 4、39 及び 52 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2.14、4.2.3.2.15、4.2.3.2.16）において心血管系への影響が心電図を用いて評価されていることを踏まえると、現在提示している非臨床試験成績に基づき安全性薬理に関する一定の評価は可能であり、新たな試験の実施は不要と考えるこ

3) アセタゾラミド、エトスクシミド、ガバペンチン、CBZ、クロバザム、クロナゼパム、ゾニサミド、トピラマート、バルプロ酸ナトリウム、フェノバルビタール、フェニトイン、ラモトリギン、ルフィナミド、レベチラセタム

4) ヒトに本薬を含有する錠剤 12 mg を反復経口投与し、定常状態に達したときの最大曝露量として、12 mg 反復経口投与時の  $C_{max}$ : 2937 ng/mL（53515:305 試験）及び 12 mg 単回経口投与時の  $AUC_{0-24}$ : 31500 ng·h/mL（53125:040 試験）が選択されている。

とを説明した。

その上で申請者は、本薬を含有する錠剤（以下、「本剤」）の国内外臨床試験<sup>5)</sup>において、中枢神経系への影響は認められたものの（「2）協調運動に対する作用について」、「3）記憶・学習に対する影響について」及び「4.（iii）＜審査の概略＞（4）1）中枢神経系への影響について」の項参照）、本剤投与時に心血管系に関連する有害事象<sup>6)</sup>及び呼吸器系に関連する有害事象<sup>7)</sup>が増加する傾向は認められなかったことを説明した。

機構は、本薬投与時に中枢神経系への強い影響が認められていることを踏まえると、安全性薬理試験における用量は適切に選択されており、本薬による中枢神経系、心血管系及び呼吸系へのリスクについては、臨床試験成績を踏まえて判断することが適切と考える。その上で、呼吸系及び心血管系のうち血圧・心拍数等については、臨床試験において現時点で特段の懸念は示唆されていないと考える。一方で、本薬は大動脈への蓄積性が認められていることから、血管系への影響については「（ii）＜審査の概略＞（2）大動脈」の項でさらに議論することとする。また、本薬による中枢神経系への影響のうち、協調運動障害及び記憶・学習への影響についてはそれぞれ「2）協調運動に対する作用について」及び「3）記憶・学習に対する影響について」の項で、その他の中枢神経系への影響については「4.（iii）＜審査の概略＞（4）1）中枢神経系への影響について」の項で議論することとする。

## 2) 協調運動に対する作用について

機構は、本薬では協調運動障害を指標とした防御指数が小さいことから（表6）、本薬の協調運動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、非競合的及び競合的 AMPA 型/カイニン酸型グルタミン酸受容体拮抗薬（GYKI52466 及び NBQX）においても、マウス最大電撃けいれんに対して抑制作用を示す用量と運動障害を生じる用量が近いことが報告されていることから（Yamaguchi S et al, *Epilepsy Res*, 15:179-184, 1993）、本薬の防御指数が小さい原因は AMPA 受容体拮抗作用によると考えられることを説明した。

その上で申請者は、本剤の国内外臨床試験<sup>5)</sup>における協調運動障害関連の有害事象<sup>8)</sup>及び筋弛緩関連の有害事象<sup>9)</sup>の発現状況は表8のとおりであり、本剤投与時に多く発現する傾向が認められたこと、海外第Ⅲ相試験では、本剤4mg/日以上でプラセボ群と比較して協調運動障害関連及び筋弛緩作用関連の有害事象の発現割合が高く、用量依存的に増加する傾向が認められたことを説明した。以上を踏まえ申請者は、本剤による協調運動障害及び筋弛緩作用関連の有害事象の発現について添付文書で注意喚起を行うことを説明した。

5) 国内第Ⅱ相試験: 231 試験（5.3.5.2.1）

国際共同第Ⅲ相試験: 335 試験（5.3.5.1.10）の治療期及び 332 試験（5.3.5.1.8）の治療期

国内長期投与試験: 233 試験（5.3.5.2.2）、335 試験の継続投与期（5.3.5.1.10）及び 332 試験の継続投与期（5.3.5.2.7）

海外第Ⅲ相試験: 304 試験（5.3.5.1.4）、305 試験（5.3.5.1.5）及び 306 試験（5.3.5.1.6）

海外長期投与試験: 207 試験（参考 5.3.5.2.3、参考 5.3.5.2.5）及び 307 試験（参考 5.3.5.2.4、参考 5.3.5.2.6）

6) MedDRA SOC「心臓障害」及び「血管障害」に含まれる事象

7) MedDRA SOC「呼吸器、胸郭および縦隔障害」に含まれる事象

8) MedDRA HLT「小脳協調性およびバランス障害」に含まれる事象

9) MedDRA PT で筋緊張低下、無力症、筋無力症候群、筋力低下及び脱力発作に該当する事象

表 8 国内外臨床試験における協調運動障害関連及び筋弛緩関連有害事象の発現状況

|              | 国内／国際共同 |                  |                     |                      | 海外      |                  |                      |
|--------------|---------|------------------|---------------------|----------------------|---------|------------------|----------------------|
|              | 第Ⅲ相試験   |                  | 第Ⅱ相試験 <sup>b)</sup> | 長期投与試験 <sup>b)</sup> | 第Ⅲ相試験   |                  | 長期投与試験 <sup>b)</sup> |
|              | プラセボ    | 本剤 <sup>a)</sup> |                     |                      | プラセボ    | 本剤 <sup>c)</sup> |                      |
| 評価例数         | 258     | 612              | 30                  | 838                  | 442     | 1038             | 1354                 |
| 協調運動障害関連有害事象 | 3 (1.2) | 27 (4.4)         | 0                   | 45 (5.4)             | 3 (0.7) | 75 (7.2)         | 113 (8.3)            |
| 運動失調         | 1 (0.4) | 12 (2.0)         | 0                   | 27 (3.2)             | 0       | 36 (3.5)         | 62 (4.6)             |
| 平衡障害         | 1 (0.4) | 12 (2.0)         | 0                   | 18 (2.1)             | 2 (0.5) | 30 (2.9)         | 47 (3.5)             |
| 眼振           | 0       | 4 (0.7)          | 0                   | 5 (0.6)              | 1 (0.2) | 2 (0.2)          | 6 (0.4)              |
| 協調運動異常       | 1 (0.4) | 0                | 0                   | 0                    | 0       | 6 (0.6)          | 5 (0.4)              |
| 小脳症候群        | 0       | 0                | 0                   | 0                    | 0       | 2 (0.2)          | 4 (0.3)              |
| 起立障害         | 0       | 0                | 0                   | 0                    | 0       | 0                | 1 (0.1)              |
| 筋弛緩関連有害事象    | 2 (0.8) | 13 (2.1)         | 1 (3.3)             | 17 (2.0)             | 4 (0.9) | 24 (2.3)         | 32 (2.4)             |
| 筋力低下         | 1 (0.4) | 7 (1.1)          | 0                   | 6 (0.7)              | 2 (0.5) | 6 (0.6)          | 12 (0.9)             |
| 無力症          | 1 (0.4) | 6 (1.0)          | 1 (3.3)             | 11 (1.3)             | 2 (0.5) | 18 (1.7)         | 20 (1.5)             |

発現例数（発現割合（％））

a) 本剤 4 mg/日群、8 mg/日群及び 12 mg/日群の併合

b) 本剤 2、4、6、8、10 又は 12 mg/日

c) 本剤 2 mg/日群、4 mg/日群、8 mg/日群及び 12 mg/日群の併合

機構は、以上について了承するが、協調運動障害関連及び筋弛緩関連の有害事象については、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) 記憶・学習に対する影響について

機構は、AMPA 受容体はシナプス可塑性や記憶・学習に関与しているとされていること (Richard LH, *Neuron*, 80: 704–717, 2013、Schmitt WB et al, *Nat Neurosci*, 8: 270-272, 2005、Sanderson DJ et al, *Prog Brain Res*, 169: 159-175, 2008) を踏まえ、本薬の記憶・学習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、神経細胞における長期増強 (Long-term potentiation、以下、「LTP」) は記憶形成のメカニズムであると考えられているが、AMPA 受容体拮抗薬である GYKI52466 及び NBQX は、抗けいれん作用を示す濃度においてラット海馬スライスの LTP を抑制しないと報告されていること (Kapus G et al, *Brain Res Bull*, 52: 511-517, 2000) を説明した。また申請者は、幼若ラットを用いた毒性試験 (4.2.3.5.4.2) の中で実施した水迷路試験において、雌の本薬高用量投与群でエラー回数の有意な増加が認められたが、①エラー回数の増加は雄では認められず、雌雄ともにエラー回数及びゴールまでの到達時間に用量依存的な変化は認められなかったこと、②認められた増加は単発的なものであり、他の試行では認められなかったことを踏まえると、本薬投与に起因した変化ではなく偶発的なものと考えることを説明した。

その上で申請者は、記憶・学習関連の有害事象<sup>10)</sup> は国際共同第Ⅲ相試験<sup>5)</sup> では治療期でプラセボ群 0/258 例、本剤群 9/612 例 (1.5%)、継続投与期で 12/817 例 (1.5%) に認められたこと、用量依存性は認められなかったものの、未回復の記憶障害及び健忘並びに認知症が認められ、中等度の事象も一定数認められたことを説明した。一方で申請者は、海外第Ⅲ相試験<sup>5)</sup> では本剤投与によるリスクは示唆されず (プラセボ群 1.4% (6/442 例)、本剤群 1.5% (16/1038 例))、未回復の事象はプラセボ群及び本剤群ともに一定数認められており、本剤の特徴的な有害事象とまでは言えないこと、海外製造販売後安全性情報 (2012 年 7 月 23 日～2015 年 7 月 22 日、6,100,000 人・日、以下同様) で報告されている記憶・学習関連の有害事象は記憶障害 9 件、健忘及び学習障害

10) MedDRA HLT「記憶喪失 (認知症を除く)」、「学習障害」、「健忘症状」、「健忘障害」、「認知症 (アルツハイマー型を除く)」及び「アルツハイマー病 (亜型を含む)」に含まれる事象

各1件であり、重篤な事象は1件のみであったことを説明した。さらに申請者は、年齢区分別で比較した場合に若年者や高齢者において記憶・学習関連の有害事象の発現リスクが高くなる可能性は示唆されなかったこと、また、コントロール不十分の部分発作を有する12歳以上18歳未満のてんかん患者に本剤2～12 mg/日を他の抗てんかん薬の併用下で19週間投与し、本剤が認知機能に及ぼす影響をCognitive Drug Research System<sup>11)</sup>により評価した結果(参考5.3.5.1.9: 235試験)、プラセボ群と本剤群に統計学的な有意差は認められなかったことを説明した。以上を踏まえ申請者は、本剤による記憶・学習に対する影響は臨床で大きな問題とはならないと考えることを説明した。

機構は、本薬の作用機序、及び臨床試験等において少数ではあるものの記憶・学習関連の有害事象が認められていることを踏まえると、本薬が記憶・学習に影響を及ぼす可能性は否定できないと考える。したがって、記憶・学習関連の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>

本薬の薬物動態試験として、マウス、ラット、イヌ及びサルにおける吸収、分布、代謝及び排泄に関する試験成績が提出された。生体試料中未変化体濃度は、液体クロマトグラフィー法により測定され(定量下限: 0.3 ng/mL)、本薬<sup>14</sup>C標識体を用いた試験における生体試料中放射能濃度は液体シンチレーションカウンターにより測定された(定量下限: バックグラウンドの2倍)。特に記載のない限り、本薬の投与量はペランパネル水和物としての投与量で、薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示されている。

### (1) 吸収

雄性白色ラット(4例/群)に本薬1 mg/kgを単回静脈内投与又は1、3若しくは10 mg/kgを絶食下で単回経口投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表9のとおりであり、経口投与時の絶対バイオアベイラビリティは36.7～47.8%であった(4.2.2.2.1)。

表9 ラットに本薬を単回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 | 用量<br>(mg/kg) | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | t <sub>max</sub> (h) <sup>a)</sup> | t <sub>1/2</sub> (h) | AUC <sub>0-∞</sub><br>(ng·h/mL) |
|------|---------------|-----------------------------|------------------------------------|----------------------|---------------------------------|
| 静脈内  | 1             |                             |                                    | 1.4 ± 0.3            | 836.2 ± 191.8                   |
| 経口   | 1             | 100.4 ± 33.9                | 1.0 (0.5, 1.0)                     | 1.7 ± 0.3            | 385.8 ± 49.3                    |
|      | 3             | 353.1 ± 127.5               | 1.0 (0.5, 1.0)                     | 1.5 ± 0.2            | 920.9 ± 163.0                   |
|      | 10            | 778.8 ± 171.3               | 0.75 (0.25, 6.0)                   | 2.2 ± 0.5            | 3998.7 ± 1067.1                 |

評価例数: 4例/群、平均値 ± 標準偏差

a) 中央値(最小値, 最大値)

雄性イヌ(3例)に本薬0.1 mg/kgを単回静脈内投与又は0.1、0.3若しくは1 mg/kgを絶食下で単回経口投与し、本薬の薬物動態を交叉比較法にて検討したとき、血漿中未変化体の薬物動態パ

11) 9つのTask(Immediate Word Recall、Simple Reaction Time、Digit Vigilance Task、Choice Reaction Time、Spatial Memory Task、Muneric Working Memory、Delayed Word Recall、Delayed Word Recognition、Delayed Picture Recognition)の測定結果から、5つのfactor(Power of Attention、Continuity of Attention、Quality of Episodic Secondary Memory、Quality of Working Memory、Speed of Memory)を算出する。

ラメータは表 10 のとおりであり、経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは 49.4～53.5 % であった (4.2.2.2.2)。

表 10 イヌに本薬を単回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 | 用量<br>(mg/kg) | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | t <sub>max</sub> (h) <sup>a)</sup> | t <sub>1/2</sub> (h) | AUC <sub>0-∞</sub><br>(ng·h/mL) |
|------|---------------|-----------------------------|------------------------------------|----------------------|---------------------------------|
| 静脈内  | 0.1           |                             |                                    | 6.9 ± 1.3            | 131.7 ± 26.4                    |
| 経口   | 0.1           | 25.9 ± 6.8                  | 0.5 (0.25, 0.5)                    | 5.3 ± 1.3            | 69.6 ± 9.2                      |
|      | 0.3           | 69.7 ± 21.8                 | 0.5 (0.25, 0.5)                    | 5.5 ± 0.5            | 199.9 ± 23.3                    |
|      | 1             | 133.2 ± 36.9                | 0.5 (0.5, 1.0)                     | 5.8 ± 1.6            | 649.9 ± 125.2                   |

評価例数: 3 例、平均値 ± 標準偏差

a) 中央値 (最小値, 最大値)

雄性サル (4 例) に本薬 0.03 mg/kg を絶食下で単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度は投与 1.5 時間後に最高濃度 (以下、「C<sub>max</sub>」) (13.0 ± 2.3 ng/mL) に達し、最終相の消失半減期 (以下、「t<sub>1/2</sub>」) は 7.6 ± 1.1 時間であった。無限大時間まで外挿した濃度-時間曲線下面積 (以下、「AUC<sub>0-∞</sub>」) は 132.8 ± 56.5 ng·h/mL であった。また、雄性サル (4 例) に本薬 0.03 mg/kg を単回静脈内投与したとき、血漿中未変化体の t<sub>1/2</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub> はそれぞれ 6.9 ± 1.2 時間及び 174.9 ± 56.7 ng·h/mL であり、経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは 74.5 ± 11.2% であった (4.2.2.2.3)。

雄性サル (4 例) に本薬 <sup>14</sup>C 標識体 0.3 mg/kg を絶食下で単回経口投与したとき、血漿中放射能濃度は投与 5 時間後に C<sub>max</sub> (131 ± 22 ng eq./mL) に達した後 2 相性の消失を示し、各相の t<sub>1/2</sub> は 12 ± 2 及び 72 ± 24 時間であった (4.2.2.3.4)。

雌雄マウス (各 3 例/時点/群) に本薬 3、10、30 又は 60 mg/kg/日を 1 日 1 回 4 週間反復経口投与したとき、反復投与により投与 0 時間から 24 時間までの濃度-時間曲線下面積 (以下、「AUC<sub>0-24 h</sub>」)、以降、投与 0 時間から x 時間までの濃度-時間曲線下面積を「AUC<sub>0-x h</sub>」と記載する) が低下する傾向が認められた (4.2.3.2.2)。また、雌雄マウス (雌雄 3 例/時点/群) に本薬 100、300 又は 1000 mg/kg/日を 1 日 1 回 13 週間反復経口投与したとき、1 日目及び 89 日目における血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 11 のとおりであり、C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24h</sub> は用量比を下回る増加を示した。さらに、反復投与により AUC<sub>0-24h</sub> が低下する傾向が認められており、反復投与によってチトクロム P450 (以下、「CYP」) 3A11 が誘導されたことが影響したものと申請者は考察している (4.2.3.2.3)。

表 11 マウスに本薬を 13 週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

| 用量<br>(mg/kg/日) | 評価時期                | C <sub>max</sub> (ng/mL) |        | t <sub>max</sub> (h) |   | t <sub>1/2</sub> (h) |     | AUC <sub>0-24h</sub> (ng·h/mL) |         |
|-----------------|---------------------|--------------------------|--------|----------------------|---|----------------------|-----|--------------------------------|---------|
|                 |                     | 雄                        | 雌      | 雄                    | 雌 | 雄                    | 雌   | 雄                              | 雌       |
| 100             | 1 日目                | 1820.5                   | 2061.3 | 4                    | 8 | 3.5                  | 4.1 | 16053.4                        | 30552.1 |
|                 | 89 日目               | 1976.5                   | 2193.9 | 1                    | 1 | 3.0                  | 2.4 | 12976.1                        | 10011.7 |
| 300             | 1 日目                | 2139.8                   | 3012.3 | 4                    | 4 | 4.5                  | 3.7 | 29876.4                        | 39842.2 |
|                 | 89 日目               | 2308.2                   | 2747.6 | 1                    | 2 | 3.5                  | 3.4 | 18665.5                        | 16163.5 |
| 1000            | 1 日目                | 3482.0                   | 4525.0 | 8                    | 8 | 2.7                  | 3.9 | 47708.6                        | 62413.6 |
|                 | 89 日目 <sup>a)</sup> | 2573.6                   | 2899.6 | 1                    | 2 | 4.4                  | 5.3 | 14893.2                        | 30534.1 |

評価例数: 3 例/時点/群、時点ごとの平均値

a) 投与 24 時間後の雄は 2 例

雌雄ラット (各 4 例/群) に、雄では本薬 1、10、30、60、100 又は 300 mg/kg/日、雌では 1、10 又は 30 mg/kg/日を 1 日 1 回 13 週間反復経口投与したとき、投与 1 日目及び 13 週目 (雄の 300 mg/kg/日群は 41 日目に死亡又は瀕死が半数を超えたため、4 週目までのデータが取得された) における血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 12 のとおりであり、C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24h</sub> は用量比を下回る増加を示した。C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24h</sub> は雄と比較して雌で高値を示しており、ラットにおけ

る CYP2C 及び CYP3A の代謝活性の性差が関与したものと申請者は考察している。なお、反復投与によって血漿中未変化体の明らかな蓄積は認められなかった（4.2.3.2.6、4.2.3.2.7）。

表 12 ラットに本薬を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

| 用量<br>(mg/kg/日) | 評価<br>時期 | C <sub>max</sub> (ng/mL)    |              | t <sub>max</sub> (h) <sup>a)</sup> |      | t <sub>1/2</sub> (h)    |                         | AUC <sub>0-24h</sub> (ng·h/mL) |                |
|-----------------|----------|-----------------------------|--------------|------------------------------------|------|-------------------------|-------------------------|--------------------------------|----------------|
|                 |          | 雄                           | 雌            | 雄                                  | 雌    | 雄                       | 雌                       | 雄                              | 雌              |
| 1               | 1 日目     | 150.0±50.4                  | 201.0±45.3   | 0.75                               | 1.25 | 1.3±0.1                 | 1.6±0.2                 | 473.7±270.2                    | 851.6±244.9    |
|                 | 13 週目    | 167.3±58.8                  | 255.6±91.0   | 0.5                                | 0.75 | 2.8±1.0                 | 2.2±1.2                 | 631.8±389.4                    | 998.5±317.3    |
| 10              | 1 日目     | 471.8±62.0                  | 611.2±104.9  | 2                                  | 2    | 8.4±6.4                 | 7.1±3.4                 | 3125.5±431.8                   | 3866.7±827.9   |
|                 | 13 週目    | 461.0±68.4                  | 902.7±147.1  | 1                                  | 2    | 129.9±140.9             | 40.4±31.7 <sup>b)</sup> | 3243.2±524.8                   | 4318.9±1411.4  |
| 30              | 1 日目     | 413.2±61.4                  | 877.4±446.1  | 2                                  | 3    | 9.4±11.2                | 29.5±16.5 <sup>b)</sup> | 4100.8±1812.3                  | 11107.5±4434.2 |
|                 | 13 週目    | 502.0±261.1                 | 1137.9±336.4 | 1                                  | 0.75 | 27.9±29.4               | —                       | 5638.3±7436.3                  | 8454.1±3886.7  |
| 60              | 1 日目     | 494.5±135.6                 | —            | 3                                  | —    | 6.4±3.6 <sup>b)</sup>   | —                       | 5999.6±3355.9                  | —              |
|                 | 13 週目    | 628.1±195.9                 | —            | 0.5                                | —    | 7.7±3.2                 | —                       | 3982.4±1439.1                  | —              |
| 100             | 1 日目     | 525.5±69.8                  | —            | 2                                  | —    | 21.6±30.0 <sup>b)</sup> | —                       | 5752.7±1583.7                  | —              |
|                 | 13 週目    | 628.3±140.7                 | —            | 1                                  | —    | 6.7±2.2                 | —                       | 5709.6±2634.6                  | —              |
| 300             | 1 日目     | 673.0±176.6                 | —            | 14                                 | —    | 4.4 <sup>b)</sup>       | —                       | 10734.1±1754.9                 | —              |
|                 | 4 週目     | 814.1, 2800.7 <sup>b)</sup> | —            | 1.8 <sup>b)</sup>                  | —    | 17.0 <sup>b)</sup>      | —                       | 9508.0, 53547.0 <sup>b)</sup>  | —              |

評価例数: 4 例/群、平均値 ± 標準偏差

a) 中央値

b) 2 例、個別値を記載 c) 3 例 d) 1 例

雌雄ラット（各 4 又は 5 例/群）に、雄では本薬 1、10、30、60 又は 100 mg/kg/日、雌では 1、10 又は 30 mg/kg/日を 1 日 1 回 26 週間反復経口投与したとき、投与 1 時間後の血漿中未変化体濃度に反復投与による明確な変化は認められなかった（4.2.3.2.8、4.2.3.2.9）。

雌雄幼若ラット（7 日齢、各 4 例/時点/群）に本薬 1、3 又は 30 mg/kg/日<sup>12)</sup> を 12 週間反復経口投与したとき、投与 1 日目、4 週目、8 週目及び 12 週目における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、投与 1 日目の幼若期には成熟動物（表 12）と比較して t<sub>max</sub> の遅延と AUC<sub>0-24h</sub> の増加が認められた。また、投与 4 週目までに AUC<sub>0-24h</sub> は低下傾向を示した後、投与 8 週目以降で再度増加する傾向が認められた。これについて申請者は、ラットでは肝 CYP 含量が生後 4 日から 8 週目にかけて増加するのに対し（Asaoka Y et al, *J Vet Med Sci*, 72: 471-479, 2010）、体重は継続的に増加するため、体重当たりの肝クリアランスが変動したことが影響したものと説明している。さらに、高用量群において C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24h</sub> が頭打ちになる傾向が認められた（4.2.3.5.4.2）。

表 13 幼若ラットに本薬を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

| 用量<br>(mg/kg/日)  | 評価時期  | C <sub>max</sub> (ng/mL) |        | t <sub>max</sub> (h) <sup>a)</sup> |   | t <sub>1/2</sub> (h) |      | AUC <sub>0-24h</sub> (ng·h/mL) |        |
|------------------|-------|--------------------------|--------|------------------------------------|---|----------------------|------|--------------------------------|--------|
|                  |       | 雄                        | 雌      | 雄                                  | 雌 | 雄                    | 雌    | 雄                              | 雌      |
| 1                | 1 日目  | 171.7                    | 189.0  | 3                                  | 3 | 13.2                 | 12.1 | 2179.8                         | 2009.0 |
|                  | 4 週目  | 258.0                    | 316.6  | 1                                  | 1 | 2.6                  | 1.5  | 563.7                          | 1127.5 |
|                  | 8 週目  | 182.6                    | 331.0  | 1                                  | 1 | —                    | 2.9  | 738.5                          | 1583.5 |
|                  | 12 週目 | 162.9                    | 305.0  | 1                                  | 1 | —                    | 3.1  | 869.1                          | 1619.8 |
| 3                | 1 日目  | 419.0                    | 429.4  | 3                                  | 8 | 31.5                 | 7.6  | 6062.5                         | 6409.3 |
|                  | 4 週目  | 412.1                    | 657.7  | 1                                  | 1 | 0.8                  | —    | 2104.7                         | 1946.1 |
|                  | 8 週目  | 340.0                    | 574.4  | 1                                  | 1 | 2.4                  | 7.0  | 1450.7                         | 2677.7 |
|                  | 12 週目 | 340.5                    | 589.1  | 1                                  | 1 | 2.9                  | 7.2  | 1675.9                         | 3017.7 |
| 30 <sup>b)</sup> | 4 週目  | 1130.6                   | 1007.2 | 1                                  | 1 | 2.6                  | 4.3  | 4295.8                         | 5679.1 |
|                  | 8 週目  | 597.5                    | 1056.3 | 1                                  | 1 | 7.1                  | 11.0 | 5376.4                         | 8696.8 |
|                  | 12 週目 | 597.3                    | 1046.0 | 1                                  | 1 | 7.9                  | 8.4  | 4729.6                         | 8841.5 |

評価例数: 4 例/時点/群、時点ごとの平均値

a) 中央値

b) 3 mg/kg から開始され、投与 3 週後から 10 mg/kg が、投与 7 週後から 30 mg/kg が投与された。

12) 30 mg/kg/日群では 3 mg/kg から開始され、投与 3 週後から 10 mg/kg が、投与 7 週後から 30 mg/kg が投与された。

雌雄イヌ（各3例/群）に本薬0.1、1又は10 mg/kg/日を1日1回13週間反復経口投与したとき、投与1日目及び13週目における血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表14のとおりであり、1 mg/kg/日以上用量ではC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-24h</sub>は用量比を下回る増加を示した。また、反復投与によりC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-24h</sub>はわずかに増加したものの、申請者は吸収のばらつきによる影響と考えており、明確な蓄積は認められないと判断している（4.2.3.2.12）。

表14 雌雄イヌに本薬を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

| 用量<br>(mg/kg/日) | 評価<br>時期 | C <sub>max</sub> (ng/mL) |            | t <sub>max</sub> (h) <sup>a)</sup> |     | t <sub>1/2</sub> (h)   |                         | AUC <sub>0-24h</sub> (ng·h/mL) |             |
|-----------------|----------|--------------------------|------------|------------------------------------|-----|------------------------|-------------------------|--------------------------------|-------------|
|                 |          | 雄                        | 雌          | 雄                                  | 雌   | 雄                      | 雌                       | 雄                              | 雌           |
| 0.1             | 1日目      | 59±1.0                   | 9.1±2.7    | 1                                  | 0.5 | 15±1.0                 | 2.1±0.8                 | 151±7.0                        | 214±11.4    |
|                 | 13週目     | 9.0±3.5                  | 13.5±4.9   | 0.5                                | 1   | 3.1±1.6                | 92,35.5 <sup>b)</sup>   | 21.6±9.7                       | 49.3±15.4   |
| 1               | 1日目      | 44.0±31.5                | 46.1±8.7   | 0.5                                | 1   | 7.4±2.4                | 6.2±0.6                 | 203.3±243.1                    | 176.0±35.4  |
|                 | 13週目     | 49.1±26.8                | 60.0±21.9  | 0.5                                | 1   | 8.7±5.3                | 10.1±2.9                | 281.4±307.7                    | 264.4±130.3 |
| 10              | 1日目      | 83.9±48.6                | 92.8±54.9  | 0.5                                | 0.5 | 4.8, 5.4 <sup>b)</sup> | 5.7±0.1                 | 776.1±574.0                    | 356.9±192.2 |
|                 | 13週目     | 148.8±93.1               | 122.9±25.7 | 1                                  | 1   | 92,55.5 <sup>b)</sup>  | 5.6, 18.0 <sup>b)</sup> | 905.5±500.7                    | 913.1±400.9 |

評価例数: 3例/群、平均値 ± 標準偏差

a) 中央値

b) 2例、個別値を記載

雌雄幼若イヌ（42日齢、各3又は4例/群）に本薬1、5又は10 mg/kg/日<sup>13)</sup>を33週間反復経口投与したとき、初回投与時、4週目及び33週目における血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表15のとおりであり、C<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-24h</sub>は用量比を下回る増加を示した。また、特に低用量群において、初回投与時のC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-24h</sub>は33週目と比較してやや高い値を示したが、高値となっていない個体も存在することから、個体間のばらつきが影響した可能性があるとして申請者は説明している。なお、4週目以降に大きな影響は認められなかった（4.2.3.5.4.4）。

表15 幼若イヌに本薬を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

| 用量<br>(mg/kg/日)  | 評価時期 | C <sub>max</sub> (ng/mL) |           | t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (h) |   | t <sub>1/2</sub> (h) |                        | AUC <sub>0-24h</sub> (ng·h/mL) |           |
|------------------|------|--------------------------|-----------|------------------------------------|---|----------------------|------------------------|--------------------------------|-----------|
|                  |      | 雄                        | 雌         | 雄                                  | 雌 | 雄                    | 雌                      | 雄                              | 雌         |
| 1                | 1日目  | 98.8±37.3                | 78.6±24.0 | 1                                  | 1 | 6.5±2.4              | 4.3±1.8                | 681±326                        | 442±319   |
|                  | 4週目  | 92.1±47.4                | 74.0±27.8 | 1                                  | 1 | 4.2±1.7              | 2.8±1.3                | 420±296                        | 300±208   |
|                  | 33週目 | 54.9±32.4                | 47.7±40.2 | 1                                  | 2 | 3.8±2.3              | 2.9±1.2                | 448±267                        | 334±339   |
| 5                | 1日目  | 146±65.0                 | 166±50.8  | 1                                  | 1 | 4.1±0.8              | 5.9±2.7                | 1168±626                       | 1826±1752 |
|                  | 4週目  | 142±59.0                 | 188±90.1  | 1                                  | 1 | 3.6±1.3              | 4.8±1.6                | 699±225                        | 1483±1382 |
|                  | 33週目 | 101±49.8                 | 187±129   | 1                                  | 1 | 2.6±0.7              | 3.4±1.0                | 672±273                        | 881±460   |
| 10 <sup>b)</sup> | 15日目 | 198±111                  | 149±59.5  | 2                                  | 1 | 3.9±0.6              | 4.2, 5.8 <sup>c)</sup> | 2054±1784                      | 913±518   |
|                  | 33週目 | 127±53.7                 | 84.2±32.6 | 3                                  | 1 | 3.6±1.7              | — <sup>d)</sup>        | 1084±745                       | 860±651   |

評価例数: 3又は4例/群、平均値 ± 標準偏差

a) 中央値

b) 5 mg/kg/日から開始され、投与15日目から10 mg/kg/日が投与された。

c) 2例、個別値を記載。

d) 算出不能

雌雄サル（各3例/群）に本薬0.1、0.3又は1.0 mg/kg/日を1日1回4週間反復経口投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態に性差は認められず、また、反復投与によって血漿中未変化体の明らかな蓄積は認められなかった（4.2.3.2.14）。

雌雄サル（各2～4例/群）に本薬1～8 mg/kg/日を1日1回52週間、28～39日ごとに用量を漸増しながら反復経口投与したとき、C<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-24h</sub>は用量にほぼ比例して増加し、本薬8 mg/kg/日を39週間1日1回反復経口投与したときの雄及び雌のC<sub>max</sub>はそれぞれ870.8及び663.7 ng/mL、t<sub>max</sub>（中央値）はそれぞれ4及び2時間、AUC<sub>0-24h</sub>はそれぞれ13666.8及び8108.4 ng·h/mLであった。また、反復投与によって血漿中未変化体の明らかな蓄積は認められなかった（4.2.3.2.15）。

13) 10 mg/kg/日群では5 mg/kg/日から開始され、投与15日目から10 mg/kg/日が投与された。

雌雄サル（各 4 例/群）に本薬 0.1、0.3 又は 0.6 mg/kg/日を 1 日 1 回 52 週間反復経口投与したとき、投与 1 日目及び 52 週目における血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 16 のとおりであった。また、反復投与によって血漿中未変化体の曝露量が増大する傾向が認められた。本試験では 52 週の投与期間中にサルの体重が約 1.4 倍増加しており、申請者は体重あたりの分布容積の減少が影響している可能性があると考えしているが、このような傾向が認められた原因は明確にはなっていない（4.2.3.2.16）。

表 16 サルに本薬を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

| 用量<br>(mg/kg/日) | 評価<br>時期 | C <sub>max</sub> (ng/mL) |            | t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (h) |   | t <sub>1/2</sub> (h) |           | AUC <sub>0-24h</sub> (ng·h/mL) |               |
|-----------------|----------|--------------------------|------------|------------------------------------|---|----------------------|-----------|--------------------------------|---------------|
|                 |          | 雄                        | 雌          | 雄                                  | 雌 | 雄                    | 雌         | 雄                              | 雌             |
| 0.1             | 1 日目     | 25.9±2.3                 | 35.3±8.8   | 2                                  | 3 | 9.6±2.6              | 9.3±1.9   | 291.8±58.0                     | 347.2±44.5    |
|                 | 52 週目    | 43.4±6.7                 | 41.1±3.2   | 2                                  | 2 | 17.7±8.9             | 28.4±27.1 | 446.9±93.7                     | 429.0±16.4    |
| 0.3             | 1 日目     | 71.7±10.3                | 112.1±48.4 | 4                                  | 3 | 19.0±12.3            | 11.4±4.0  | 1044.3±168.4                   | 1251.0±372.3  |
|                 | 52 週目    | 171.2±75.8               | 123.1±21.3 | 3                                  | 2 | 35.9±29.5            | 22.7±12.1 | 2431.5±1614.5                  | 1493.4±427.7  |
| 0.6             | 1 日目     | 112.8±33.5               | 150.2±41.0 | 4                                  | 3 | 19.6±20.5            | 11.9±4.5  | 1508.1±275.9                   | 1986.3±659.9  |
|                 | 52 週目    | 235.0±51.9               | 244.2±30.7 | 2                                  | 2 | 16.9±6.8             | 19.5±4.1  | 2777.5±1190.4                  | 3072.9±1093.3 |

評価例数: 4 例/群、平均値 ± 標準偏差

a) 中央値

## (2) 分布

マウス、ラット、イヌ及びサルの血漿に本薬又は本薬 <sup>14</sup>C 標識体（20～2000 ng/mL）を添加し、平衡透析法によって本薬の血漿タンパク結合率を測定したとき、それぞれ 94.1～94.6、86.8～87.5、88.8～90.1 及び 90.1～90.6%であった（4.2.2.3.5、5.3.2.1.1）。

ラット、イヌ及びサルの血液に本薬（20～2000 ng/mL）を添加したとき、血球移行率（血液中／血漿中濃度比）はそれぞれ 0.76～0.78、0.68～0.72 及び 0.90～0.94 であった（5.3.2.3.7）。

雄性白色ラットに本薬 <sup>14</sup>C 標識体 1 mg/kg を単回経口投与したとき、組織中放射能濃度は検討されたほとんどの組織において投与 1 時間後に最高値を示し、肝臓、胃、小腸、脂肪組織、副腎、腎臓皮質、静脈、ハーダー腺、腎臓髄質、甲状腺及び大動脈の順に高値を示し、いずれも血液中よりも高濃度の放射能分布が認められた。投与 1 週間後までにほとんどの組織において定量下限未満となったが、大動脈では投与 3 週間後においても投与 6 時間後と同程度の放射能が検出された。また、投与 24 時間後に摘出した肝臓では、メタノール、15%トリクロロ酢酸又は熱メタノールにより抽出できない放射能が認められ、残渣中に総投与量の 62.8%が残存していた（4.2.2.3.1）。

雄性有色ラットに本薬 <sup>14</sup>C 標識体 1 mg/kg を単回経口投与し、血液、血漿、眼球、肝臓及び大動脈における組織中放射能濃度を検討したとき、血液及び血漿では投与 6 週間後までに定量下限未満となったが、眼球及び大動脈では投与 9 週間後においても投与 24 時間後の約 50%の放射能が検出された（4.2.2.3.2）。

雄性有色ラットに本薬 <sup>14</sup>C 標識体 1 mg/kg を単回経口投与し、血液、大動脈、眼球及び皮膚における組織中放射能濃度を検討したとき、血液では投与 6 週間後、皮膚では投与 24 週間後に定量下限未満となったが、眼球及び大動脈では投与 106 週間後においても放射能が検出され、t<sub>1/2</sub> はそれぞれ 45 週間及び 110 週間と算出された（4.2.2.3.3）。

雄性サルに本薬 <sup>14</sup>C 標識体 0.3 mg/kg を単回経口投与し、投与 1 週間後における組織中放射能濃度を検討したとき、大動脈を含めた多くの組織では放射能の分布は認められなかったが、胆嚢、網膜及び脈絡膜、虹彩及び毛様体、肝臓では放射能の残留が認められた。また、投与 1 週間後に摘出

した肝臓では、15%トリクロロ酢酸及び熱メタノールによる抽出操作後も、残渣中に 87.8%の放射能が残存していた（4.2.2.3.4）。

妊娠 13 日及び 19 日の白色ラットに本薬  $^{14}\text{C}$  標識体 1 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 0.5、6 及び 24 時間後の胎児における放射能濃度は、肝臓及び消化管を除き、母体血漿中濃度に比して低く、胎児への放射能移行量は投与量の 0.09%以下であった（4.2.2.3.6）。

分娩後 10 日の白色ラットに本薬  $^{14}\text{C}$  標識体 1 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 24 時間後までの乳汁中放射能濃度/血漿中放射能濃度の比は 2.48～4.73 であり、本薬は乳汁中に移行することが示唆された（4.2.2.5.1）。

### （3）代謝

イヌの肝ミクロソームに還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオシドリン酸（NADPH）存在下で本薬 0.4 mg/mL を添加したとき、代謝物として M1 及び M6 が検出された。また、ラット及びサル肝ミクロソーム並びにラットの肝 S9 画分に本薬 10 µg/mL を添加したとき、ラット及びサルではそれぞれ、ピリジン環、ベンゼン環又はベンゾニトリル環が酸化された 12 及び 15 種類の代謝物が検出された（4.2.2.4.2、5.3.2.2.10）。

マウス、ラット及びサルの凍結保存肝細胞に本薬 10～100 ng/mL を添加したとき、水酸化体及びそのグルクロン酸抱合体等、それぞれ 6、9 及び 11 種類の代謝物が認められ、サルでは特異的に 2 種類の構造未知代謝物が検出された（5.3.2.2.11）。

雄性ラットに本薬  $^{14}\text{C}$  標識体 1 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 1 時間後の肝臓では M2、M1、M12 等の代謝物が、腎臓では M2 等の代謝物が認められたが、血漿中及び大脳中に代謝物はほとんど認められなかった。投与 168 時間後までに胆汁中には投与放射能の 39.3%に相当する M12 が排泄されており、M12 が主要代謝物であると考えられた（4.2.2.3.1）。

雄性サルに本薬  $^{14}\text{C}$  標識体 0.3 mg/kg を単回経口投与し、血漿、尿、糞及び胆汁中の代謝物を検討したとき、投与 48 時間後までの血漿中に代謝物はほとんど認められなかった。胆汁中の放射能はほとんどが M12 によるものであったが、尿及び糞中には構造既知代謝物（M1、M2、M12 及び M13）と比較して放射能として 1.5 倍の構造未知代謝物が認められた（4.2.2.4.1）。

以上の検討結果から、本薬の主要代謝経路は図 1 のように推定されている。

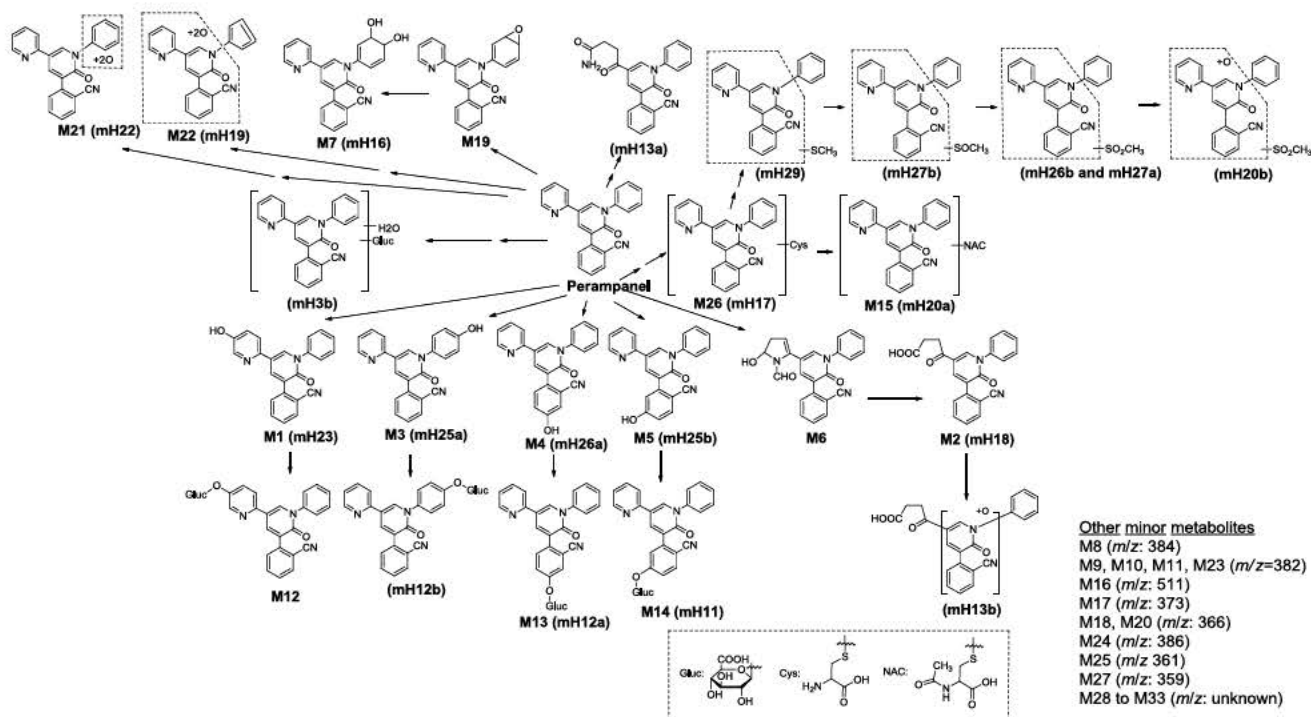


図1 本薬の推定主要代謝経路

雌雄ラットに本薬 10、100 又は 300 mg/kg を 1 日 1 回 4 日間反復経口投与し、肝臓中の CYP1A1、CYP1A2、CYP2C、CYP2D、CYP2E1 及び CYP3A1/2 に対する本薬の誘導作用を評価したとき、300 mg/kg/日群の雌雄で CYP2C 活性の上昇、雌で CYP1A2 活性の上昇が認められた (4.2.3.2.4)。

雌雄ラットに、雄には本薬 3、30 又は 100 mg/kg、雌には本薬 1、10 又は 30 mg/kg を 1 日 1 回 4 週間反復経口投与し、肝臓中の CYP1A1、CYP1A2、CYP2C、CYP2D、CYP2E1 及び CYP3A1/2 に対する本薬の誘導作用を評価したとき、30 mg/kg/日以上群の雄で CYP3A1/2 活性の上昇が認められた (4.2.3.2.5)。

#### (4) 排泄

雄性ラットに本薬  $^{14}\text{C}$  標識体 1 mg/kg を絶食下で単回経口投与したとき、投与 7 日後までに尿中及び糞中に総投与放射能のそれぞれ 11.8 及び 87.7%が排泄された (4.2.2.3.1)。

胆管カニューレを施した雄性ラットに本薬  $^{14}\text{C}$  標識体 1 mg/kg を絶食下で単回経口投与したとき、投与 2 日後までに胆汁中及び尿中に総投与放射能のそれぞれ 92.3 及び 6.7%が排泄された (4.2.2.3.1)。

雄性カンクイザルに本薬  $^{14}\text{C}$  標識体 0.3 mg/kg を絶食下で単回経口投与したとき、投与 7 日後までに尿中及び糞中に総投与放射能のそれぞれ 36.9 及び 56.7%が排泄された (4.2.2.3.4)。

#### <審査の概略>

##### 本薬の組織蓄積性とヒトにおける安全性について

機構は、本薬  $^{14}\text{C}$  標識体を経口投与した有色ラットの眼、皮膚及び大動脈において放射能の分布が長期間にわたり認められたこと (4.2.2.3.3)、本薬  $^{14}\text{C}$  標識体を経口投与したラット及びサルの肝臓では抽出操作後にも 62.8～87.8%の放射能が抽出できなかったこと (4.2.2.3.1、4.2.2.3.4) を

踏まえ、これらの組織における安全性について、臨床試験成績も踏まえて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、各組織における安全性について、それぞれ以下のとおり説明した。

## (1) 眼及び皮膚

有色ラットの分布試験（4.2.2.3.3）では、投与6週後の測定で血液中に放射能は検出されなかったのに対し、皮膚では投与12週後まで、眼球では最終測定時点である投与106週後まで放射能が検出されており、放射能の消失が緩徐であった原因として、メラニンへの放射性標識体の共有結合又は強固な結合による蓄積が想定された。しかしながら、イヌ及びサル of 反復投与毒性試験では、皮膚及び眼球の病理組織学的検査、眼科学的検査並びに網膜電図（サルのみ）において、薬物投与に起因した変化は認められなかった。

本剤の国内外臨床試験<sup>14)</sup>における眼関連の有害事象<sup>15)</sup>及び皮膚関連の有害事象<sup>16)</sup>について、人種別の発現状況は表17のとおりであった。眼関連の有害事象の発現割合は白色人種で有色人種を上回り、この傾向はプラセボでも同様であった。一方、皮膚関連の有害事象の発現割合は、第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験並びに長期投与試験<sup>14)</sup>において有色人種で高い傾向が認められたが、認められた事象は発疹、そう痒症、湿疹、ざ瘡等であり、ほとんどが軽度又は中等度の事象であった。なお、海外製造販売後安全性情報において認められた眼関連の有害事象は30件（霧視14件、複視7件、視力障害3件等）、皮膚関連の有害事象は49件（発疹22件、そう痒症4件、脱毛症、水疱及び皮膚変色各2件等）であった。

表17 国内外臨床試験における眼関連及び皮膚関連の有害事象の人種別の発現状況

|           | 第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験 |                  |          |                  | 長期投与試験     |                  |
|-----------|--------------|------------------|----------|------------------|------------|------------------|
|           | 白色人種         |                  | 有色人種     |                  | 白色人種       | 有色人種             |
|           | プラセボ         | 本剤 <sup>a)</sup> | プラセボ     | 本剤 <sup>a)</sup> | 本剤         | 本剤 <sup>a)</sup> |
| 評価例数      | 388          | 850              | 312      | 830              | 1144       | 1048             |
| 眼関連の有害事象  | 16 (4.1)     | 55 (6.5)         | 7 (2.2)  | 42 (5.1)         | 112 (9.8)  | 76 (7.3)         |
| 主 霧視      | 8 (2.1)      | 24 (2.8)         | 0        | 10 (1.2)         | 25 (2.2)   | 20 (1.9)         |
| な 複視      | 4 (1.0)      | 15 (1.8)         | 1 (0.3)  | 7 (0.8)          | 41 (3.6)   | 12 (1.1)         |
| 事 結膜炎     | 2 (0.5)      | 1 (0.1)          | 0        | 4 (0.5)          | 11 (1.0)   | 9 (0.9)          |
| 象         |              |                  |          |                  |            |                  |
| 皮膚関連の有害事象 | 33 (8.5)     | 59 (6.9)         | 22 (7.1) | 83 (10.0)        | 132 (11.5) | 140 (13.4)       |
| 主 発疹      | 6 (1.5)      | 15 (1.8)         | 4 (1.3)  | 24 (2.9)         | 37 (3.2)   | 34 (3.2)         |
| な そう痒症    | 1 (0.3)      | 5 (0.6)          | 2 (0.6)  | 13 (1.6)         | 13 (1.1)   | 15 (1.4)         |
| 事 ざ瘡      | 1 (0.3)      | 3 (0.4)          | 0        | 6 (0.7)          | 8 (0.7)    | 13 (1.2)         |
| 象 脱毛症     | 6 (1.5)      | 4 (0.5)          | 3 (1.0)  | 4 (0.5)          | 12 (1.0)   | 4 (0.4)          |
| 湿疹        | 0            | 1 (0.1)          | 2 (0.6)  | 5 (0.6)          | 6 (0.5)    | 16 (1.5)         |

発現例数（発現割合（%））

a) 本剤2、4、6、8、10又は12mg/日

以上より、本薬の眼球及び皮膚への蓄積性が臨床で大きな問題となる可能性は低く、現時点では当該事象に関連する注意喚起は必要ないとする。

## (2) 大動脈

14) 第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験: 231 試験（5.3.5.2.1）、233 試験（5.3.5.2.2）、335 試験（5.3.5.1.7）、332 試験（5.3.5.1.8）、305 試験（5.3.5.1.5）、304 試験（5.3.5.1.4）及び306 試験（5.3.5.1.6）併合成績

長期投与試験: 335 試験の継続投与期（5.3.5.1.10）、332 試験の継続投与期（5.3.5.2.7）、207 試験（参考 5.3.5.2.5）及び307 試験（参考 5.3.5.2.6）併合成績

15) MedDRA SOC「眼障害」に該当する事象

16) MedDRA SOC「皮膚および皮下組織障害」に該当する事象

有色ラットの分布試験 (4.2.2.3.3) において、大動脈に蓄積した放射能はエラスターゼによる処理後にメタノールで抽出可能となったことから、本薬又はその代謝物が大動脈の構成成分であるエラスチンに共有結合しているものと考えた。類似の報告として、rofecoxib<sup>17)</sup> が求核的にエラスチン中のアリシン残基に付加することで大動脈に蓄積するとされていることから (Oitate M et al, *Drug Metabolism and Disposition*, 35: 1846-1852, 2007)、本薬又はその代謝物についても同様にアリシン残基に付加している可能性が考えられた。そこで、アリシンと反応する可能性がある代謝物 (M1、M2、M3、M4、M5 及び M7) 並びに本薬と、アリシンのモデル基質であるベンズアルデヒドとの反応性を rofecoxib を陽性対照として *in vitro* で評価したところ、M2 にのみベンズアルデヒドとの付加体生成が認められた。以上より、ラットで認められた大動脈への放射能の蓄積は、主に代謝物 M2 のエラスチンへの共有結合に起因するものと考えられる。しかし、本薬又は本薬 <sup>14</sup>C 標識体の単回経口投与 24 時間後に摘出したラット胸部大動脈を用いて、M2 が付加したペプチドの検出を液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法により試みたが、そのようなペプチドの特定には至っていない。

エラスチン分子はラット動脈の中膜を構成する弾性板に多く分布しており、弾性線維としての機能を有しているが、アリシン残基に物質が付加することで線維間の架橋構造形成が阻害され、弾性が低下する可能性が想定される。上述の rofecoxib では、ラット 4 週間投与試験において大動脈でエラスチン線維の断裂・膨張、コラーゲン線維の増加が認められている (Oitate M et al, *J Pharmacol Exp Ther*, 320: 1195-1203, 2007)。また、コラーゲンとエラスチンの重合を阻害するペニシラミンでは、ラットにおける 10~70 日間反復投与試験で血管壁の肥厚を伴う血管障害が認められている (Junker P et al, *Atherosclerosis*, 45: 17-31, 1982)。しかしながら、本薬のラットを用いた毒性試験では大動脈に対する毒性は認められておらず、がん原性試験 (4.2.3.4.1.2) で本薬を 104 週間経口投与された雄性ラットの胸部大動脈<sup>18)</sup> に対する透過型電子顕微鏡観察でも、弾性板の超微細構造に対する影響は認められなかった (4.2.3.7.7.15)。

大動脈の組織学的構造は哺乳類で類似しているものの、弾性板の数は大動脈の径及び動物種の体重と相関することが知られていることから (Wolinsky H et al, *Circ Res*, 20: 409-421, 1967)、ヒトの大動脈における本薬の影響はラットよりサルと類似する可能性が高いと考える。サルでは本薬 <sup>14</sup>C 標識体投与時に大動脈への放射能の明確な蓄積は認められなかったこと (4.2.2.3.4)、サルの反復経口投与毒性試験において大動脈を含む血管系に病理組織学的変化は認められなかったこと、代謝物 M2 がラットの大動脈に蓄積すると推察されるが、排泄物中の本薬及び代謝物全体に占める M2 の割合及び血漿中濃度はいずれもラットと比較してサル及びヒトでは低いことを踏まえると、本薬投与によってヒトの大動脈で組織学的な変化が引き起こされる可能性は低いと考える。

また、本剤の国内外臨床試験<sup>14)</sup>における血管系有害事象<sup>19)</sup>の発現状況は表 18 のとおりであり、本剤投与時に発現割合や重症度が高くなる傾向は認められなかった。一般的に心血管系イベントの発現リスクが高いと考えられる循環器疾患の既往を有する患者において、発現割合が高い可能性が示唆されたものの、少数例 (のべ 51 例) での検討結果であり、厳密な比較は困難と考える。

17) シクロオキシゲナーゼ-2 阻害薬のひとつ。米国で承認を取得したが、ヒトでの心血管リスクが示唆され、市場撤退に至った。

18) 10%中性緩衝ホルマリン液中で数年間保存されていた試料が用いられた。

19) MedDRASOC「血管障害」及び HLG「心血管系検査 (酵素検査を除く)」に該当する事象並びに PT でアンギオテンシン変換酵素減少及びアンギオテンシン変換酵素増加に該当する事象

海外製造販売後安全性情報において認められた血管系有害事象は9件（末梢冷感2件、血圧低下、心雑音、血腫、ほてり、高血圧、起立性低血圧及び血管炎各1件）であった。

表 18 国内外臨床試験における血管系有害事象の発現状況

|         | 第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験 |                  | 長期投与試験           |
|---------|--------------|------------------|------------------|
|         | プラセボ         | 本剤 <sup>a)</sup> | 本剤 <sup>a)</sup> |
| 評価例数    | 700          | 1680             | 2192             |
| 血管系有害事象 | 17 (2.4)     | 30 (1.8)         | 126 (5.7)        |
| 主な事象    | 心電図 QT 延長    | 1 (0.1)          | 9 (0.5)          |
|         | 拡張期血圧低下      | 2 (0.3)          | 1 (0.1)          |
|         | 血圧上昇         | 0                | 11 (0.5)         |
|         | 高血圧          | 9 (1.3)          | 8 (0.5)          |
|         | 低血圧          | 0                | 42 (1.9)         |
|         | 血腫           | 5 (0.3)          | 16 (0.7)         |
|         | 0            | 1 (0.1)          | 9 (0.4)          |

発現例数（発現割合（％））

a) 本剤 2、4、6、8、10 又は 12 mg/日

なお、エラスチンは血管以外にも肺、気管、皮膚、弾性軟骨、靱帯等の組織に多く含まれているが、弾性線維の合成は胎生期及び青年期において盛んであること（Kierszenbaum and Tres, *Connective tissue in histology and cell biology: an introduction to pathology, 3rd edition*, 111-149, 2012）、弾性線維の増加は身体の成長に関連していると考えられることを勘案すると、エラスチン分子による構造体の成長はヒトでは成人期以降は緩やかになると考えられる。また、本剤の国内外臨床試験及び海外製造販売後安全性情報では、皮膚を除きエラスチン高含有組織への明確な影響は認められていない（皮膚については、「（1）眼及び皮膚」の項参照）。

以上より、本薬の大動脈及び他のエラスチン高含有組織への蓄積が臨床で大きな問題となる可能性は低いと考える。

### （3）肝臓

ラット及びサル（マカ）の肝臓において認められた抽出不可能な放射能は、内因性高分子への放射性標識体の共有結合に由来すると推定され、本薬の長期反復投与により活性又は機能が低下する生体内分子の存在を否定することはできない。2-メルカプトエタノールで処理した場合にも放射能が抽出されなかったことから、当該結合はチオール基を介した共有結合ではないと考えられるものの、現時点で本薬関連化合物と共有結合する生体内分子の特定には至っていない。

ラット、イヌ及びサルを用いた最長 52 週間の反復経口投与毒性試験では、肝障害を示唆する血液生化学検査の変動及び病理組織学的変化は認められなかった。また、本剤の国内外臨床試験<sup>14)</sup>における肝機能障害関連の有害事象<sup>20)</sup>の発現状況は表 19 のとおりであり、本剤投与時に発現割合がわずかに高くなる可能性が示唆された。ほとんどの事象は軽度又は中等度であったが、高度の事象として胆石症、慢性胆嚢炎及び胆嚢炎が各 1 例ずつ報告されていた。なお、海外製造販売後安全性情報において認められた肝機能障害関連の有害事象は 7 件（γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 3 件、トランスアミナーゼ上昇 2 件、肝炎及び黄疸各 1 件）であった。

20) MedDRA SOC「肝胆道系障害」、HLGT「肝胆道系検査」、HLT「蛋白代謝障害 NEC」並びに PT で「血中アルカリホスファターゼ」、「血中アルカリホスファターゼ異常」、「血中アルカリホスファターゼ減少」、「血中アルカリホスファターゼ増加」、「高アルカリホスファターゼ血症」及び「白血球アルカリホスファターゼ増加」に該当する事象

表 19 国内外臨床試験における肝機能障害関連の有害事象の発現状況

|              | 第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験          |                  | 長期投与試験           |
|--------------|-----------------------|------------------|------------------|
|              | プラセボ                  | 本剤 <sup>a)</sup> | 本剤 <sup>a)</sup> |
| 評価例数         | 700                   | 1680             | 2192             |
| 肝機能障害関連の有害事象 | 6 (0.9)               | 26 (1.5)         | 62 (2.8)         |
| 主な事象         | 肝機能異常                 | 1 (0.1)          | 6 (0.3)          |
|              | 胆石症                   | 0                | 8 (0.4)          |
|              | γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加    | 2 (0.3)          | 21 (1.0)         |
|              | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (0.1)          | 11 (0.5)         |
|              | アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加   | 0                | 13 (0.6)         |

発現例数（発現割合（%））

a) 本剤 2、4、6、8、10 又は 12 mg/日

以上より、肝機能障害に関連する有害事象の発現はわずかであり、重篤な事象はほとんど認められていないことから、本薬の肝臓における蓄積が臨床上大きな問題となる可能性は低いと考える。

機構は、本薬の高蓄積部位のうち眼及び皮膚に係る安全性については、非臨床試験及び臨床試験において本薬の色素親和性との関連性が懸念される傾向は認められておらず、眼及び皮膚に関連する有害事象が臨床上大きな問題となる可能性は低いと考えることから、現時点で特段の注意喚起を必要とするものではないと考える。一方で、大動脈及び肝臓に係る安全性については、現時点でヒトにおける明らかな影響は示唆されていないものの、ヒトにおいても生体内分子との共有結合に伴う蓄積を生じる可能性は否定できないこと、長期的な安全性について臨床試験成績及び海外製造販売後安全性情報に基づき現時点で明確な結論を導くことは困難であることを踏まえると、本剤の使用を考慮するにあたり留意すべき情報として非臨床試験の結果を医療現場に周知した上で、製造販売後においても本剤の安全性情報を注視し、血管系及び肝臓に関連するリスクについてシグナル検出、報告等があった場合には、速やかに適切な対策を講じる必要があると考える。なお機構は、本薬の高蓄積部位（眼、皮膚、血管、大動脈）における安全性について、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。

### （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、光安全性試験）の成績が提出された。なお、特に記載のない限り、本薬の投与量はペランパネル水和物としての投与量で示されており、*in vivo* 試験では溶媒として 0.5%メチルセルロース水溶液が用いられている。

### （1）単回投与毒性試験

#### 1) ラットにおける単回投与毒性試験（4.2.3.1.3）

ラット（SD、雌雄各 5 例/群）に本薬 0（溶媒）、500、1000 又は 2000 mg/kg を単回経口投与し、投与 14 日後に剖検を実施した。2000 mg/kg 群の雌 1 例で腹臥位、緩徐呼吸、低体温及び散瞳を示し、投与 8 時間後に死亡した。一般状態の変化として 500 mg/kg 以上の群の雌雄で、腹臥位、活動性低下、歩行異常、散瞳、雌で緩徐呼吸、低体温、摂餌量の低値を伴う体重の低値、1000 mg/kg 以上の群の雄で摂餌量の低値を伴う体重の低値、2000 mg/kg 群の雌雄で口腔内及び前肢の外傷、雄で緩徐呼吸及び低体温が認められたが、変化のほとんどは投与 5 日後までに回復した。また、

口腔内及び前肢の外傷については、姿勢/歩行の失調又は他の試験で認められた過度の身繕い等の中枢神経系への影響に関連した変化であると申請者は考察している。以上の結果より申請者は、概略の致死量は雄で 2000 mg/kg 超、雌で 2000 mg/kg と判断している。

## 2) イヌにおける用量漸増法による最大耐量試験 (参考 4.2.3.1.5)

イヌ (ビーグル、雌雄各 2 例/群) に本薬 0 (溶媒) 又は 0.3、1、3 及び 10 mg/kg をそれぞれ 2 日間ずつ (計 8 日間)、漸増しながら反復経口投与した。10 mg/kg 投与時の雌雄で歩行異常、活動性低下、嘔吐、流涎、腹臥位等の一般状態の悪化が認められたことから、10 mg/kg の 2 回目投与後に切迫屠殺した。生存時の一般状態の変化として、3 mg/kg 投与時の雌雄で歩行異常、活動性低下、雄で嘔吐が認められた。以上の結果より申請者は、概略の致死量は 10 mg/kg 超と判断している。

## 3) サルにおける用量漸増法による最大耐量試験 (参考 4.2.3.1.6)

カニクイザル (雌雄各 1 例) に本薬 0.3、1、2 又は 4 mg/kg を 1 週間の投与間隔で漸増しながら単回経口投与した。本薬の投与に起因すると考えられる死亡は認められなかった。一般状態の変化として 1 mg/kg 以上投与時に雌雄で歩行異常、雌で摂餌量の低値、4 mg/kg 投与時に雄で摂餌量低値、雌で腹臥位が認められた。以上の結果より申請者は、概略の致死量は 4 mg/kg 超と判断している。

### (2) 反復投与毒性試験

マウス (4 週及び 13 週)、ラット (4 週、13 週及び 26 週)、イヌ (4 週及び 13 週) 並びにサル (4 週、39 週及び 52 週) における反復経口投与毒性試験が実施された。各毒性試験では、最高投与量として最大耐量が選択された。主な毒性所見は、マウス及びラットにおける過度の身繕い等の行動異常により生じた皮膚、指又は陰茎の病変であった。なお、マウス (13 週)、ラット (13 週)、イヌ (13 週)、サル (52 週) の無毒性量 (マウス: 100 mg/kg/日未満、ラット (雄/雌) : 10/1 mg/kg/日 (雌)、イヌ: 10 mg/kg/日、サル: 0.6 mg/kg/日) での曝露量は、臨床最高用量 (12 mg/日、1 日 1 回) 投与時の曝露量 ( $AUC_{0-\infty}$ : 31500 ng·h/mL<sup>21)</sup>、 $C_{max}$ : 2937 ng/mL<sup>22)</sup>) と比較して、 $AUC_{0-24h}$  についてはマウス (雄/雌) で 0.4/0.3 倍未満、ラット (雄/雌) で 0.1/0.03 倍、イヌで 0.03 倍及びサル (雄/雌) で 0.09/0.1 倍、また、 $C_{max}$  についてはマウス (雄/雌) で 0.7/0.7 倍未満、ラット (雄/雌) で 0.2/0.09 倍、イヌ (雄/雌) で 0.05/0.04 倍及びサルで 0.08 倍であった。

### 1) マウスにおける反復投与毒性試験

#### ① マウスにおける 4 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2.2)

マウス (CD-1、雌雄各 10 例/群) に本薬 0 (溶媒)、3、10、30 又は 60 mg/kg/日を 1 日 1 回 4 週間反復経口投与した。60 mg/kg/日群の雄 1 例及びトキシコキネティクス (以下、「TK」) 測定用採血動物 (TK サテライト動物) 雌雄各 1 例が死亡又は切迫屠殺された。これらの動物では、歩行異常、活動性低下、腹臥位、呼吸困難等の他、表皮剥離、陰茎突出が認められており、過度の身繕い<sup>23)</sup>等の行動異常による皮膚病変及びそれに伴う一般状態の悪化が死因に関連していると申請者は考察している。生存例では、一般状態の変化として 10 mg/kg/日以上群で歩行異常、30 mg/kg/日以上群の雌雄で摂餌量の低値を伴う体重の低値、雄で表皮剥離、雌で活動性低下、60 mg/kg/

21) 外国人健康成人を対象とした生物学的同等性試験 (参考 5.3.1.2.5: 040 試験) で本剤 12 mg が単回投与された時の  $AUC_{0-\infty}$

22) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.5: 305 試験) で本剤 12 mg が反復投与された時の  $C_{max}$

23) 「過度の身繕い」に該当する行動は実際に併発して認められてはいない。

日の群の雄で活動性低下、陰茎突出、指の欠損、雌で表皮剥離が認められた。剖検では、30 mg/kg/日以上以上の群の雄で脾臓の肥大、胸腺の小型化、腺胃の暗赤色点、60 mg/kg/日群の雌雄で肝重量の高値、雄で腎重量の高値、雌で胸腺の小型化が認められた。なお、30 mg/kg/日以上以上の群で認められた皮膚、指及び陰茎での変化は、過度の身繕い<sup>23)</sup>等の行動異常に関連した変化であると申請者は考察している。以上の結果より申請者は、無毒性量は10 mg/kg/日と判断している。

## ② マウスにおける13週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2.3)

マウス (CD-1、雌雄各10例/群) に本薬0 (溶媒)、100、300又は1000 mg/kg/日を1日1回13週間反復経口投与した。100 mg/kg/日群4例 (雄2例及びTKサテライト動物の雌雄各1例)、300 mg/kg/日群5例 (雄1例及びTKサテライト動物の雄1例、雌3例)、1000 mg/kg/日群8例 (雄3例及びTKサテライト動物の雄4例、雌1例) の合計17例で死亡が認められた。これらの死亡例では、歩行異常、活動性低下、腹臥位、呼吸困難、間代性痙攣等の他、表皮剥離、陰茎突出・外傷が認められ、死因は過度の身繕い<sup>23)</sup>等の行動異常により生じた皮膚又は陰茎の潰瘍に関連した泌尿生殖器の病変及び二次感染であると申請者は考察している。生存例では、一般状態の変化として100 mg/kg/日以上以上の群の雌雄で歩行異常、活動性低下、摂餌量の低値を伴う体重の低値、雄で指の欠損 (1000 mg/kg/日群を除く)、雌で腹臥位、300 mg/kg/日群以上の雌雄で表皮剥離 (1000 mg/kg/日群の雌を除く)、雄で腹臥位、1000 mg/kg/日群の雌雄で呼吸困難、雄で眼球混濁が認められた。これらの変化のうち中枢神経系への影響 (歩行異常、活動性低下及び腹臥位) については、投与継続により発現頻度の低下が認められた。臨床検査では、300 mg/kg/日以上以上の群の雌雄でグルコースの低値、雄で赤血球パラメータ (赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値) 並びにアルブミン/グロブリン比の低値、1000 mg/kg/日群の雌で白血球数の高値が認められた。剖検では、100 mg/kg/日以上以上の群の雌雄で肝重量の高値、雄で腎重量の高値が認められ、病理組織学的検査では、100 mg/kg/日以上以上の群の雄で胸腺の萎縮、雌で黄体数の減少が認められた他、皮膚の潰瘍等の過度の身繕い<sup>23)</sup>等の行動異常に関連すると考えられる変化も認められた。以上の結果より申請者は、無毒性量は100 mg/kg/日未満と判断している。

## 2) ラットにおける反復投与毒性試験

### ① ラットにおける4週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2.5)

ラット (SD、雌雄各10例/群) に、雄では本薬0 (溶媒)、3、30又は100 mg/kg/日、雌では本薬0 (溶媒)、1、10又は30 mg/kg/日を1日1回4週間反復経口投与した。100 mg/kg/日群の雄1例が歩行異常、活動性低下、腹臥位、歯肉の損傷、摂餌量の低値を伴う体重の低値等の一般状態の悪化により切迫屠殺された。一般状態の変化として、10 mg/kg/日以上以上の群の雌で歩行異常、活動性低下、30 mg/kg/日以上以上の群の雄で歩行異常、活動性低下、腹臥位、散瞳、振戦、挙尾、異常発声、筋緊張亢進、雌で散瞳、100 mg/kg/日群 (雄のみ) で一過性の摂餌量の低値及び体重の低値が認められた。中枢神経系への影響については投与継続により発現頻度の減少が認められた。なお、3 mg/kg/日群の雄でも歩行異常が認められたが、投与2日までの一過性の変化であった。尿検査では、30 mg/kg/日以上以上の群の雌雄で浸透圧低下を伴った尿量増加が認められた。病理組織学的検査では、100 mg/kg/日群 (雄のみ) の瀕死例でストレス起因性と考えられる胸腺萎縮が認められた。以上の結果より申請者は、無毒性量は雄で3 mg/kg/日、雌で1 mg/kg/日と判断している。

### ② ラットにおける13週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2.6)

ラット (SD、雌雄各10例/群) に本薬0 (溶媒)、1、10又は30 mg/kg/日を1日1回13週間反復経口投与した。本薬の投与に起因すると考えられる死亡は認められなかった。一般状態の変化

として 10 mg/kg/日以上 の群の雌雄で歩行異常、雌で活動性低下、散瞳、体重の低値、30 mg/kg/日群の雌雄で摂餌量の低値、尿量増加、雄で活動性低下、散瞳、体重の低値、尿浸透圧の低値、雌で腹臥位が認められた。中枢神経系への影響については投与継続により発現頻度の減少が認められた。以上の結果より申請者は、10 mg/kg/日群の雄では本薬投与に関連した変化は歩行異常のみであったことから、無毒性量は雄で 10 mg/kg/日、雌で 1 mg/kg/日と判断している。

#### ③ 雄性ラットにおける 13 週間反復経口投与追加毒性試験 (4.2.3.2.7)

ラット (SD、雄 10 例/群) に本薬 0 (溶媒)、60、100 又は 300 mg/kg/日を 1 日 1 回 13 週間反復経口投与した。300 mg/kg/日群では 41 日目までに 5 例が死亡又は切迫屠殺され、生存例においても重度の中枢神経系への影響が認められたため、44 日目に 300 mg/kg/日群の全例で試験を中止した。死亡又は切迫屠殺された動物では、歩行異常、活動性低下、振戦、腹臥位、側臥位等の中枢神経系への影響及び体重の低値に加え、前肢の出血、痂皮、腫脹及び指の欠損等が認められた。生存例では、一般状態の変化として 60 mg/kg/日以上 の群で歩行異常、活動性低下及び体重の低値、100 mg/kg/日以上 の群で腹臥位/側臥位、300 mg/kg/日群で間代性痙攣、緩徐呼吸、散瞳等が認められた。病理組織学的検査では、300 mg/kg/日群の死亡・瀕死例で一般状態の悪化に伴うと考えられる胸腺のリンパ球壊死及び萎縮が認められた。以上の結果より申請者は、無毒性量は 60 mg/kg/日未満と判断している。

#### ④ ラットにおける 26 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2.8)

ラット (SD、雌雄各 10 例/群) に本薬 0 (溶媒)、1、10 又は 30 mg/kg/日を 1 日 1 回 26 週間反復経口投与した。30 mg/kg/日群の雌 2 例が死亡又は切迫屠殺された。これらの動物では、歩行異常、活動性低下等の中枢神経系への影響が認められ、うち 1 例では過度の身繕いを伴う自傷行動による四肢の出血、腫脹及び指又はつま先の切断も認められ、死因は四肢の損傷とそれに伴う出血であった。もう 1 例では中枢神経系への影響による外傷 (歯の破折) が生じ、それに伴う体重減少等の一般状態の悪化により屠殺された。生存例では、一般状態の変化として 10 mg/kg/日以上 の群の雌雄で歩行異常、雌で体重の低値、30 mg/kg/日群の雌で活動性低下、腹臥位、摂餌量の低値が認められた。中枢神経系への影響については投与継続により発現頻度の減少が認められた。以上の結果より申請者は、10 mg/kg/日群の雄では本薬投与に関連した変化は歩行異常のみであったことから、無毒性量は雄で 30 mg/kg/日、雌で 1 mg/kg/日と判断している。

#### ⑤ 雄性ラットにおける 26 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2.9)

ラット (SD、雄 15 例/群) に本薬 0 (溶媒)、60 又は 100 mg/kg/日を 1 日 1 回 26 週間反復経口投与した。60 mg/kg/日群の 1 例が活動性低下、腹臥位、摂餌量減少、前肢の腫脹及び出血並びに歯肉の出血を伴う一般状態の悪化により切迫屠殺された。一般状態の変化として 60 mg/kg/日以上 の群で歩行異常、活動性低下、腹臥位等の中枢神経系への影響、体重の低値、100 mg/kg/日群で散瞳が認められた。中枢神経系への影響については投与継続により発現頻度の減少が認められた。以上の結果より申請者は、無毒性量は 60 mg/kg/日未満と判断している。

### 3) イヌにおける反復投与毒性試験

#### ① イヌにおける 4 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2.11)

イヌ (ビーグル、雌雄各 3 例/群) に本薬 0 (溶媒)、0.3、1 又は 10 mg/kg/日を 1 日 1 回 4 週間反復経口投与した。本薬の投与に起因すると考えられる死亡は認められなかった。一般状態の変化として 0.3 mg/kg/日以上 の群の雄で歩行異常、1 mg/kg/日群の雄で縮瞳、1 mg/kg/日以上 の群の雌雄で活動性低下、腹臥位、流涎、雌で歩行異常、10 mg/kg/日群の雌雄で嘔吐、一過性の活動性

亢進、雌で縮腫、筋緊張低下が認められた。0.3 mg/kg/日群の歩行異常は投与2日までの一過性の変化であった。臨床検査では、10 mg/kg/日群の雄で尿潜血が認められたが、病理組織学的検査では泌尿生殖器系の異常は認められなかった。以上の結果より申請者は、無毒性量は0.3 mg/kg/日と判断している。

#### ② イヌにおける13週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2.12)

イヌ（ビーグル、雌雄各3例/群）に本薬0（溶媒）、0.1、1又は10 mg/kg/日を1日1回13週間反復経口投与した。本薬の投与に起因すると考えられる死亡は認められなかった。一般状態の変化として1 mg/kg/日以上群で歩行異常が認められたが、投与翌日までには回復した。以上の結果より申請者は、無毒性量は雌雄ともに10 mg/kg/日と判断している。

#### 4) サルにおける反復投与毒性試験

##### ① サルにおける4週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2.14)

カニクイザル（雌雄各3例/群）に本薬0（溶媒）、0.1、0.3又は1 mg/kg/日を1日1回4週間反復経口投与した。本薬の投与に起因すると考えられる死亡は認められなかった。一般状態の変化として0.3 mg/kg/日以上群で歩行異常、摂餌量の低値、1 mg/kg/日群で活動性低下、座位、一過性の腹臥位等の中樞神経系への影響、摂餌量の低値を伴う体重の低値が認められた。病理組織学的検査では、1 mg/kg/日群で過剰な中樞神経系への影響による二次的变化と考えられる胸腺の萎縮、ヘリコバクター・ピロリによると考えられる胃幽門部粘膜の慢性炎症が観察された。以上の結果より申請者は、0.3 mg/kg/日群で認められた歩行異常及び摂餌量の低値は一過性であったことから、無毒性量は0.3 mg/kg/日と判断している。

##### ② サルにおける39週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2.15)

カニクイザル（雌雄各4例/群）に本薬0（溶媒）、1又は1～8 mg/kg/日<sup>24)</sup>を1日1回合計54週間反復経口投与した。1～8 mg/kg/日・B群の雄1例が8 mg/kg/日に増量後12週で死亡した。この動物では、歩行異常、活動性低下、鎮静、傾眠、昏睡、座位、側臥位等の中樞神経系への影響が認められ、病理組織学的検査では過剰な中樞神経系への影響による二次的变化と考えられる胸腺の萎縮も認められた。死亡は体重減少をもたらした一般状態悪化及び誤嚥性肺炎に関連しており、これらはすべて本薬の薬理作用に伴う重度の中樞神経系への影響に起因していると考えられた。生存例では、一般状態の変化として、1 mg/kg/日以上群で歩行異常、活動性低下、鎮静、傾眠、座位、側臥位、嘔吐、1～8 mg/kg/日群で昏睡、振戦、腹臥位、流涎が認められ、用量増加に伴い発現頻度は増加した。以上の結果より申請者は、無毒性量は1 mg/kg/日未満と判断している。

##### ③ サルにおける52週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2.16)

カニクイザル（雌雄各4例/群）に本薬0（溶媒）、0.1、0.3又は0.6 mg/kg/日を1日1回52週間反復経口投与した。本薬の投与に起因すると考えられる死亡は認められなかった。一般状態の変化として0.3 mg/kg/日以上群で歩行異常が認められた。以上の結果より申請者は、歩行異常は一過性の変化であったことから、無毒性量は0.6 mg/kg/日と判断している。

#### (3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験として、細菌を用いた復帰突然変異試験 (4.2.3.3.1.2)、マウスリンフォーマTK試

24) 1～8 mg/kg/日群では、1 mg/kg/日（投与1～28日）、2 mg/kg/日（投与29～67日）投与の後、A群（雌雄各2例/群）では4 mg/kg/日（投与68～105日）及び8 mg/kg/日（投与106～378日）、B群（雌雄各2例/群）では4 mg/kg/日（投与68～98日）及び8 mg/kg（投与99～378日）が投与された。

験（4.2.3.3.1.3）及びラット骨髓細胞を用いた小核試験（4.2.3.3.2.1）が実施され、いずれの試験においても陰性の結果が得られたことから、申請者は本薬が遺伝毒性を有する可能性は低いものと判断している。

#### （4）がん原性試験

マウス及びラットにおける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) マウスにおける長期がん原性試験（4.2.3.4.1.1）

マウス（CD-1、雌雄各 60 例/群）に本薬 0（溶媒）、1、3、10 又は 30 mg/kg/日を 1 日 1 回 24 か月間反復経口投与した。投与期間に応じて死亡例が増加し、1 群あたりの生存例が 10～15 例となったことから、10 mg/kg/日以上以上の群の雄及び 3 mg/kg/日以上以上の群の雌では投与 85～101 週で投与を中止し、雄では投与 104 週、雌では投与 103 週に全群で剖検が行われた。剖検時の生存割合は 10 mg/kg/日以上以上の群の雄で低値を示した。腫瘍性変化として、本薬の投与に起因すると考えられる変化は認められず、肝臓における腫瘍病変や悪性リンパ腫の発生頻度は低値を示した。剖検時の非腫瘍性変化として、3 mg/kg/日以上以上の群の雄で陰茎の潰瘍、腎盂・尿管の拡張、雌で皮膚の潰瘍、四肢の炎症性細胞浸潤及び潰瘍、10 mg/kg/日以上以上の群の雄で皮膚の潰瘍、四肢の炎症性細胞浸潤及び潰瘍、膀胱の間葉性病変、前立腺・精囊の炎症性細胞浸潤、脾臓・胸腺の萎縮、腺胃のびらん、30 mg/kg/日群の雌で角膜炎の発現頻度増加が認められた。

##### 2) ラットにおける長期がん原性試験（4.2.3.4.1.2、4.2.3.7.7.15）

ラット（SD、雌雄各 60 例/群）に、雄では本薬 0（溶媒）、10、30 又は 100 mg/kg/日、雌では本薬 0（溶媒）、3、10 又は 30 mg/kg/日を 1 日 1 回 104 週間反復経口投与した。100 mg/kg/日群の雄では生存率の低値が認められた。腫瘍性変化として、本薬の投与に起因すると考えられる変化は認められなかったが、30 mg/kg/日群の雌及び 100 mg/kg/日群の雄で下垂体前葉の腺腫・腺癌、10 mg/kg 以上の群の雌で乳腺の腺腫・線維腺腫・腺癌の発生頻度の低値が認められた。剖検時の非腫瘍性変化として、30 mg/kg/日以上以上の群の雄で尾の痂皮、限局性表皮過形成（反応性）、膿腫/毛嚢炎、潰瘍が認められた。また、有色ラットに本薬  $^{14}\text{C}$  標識体を単回経口投与した分布試験（4.2.2.3.3）において大動脈への放射能の蓄積が認められたことから、本試験で本薬を投与された動物から得られた大動脈の電子顕微鏡検査を追加実施したが、病理組織学的変化は認められなかった。

#### （5）生殖発生毒性試験

ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギにおける胚・胎児発生に関する試験、ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された。主な毒性所見として、ラットにおける受胎能・初期胚発生試験で性周期の異常、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 F1 動物に生存率の低値、性成熟の遅延等が認められた。催奇形性は認められなかった。なお、生殖発生毒性試験での無毒性量（雌動物の受胎能: 10 mg/kg/日（ラット）、胚・胎児の発生: 10 mg/kg/日（ラット及びウサギ）、F1 動物の発生: 1 mg/kg/日（ラット））における  $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$  は、臨床最高用量（12 mg/日、1 日 1 回）投与時の  $\text{AUC}_{0-\infty}$ （31500 ng·h/mL）<sup>21)</sup>と比較して、それぞれ 0.4 倍、0.3 及び 0.01 倍、0.02 倍であった。

##### 1) ラットにおける受胎能及び初期胚発生に関する試験（4.2.3.5.1.1）

ラット（SD、雌雄各 20 例/群）に本薬 0（溶媒）、1、10 又は 30 mg/kg/日を交配前 14 日間及び交配期間（最大 13 日間）、雌ではさらに妊娠 6 日まで 1 日 1 回反復経口投与し、妊娠 14 日に剖

検を実施した。本薬の投与に起因すると考えられる死亡は認められなかった。一般状態の変化として 10 mg/kg/日以上以上の群の雌雄で歩行異常、雄で体重の低値、雌で活動性低下、腹臥位、身繕いの増加、緩徐呼吸、摂餌量の低値を伴う体重の低値、30 mg/kg/日群の雄で活動性低下、腹臥位、身繕いの増加、消瘦、摂餌量の低値、雌で性周期の延長及び不規則化並びに連続した発情休止期が認められた。受胎能及び初期胚発生について、本薬の投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。以上の結果より申請者は、無毒性量は親動物の一般状態に対して雌雄ともに 1 mg/kg/日、生殖能に対して雄で 30 mg/kg/日、雌で 10 mg/kg/日、初期胚発生に対して 30 mg/kg/日と判断している。

## 2) 胚・胎児発生に関する試験

### ① ラットにおける胚・胎児発生試験 (4.2.3.5.2.2)

妊娠ラット (SD、20 例/群) に本薬 0 (溶媒)、1、3 又は 10 mg/kg/日を妊娠 6～17 日まで 1 日 1 回反復経口投与し、妊娠 20 日に剖検を実施した。本薬の投与に起因すると考えられる死亡は認められなかった。一般状態の変化として 1 mg/kg/日以上以上の群で歩行異常、3 mg/kg/日以上以上の群で活動性低下、腹臥位、摂餌量の低値を伴う体重の低値、10 mg/kg/日群で身繕いの増加、四肢の腫脹が認められた。胎児について、本薬の投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。以上の結果より申請者は、無毒性量は母動物に対して 1 mg/kg/日、胚・胎児に対して 10 mg/kg/日と判断している。

### ② ウサギにおける胚・胎児発生試験 (4.2.3.5.2.4)

妊娠ウサギ (NZW、20 例/群) に本薬 0 (溶媒)、1、3 又は 10 mg/kg/日を妊娠 6～18 日まで 1 日 1 回反復経口投与し、妊娠 28 日に剖検を実施した。本薬の投与に起因すると考えられる死亡は認められなかった。一般状態の変化として、3 mg/kg/日以上以上の群で摂餌量の低値、10 mg/kg/日群で歩行異常、活動性低下、腹臥位、早産、体重の低値が認められた。胎児について、本薬の投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。以上の結果より申請者は、無毒性量は母動物に対して 1 mg/kg/日、胚・胎児に対して 10 mg/kg/日と判断している。

### 3) ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (4.2.3.5.3.2)

妊娠ラット (SD、20 例/群) に本薬 0 (溶媒)、1、3 又は 10 mg/kg/日を妊娠 6 日から分娩後 20 日まで 1 日 1 回反復経口投与した。本薬の投与に起因すると考えられる死亡は認められなかった。母動物では、一般状態の変化として、1 mg/kg/日以上以上の群で歩行異常、3 mg/kg/日以上以上の群で活動性低下、腹臥位、摂餌量の低値を伴う体重の低値が認められた。分娩及び哺育状態では、3 mg/kg/日群で乳頭の発育不良、3 mg/kg/日以上以上の群で巣作り行動不良、10 mg/kg/日群で分娩期間の延長が認められた。F1 動物に関する変化として 3 mg/kg/日以上以上の群で死亡産児数の高値、出生率及び生後 4 日生存率の低値、10 mg/kg/日群で体重の低値、膈開口遅延、陰茎包皮の分離遅延が認められたが、生殖能及び次世代の発達への影響は認められなかった。以上の結果より申請者は、歩行異常は一過性の変化であったことから、無毒性量は母動物の一般状態及び生殖能に対していずれも 1 mg/kg/日、F1 動物の発生に対して 1 mg/kg/日と判断している。

## 4) 幼若動物に関する試験

幼若ラット及びイヌにおける反復経口投与毒性試験が実施された。主な毒性所見は、ラット及びイヌの過度の身繕い及び引っ掻き行動等の行動異常、ラットの成長遅延 (低体重、発育遅延等) であった。なお、幼若ラット及びイヌの無毒性量 (ラット: 1 mg/kg/日、イヌ: 10 mg/kg/日) での曝露量は、臨床最高用量 (12 mg/日、1 日 1 回) 投与時の曝露量 ( $AUC_{0-\infty}$ : 31500 ng·h/mL<sup>21)</sup>、 $C_{max}$

(2937 ng/mL<sup>22)</sup>) と比較して、AUC<sub>0-24h</sub> についてはラット (雄/雌) で 0.03/0.05 倍及びイヌ (雄/雌) で 0.03/0.03 倍、また、C<sub>max</sub> についてはラット (雄/雌) で 0.06/0.1 倍及びイヌ (雄/雌) で 0.04/0.03 倍であった。

#### ① 幼若ラットにおける反復経口投与毒性試験 (4.2.3.5.4.2)

生後 7 日齢の幼若ラット (SD、雌雄各 45 例/群) に本薬 0 (溶媒)、1、3 又は 3~30<sup>25)</sup> mg/kg/日を 1 日 1 回 12 週間反復経口投与した。それぞれの用量群について、主試験評価動物、神経行動機能及び回復性評価動物並びに生殖能力評価動物として雌雄各 15 例/群ずつ設定した。また、4 週間の休薬期が設定された。本薬の投与に起因すると考えられる死亡は認められなかった。一般状態の変化として、1 mg/kg/日以上以上の群で活動性低下、運動協調失調、側臥位、過度の身繕い・舌舐めずり・引っ掻き行動、眼瞼下垂が認められた。発育に関する変化として、3 mg/kg/日以上以上の群で摂餌量の低値を伴う体重の低値、頭臀長、大腿骨・脛骨の長さ及び臓器の絶対重量の低値、3~30 mg/kg/日群で包皮の分離遅延、膣開口遅延が認められた。これら成長遅延に関しては、活動性低下、腹臥位/側臥位等の一般状態の変化による離乳前の哺乳時間及び離乳後の摂餌量の低値に関連した二次的な変化であると申請者は考察している。休薬期終了時には、体重及び臓器の絶対重量に回復傾向が認められた。神経行動機能検査では、3 mg/kg 以上の群の雌雄で後肢握力の低値が認められた。以上の結果より申請者は、無毒性量は 1 mg/kg/日と判断している。

#### ② 幼若イヌにおける反復経口投与毒性試験 (4.2.3.5.4.4)

生後 42 日齢の幼若イヌ (ビーグル、雌雄各 8 例) に本薬 0 (溶媒)、1、5 又は 5~10<sup>26)</sup> mg/kg/日を 1 日 1 回 33 週間反復経口投与した。また、すべての群で雌雄各 4 例/群の回復群を設定した。本薬 5 mg/kg/日群の回復期に痙攣が発現して死亡した雄 1 例が認められたが、ビーグルでは自然発生性の痙攣が生じることが報告されていること<sup>27)</sup>、抗てんかん薬では断薬時に痙攣発作が誘発されることが報告されていること<sup>28)</sup> 及び休薬期間中の痙攣は当該個体のみであったことから、本薬との関連はないと申請者は考察している。その他、本薬の投与に起因すると考えられる死亡は認められなかった。一般状態の変化として、1 mg/kg/日以上以上の群で歩行異常、運動協調失調、活動性低下、活動性亢進、頭部反転動作、振戦、旋回、過度の身繕い・自身を引っ掻く行動、5 mg/kg/日以上以上の群で異常発声亢進、5~10 mg/kg/日群で過度の舌舐めずり等が認められたが、ほとんどの変化は 4 週間の休薬期間中には認められなかった。以上の結果より申請者は、認められた中枢神経系への影響は一過性であったことから、無毒性量は 5~10 mg/kg/日と判断している。

### (6) その他の試験

#### 1) 依存性試験

##### ① ラットにおける身体依存性試験 (4.2.3.7.4.2)

ラット (SD、雄 10 例/群) に本薬 0 (粉末飼料)、0.1~0.2 又は 0.3~0.6 mg/g<sup>29)</sup> を 4 週間混餌投与した後、1 週間の休薬期間が設定された。陽性対照としてジアゼパム群 (2 mg/g より投与を

25) 3~30 mg/kg/日群では、3 mg/kg/日 (投与 1~21 日)、10 mg/kg/日 (投与 22~49 日) 及び 30 mg/kg/日 (投与 50~84 日) が投与された。

26) 5~10 mg/kg/日群では、5 mg/kg/日 (投与 1~14 日) 及び 10 mg/kg/日 (投与 15 日以降) が投与された。

27) Harvey L et al, *Federation Proc*, 38: 2424-2428, 1979

28) Marciani MG et al, *Neurology*, 35: 1537-1543, 1985

29) 0.1~0.2 mg/g 群では投与 1 及び 2 週は 0.1 mg/g、3 及び 4 週は 0.2 mg/g、0.3~0.6 mg/g 群では同様にそれぞれ 0.3 mg/g、0.6 mg/g の混餌投与が行われた。摂餌量から換算した場合、投与 3~4 週における 0.1~0.2 mg/g 群の投与量は 13.3~14.7 mg/kg、0.3~0.6 mg/g 群の投与量は 38.1~43.5 mg/kg であった。

開始し、1週間ごとに2 mg/g ずつの増量)が設定された。投与期間中の一般状態の変化として、0.1～0.2 mg/g 群で前肢の外傷、0.3～0.6 mg/g 群で活動性低下、歩行異常、尾の外傷、摂餌量の減少を伴う体重の増加抑制が認められた。また、休薬期間において、本薬 0.1～0.2 mg/g 以上の群及びジアゼパム群ともに退薬症候として反応性亢進、摂餌量の低値を伴う体重の低値が認められ、本薬 0.1～0.2 mg/g 以上の群では筋硬直も認められた。以上の結果より申請者は、本薬はラットにおいて身体依存形成能を有すると判断している。

#### ② ラットにおける薬物弁別試験 (4.2.3.7.4.3)

ケタミン又はジアゼパムと媒体(ケタミン: 生理食塩液、ジアゼパム: 20%プロピレングリコール、10% Tween 80 水溶液)とを弁別するよう訓練されたラット(SD、雄6例/群)に、本薬1、3、10又は30 mg/kgを単回経口投与したところ、本薬はいずれの用量においても交差般化を示さなかったことから、本薬はケタミン又はジアゼパムと類似の感覚効果を示さないと申請者は判断している。

#### ③ サルにおける静脈内自己投与試験 (4.2.3.7.4.4)

ペントバルビタールと媒体(5%ブドウ糖、2.5% Tween 80 水溶液に2 v/v %となるようジメチルスルホキシドを添加)とを弁別するよう訓練されたアカゲザル(雄3例、雌1例)に本薬0.032、0.016、0.008、0.004及び0.002 mg/kgを漸減投与により1日2時間、1用量について4日間自己投与させたところ、自己投与回数の増加が認められた。また、同様に訓練されたアカゲザル(雌雄各2例)に本薬0.032、0.008及び0.004 mg/kgを漸減投与により24時間、1用量について2週間自己投与させたところ、4例のうち2例で自己投与回数の増加が認められた。本薬の自己投与が終了し、生理食塩液の自己投与に切り替えられたが、本薬に対する探索行動及び退薬症候は認められなかった。以上の結果より申請者は、本薬はサルにおいて強化効果を有すると判断している。

### 2) 光安全性試験

本薬の光安全性については、BALB/3T3細胞を用いた光毒性試験(4.2.3.7.7.9)、細菌を用いた光復帰突然変異試験(4.2.3.7.7.10)、チャイニーズハムスターV79細胞を用いた光染色体異常試験(4.2.3.7.7.11)、アルビノヘアレスモルモットにおける光アレルギー試験(4.2.3.7.7.12)、アルビノヘアレスマウスにおける13週間反復経口投与による光がん原性用量設定試験(4.2.3.7.7.13)及びサルにおける39週間反復経口投与毒性試験(4.2.3.2.15)の皮膚試料を用いた免疫組織化学的探索(参考4.2.3.7.7.14)が実施された。その結果、光毒性試験(4.2.3.7.7.9)及び光染色体異常試験(4.2.3.7.7.11)において陽性結果が得られたものの、その他の試験では陰性結果が得られたことから、申請者は、本薬が光毒性を示す可能性は低いと判断している。

### <審査の概略>

#### (1) 行動異常について

機構は、マウス及びラットにおける反復投与毒性試験並びにマウスにおけるがん原性試験で皮膚、指及び陰茎の病変が認められたことについて、過度の身繕いや自傷行動等の行動異常に起因すると考察した根拠及び同様の行動異常に関するヒトでの安全性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、マウス及びラットにおける反復投与毒性試験(4.2.3.2.2、4.2.3.2.3、4.2.3.2.8)並びにマウスにおけるがん原性試験(4.2.3.4.1.1)では、観察のタイミング等の問題から過度の身繕い等の行動異常が直接観察されなかったものの、ラット及びウサギにおける生殖発生毒性試験(4.2.3.5.1.1、4.2.3.5.2.1～4.2.3.5.2.3)では過度の身繕い等の行動異常が観察されたことを説明した。

また申請者は、他の AMPA 受容体拮抗薬 (NBQX 及び GYKI52466) について、マウスに一過性の引っ掻き行動及び噛みつき行動を誘発するとの報告があることから (Lutty K et al, *Pain*, 70: 31-40, 1997)、本薬の毒性試験では、本薬の AMPA 受容体拮抗作用によって過度の身繕い及び自傷行動等の行動異常が惹起され、皮膚、指及び陰茎の病変が発現したと考えることを説明した。その上で申請者は、ヒトでの安全性について、本剤投与時には自殺念慮等の自殺関連の有害事象及び易刺激性等の敵意・攻撃性関連の有害事象が認められていること(「4. (iii) <審査の概略> (4) 2) 精神障害及び攻撃性について」及び「4. (iii) <審査の概略> (4) 3) 自殺関連の事象について」の項参照) から、ヒトにおいても本剤により自傷行動等の行動異常が発現する可能性は否定できず、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、以上について了承した。

## (2) 内分泌系への影響について

機構は、ラットにおける受胎能及び初期胚発生に関する試験で性周期の異常が認められたことを踏まえ、本薬の内分泌系への影響及びヒトでの安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、AMPA 受容体は、ラットにおいて性腺刺激ホルモン放出ホルモン(以下、「GnRH」)を介した黄体形成ホルモン(以下、「LH」)サージの発生に重要な役割を担っていること<sup>30)</sup>、幼若及び成熟ラットでの成長ホルモンの分泌や、思春期前のラットでのプロラクチン分泌を介した思春期の開始に関与するとの報告があること<sup>31)</sup>を説明した。次に申請者は、本薬の生殖発生毒性試験で認められた性周期の延長及び不規則化、並びに連続した発情休止期は、本薬の AMPA 受容体拮抗作用によって排卵過程における LH サージが不完全となり、排卵数の減少や黄体形成障害及びそれに伴う性ホルモンバランスの乱れが惹起されて生じたと考えることを説明した。その上で申請者は、ラット、イヌ及びサルにおける反復投与毒性試験では卵巣への影響を認めなかったことから、ラットにおける受胎能及び初期胚発生に関する試験で認められた視床下部・下垂体、性腺軸への影響は一過性であった可能性が高いと考えることを説明した。なお申請者は、幼若動物では成長遅延が認められたことについて、本薬の毒性試験では成長ホルモンを測定していないため、AMPA 受容体拮抗作用に関連した成長ホルモンへの影響の可能性を完全には否定できないものの、成熟動物における反復投与毒性試験でも活動性低下、摂餌量の低値、体重の低値が認められたことを考慮すると、薬理作用に起因した中枢神経系への影響に伴う哺乳時間の減少及び離乳後の摂餌量低値に基づく二次的な影響と考えることを説明した。

次に申請者は、ヒトでの安全性について、国際共同第Ⅲ相試験<sup>5)</sup>の治療期における性ホルモンに関連する有害事象<sup>32)</sup>の発現割合はプラセボ投与時で 1.2%(3/258 例)、本剤投与時で 1.6%(10/612 例)であり、本剤投与により発現割合が大幅に高くなる傾向は認められなかったこと、国内長期投与試験<sup>5)</sup>において特定の事象が多く発現する傾向は認められなかったことを説明した。さらに申請者は、海外製造販売後安全性情報において報告された性ホルモンに関連する有害事象は 10 件(不正子宮出血 2 件、無月経、勃起不全、勃起増強、月経過多、月経遅延、不規則月経、頻発月

30) Ping L et al, *Neuroendocrinology*, 66: 246-253, 1997, Bailey JD et al, *J Neuroendocrinol*, 18: 1-12, 2006, Tada H et al, *Neuroscience*, 248: 664-669, 2013, Diano S et al, *Endocrinology*, 138: 778-789, 1997

31) González LC et al, *Endocrinology*, 140: 1279-1284, 1999, Gonzalez LC et al, *J Endocrinol*, 162: 417-424, 1999, González LC et al, *J Endocrinol*, 166: 669-675, 2000, Pinilla L et al, *J Steroid Biochem Mol Biol*, 75: 277-281, 2000

32) MedDRA SOC「生殖系および乳房障害」に該当する事象並びに GnRH、LH 及びプロラクチンの増減に関する有害事象

経及び性機能不全各 1 件)であったことを説明した。これらの情報から申請者は、ヒトにおいて性ホルモンに関連する明確なリスクは示されてい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 AMPA 受容体を介する内分泌系への影響について、毒性試験では性ホルモンへの影響を示唆する所見が認められたものの、ヒトにおいて関連するリスクは示唆されなかったことから、現時点で添付文書において注意喚起を行う必要はないと考えることを説明した。

機構は、以上について了承し、現時点で本剤の内分泌系への影響について添付文書で注意喚起を行わないことに大きな問題はないものと考えているが、本剤が AMPA 受容体を介して内分泌系に影響を及ぼす可能性は否定できないと考えることから、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. 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、外国人を対象としたペランパネル水和物（以下、「本薬」）を含有する錠剤（以下、「本剤」）のバイオアベイラビリティに関する試験（参考 5.3.1.1.3）、生物学的同等性試験（参考 5.3.1.2.1、参考 5.3.1.2.2、参考 5.3.1.2.3、参考 5.3.1.2.4、参考 5.3.1.2.5）及び食事の影響に関する試験（参考 5.3.1.1.1、参考 5.3.1.1.2）の成績が提出された。血漿中未変化体及び代謝物濃度は液体クロマトグラフィー法又は液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法（定量下限: 0.25～5.0 ng/mL）により測定され、本薬  $^{14}\text{C}$  標識体を用いた試験における生体試料中放射能濃度は加速器質量分析法又は液体シンチレーションカウンタ（定量下限: バックグラウンドの約 2 倍）により測定された。

以下では主な生物薬剤学試験成績のみを記載する。また、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、「 $t_{\text{max}}$ 」）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、本剤の開発過程においては市販予定製剤（処方 C）以外に処方 A 及び処方 B<sup>33)</sup> が使用されたほか、XXXXXXXXXX 向けの処方 D<sup>34)</sup> が開発されている。このうち、処方 B と市販予定製剤との生物学的同等性は溶出試験によって確認されている。処方 A 及び B それぞれの XXXXXXXXXX について、規格に設定された XXXXXXXXXX 条件において XXXXXXXXXX に大きな差異は認められなかった。また、市販予定製剤と処方 D との生物学的同等性はヒトにおける生物学的同等性試験によって確認されている。

##### (1) バイオアベイラビリティ

###### <外国人における成績>

33) 処方 B は、市販予定製剤と XXXXXXXXXX に用いる XXXXXXXXXX の種類及び XXXXXXXXXX が異なる製剤であり、有効性及び安全性を検討する試験の一部で使用されている。

34) 処方 D は、市販予定製剤の XXXXXXXXXX を加えた製剤である。

外国人健康成人男性（薬物動態評価例数 10 例）を対象に、本剤（市販予定製剤）8 mg を空腹時に単回経口投与後、45 分後に本薬  $^{14}\text{C}$  標識体 10  $\mu\text{g}$  を 15 分間かけて単回静脈内投与したとき、血漿中本薬  $^{14}\text{C}$  標識体濃度を評価可能であった 5 例の被験者における絶対的バイオアベイラビリティは  $116 \pm 9.42\%$  であった。代謝物プロファイリングの結果、血漿中には未変化体、M3、M4、M5 及び M7、尿中には未変化体、M1、M2、M3、M4、M5、M7、M13、M14、M15 及び M34<sup>35)</sup>、糞中には未変化体、M1、M2、M3、M4、M5、M7、M15 及び M35<sup>35)</sup>（図 1）のピークが認められた（参考 5.3.1.1.3: 017 試験）。

## （2）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 32 例）を対象に、本剤（処方 A）又は本剤（処方 B）1 mg 錠 2 錠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、血漿中未変化体の最高濃度（以下、「 $C_{\max}$ 」）及び 0 から最終測定時点までの濃度-時間曲線下面積（以下、「 $\text{AUC}_{0-t}$ 」）の幾何平均値の比（処方 B/処方 A）とその 90%信頼区間はそれぞれ 1.04 [0.99, 1.09] 及び 1.03 [0.98, 1.09] であったことから、処方 A 1 mg 錠と処方 B 1 mg 錠の生物学的同等性が確認された（参考 5.3.1.2.1: 008 試験）。

外国人健康成人（薬物動態評価例数 24 例）を対象に、本剤（市販予定製剤）2 mg 錠 2 錠又は 4 mg 錠 1 錠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  $\text{AUC}_{0-t}$  の幾何平均値の比（4 mg 錠 1 錠/2 mg 錠 2 錠）とその 90%信頼区間はそれぞれ 0.98 [0.92, 1.03] 及び 1.04 [0.99, 1.10] であったことから、市販予定製剤 2 mg 錠と 4 mg 錠の生物学的同等性が確認された（参考 5.3.1.2.2: 016 試験）。

## （3）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、本剤（処方 A）1 mg を空腹時又は食後（高脂肪食）に単回経口投与し、本剤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  $\text{AUC}_{0-t}$  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 0.60 [0.54, 0.67] 及び 1.01 [0.93, 1.08]、 $t_{\max}$  は空腹時投与時及び食後投与時でそれぞれ 1 時間及び 3 時間であり、食事による 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: 003 試験）。

外国人健康成人（薬物動態評価例数 8 例/群）を対象に、本剤（処方 B）6 mg を空腹時又は食後（高脂肪食）に単回経口投与し、本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討したとき、血漿中未変化体の  $C_{\max}$  及び投与 0 時間から 24 時間までの濃度-時間曲線下面積（以下、「 $\text{AUC}_{0-24h}$ 」、以降、投与 0 時間から t 時間までの濃度-時間曲線下面積を「 $\text{AUC}_{0-th}$ 」と記載する）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 0.72 [0.53, 0.97] 及び 0.94 [0.69, 1.28]、 $t_{\max}$  は空腹時投与時及び食後投与時でそれぞれ 1 時間及び 4 時間であり、食事による AUC への大きな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 5.3.1.1.2: 009 試験）。

---

35) 構造未知

## <審査の概略>

### 食事の影響について

機構は、食事の影響試験（参考 5.3.1.1.1: 003 試験、参考 5.3.1.1.2: 009 試験）において、本剤の薬物動態に対する食事の影響が認められたことを踏まえ、用法・用量において投与のタイミングを規定する必要があるか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、食事の影響試験（003 試験、009 試験）で  $C_{max}$  に対する食事の影響が認められたことから、部分発作を有するてんかん患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（参考 5.3.5.1.2: 206 試験、参考 5.3.5.1.3: 208 試験）では本剤を朝又は夕に食事とともに投与する設定とし、海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.4: 304 試験、5.3.5.1.5: 305 試験、5.3.5.1.6: 306 試験）では本剤を就寝前に食事とともに投与する設定としたことを説明した。しかしながら申請者は、①本剤反復投与時の定常状態における薬物動態に対する食事の影響について、009 試験から推定された吸収速度定数（以下、「 $K_a$ 」）及び PPK 解析 01（参考 5.3.3.5.2）で得られた  $K_a$  以外のパラメータの母集団推定値を用いてシミュレーションにより検討したところ、空腹時投与時の血漿中未変化体濃度推移及び  $AUC_{0-24h}$  は食後投与時と大きく異ならなかったこと、②食事の影響試験（003 試験、009 試験）における投与のタイミング別の有害事象発現割合は空腹時投与時 31.3% (10/32 例)、食後投与時 50.0% (16/32 例) であり、空腹時投与時には  $t_{max}$  付近で傾眠等の有害事象が多く認められる可能性が示唆されたものの、投与のタイミングにより本剤の安全性プロファイルが大きく異なる傾向は認められなかったことから、欧州及び米国の添付文書においては、用法・用量に投与のタイミングを規定しなかったことを説明した。その上で申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1.10: 335 試験、5.3.5.1.8 及び 5.3.5.2.7: 332 試験）では、試験開始時には海外第Ⅲ相試験と同様に就寝前に食事とともに投与することと規定したが、実施中に本邦の通常診療では就寝前の服用時に食事を摂るよう指導することは難しいとの意見が試験実施施設から寄せられたことも勘案し、335 試験については試験実施中に治験実施計画書を改訂し、食事に関する規定を削除したことを説明した。さらに申請者は、335 試験における治験実施計画書改訂の前後で、本剤の有効性及び安全性が明らかに異なる傾向は認められなかったことを説明した。以上を踏まえ申請者は、用法・用量において投与のタイミングを規定する必要はないと考えることを説明した。

機構は、以上について了承し、本剤の用法・用量において投与のタイミングを規定しないことは許容可能と考える。なお機構は、検証的試験の用法・用量における投与のタイミングの規定については、実施可能性及び想定される臨床使用実態について計画時に十分に検討した上で設定すべきであったと考える。

## （ii）臨床薬理試験成績の概要

### <提出された資料の概略>

評価資料として、日本人健康成人を対象とした第Ⅰ相試験（5.3.3.1.2: 010 試験、5.3.3.1.5: 026 試験）及び外国人健康成人を対象とした QT/QTc 評価試験（5.3.4.1.1: 013 試験）の成績が提出された。また、参考資料として、外国人健康成人を対象とした第Ⅰ相試験（参考 5.3.3.1.1、参考 5.3.3.1.4）、マスバランス試験（参考 5.3.3.1.6）、特別な集団に関する試験（参考 5.3.3.1.3、参考 5.3.3.3.1、参考 5.3.3.3.2）、薬物相互作用試験（参考 5.3.3.4.1、参考 5.3.3.4.2、参考 5.3.3.4.3、参考 5.3.3.4.4、参

考 5.3.3.4.5、参考 5.3.3.4.6) 等の成績が提出された。その他、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の成績も提出された。

以下では主な臨床薬理試験成績のみを記載する。また、特に記載のない限り、薬物動態パラメータのうち  $t_{\max}$  は中央値で、その他は平均値±標準偏差で示されている。

#### (1) ヒト生体試料を用いた試験

P-糖タンパク（以下、「P-gp」）発現 LLC-PK1 細胞（ブタ腎上皮由来）又は乳がん耐性タンパク（以下、「BCRP」）発現 MDCK II 細胞（イヌ腎上皮由来）に本薬（それぞれ、終濃度 0.3～30 又は 0.1～100  $\mu\text{mol/L}$ ）を添加し、 $^3\text{H}$ -ジゴキシン又は 2-アミノ-1-メチル-6-フェニルイミダゾ[4,5-*b*]ピリジンの輸送を指標として阻害能について検討したとき、本薬は P-gp 及び BCRP に対して阻害作用を示し、50%阻害濃度（以下、「 $\text{IC}_{50}$ 」）はそれぞれ 12.8  $\mu\text{mol/L}$  及び 18.5  $\mu\text{mol/L}$  であった（5.3.2.3.3、参考 5.3.2.3.6）。

有機アニオントランスポーター（以下、「OAT」）1、OAT2、OAT3、OAT4、有機カチオントランスポーター（以下、「OCT」）1、OCT2 及び OCT3 を高発現させたマウス近位尿細管 S2 細胞に本薬（終濃度 3  $\mu\text{mol/L}$ ）を添加したとき、本薬はこれらの輸送体の基質にはならないことが示された。また、各輸送体で特異的に輸送される物質の輸送能を指標として、本薬（終濃度 1～30  $\mu\text{mol/L}$ ）の各輸送体に対する阻害能について検討したとき、本薬は OAT3 を濃度依存的に阻害し（ $K_i=8.5 \mu\text{mol/L}$ ）、OAT2 を濃度依存的に増強（30  $\mu\text{mol/L}$  で輸送活性を対照の 2.5 倍）した（5.3.2.3.5）。

有機アニオン輸送ポリペプチド（以下、「OATP」）1B1 及び OATP1B3 を高発現させたアフリカツメガエル卵母細胞に本薬  $^{14}\text{C}$  標識体（終濃度 0.3～30  $\mu\text{mol/L}$ ）を添加したとき、本薬は OATP1B1 及び OATP1B3 の基質にはならないことが示された。また、 $^3\text{H}$ -エストロン 3-硫酸抱合体及び  $^3\text{H}$ -エストラジオール 17- $\beta$ -D-グルクロン酸抱合体の輸送能を指標として、OATP1B1 及び OATP1B3 に対する阻害能について検討したとき、本薬はこれらの輸送体に影響を及ぼさなかった（5.3.2.3.4）。

ヒト血漿に本薬（終濃度 20～2000 ng/mL）を添加したとき、*in vitro*（平衡透析法）における血漿タンパク結合率は、95.3～95.8%であった。また、ヒト血清アルブミン、 $\gamma$ -グロブリン及び  $\alpha_1$ -酸性糖タンパクに対する結合率はそれぞれ 74.0～74.1%、8.8～10.6%及び 58.2～77.8%であった。 $\alpha_1$ -酸性糖タンパクに対する結合率は濃度上昇に伴い減少したことから、当該濃度範囲において結合が飽和するものと申請者は判断している（5.3.2.1.1、5.3.2.1.2）。

ヒト血漿に本薬（終濃度 2000～20000 ng/mL）を添加したとき、*in vitro*（平衡透析法）における血漿タンパク結合率は、92.9～95.7%であった（参考 5.3.2.1.4）。また、ヒト血漿に本薬を添加し、ゲルろ過法で本薬の溶出プロファイルを確認した結果、ヒト血漿中で本薬はアルブミンに結合していることが示された（参考 5.3.2.1.3）。

ヒト血液に本薬  $^{14}\text{C}$  標識体（終濃度 20～2000 ng/mL）を添加して本薬の血液中及び血漿中放射能を測定し、血漿中濃度に対する血液中濃度の比を算出したところ、0.55～0.58 であった（5.3.2.3.7）。

ヒト肝ミクロソームに還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオシドリン酸（NADPH）存在下で本薬（終濃度 10～60  $\mu\text{g/mL}$ ）を添加したとき、ピリジン環、ベンゼン環又はベンゾニトリル環が酸化された 12 種類の代謝物が認められ、そのうち M1、M3、M4、M7 及び M8（図 1）については構造が同定された（5.3.2.2.5、5.3.2.2.10）。

ヒトの凍結保存肝細胞に本薬（終濃度 10～100 ng/mL）を添加したとき、水酸化体及びそのグルクロン酸抱合体等、11 種類の代謝物が認められ、代謝物の種類はサルと同一であった（5.3.2.2.11）。

ヒトに本薬 6 mg を 1 日 1 回 14～21 日間反復経口投与した時に得られた尿から、本薬の主要な代謝経路は水酸化及びグルクロン酸抱合、ピリジン環の転移を介したカルボン酸体生成、ジヒドロジオール体への代謝と考えられた（5.3.2.3.1、参考 5.3.2.3.2）。

ヒト肝細胞に非選択的チトクロム P450（以下、「CYP」）阻害薬である 1-アミノベンゾトリアゾール（終濃度 1 mmol/L）を添加したとき、本薬の代謝は阻害されたことから、本薬の代謝に CYP が関与することが示唆された（5.3.2.2.12）。

ヒト各 CYP 分子種の発現系（CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 又は CYP3A4）に本薬（終濃度 10～100 ng/mL）を添加したとき、本薬は CYP3A4 によって主に代謝された（5.3.2.2.8）。

各 CYP 分子種（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4）の特異的阻害剤を用いて、各 CYP 分子種による本薬  $^{14}\text{C}$  標識体（終濃度 0.3～30  $\mu\text{mol/L}$ ）の代謝について検討したとき、検討したすべての代謝物の生成は CYP3A 阻害薬であるケトコナゾールによって阻害された。また、代謝物 M5（図 1）の生成は CYP1A2 阻害薬であるフラフィリンによって阻害された（5.3.2.2.13）。

ヒト肝ミクロソームに本薬（終濃度 1  $\mu\text{g/mL}$ ）及びケトコナゾール（終濃度 0.03～3.0  $\mu\text{mol/L}$ ）又は抗 CYP3A4 抗体を添加したとき、本薬の代謝は阻害された（5.3.2.2.1）。

組換え CYP3A5 に本薬（終濃度 10～100 ng/mL）を添加したとき、本薬は CYP3A5 によって代謝された（5.3.2.2.9）。

ヒト初代培養肝細胞に本薬（終濃度 0.03～30  $\mu\text{mol/L}$ ）を添加したとき、CYP1A2 の mRNA 発現は誘導されなかったが、CYP3A4/5 の mRNA 発現は本薬 3  $\mu\text{mol/L}$  以上で誘導された（5.3.2.2.4）。

ヒト初代培養肝細胞に本薬（終濃度 0.03～30  $\mu\text{mol/L}$ ）を添加してインキュベートしたとき、CYP1A2、UDP-グルクロン酸転位酵素（以下、「UGT」）1A6、UGT1A9、UGT2B7 は誘導されなかったが、CYP2B6、CYP3A4/5、UGT1A1 及び UGT1A4 では本薬 30  $\mu\text{mol/L}$  で陰性対照のそれぞれ 2.2、4.0、1.3 及び 1.8 倍の酵素活性が誘導された（5.3.2.2.4、5.3.2.2.7）。

ヒト肝ミクロソームに本薬（終濃度 0.1～30  $\mu\text{mol/L}$ ）を添加し、各 CYP 分子種（CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4）及び各 UGT 分子種（UGT1A1、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9、UGT2B7）に対する本薬の阻害作用について検討した。CYP2C8 及び UGT1A9 の酵素活性が本薬 30  $\mu\text{mol/L}$  でそれぞれ 41 及び 44%阻害され、CYP3A4 は本薬 30  $\mu\text{mol/L}$  で時間依存的な阻害が認められた。また、本薬は UGT1A1 の酵素活性を濃度依存的に増強した（5.3.2.2.2、5.3.2.2.3、5.3.2.2.6、5.3.2.2.14）。

## （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 42 例）を対象に、本剤（処方 B）0.25、0.5、1、2、4、6 又は 8 mg を空腹時に単回経口投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 20 のとおりであった。また、血漿中未変化体濃度は  $C_{\text{max}}$  に到達した後、2 相性の消失を示し、各相の消失半減期（ $t_{1/2\lambda_1}$  及び  $t_{1/2\lambda_2}$ ）はそれぞれ 1.51～2.34 時間及び 60.1～83.6 時間であった。高用量投

与時に  $C_{\max}$  の用量比を下回る増加と  $t_{\max}$  の遅延が認められており、吸収の遅延が生じたものと申請者は考察している（5.3.3.1.2: 010 試験）。

表 20 日本人健康成人男性に本剤を単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

| 用量<br>(mg) | 評価<br>例数 | $C_{\max}$<br>(ng/mL) | $t_{\max}$ (h) <sup>a)</sup> | $t_{1/2}$ (h) | $AUC_{0-\infty}$<br>(ng·h/mL) |
|------------|----------|-----------------------|------------------------------|---------------|-------------------------------|
| 0.25       | 6        | 9.0 ± 3.8             | 0.75                         | 81.5 ± 31.1   | 382 ± 87                      |
| 0.5        | 6        | 17.5 ± 2.6            | 1.00                         | 76.8 ± 33.1   | 753 ± 277                     |
| 1          | 6        | 39.8 ± 14.0           | 0.75                         | 74.8 ± 27.4   | 1464 ± 442                    |
| 2          | 6        | 80.8 ± 18.4           | 0.75                         | 78.9 ± 28.3   | 2816 ± 1204                   |
| 4          | 6        | 150 ± 50.3            | 0.88                         | 94.8 ± 36.6   | 8746 ± 2003                   |
| 6          | 6        | 203 ± 28.9            | 1.00                         | 60.6 ± 23.2   | 8795 ± 3117                   |
| 8          | 6        | 200 ± 35.1            | 0.75                         | 75.8 ± 28.7   | 11107 ± 4510                  |

平均値 ± 標準偏差

a) 中央値

日本人健康成人男性（薬物動態評価例数 18 例）を対象に、ステップ 1 では本剤（市販予定製剤）2 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与、ステップ 2 では本剤 2 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した後に本剤 4 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したとき、初回投与時及び本剤 2 又は 4 mg の反復投与 14 日目（投与 14 日目又は 28 日目）における血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 21 のとおりであった（5.3.3.1.5: 026 試験）。

表 21 日本人健康成人男性に本剤を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

| 用量<br>(mg) | 評価<br>時点 | 評価<br>例数 | $C_{\max}$ (ng/mL) | $t_{\max}$ (h) <sup>a)</sup> | $t_{1/2}$ (h) | $AUC_{0-24h}$<br>(ng·h/mL) |
|------------|----------|----------|--------------------|------------------------------|---------------|----------------------------|
| 2          | 1 日目     | 18       | 76.7 ± 22.6        | 0.75                         | —             | 759 ± 155                  |
|            | 14 日目    | 18       | 224 ± 55.4         | 1.00                         | —             | 3669 ± 1044                |
| 4          | 28 日目    | 9        | 433 ± 127          | 1.00                         | 63.9 ± 30.0   | 6845 ± 2294                |

平均値 ± 標準偏差、—: 算出せず

a) 中央値

## <外国人における成績>

外国人健康成人男性（薬物動態評価例数 42 例）を対象に、本剤（処方 A）0.2、0.5、1、2、4、6 又は 8 mg を空腹時に単回経口投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 22 のとおりであった。また、血漿中未変化体濃度は  $C_{\max}$  に到達した後、2 相性の消失を示し、各相の消失半減期 ( $t_{1/2\lambda_1}$  及び  $t_{1/2\lambda_2}$ ) はそれぞれ 1.26～5.36 時間及び 54.5～151 時間であった。（参考 5.3.3.1.1: 001 試験）。

表 22 外国人健康成人男性に本剤を単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

| 用量<br>(mg) | 評価<br>例数 | $C_{\max}$ (ng/mL) | $t_{\max}$ (h) <sup>a)</sup> | $t_{1/2}$ (h) | $AUC_{0-1}$<br>(ng·h/mL) | $AUC_{0-\infty}$<br>(ng·h/mL) |
|------------|----------|--------------------|------------------------------|---------------|--------------------------|-------------------------------|
| 0.2        | 6        | 9.3 ± 2.9          | 1.00                         | 52.5 ± 23.2   | 247 ± 86                 | 317 ± 123                     |
| 0.5        | 6        | 24.6 ± 6.0         | 1.00                         | 67.2 ± 17.2   | 545 ± 246                | 766 ± 410                     |
| 1          | 6        | 45.4 ± 15.5        | 0.54                         | 79.5 ± 29.9   | 961 ± 169                | 1500 ± 524                    |
| 2          | 6        | 63.4 ± 12.7        | 0.75                         | 71.0 ± 34.9   | 1918 ± 864               | 2557 ± 1488                   |
| 4          | 6        | 171.9 ± 60.1       | 0.79                         | 58.7 ± 17.3   | 4816 ± 1874              | 5602 ± 2179                   |
| 6          | 6        | 156.3 ± 24.7       | 1.00                         | 122.8 ± 72.4  | 6551 ± 2007              | 11379 ± 6723                  |
| 8          | 6        | 288.4 ± 113.7      | 1.00                         | 55.4 ± 19.0   | 7999 ± 3079              | 9242 ± 4002                   |

平均値 ± 標準偏差

a) 中央値

外国人健康成人男性（薬物動態評価例数 24 例）を対象に、本剤（処方 A）1、2 又は 4 mg を 1 日 1 回 14 日間空腹時に反復経口投与、又は本剤 4 mg を 1 日 1 回 7 日間空腹時に反復経口投与した後に本剤 6 mg を 1 日 1 回 7 日間空腹時に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 23 のとおりであり、反復投与時の血漿中未変化体の  $C_{\max}$  及び  $AUC_{0-24h}$  は単回投与時と比較して高値を示した（参考 5.3.3.1.4: 002 試験）。

表 23 外国人健康成人男性に本剤を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

| 用量 (mg) | 評価時点  | 評価例数 | $C_{\max}$ (ng/mL) | $t_{\max}$ (h) <sup>a)</sup> | $t_{1/2}$ (h) | $AUC_{0-24h}$ (ng·h/mL) |
|---------|-------|------|--------------------|------------------------------|---------------|-------------------------|
| 1       | 1 日目  | 6    | 42.3 ± 13.2        | 0.50                         | -             | 370 ± 109               |
|         | 14 日目 | 6    | 92.3 ± 22.5        | 0.77                         | 99.8 ± 31.6   | 1461 ± 327              |
| 2       | 1 日目  | 6    | 79.2 ± 14.6        | 0.55                         | -             | 696 ± 141               |
|         | 14 日目 | 6    | 150 ± 28.5         | 0.55                         | 72.1 ± 21.3   | 2365 ± 786              |
| 4       | 1 日目  | 12   | 131 ± 38.2         | 1.00                         | -             | 1269 ± 312              |
|         | 14 日目 | 6    | 365 ± 78.7         | 1.00                         | 129 ± 146     | 6198 ± 1769             |
| 6       | 14 日目 | 4    | 470 ± 134          | 1.26                         | 121 ± 49.5    | 7940 ± 2563             |

平均値 ± 標準偏差

a) 中央値

外国人健康成人男性（薬物動態評価例数 8 例）を対象に、本薬  $^{14}C$  標識体約 4 mg（100  $\mu Ci$ ）を空腹時に単回経口投与したとき、血漿中、尿中及び糞中の代謝物プロファイルは表 24 のとおりであった。ヒト以外の動物種では確認されていない代謝物（表 24 において「mH」表記の代謝物）が複数認められたが、総放射能に対する血漿中  $AUC_{0-504h}$  の割合が 10%を超える代謝物はなかった。尿中に検出された代謝物について、それぞれの尿中回収率は投与放射能の 6%以下であった。また、糞中に検出された代謝物について、それぞれの糞中回収率は投与放射能の 13%以下であった（参考 5.3.3.1.6: 049 試験）。

表 24 外国人健康成人男性に本薬  $^{14}C$  標識体を単回経口投与したときの血漿中、尿中及び糞中の代謝物プロファイル

|    | 検出された本薬関連物質                                                                           | 回収率 (%) <sup>a)</sup> |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| 血漿 | 未変化体、mH24、M3、M5、mH26b、mH27a、mH29、その他（構造未知）                                            | —                     |
| 尿  | mH2、mH5、mH7、mH8、mH9、M14、M13、M3 のグルクロン酸抱合体、mH12c、mH13a、mH15、M7、M2、M15、mH20b、mH21、mH26b | 26.7 ± 4.2            |
| 糞  | 未変化体、mH1、mH4、mH5、mH13b、M22、M15、mH20b、M1、M5、M4、mH27b、mH29                              | 70.3 ± 4.7            |

平均値 ± 標準偏差

a) 評価例数: 6 例

外国人健康高齢者（薬物動態評価例数 8 例）を対象に、本薬  $^{14}C$  標識体（200 nCi）を添加した本剤（処方 B）2 mg を空腹時に単回経口投与したとき、血漿中未変化体及び総放射能の無限大時間まで外挿した濃度-時間曲線下面積（以下、「 $AUC_{0-\infty}$ 」）はそれぞれ  $5243 \pm 1662$  ng·h/mL 及び  $6356 \pm 1955$  ng eq·h/mL であり、血漿中では本薬は主に未変化体として存在していた。投与 42 日後までの放射能回収割合は 70.1%であり、その内訳は糞中で 47.8%、尿中で 22.3%であった。糞中及び尿中では主として本薬のグルクロン酸抱合体及び水酸化体が認められた（参考 5.3.3.1.3: 007 試験）。

### (3) 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（薬物動態評価例数 16 例）を対象に、本剤（処方 A）1 又は 2 mg を空腹時に単回経口投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 25 のとおりであり、非高齢者（表 22）と比較して  $t_{1/2}$  が延長し、AUC が増加する傾向が認められた（参考 5.3.3.3.1: 004 試験）。

表 25 外国人健康高齢者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

| 用量<br>(mg) | 評価<br>例数 | C <sub>max</sub> (ng/mL) | t <sub>max</sub> (h) <sup>a)</sup> | t <sub>1/2</sub> (h)     | AUC <sub>0-∞</sub><br>(ng·h/mL) |
|------------|----------|--------------------------|------------------------------------|--------------------------|---------------------------------|
| 1          | 8        | 36.7 ± 8.9               | 0.50                               | 106 ± 43.3 <sup>b)</sup> | 1754 ± 614 <sup>b)</sup>        |
| 2          | 8        | 73.6 ± 17.4              | 0.51                               | 110 ± 38.3               | 3566 ± 1436                     |

平均値 ± 標準偏差

a) 中央値

b) 評価例数: 7 例

## 2) 肝機能の影響

外国人健康成人（薬物動態評価例数 12 例）並びに肝機能障害を有する被験者（軽度（Child-Pugh 分類 A）及び中等度（Child-Pugh 分類 B）各 6 例）を対象に、本剤（処方 B）1 mg を食後（標準食）に単回経口投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 26 のとおりであり、肝機能の低下に伴って見かけのクリアランス（以下、「CL/F」）は低下した。また、血漿中本薬未変化体非結合型の AUC<sub>0-∞</sub> の幾何平均値の比（肝機能障害被験者/健康成人）とその 90% 信頼区間は、軽度肝機能障害被験者で 1.81 [0.96, 3.41]、中等度肝機能障害被験者で 3.28 [1.67, 6.47] であった（参考 5.3.3.3.2: 015 試験）。

表 26 外国人健康成人及び肝機能障害被験者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

|                        | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | t <sub>max</sub><br>(h) <sup>a)</sup> | t <sub>1/2</sub> (h)    | AUC <sub>0-∞</sub><br>(ng·h/mL) | CL/F<br>(mL/min)          | 非結合型分率 (%)<br>(投与 2 時間後) | 非結合型 AUC <sub>0-∞</sub><br>(ng·h/mL) |
|------------------------|-----------------------------|---------------------------------------|-------------------------|---------------------------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------------------|
| 健康成人 A 群 <sup>b)</sup> | 20.1 ± 5.37                 | 2.5                                   | 125 ± 56.2              | 1885 ± 1033                     | 12.6 ± 8.98               | 3.34 ± 1.61              | 54.4 ± 22.8                          |
| 軽度肝機能障害被験者             | 15.3 ± 8.64                 | 1.3                                   | 306 ± 275 <sup>c)</sup> | 2684 ± 1378 <sup>c)</sup>       | 7.17 ± 2.42 <sup>c)</sup> | 4.18 ± 1.51              | 111 ± 95.8 <sup>c)</sup>             |
| 健康成人 B 群 <sup>b)</sup> | 21.0 ± 5.92                 | 1.3                                   | 139 ± 145               | 1796 ± 1503                     | 16.3 ± 10.9               | 3.36 ± 1.19              | 52.8 ± 36.7                          |
| 中等度肝機能障害被験者            | 16.3 ± 3.40                 | 0.5                                   | 295 ± 116 <sup>d)</sup> | 3241 ± 988 <sup>d)</sup>        | 5.53 ± 1.69 <sup>d)</sup> | 5.87 ± 2.41              | 141 ± 20.6 <sup>d)</sup>             |

評価例数: 6 例/群、平均値 ± 標準偏差

a) 中央値

b) Child-Pugh 分類 A 被験者群及び Child-Pugh 分類 B 被験者群と被験者背景を対応させた健康成人集団を、それぞれ健康成人 A 群及び健康成人 B 群という。

c) 評価例数: 5 例、d) 評価例数: 4 例

## (4) 薬物相互作用

本剤とケトコナゾール<sup>36)</sup>、カルバマゼピン（以下、「CBZ」）<sup>37)</sup>、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 を含有する経口避妊薬（以下、「OC」）<sup>38)</sup> 及びミダゾラム<sup>39)</sup> との薬物相互作用試験成績の概略は表 27 のとおりであった。

36) 外国人健康成人男性（薬物動態評価例数 26 例）を対象に、本剤（処方 A）1 mg を単回経口投与、又はケトコナゾール 400 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与し投与 3 日目に本剤 1 mg を単回経口投与したときの本剤の薬物動態について検討された（参考 5.3.3.4.1: 005 試験）。

37) 外国人健康成人男性（薬物動態評価例数 14 例）を対象に、本剤（処方 A）2 mg を単回経口投与、又は CBZ を 1～7 日目に 100 mg/回、8～14 日目に 200 mg/回、15～32 日目に 300 mg/回で 1 日 2 回反復経口投与し、22 日目に本剤 2 mg を単回経口投与したときの本剤の薬物動態について検討された（参考 5.3.3.4.2: 006 試験）。

38) 外国人健康成人女性（薬物動態評価例数 22 例）を対象に、OC を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与した後、22～28 日目に本剤（処方 B）2 mg を 1 日 1 回反復経口投与し、29～49 日目に本剤 4 mg 及び OC を 1 日 1 回反復経口投与したときのエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの薬物動態について検討された（参考 5.3.3.4.4: 019 試験）。

外国人健康成人女性（薬物動態評価例数 20 例）を対象に、OC を単回経口投与、又は本剤（市販予定製剤）を 1～7 日目に 4 mg/日、8～14 日目に 8 mg/日、15～35 日目に 12 mg/日（8 mg/日に減量可）で 1 日 1 回反復経口投与し、35 日目に OC を単回経口投与したときのエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの薬物動態について検討された（参考 5.3.3.4.5: 029 試験 Part A）。

外国人健康成人女性（薬物動態評価例数 23 例）を対象に、本剤（市販予定製剤）6 mg を単回経口投与、又は OC を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与し 21 日目に本剤 6 mg を単回経口投与したときの本剤の薬物動態について検討された（参考 5.3.3.4.5: 029 試験 Part B）。

39) 外国人健康成人（薬物動態評価例数 35 例）を対象に、ミダゾラム 4 mg を単回経口投与、又は本剤（市販予定製剤）6 mg を 1 日 1 回 20 日間反復経口投与し 21 日目にミダゾラム 4 mg 及び本剤 6 mg を単回経口投与したときのミダゾラムの薬物動態について検討された（参考 5.3.3.4.3: 014 試験）。

表 27 薬物相互作用試験成績の概略

| 参考 53341:005 試験                      |                   | 参考 53342:006 試験                   |                   | 参考 53345:029 試験 Part B                  |                   | 参考 53343:014 試験         |                   |
|--------------------------------------|-------------------|-----------------------------------|-------------------|-----------------------------------------|-------------------|-------------------------|-------------------|
| 未変化体<br>(ケトコナゾール併用の影響) <sup>a)</sup> |                   | 未変化体<br>(CBZ 併用の影響) <sup>a)</sup> |                   | 未変化体<br>(OC 併用の影響) <sup>a)</sup>        |                   | ミダゾラム <sup>b)</sup>     |                   |
| $C_{max}$                            | $AUC_{0-4}$       | $C_{max}$                         | $AUC_{0-4}$       | $C_{max}$                               | $AUC_{0-7.2h}$    | $C_{max}$               | $AUC_{0-4}$       |
| 0.90 [0.81, 1.01]                    | 117 [1.09, 1.26]  | 0.74 [0.64, 0.86]                 | 0.33 [0.30, 0.36] | 0.93 [0.84, 1.03]                       | 0.97 [0.92, 1.01] | 0.85 [0.78, 0.92]       | 0.87 [0.81, 0.93] |
| 参考 53344:019 試験                      |                   |                                   |                   | 参考 53345:029 試験 Part A (本剤の用量: 12 mg/日) |                   |                         |                   |
| エチニルエストラジオール <sup>b)</sup>           |                   | レボノルゲストレル <sup>b)</sup>           |                   | エチニルエストラジオール <sup>b)</sup>              |                   | レボノルゲストレル <sup>b)</sup> |                   |
| $C_{max}$                            | $AUC_{0-24h}$     | $C_{max}$                         | $AUC_{0-24h}$     | $C_{max}$                               | $AUC_{0-24h}$     | $C_{max}$               | $AUC_{0-24h}$     |
| 0.96 [0.90, 1.03]                    | 0.96 [0.91, 1.02] | 0.91 [0.84, 0.98]                 | 0.93 [0.87, 1.00] | 0.82 [0.68, 0.98]                       | 1.05 [0.94, 1.18] | 0.57 [0.48, 0.68]       | 0.59 [0.51, 0.69] |

幾何平均値の比 [90%信頼区間]

a) 被験薬併用時/非併用時、b) 本剤併用時/非併用時

## (5) 薬力学試験

### <外国人における検討>

#### 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 193 例（本剤群: 6 mg 投与時 79 例、12 mg 投与時 69 例、プラセボ群 59 例、モキシフロキサシン（以下、「MOX」）群 55 例））を対象に、本剤の QT/QTc 間隔に対する影響について検討した。本剤群では 1～7 日目に本剤（市販予定製剤）6 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した後、8 日目に本剤 8 mg、9 日目に本剤 10 mg をそれぞれ 1 日 1 回経口投与し、10～16 日目に本剤 12 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した（16 日目に MOX に対応するプラセボも投与した）。プラセボ群及び MOX 群では、1～16 日目に本剤に対応するプラセボを本剤群と同様の方法で投与し、16 日目に MOX に対応するプラセボ又は MOX 400 mg を単回経口投与した。本剤群における 6 mg 及び 12 mg 投与時の QTcF 間隔のベースラインからの変化量（平均値）と、時間を一致させたプラセボ群の QTcF 間隔のベースラインからの変化量（平均値）との差の最大値はそれぞれ 2.34 ms（投与 1.5 時間後）及び 3.92 ms（投与 30 分後）であり、その片側 95% 信頼区間の上限はそれぞれ 5.24 ms 及び 7.48 ms であった。MOX 群では、投与後 1～12 時間の QTcF 間隔のベースラインからの変化量のプラセボ群との差はいずれの時点においても 5 ms を超えていた。以上より申請者は、本剤 6～12 mg により臨床的に意味のある QTc 間隔の延長は認められなかったと判断している（5.3.4.1.1: 013 試験）。

#### 2) 光毒性の検討

外国人健康成人（薬力学評価例数 11 例/群）を対象に、本剤の光毒性について検討した。本剤群及びプラセボ群では本剤（市販予定製剤）6 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 10 日間反復経口投与し、陽性対照であるシプロフロキサシン群では、1 日目にシプロフロキサシン 500 mg を単回投与した後、2～10 日目にシプロフロキサシン 500 mg を 1 日 2 回反復経口投与した。治験薬投与前及び投与後の紫外線（A 波、B 波）及び可視光に対する皮膚反応を、phototoxic index<sup>40)</sup> を指標として比較したとき、いずれの波長域の光に対しても、本剤群とプラセボ群との間に明確な差異は認められなかった（参考 5.3.4.1.2: 020 試験）。

#### 3) 薬物乱用経験者における乱用可能性の検討

中枢神経抑制作用又は幻覚作用を有する薬物の乱用経験のある外国人健康成人（薬力学評価例数 34 例）を対象に、プラセボ、本剤（市販予定製剤）8、24 若しくは 36 mg、アルプラゾラム 1.5

40) 波長ごとに紅斑が認められる最小の照射量を「最小紅斑量」と定義したとき、「ベースラインの最小紅斑量/治験薬投与後の最小紅斑量」により算出される値を phototoxic index と定義した。

若しくは 3 mg 又はケタミン 100 mg を単回経口投与したとき、薬剤嗜好性<sup>41)</sup>、薬剤購入希望<sup>42)</sup>、多幸気分<sup>43)</sup>、鎮静<sup>44)</sup> スコアの E<sub>max</sub>（最大効果）は表 28 のとおりであり、いずれの評価指標においても本剤群及び陽性対照（アルプラゾラム、ケタミン）群はプラセボ群を有意に上回っていた（参考 5.3.4.1.4: 024 試験）。

表 28 乱用・依存性に関連するスコアの E<sub>max</sub>

| 薬剤      | 用量 (mg) | 薬剤嗜好性       | 薬剤購入希望      | 多幸気分       | 鎮静         |
|---------|---------|-------------|-------------|------------|------------|
| プラセボ    | —       | 55.5 ± 11.7 | 6.54 ± 14.3 | 2.8 ± 3.5  | 4.3 ± 3.1  |
| 本剤      | 8       | 72.6 ± 18.3 | 16.0 ± 17.1 | 5.6 ± 4.3  | 8.1 ± 3.9  |
|         | 24      | 82.7 ± 17.0 | 23.2 ± 18.3 | 9.4 ± 5.2  | 11.7 ± 2.8 |
|         | 36      | 80.3 ± 19.3 | 23.9 ± 17.4 | 10.0 ± 5.5 | 12.3 ± 2.3 |
| アルプラゾラム | 1.5     | 76.6 ± 16.1 | 23.3 ± 16.9 | 7.8 ± 4.6  | 11.2 ± 2.6 |
|         | 3       | 77.4 ± 15.7 | 25.4 ± 16.9 | 10.2 ± 4.3 | 12.1 ± 2.1 |
| ケタミン    | 100     | 90.3 ± 13.7 | 27.1 ± 17.3 | 10.3 ± 4.2 | 7.8 ± 3.5  |

評価例数: 34 例、平均値 ± 標準偏差

#### 4) アルコールとの相互作用の検討

外国人健康成人（薬力学評価例数 35 例: 4 mg 群及び 8 mg 群各 12 例、12 mg 群 11 例）を対象に、プラセボ又は本剤（市販予定製剤）4、8 若しくは 12 mg を単回経口投与し、その約 75 分後にアルコールを単回経口投与したとき、アルコール投与前後ともに各本剤群において精神運動機能（アルコール相互作用検査、姿勢安定性）の低下が認められ、アルコールの併用は相加的又は相乗的に影響した（参考 5.3.4.1.5: 030 試験 part A）。

外国人健康成人（薬力学評価例数 22 例: プラセボ群 6 例、本剤群 16 例）を対象に、本剤（市販予定製剤）を 1 日 1 回 34 日間反復経口投与（4 mg/日から開始して 8 mg/日又は 12 mg/日まで増量）し、1、34 及び 35 日目にアルコールを単回経口投与したとき、本剤単独投与時及びアルコール併用時ともに精神運動機能（アルコール相互作用検査、姿勢安定性、自動車運転能力）、認知機能及び覚醒状態の低下が認められ、アルコールの併用は相加的又は相乗的に影響した（参考 5.3.4.1.5: 030 試験 part B）。

#### (6) 母集団薬物動態解析

表 29 に示す母集団薬物動態解析（以下、「PPK 解析」）が実施された。

41) 薬剤に対する嗜好性を Visual analog scale (VAS) で評価し、0（最も嗜好しない）～100（最も嗜好する）で数値化した。  
 42) 「お金と薬のどちらが欲しいか」という質問を繰り返し、薬剤を希望する最高の値段を \$0.25～\$0.00 の範囲で数値化した。  
 43) 服用者の気分に関する 49 の質問（該当/非該当で回答）から構成される Addiction Research Center Inventory スコアのうち、多幸気分に関連する 16 の質問における「該当」の数  
 44) Addiction Research Center Inventory スコアのうち、鎮静に関する 15 の質問における「該当」の数

表 29 PPK 解析一覧

| 解析番号                       | 概要                                  | 評価例数<br>・評価時点      | 解析対象試験                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------------------------|-------------------------------------|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| PPK 解析 01<br>(参考 5.3.3.52) | 日本人及び外国人健康成人等を対象とした臨床薬理試験の統合解析      | 606 例<br>・13726 時点 | 001 試験 (参考 5.3.3.1.1)、002 試験 (参考 5.3.3.1.4)、003 試験 (参考 5.3.1.1.1)、004 試験 (参考 5.3.3.3.1)、005 試験 (参考 5.3.3.4.1)、006 試験 (参考 5.3.3.4.2)、008 試験 (参考 5.3.1.2.1)、009 試験 (参考 5.3.1.1.2)、010 試験 (5.3.3.1.2)、013 試験 (5.3.4.1.1)、015 試験 (参考 5.3.3.3.2)、016 試験 (参考 5.3.1.2.2)、023 試験 (参考 5.3.4.1.3)、024 試験 (参考 5.3.4.1.4)、026 試験 (5.3.3.1.5)、028 試験 <sup>a)</sup> 、029 試験 (参考 5.3.3.4.5)、030 試験 (参考 5.3.4.1.5)、037 試験 (参考 5.3.1.2.3) |
| PPK 解析 02<br>(参考 5.3.3.53) | 部分発作を有する外国人てんかん患者を対象とした第Ⅱ相試験の統合解析   | 176 例<br>・869 時点   | 206 試験 (参考 5.3.5.1.2)、208 試験 (参考 5.3.5.1.3)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| PPK 解析 03<br>(参考 5.3.3.54) | 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相試験の統合解析   | 表 30 参照            | 304 試験 (5.3.5.1.4)、305 試験 (5.3.5.1.5)、306 試験 (5.3.5.1.6)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| PPK 解析 04<br>(参考 5.3.3.56) | 日本人及び外国人てんかん患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の統合解析 | 1390 例<br>・6271 時点 | 235 試験 (参考 5.3.5.1.9)、304 試験 (5.3.5.1.4)、305 試験 (5.3.5.1.5)、306 試験 (5.3.5.1.6)、332 試験 (5.3.5.1.8)、335 試験 (5.3.5.1.10)                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| PPK 解析 05<br>(参考 5.3.3.55) | 日本人及び外国人てんかん患者を対象とした第Ⅲ相試験の統合解析      | 843 例<br>・4672 時点  | 304 試験 (5.3.5.1.4)、305 試験 (5.3.5.1.5)、306 試験 (5.3.5.1.6)、332 試験 (5.3.5.1.8)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

a) ■■■■■と錠剤の生物学的同等性を検討した試験であり、本申請の添付資料には含まれていない。

## 1) 健康被験者における検討

PPK 解析 01<sup>45)</sup>において、本薬の薬物動態は 1 次吸収及びラグタイムを有する 2-コンパートメントモデルにより記述された。Ka に対して投与時の食事の有無及び製剤（錠剤又は■■■■■<sup>46)</sup>）が、CL/F に対して CBZ の併用有無が統計学的に有意な共変量であった（参考 5.3.3.5.2）。

## 2) 患者における検討

PPK 解析 02<sup>47)</sup>において、本剤の薬物動態は 1 次吸収を有する 1-コンパートメントモデルにより記述され、CL/F に対して CBZ の併用有無、投与時期、性別及び年齢が統計学的に有意な共変量であったが、投与時期、性別及び年齢の影響はわずかであった（参考 5.3.3.5.3）。

PPK 解析 03<sup>48)</sup>において、本剤の薬物動態は 1-コンパートメントモデルにより記述され、CL/F に対して体脂肪量、本剤の用量、性別、投与時期、CBZ の併用有無、oxcarbazepine（以下、「OXC」）の併用有無、フェニトイン（以下、「PHT」）の併用有無及びトピラマート（以下、TPM）の併用有無が統計学的に有意な共変量であったが、体脂肪量、本剤の用量、性別及び投与時期の影響はわずかであった。また、30 例以上の被験者が併用していた抗てんかん薬の血漿中濃度について PPK 解析を実施し、各抗てんかん薬と本剤の相互作用について検討した結果は表 30 のとおりであった（参考 5.3.3.5.4）。

45) NONMEM ver 7.1.2 が使用された。

46) 本邦において■■■■■の承認申請は予定されていない。

47) NONMEM ver 5 が使用された。

48) NONMEM ver 5.1 が使用された。

表 30 PPK 解析 03 から推定された本剤と併用抗てんかん薬との相互作用

| 併用抗てんかん薬               | 評価例数・評価時点                               | 併用抗てんかん薬による<br>本剤の薬物動態への影響                    | 本剤による併用抗てんかん薬の<br>薬物動態への影響                     |
|------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------------|
| カルバマゼピン<br>(CBZ)       | プラセボ: 110 例・845 時点<br>本剤: 269 例・2101 時点 | 本剤 8 mg 投与時に 176% (男性) 及び 213% (女性) の CL/F 増加 | 本剤 12 mg 投与時に 5%未満の CL/F 増加                    |
| クロバザム                  | プラセボ: 35 例・266 時点<br>本剤: 79 例・612 時点    | 影響なし                                          | 本剤 12 mg 投与時に 5%未満 (男性) 及び 8%未満 (女性) の CL/F 増加 |
| クロナゼパム                 | プラセボ: 37 例・281 時点<br>本剤: 44 例・343 時点    | 影響なし                                          | 影響なし                                           |
| ラモトリギン<br>(LTG)        | プラセボ: 99 例・769 時点<br>本剤: 257 例・2006 時点  | 影響なし                                          | 本剤 12 mg 投与時に 10%未満の CL/F 増加                   |
| レベチラセタム<br>(LEV)       | プラセボ: 95 例・746 時点<br>本剤: 235 例・1827 時点  | 影響なし                                          | 影響なし                                           |
| Oxcarbazepine<br>(OXC) | プラセボ: 67 例・526 時点<br>本剤: 133 例・1032 時点  | 本剤 8mg 投与時に 89% (男性) 及び 107% (女性) の CL/F 増加   | 本剤投与時に 14~26% (男性) 及び 17~36% (女性) の CL/F 減少    |
| フェノバルビタール<br>(PB)      | プラセボ: 17 例・133 時点<br>本剤: 37 例・287 時点    | 影響なし                                          | 影響なし                                           |
| フェニトイン<br>(PHT)        | プラセボ: 22 例・166 時点<br>本剤: 68 例・524 時点    | 本剤 8mg 投与時に 99% (男性) 及び 120% (女性) の CL/F 増加   | 影響なし                                           |
| トピラマート<br>(TPM)        | プラセボ: 64 例・495 時点<br>本剤: 162 例・1258 時点  | 本剤 8mg 投与時に 24% (男性) 及び 29% (女性) の CL/F 増加    | 影響なし                                           |
| バルプロ酸ナトリウム<br>(VPA)    | プラセボ: 103 例・798 時点<br>本剤: 246 例・1894 時点 | 影響なし                                          | 本剤 12 mg 投与時に 5%未満の CL/F 増加                    |
| ゾニサミド<br>(ZNS)         | プラセボ: 33 例・253 時点<br>本剤: 60 例・464 時点    | 影響なし                                          | 影響なし                                           |

PPK 解析 04<sup>49)</sup>において、本剤の薬物動態は 1-コンパートメントモデルにより記述され、CL/F に対してアラニン・アミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）、性別、人種（アジア人（日本人及び中国人を除く））、CBZ の併用有無、OXC 又は PHT の併用有無及び TPM 又はフェノバルビタール（以下、「PB」）の併用有無が統計学的に有意な共変量であったが、ALT、性別及び人種の影響はわずかであった（参考 5.3.3.5.6）。

PPK 解析 05<sup>49)</sup>において、本剤の薬物動態は 1-コンパートメントモデルにより記述され、CL/F に対して体重、性別、CBZ の併用有無、OXC の併用有無、PHT の併用有無及び TPM の併用有無が統計学的に有意な共変量であったが、体重及び性別の影響はわずかであった（参考 5.3.3.5.5）。

## <審査の概略>

### (1) 本剤の薬物相互作用について

機構は、本薬は主に CYP3A で代謝され、CYP3A 誘導作用を有する CBZ との薬物相互作用が認められていること（参考 5.3.3.4.2）、本剤は他の抗てんかん薬との併用下で使用されることを踏まえ、併用抗てんかん薬が本剤の薬物動態に与える影響及び本剤の併用が他の抗てんかん薬の薬物動態に与える影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、併用抗てんかん薬が本剤の薬物動態に与える影響について、薬物相互作用試験において CBZ の併用により血漿中未変化体の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  がそれぞれ 26 及び 67%低下したこと（参考 5.3.3.4.2）、PPK 解析からは CBZ、OXC、PHT、TPM 及び PB の併用による血漿中未変化体の CL/F の増加が推定されたことを説明した上で、CBZ、OXC 及び PHT については併用による CL/F の変動がそれぞれ 175~213、89~107 及び 74~120%であったのに対し、TPM 及び PB については併用による CL/F の変動（それぞれ 22~29 及び 22%）が個体間変動（変動係数: 43.2~46.4%）よりも小さく、臨床的意義はないと考えられたことから、本剤の薬物動態に臨床的に意味のある

49) NONMEM ver 7.2 が使用された。

影響を与える薬剤は CBZ、OXC 及び PHT の 3 剤（以下、「Inducer」）であると考えを説明した。

次に申請者は、本剤の併用が他の抗てんかん薬の薬物動態に与える影響について、PPK 解析からは、本剤の併用により CBZ、クロバザム、ラモトリギン及びバルプロ酸ナトリウムの CL/F が 5～10%程度増加（定常状態における AUC として最大 8.3%減少）すると推定されたものの、臨床的意義はないと考えられたこと、また、OXC の CL/F が 26～36%減少（定常状態における AUC として最大 35.2～54.4%増加）すると推定されたこと（表 30）を説明した上で、OXC の CL/F が減少した場合、活性本体である代謝物 10-monohydroxy metabolite の生成及び曝露量が低下すると考えられることから、有効性が減弱する可能性が想定されることを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本邦で現在上市されている CBZ 及び PHT を含めた CYP3A 誘導作用を有する薬剤並びに CYP3A 阻害作用を有する薬剤との相互作用について、添付文書で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、Inducer 併用時に血漿中未変化体の曝露量が低下することが示されていることから、Inducer の併用が有効性及び安全性へ及ぼす影響並びに Inducer の併用有無別の用法・用量を設定する必要性について、臨床試験成績を踏まえて判断する必要があると考える。

## （2）本剤の薬物動態に影響を及ぼす内因性要因について

### 1) 民族的要因

機構は、本剤の薬物動態における民族差の有無について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬の主な代謝経路は CYP3A による酸化反応及びそれに引き続くグルクロン酸抱合反応であることから、本剤の代謝過程に民族差が存在する可能性は低いと考えることを説明した上で、日本人健康成人（5.3.3.1.5: 026 試験）及び外国人健康成人（参考 5.3.3.1.4: 002 試験）に本剤を反復投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ（表 21 及び表 23）を比較したとき、特に 2 mg 投与時に日本人において血漿中未変化体濃度が高値を示す傾向が示唆されたものの、本薬 2 mg 又は 4 mg を反復経口投与したときの個々の被験者における体重補正した  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  の分布（図 2）は日本人と外国人で大きく異ならなかったことを説明した。

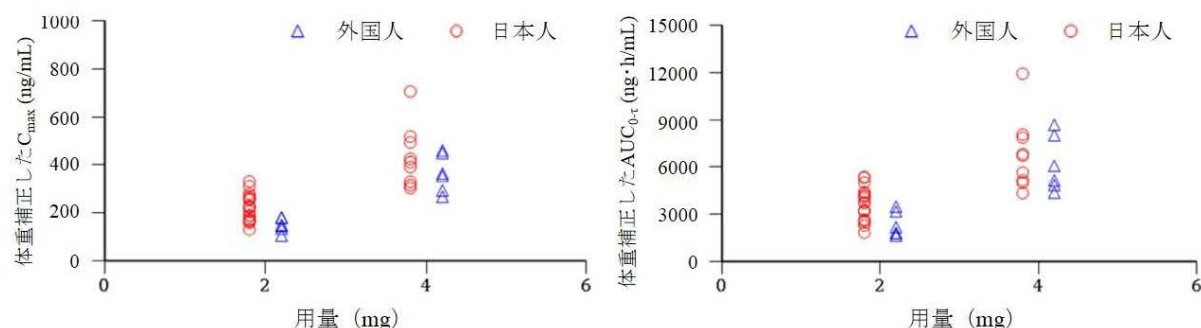


図 2 日本人及び外国人健康成人に本剤を反復経口投与したときの血漿中未変化体の体重補正した薬物動態パラメータ（左図:  $C_{max}$ 、右図:  $AUC_{0-\infty}$ ）

また申請者は、PPK 解析 01（参考 5.3.3.5.2）において人種は統計学的に有意な共変量とならなかったこと、PPK 解析 04（参考 5.3.3.5.6）ではアジア人（日本人及び中国人を除く）が統計学的

に有意な共変量となったが、その要因は不明であり、影響は臨床的に意義のない程度と考えることを説明し、日本人と外国人で本薬の薬物動態に本質的な差異はないと考えることを説明した。

## 2) 肝機能障害

機構は、軽度及び中等度肝機能障害被験者を対象とした薬物動態試験（参考 5.3.3.3.2: 015 試験）の結果を踏まえ、肝機能障害患者における本剤の用量調節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、薬物動態試験（参考 5.3.3.1.1: 001 試験、参考 5.3.3.1.3: 007 試験、参考 5.3.3.1.4: 002 試験）の結果から、本薬は主に肝代謝によって消失すると考えられ、軽度及び中等度肝機能障害被験者では健康成人と比較して、血漿中未変化体の非結合型濃度の  $AUC_{0-\infty}$  がそれぞれ 81% 及び 228% 増加、 $CL/F$  はそれぞれ 45% 及び 70% 低下し、 $t_{1/2}$  はそれぞれ 2.4 倍及び 2.1 倍に延長したことを説明した。また申請者は、欧州及び米国の添付文書における軽度及び中等度肝機能障害患者に対する用量設定<sup>50)</sup> を参考に、軽度及び中等度肝機能障害患者に対し種々の増量条件を仮定したときの血漿中未変化体濃度推移のシミュレーション結果（図 3）<sup>51)</sup> を提示した上で、開始用量について、2 mg/日から投与を開始したときの投与開始 1 週後の血漿中未変化体濃度は、軽度及び中等度肝機能障害患者と健康被験者とで同程度であったことから、軽度及び中等度肝機能障害患者においても 2 mg/日とすることで問題ないと考えられることを説明した。さらに申請者は、漸増方法について、2 mg/日で投与開始し 1 週又は 2 週間隔で 2 mg/日ずつ増量するとの想定の下、4 及び 6 mg/日に増量された後 1 週又は 2 週時点の血漿中未変化体の推定トラフ濃度を、それぞれの用量で投与を継続したときの 4 週時点における推定トラフ濃度と比較したとき、1 週間隔で増量した場合には軽度及び中等度肝機能障害患者でそれぞれ 61.9～70.7% 及び 47.3～56.3% に留まる一方、2 週間隔で増量した場合にはそれぞれ 86.3～90.5% 及び 75.5～82.0% に達すると推定されたことから、軽度及び中等度肝機能障害患者における増量間隔は 2 週間と設定することが適切と考えることを説明した。

50) 欧州: 2 mg/日から投与を開始し、2 mg/日ずつ 2 週間以上の間隔を空けて増量する。最大用量は 8 mg/日を超えないこと。

米国: 2 mg/日から投与を開始し、2 mg/日ずつ 2 週間の間隔で増量する。最大推奨用量は軽度肝機能障害患者では 6 mg/日、中等度肝機能障害患者では 4 mg/日とする。

51) PPK 解析 01 により得られたパラメータ ( $CL$ 、 $V_1$ 、 $Q$ 、 $V_2$ 、 $K_a$ ) の母集団推定値を用い、肝機能障害被験者における薬物動態試験 (015 試験) の血漿中濃度測定値を使って肝機能障害被験者に被験者背景を対応させた健康成人、軽度及び中等度の肝機能障害被験者の事後推定値を求めてそれぞれの投与群の平均値を算出し、これらの値に基づいてシミュレーションを行った。

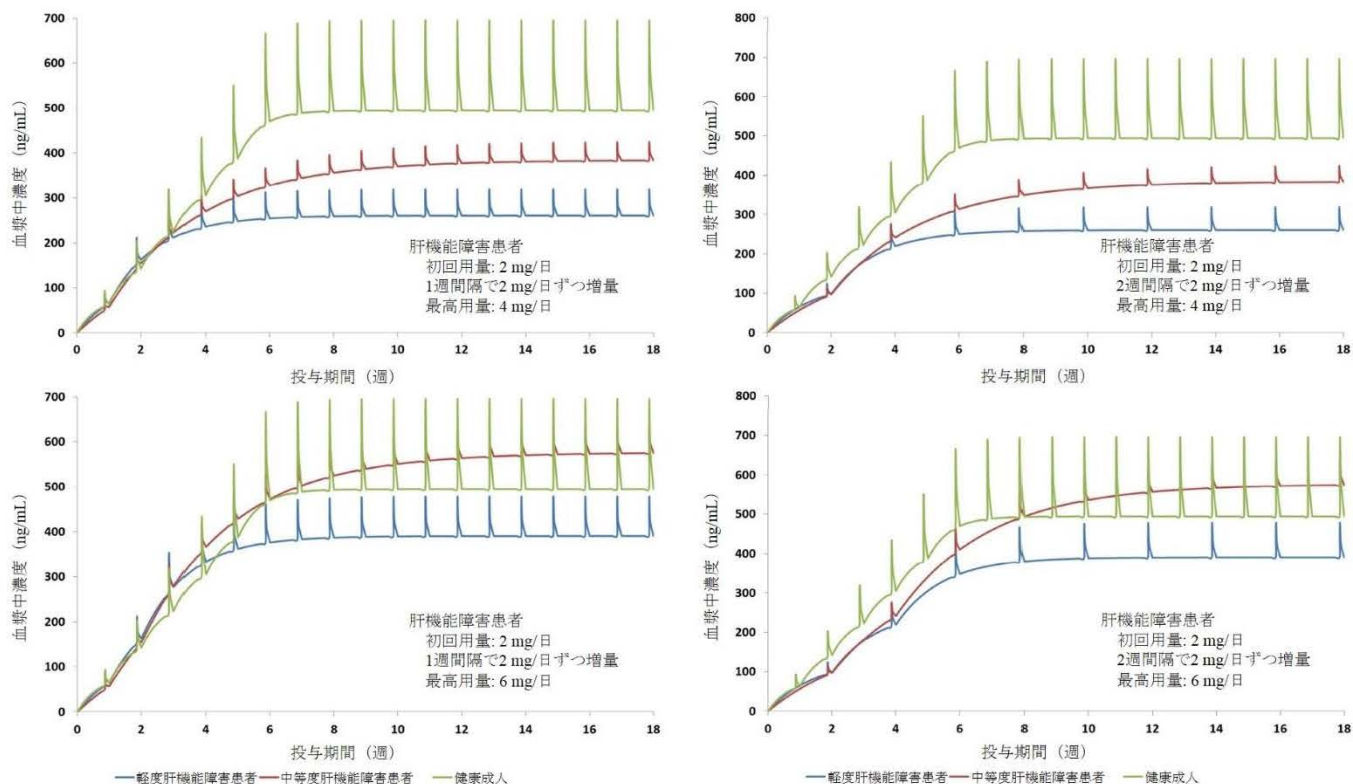


図3 軽度及び中等度肝機能障害患者における血漿中濃度推移のシミュレーション  
(健康成人に関しては、いずれも初回用量 2 mg/日、1 週間隔で 2 mg/日ずつ増量し、  
最高用量として 12 mg/日投与したときの濃度推移)

また申請者は、最高用量について、肝機能障害被験者では本薬の血漿中非結合型分率が増加する傾向が認められたこと（表 26）、軽度及び中等度肝機能障害被験者を対象とした本剤の安全性及び有効性に係る体系的な評価は行われていないことを踏まえ、軽度及び中等度肝機能障害患者に本剤を 2 週間隔で 2 mg/日ずつ 4～8 mg/日まで増量したときの推定血漿中非結合型濃度推移（図 4）<sup>52)</sup>を提示した上で、血漿中非結合型濃度が肝機能正常患者を大きく上回ることがないように、軽度及び中等度肝機能障害患者における本剤の最高用量はそれぞれ 8 mg/日及び 4 mg/日と設定することが適切と考えることを説明した。

52) シミュレーションは血漿中非結合型分率が時間及び血漿中未変化体濃度によって変動しないとの仮定の下で実施されている。

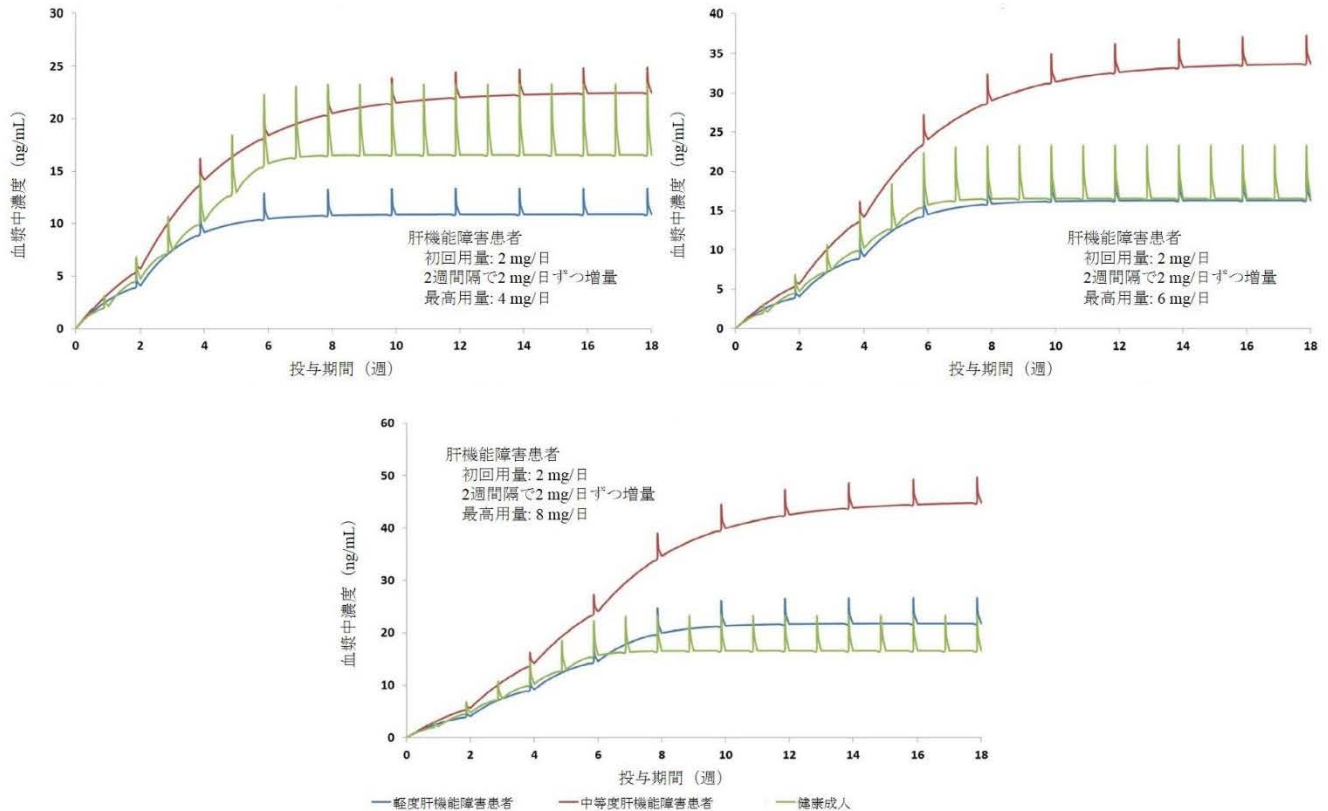


図4 軽度及び中等度肝機能障害患者における血漿中非結合型濃度推移のシミュレーション  
(健康成人に関しては、いずれも初回用量 2 mg/日、1 週間隔で 2 mg/日ずつ増量し、  
最高用量として 12 mg/日投与したときの濃度推移)

なお申請者は、重度肝機能障害患者に本剤を投与した場合の薬物動態については検討されていないことを踏まえ、当該患者に対する本剤の投与については禁忌に設定することが適切と考えることを説明した。

機構は、本剤の薬物動態について、提示された試験成績及び及び PPK 解析の結果を踏まえ、日本人及び外国人の著しい違いは認められないと考える。

また機構は、肝機能障害患者における薬物動態に係る検討結果を踏まえると、当該患者での用法・用量について、開始用量を 2 mg/日、漸増方法を 2 週間隔で 2 mg/日ずつと設定すること、軽度及び中等度肝機能障害患者における最高用量をそれぞれ 8 及び 4 mg/日と設定することに大きな問題はないと考える。一方で機構は、重度肝機能障害患者については、薬物動態が検討されておらず、投与経験もないことを踏まえると、禁忌に設定することが適切と考える。なお機構は、軽度及び中等度肝機能障害患者における有効性及び安全性について体系的な検討は行われていないことから、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) QT/QTc 延長リスクについて

機構は、海外 QT/QTc 評価試験 (5.3.4.1.1: 013 試験) において臨床用量投与時の血漿中未変化体濃度より高い曝露が得られる用量を設定しなかった理由を説明した上で、その他の臨床試験における検討結果も踏まえ、本剤の QT/QTc 延長リスクについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、海外 QT/QTc 評価試験の計画立案当時、本剤は別の疾患を対象に臨床用量を 4mg/日と想定した開発を行っており、当該用量を基に治療において予想される最大曝露量の相当倍までの評価を実施したことを説明した。さらに申請者は、てんかん患者における臨床用量は 4mg/日より高い用量（最高 12 mg/日）となったものの、健康成人（28 例）を対象とした OC との薬物相互作用試験（参考 5.3.3.4.5: 029 試験）において、12 mg/日まで増量した被験者 24 例のうち 12 mg/日を 21 日間継続投与できた被験者は 8 例であったこと等、12 mg/日投与時の忍容性を考慮すると、健康成人を対象とした海外 QT/QTc 評価試験における最高用量を 12 mg/日と設定したことは適切であったと考えることを説明した。

その上で申請者は、海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.4: 304 試験、5.3.5.1.5: 305 試験、5.3.5.1.6: 306 試験）統合データにおいて、QT/QTc 間隔と血漿中未変化体濃度の関係について検討したところ（参考 5.3.3.5.1）、プラセボで補正したベースラインからの QTcF 変化量が血漿中未変化体濃度（7.83～2438.4 ng/mL）の増加に伴って増加する傾向は認められなかったことを説明した。また申請者は、第Ⅲ相試験（304 試験、305 試験、306 試験、5.3.5.1.10: 335 試験）の最終評価時において QTcF 間隔が 450 ms を上回っていた被験者はプラセボ群 0.8%（5/602 例）、本剤群 1.2%（19/1533 例）であり、480 ms を上回る延長が認められた被験者は認められなかったこと、第Ⅲ相試験（304 試験、305 試験、306 試験、5.3.5.1.8: 332 試験（治療期）、335 試験）における QT/QTc 間隔の延長及び催不整脈作用に関連する有害事象<sup>53)</sup>の発現割合はプラセボ（4.1%（29/700 例））と本剤（3.3%（54/1650 例））で大きく異ならず、本剤群において用量相関性も認められなかったことを説明した。さらに申請者は、海外製造販売後安全性情報において報告された QT/QTc 間隔の延長及び催不整脈作用に関連する有害事象は 110 件（痙攣 81 件、てんかん 11 件、てんかん重積状態 9 件、てんかんにおける原因不明の突然死 6 件等）であったことを説明した。以上を踏まえ申請者は、本剤による QT/QTc 延長リスクが臨床上大きな問題となる可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で本剤による QT/QTc 延長リスクが臨床上大きな問題となる可能性は低いと考える。

### （iii）有効性及び安全性試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

本剤の有効性及び安全性に関する評価資料として、部分発作を有するてんかん患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（5.3.5.2.1: 231 試験）、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1.10: 335 試験）、海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.4: 304 試験、5.3.5.1.5: 305 試験、5.3.5.1.6: 306 試験）及び国内長期継続投与試験（5.3.5.2.2: 233 試験）並びに強直間代発作を有するてんかん患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1.8（治療期）及び 5.3.5.2.7（継続投与期）: 332 試験）の成績が提出された。また、安全性に関する評価資料として、健康成人を対象とした国内第Ⅰ相試験（5.3.3.1.2: 010 試験、5.3.3.1.5: 026 試験）及び海外 QT/QTc 評価試験（5.3.4.1.1: 013 試験）の成績が提出された。その他、参考資料として、海外臨床試験成績が提出された。なお、以下では主な試験成績を記載する。

53) MedDRA SMQ「トルサード ド ポアント/QT 延長」並びに PT でてんかん、痙攣、てんかんにおける原因不明の突然死に該当する事象

## (1) 国内第 I 相試験

### 1) 単回投与試験 (5.3.3.1.2: 010 試験<20 年 4 月～20 年 10 月>)

日本人健康成人男性（目標症例数 56 例）を対象に、本剤を単回投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が実施された（薬物動態については「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）。

用法・用量は、プラセボ又は本剤 0.25、0.5、1、2、4、6 若しくは 8 mg を空腹時に単回経口投与すると設定された。

治験薬の投与を受けた 56 例（プラセボ群 14 例、本剤群各 6 例）全例が安全性解析対象集団であった。中止例は認められなかった。

有害事象（臨床検査値異常を含む、以下同様）は、プラセボ群 28.6%（4/14 例）、本剤 0.25 mg 群 16.7%（1/6 例）、0.5 mg 群 50.0%（3/6 例）、1 mg 群 50.0%（3/6 例）、2 mg 群 83.3%（5/6 例）、4 mg 群 66.7%（4/6 例）、6 mg 群 100%（6/6 例）及び 8 mg 群 100.0%（6/6 例）（以下同順）に認められた。死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、それぞれ 14.3%（2/14 例）、0%（0/6 例）、50.0%（3/6 例）、33.3%（2/6 例）、83.3%（5/6 例）、66.7%（4/6 例）、100%（6/6 例）、100%（6/6 例）に認められ、主な事象は傾眠（1 例、0 例、1 例、1 例、3 例、3 例、5 例及び 4 例）であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数、呼吸数及び体温）並びに心電図について、最高血圧上昇 1 例（プラセボ群）を除き臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、日本人健康成人男性に本剤 0.25～8 mg を単回経口投与したときの安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

### 2) 反復投与試験 (5.3.3.1.5: 026 試験<20 年 11 月～20 年 3 月>)

日本人健康成人男性（目標症例数 24 例）を対象に、本剤を反復投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が実施された（薬物動態については「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）。

用法・用量は、ステップ 1 では、プラセボ又は本剤 2 mg を朝食開始後 30 分<sup>54)</sup>に 1 日 1 回 14 日間経口投与すると設定された。ステップ 2 では、本剤 2 mg を朝食開始後 30 分<sup>54)</sup>に 1 日 1 回 14 日間経口投与した後に本剤 4 mg を 14 日間経口投与、又はプラセボを朝食開始後 30 分<sup>54)</sup>に 1 日 1 回 28 日間経口投与すると設定された。

治験薬の投与を受けた 24 例（各ステップ 12 例（プラセボ群 3 例、本剤群 9 例））全例が安全性解析対象集団であった。中止例は認められなかった。

ステップ 1 において有害事象は、プラセボ群 66.7%（2/3 例）及び本剤群 100.0%（9/9 例）（以下同順）に認められた。死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、それぞれ 33.3%（1/3 例）及び 77.8%（7/9 例）に認められ、主な事象は、傾眠（1 例及び 4 例）、体位性めまい（0 例及び 2 例）であった。

ステップ 2 において有害事象は、プラセボ群 66.7%（2/3 例）、本剤群 77.8%（7/9 例）（以下同順）に認められた。死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、それぞれ 66.7%（2/3 例）及び 77.8%（7/9 例）に認められ、主な

54) ステップ 1 の試験 1、7 及び 14 日目並びにステップ 2 の試験 1、14、21、28 日目は 10 時間以上の絶食後に投与することとし、投与後 4 時間まで絶食とした。

事象は、傾眠（1例及び6例）、浮動性めまい（0例及び5例）、倦怠感（0例及び2例）であった。

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

以上より申請者は、日本人健康成人男性に本剤2mg/日を14日間経口投与し、その後4mg/日を14日間経口投与したときの安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

## 【部分発作】

### （2）国内第Ⅱ相試験（5.3.5.2.1: 231試験＜2009年3月～2009年11月＞）

既存の抗てんかん薬で十分な効果が認められず、併用抗てんかん薬が1～3剤<sup>55)</sup>の部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する日本人てんかん患者（目標症例数30例）を対象に、本剤を他の抗てんかん薬と併用したときの有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤2～12mg/日を1日1回就寝前に、可能な限り食後に経口投与すると設定され、投与期間は10週間（治療漸増期6週間、治療維持期4週間）と設定された。治療漸増期では、本剤2mg/日から投与を開始し、1週ごとに2mg/日ずつ最高12mg/日まで漸増し<sup>56)</sup>、治療維持期では、治療漸増期終了時点の用量を4週間継続投与した。

試験薬の投与を受けた30例全例が、有効性及び安全性解析対象集団であった。中止例は7例あり、いずれも治療漸増期に認められ、主な中止理由は、効果不十分又はそれ以外による被験者の申し出4例、有害事象2例であった。

安全性解析対象集団における本剤の最終用量（平均値±標準偏差（最小値、中央値、最大値））は、 $8.9 \pm 2.8$  (4, 10, 12) mg/日であった。なお、事前に規定されていたCYP3A誘導作用を有する抗てんかん薬<sup>55)</sup>を90.0% (27/30例)の被験者が併用していた。

有効性評価項目について、有効性解析対象集団（27例<sup>57)</sup>）における、治療維持期の発作頻度（28日間あたり）の観察期からの変化率<sup>58)</sup> <sup>59)</sup>（中央値（最小値、最大値））は-35.0 (-100.0, 312.8) %、治療維持期の発作頻度が50%以上減少した被験者の割合は37.0% (10/27例)であった。

55) CYP3A誘導作用を有する抗てんかん薬（CBZ、PHT、PB及びブリミドン）は1剤のみ併用可と設定された。

56) 以下に該当しない限り増量した。なお、増量が不可と判定された場合、同用量を維持するか1段階（2mg/日）の減量を行った。減量は治療漸増期に1段階かつ1回のみとした。

- ・増量制限規定（本剤との因果関係が否定できない重篤又は高度の有害事象が発現した場合等）に抵触した場合
- ・増量制限規定以外の有害事象の発現により、被験者が増量を拒否した場合又は試験責任医師等が増量困難と判断した場合
- ・服薬日数が5日未満の場合

57) 治療漸増期に試験を中止しており、中止時と同一用量の投与を開始した時点の翌日から、その用量における最終服薬日翌日までの発作回数のデータが7日間未満の被験者（3例）は解析から除外された。

58) 発作頻度変化率 =  $\{(\text{評価期間の発作頻度}) - (\text{観察期の発作頻度})\} / (\text{観察期の発作頻度}) \times 100$

59) 231試験では、中止例及び減量例の治療維持期の発作頻度を以下のように扱った。

- ・治療漸増期に被験者が試験を中止した場合、中止時と同一用量の投与を開始した時点の翌日から、その用量における最終服薬日翌日までの発作回数のデータが7日間以上あれば、そのデータを28日間あたりの発作回数に換算した値を治療維持期の発作頻度とした。
- ・治療維持期に被験者が試験を中止した場合、治療維持期の発作回数のデータが14日間以上ある場合、治療維持期開始翌日から治療維持期開始用量の最終服薬日翌日までのデータを28日間あたりの発作回数に換算した値を治療維持期の発作頻度とした。発作回数のデータが14日未満である場合、中止時と同一用量の投与を開始した時点の翌日（治療漸増期を含む）から、その用量の最終服薬日翌日までのデータが7日間以上あれば、そのデータを28日間あたりの発作回数に換算した値を治療維持期の発作頻度とした。
- ・被験者が減量していた場合は、減量時点翌日から減量時と同一用量の最終服薬日翌日までの発作回数のデータが7日間以上あれば、そのデータを28日間あたりの発作回数に換算した値を治療維持期の発作頻度とした。
- ・以上に該当しない場合、治療維持期の発作頻度は欠測値とし、当該被験者を解析から除外した。

有害事象は90.0% (27/30 例) に認められたが、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

本剤との因果関係が否定されなかった有害事象は 86.7% (26/30 例) に認められ、主な事象は、浮動性めまい 16 例、傾眠 14 例、頭痛及び易刺激性各 3 例、倦怠感 2 例であった。

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

以上より申請者は、既存の抗てんかん薬で十分な効果が認められない部分発作を有する日本人てんかん患者に本剤 2～12 mg/日を他の抗てんかん薬と併用したときの安全性に大きな問題はなく、有効性が示唆されたと考えることを説明した。

### (3) 国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.10: 335 試験<2012 年 5 月～継続中 (2015 年 8 月データカットオフ)>)

既存の抗てんかん薬で十分な効果が認められず、併用抗てんかん薬が 1～3 剤<sup>60)</sup>の部分発作（二次性全般化発作を含む）を有するてんかん患者（目標症例数 680 例、各群 170 例）を対象に、本剤を他の抗てんかん薬と併用したときの有効性及び安全性を検討するため、無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験（継続投与期は非盲検非対照試験として実施）が 7 つの国又は地域（日本、中国、韓国、オーストラリア、マレーシア、台湾及びタイ）で実施された。

用法・用量は、プラセボ又は本剤 2 mg/日から投与を開始し、本剤 4、8 及び 12 mg 群では 1 週間ごとに 2 mg/日ずつそれぞれ 4、8 及び 12 mg/日まで 6 週間かけて増量<sup>61)</sup>した後（治療漸増期）、治療漸増期で選択された用量を 13 週間経口投与すると設定され（治療維持期）、いずれも 1 日 1 回就寝前に服用するとされた（以下、治療漸増期と治療維持期を併せて「治療期」）。治療期終了後、希望する被験者では継続が可能とされ、治療期の用量を盲検下で 4 週間継続投与する継続移行前期<sup>62)</sup>、盲検下で本剤を 1 週間ごとに 2 mg/日ずつ増減量して、本剤 2～12 mg/日の範囲で至適用量を決定する継続移行期（6 週間）を経て、継続移行期に選択した用量を非盲検下で継続投与する継続維持期に移行した（以下、継続移行前期、継続移行期及び継続維持期を併せて「継続投与期」。日本人被験者については 75 週まで、日本人以外の被験者については 55 週までのデータを含む）。

治療期について、無作為化された 710 例（プラセボ群 177 例、本剤 4 mg/日群 176 例、8 mg/日群 177 例、12 mg/日群 180 例、以下同順）のうち、治験薬投与を受けた 707 例（176 例、176 例、175 例、180 例）が安全性解析対象集団であった。安全性解析対象集団から治験薬投与後の発作データが得られなかった 3 例（プラセボ群 1 例、本剤 4 mg 群 2 例）を除いた 704 例（175 例、174 例、175 例、180 例）が Intent to Treat（以下、「ITT」）集団であり、有効性解析対象集団であっ

60) CYP3A 誘導作用を有する抗てんかん薬（CBZ、OXC 及び PHT）は 1 剤のみ併用可と設定された。

61) 忍容できない有害事象を発現した場合は、医師の判断により同用量を継続又は 1 段階（2 mg/日）減量することが可能とされ、減量した患者で忍容性が改善した場合には再度増量することが可能とされた。減量は、重要な医学的理由がある場合を除き、治療漸増期に 1 段階かつ 1 回のみとされた。

62) 継続移行前期に治療期の全データを症例報告書に入力し、直接閲覧による確認を実施する計画であったが、対応の遅延により継続移行期以降にデータの修正が発生した。修正箇所は発作回数、有害事象等多岐にわたっており、治療期の発作回数が継続移行期以降に変更された被験者は 125 例（プラセボ群 35 例、本剤 4 mg 群 32 例、8 mg 群 31 例、12 mg 群 27 例）、有害事象の追加・変更は 229 件に上った。なお、継続移行期以降に有効性データが修正された症例を除外した解析においても試験結果に大きな影響を生じなかったことから、有効性評価に大きな影響を与えなかったものと申請者は考察している。また、継続移行期以降に追加された有害事象のプロファイルは継続投与期移行前に症例報告書に入力されていた有害事象のプロファイルと類似していたことから、安全性評価にも大きな影響を与えなかったものと申請者は考察している。

た。中止例は108例（24例、20例、28例、36例）であり、主な中止理由は有害事象44例（4例、5例、15例、20例）、被験者都合38例（13例、10例、6例、9例）であった。

継続投与期には、治療期を完了した599例（152例、156例、147例、144例）のうち596例（151例、156例、146例、143例）が移行しており、この全例を対象に安全性及び有効性解析を行った<sup>63)</sup>。中止例は181例（プラセボ-本剤群43例、本剤-本剤群138例、以下同順）であり、主な中止理由は効果不十分66例（9例、57例）、被験者都合53例（14例、39例）、有害事象41例（12例、29例）であった。

治療期の安全性解析対象集団における最終用量（平均値±標準偏差（最小値、最大値））は、本剤4 mg/日群、8 mg/日群、12 mg/日群でそれぞれ3.8±0.61（2.0, 4.0）mg/日、7.5±1.23（2.0, 8.0）mg/日、10.4±2.46（2.0, 12.0）mg/日であった。なお、Inducerを併用していた被験者は67.5%（477/707例）であった。また、継続投与期に移行した患者集団における継続投与期の最頻用量（平均値±標準偏差（最小値、中央値、最大値））はプラセボ-本剤群で9.6±3.0（2.0, 10.0, 12.0）mg/日、本剤-本剤群で10.6±2.4（2.0, 12.0, 12.0）mg/日であり、Inducerを併用していた被験者は69.3%（411/593例）であった。

主要評価項目である、ITT集団における治療期の発作頻度（28日間あたり）の観察期からの変化率<sup>58)</sup>は表31のとおりであり、本剤8 mg/日群及び12 mg/日群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた（ $p=0.0003, <0.0001$ 、順位変換した発作頻度変化率を応答変数、投与群及び実施国を因子、順位変換した観察期の発作頻度を共変量とした共分散分析）<sup>64)</sup>。

表31 治療期の発作頻度（28日間あたり）の観察期からの変化率（ITT集団）

| 投与群        | 評価例数 | 発作頻度（回/28日）        |                   | 発作頻度変化率                | プラセボ群との比較               |                  |
|------------|------|--------------------|-------------------|------------------------|-------------------------|------------------|
|            |      | 観察期                | 治療期               |                        | 群間差 <sup>a)</sup>       | p値 <sup>b)</sup> |
| プラセボ群      | 175  | 10.00 (3.1, 618.0) | 8.99 (0.6, 416.0) | -10.76 (-90.4, 400.0)  |                         |                  |
| 本剤4 mg/日群  | 174  | 9.90 (3.1, 312.3)  | 8.23 (0.2, 220.7) | -17.32 (-97.1, 473.4)  | -5.09 [-14.11, 4.52]    | 0.2330           |
| 本剤8 mg/日群  | 175  | 9.12 (3.0, 388.5)  | 7.37 (0.0, 321.3) | -28.95 (-100.0, 809.4) | -16.45 [-25.68, -7.25]  | 0.0003           |
| 本剤12 mg/日群 | 180  | 9.90 (2.7, 295.3)  | 6.37 (0.0, 162.7) | -38.03 (-100.0, 456.8) | -24.95 [-33.88, -16.24] | <0.0001          |

中央値（最小値、最大値）

a) 中央値の差（Hodges-Lehmann推定量 [95%信頼区間]）

b) 順位変換した発作頻度変化率を応答変数、投与群及び実施国を因子、順位変換した観察期の発作頻度を共変量とした共分散分析。開検定手順により検定の多重性を調整（8 mg群、12 mg群、4 mg群の順序）

また、継続投与期における発作頻度（28日間あたり）の観察期からの変化率<sup>58)</sup>（中央値（最小値、最大値））は、継続移行期のプラセボ-本剤群（148例）で-48.87（-100.0, 294.7）%、本剤-本剤群（434例）で-43.26（-100.0, 2055.8）%、継続維持期（48～55週）のプラセボ-本剤群（117例）で-43.69（-100.0, 984.5）%、本剤-本剤群（338例）で-53.85（-100.0, 700.8）%であり、有効性は継続投与期においても維持された。

治療期において、有害事象はプラセボ群66.5%（117/176例）、本剤4 mg/日群68.8%（121/176例）、8 mg/日群73.7%（129/175例）、12 mg/日群86.7%（156/180例）に認められた。死亡は、プラセボ群1例（心突然死）、本剤8 mg/日群1例（死亡<sup>65)</sup>）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。死亡以外の重篤な有害事象の発現状況は表32のとおりであった。

63) 本試験では、長期投与時の有効性評価対象集団として、治療期を区別せずに治験薬（プラセボ又は本剤）の投与を一度でも受け、一時点以上の発作頻度が記録された被験者（プラセボ群175例、本剤4 mg群174例、8 mg群175例、12 mg群180例）がITT集団として設定された。また、長期投与時の安全性解析対象集団として、治療期を区別せずに本剤の投与を一度でも受け、一時点以上で安全性評価が行われた被験者（プラセボ-本剤群148例、本剤-本剤群531例）が設定された。

64) プラセボ群と本剤各用量群との比較における検定の多重性は開検定手順により調整することとしており、本剤8 mg群、12 mg群、4 mg群の順でプラセボ群との比較を行った。

65) 死因は特定されていない。

表 32 死亡以外の重篤な有害事象の発現状況

|       |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 治療期   | プラセボ群           | 人工流産及び肺炎各 2 例、自殺企図*、挫傷、大発作痙攣、てんかん重積状態、胃腸出血及び痙攣各 1 例（計 10 例）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|       | 本剤<br>4 mg/日群   | 椎間板突出 2 例、二次性全般化を伴う部分発作、過剰肉芽組織、痙攣、複雑部分発作各 1 例（計 6 例）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|       | 本剤<br>8 mg/日群   | てんかん、急性腎盂腎炎・腎膿瘍、膵筋症・蜂巣炎、肺炎、自殺企図*、自殺念慮*各 1 例（計 6 例）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|       | 本剤<br>12 mg/日群  | 攻撃性 2 例*、てんかん重積状態*・脳挫傷・頭蓋内出血、痔核・肛門膿瘍、てんかん重積状態、転換性障害、自殺企図、第 2 度熱傷、てんかん*、交通事故、顔面骨骨折、急性精神病*各 1 例（計 12 例）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 継続投与期 | 本剤<br>2～12 mg/日 | （プラセボ-本剤群）<br>攻撃性*・精神病的障害*、足関節部骨折・足骨折、歯周炎、肺炎、挫傷、半月板障害、低ナトリウム血症、椎間板突出、てんかん重積状態・浮動性めまい*、気胸、人工流産各 1 例（計 11 例）<br>（本剤-本剤群）<br>てんかん重積状態 <sup>a)</sup> 3 例、皮膚裂傷 2 例、脳挫傷・くも膜下出血・挫傷・自殺企図*、企図的過量投与・傾眠*・自殺行為*、不安障害*・妄想*・幻聴*、意識変容状態・発作後精神病*、洞不全症候群・運動失調*、発作後精神病*、心筋梗塞*、白内障、腸炎、胃腸炎、鼻咽頭炎、肺炎、四肢損傷、腰椎骨折、骨盤骨折、骨格損傷、高カリウム血症*、変形性関節症、肩回旋筋腱板症候群、急性前骨髄球性白血病*・急性呼吸不全、大腸癌、痙攣、浮動性めまい*、構語障害*、てんかん、大発作痙攣、部分発作*、二次性全般化を伴う部分発作、妊娠、不安、尿管結石、双極性障害*各 1 例（計 37 例） |

\* 治験薬との因果関係が否定されなかった事象

a) 3 例中 1 例で治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、プラセボ群 29.5%（52/176 例）、本剤 4 mg/日群 46.0%（81/176 例）、8 mg/日群 55.4%（97/175 例）、12 mg/日群 71.1%（128/180 例）に認められ（以下同順）、主な事象は浮動性めまい（8 例、39 例、49 例、73 例）、傾眠（17 例、27 例、30 例、30 例）、頭痛（5 例、3 例、10 例、3 例）であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数及び体温）について、収縮期血圧の低値（2 例、1 例、0 例、3 例）、拡張期血圧の低値（4 例、3 例、6 例、7 例）及び高値（2 例、1 例、2 例、3 例）、脈拍数の高値（0 例、2 例、0 例、0 例）が認められた。心電図について、臨床的に問題となる傾向は認められなかった。

また、継続投与期において、有害事象はプラセボ-本剤群 81.1%（120/148 例）及び本剤-本剤群 80.9%（360/445 例）に認められた。継続投与期以降に認められた死亡は 2 例（特発性血小板減少性紫斑病・頭蓋内出血、てんかんにおける原因不明の突然死各 1 例）であり、てんかんにおける原因不明の突然死については治験薬との因果関係は否定されていない。継続投与期以降に認められたその他の重篤な有害事象の発現状況は表 32 のとおりであった。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、プラセボ-本剤群 67.6%（100/148 例）及び本剤-本剤群 57.1%（254/445 例）に認められ（以下同順）、主な事象は浮動性めまい（53 例、118 例）、傾眠（30 例、46 例）であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数及び体温）並びに心電図について、収縮期血圧の低値（1 例、3 例）及び高値（1 例、2 例）、拡張期血圧の低値（1 例、12 例）及び高値（1 例、3 例）、脈拍数の低値（2 例、0 例）及び高値（0 例、1 例）、体温の低値（1 例、2 例）及び高値（1 例、4 例）が認められた。心電図について、臨床的に問題となる傾向は認められなかった。

以上より申請者は、既存の抗てんかん薬で十分な効果が認められない部分発作を有するてんかん患者に本剤 8 及び 12 mg/日を他の抗てんかん薬と併用したときの有効性が確認され、本剤 4～12 mg の安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。また申請者は、継続投与期の結果から、本剤 2～12 mg/日を他の抗てんかん薬と併用し長期投与したときの安全性に大きな問題はなく、有効性も維持されたと考えることを説明した。

#### (4) 国内長期継続投与試験 (5.3.5.2.2: 233 試験<2009 年 6 月～継続中 (2014 年 3 月データカットオフ) >)

国内第Ⅱ相試験 (5.3.5.2.1: 231 試験) を完了した患者 (最大 30 例) を対象に、本剤を長期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。

用法・用量は、231 試験の治療維持期における最終用量を開始用量とし、患者の忍容性に依じて 2 mg/日ずつ 2～12 mg/日の範囲で増減するが、個々の患者での最高用量は 231 試験の治療維持期における最終用量を超えないこととされ、いずれも 1 日 1 回就寝前に経口投与すると設定された。

総投与症例 21 例全例が有効性及び安全性解析対象集団であった。中止例は 14 例であり、主な中止理由は効果不十分 4 例、被験者の申し出 4 例であった。

安全性解析対象集団における本剤の最頻用量の分布は 4 mg/日 1 例 (4.8%)、6 mg/日 2 例 (9.5%)、8 mg/日 5 例 (23.8%)、10 mg/日 4 例 (19.0%)、12 mg/日 9 例 (42.9%) であった。なお、95.2% (20/21 例) の被験者が事前に規定されていた CYP3A 誘導作用を有する抗てんかん薬<sup>55)</sup>を併用していた。

有効性評価項目である治験薬投与期間の発作頻度 (28 日間あたり) の 231 試験の観察期から変化率 (中央値 (最小値, 最大値))<sup>58)</sup> は、投与 17～28 週 (20 例) で -36.67 (-100.0, 15.3)、41～52 週 (17 例) で -49.36 (-100.0, 5.0) であった。

有害事象は 100.0 % (21/21 例) に認められた。死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象は 4 例 (細菌性肺炎、胃潰瘍、関節脱臼、痔核各 1 例) に認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定されている。

本剤との因果関係が否定されなかった有害事象は 52.4 % (11/21 例) に認められ、主な事象は浮動性めまい 3 例であった。

バイタルサイン (血圧、脈拍数及び体温) 及び心電図検査について、収縮期血圧の異常変動 1 例、拡張期血圧の異常変動 1 例、脈拍数の異常変動 1 例、心電図の異常変動 1 例を除き臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、既存の抗てんかん薬で十分な効果が認められない部分発作を有する日本人てんかん患者に本剤 2～12 mg/日を他の抗てんかん薬と併用して長期投与したときの安全性に大きな問題はなく、有効性も維持されたと考えることを説明した。

#### 【強直間代発作】

#### (5) 国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.8 (治療期)、5.3.5.2.7 (継続投与期) : 332 試験<2011 年 7 月～継続中 (2015 年 3 月データカットオフ) >)

既存の抗てんかん薬で十分な効果が認められず、併用抗てんかん薬が 1～3 剤<sup>60)</sup>の強直間代発作を有するてんかん患者 (目標症例数 164 例、各群 82 例)<sup>66)</sup>を対象に、本剤を他の抗てんかん薬

66) 本試験では、治験実施計画書上に明記されていないものの、各施設で選択・除外基準に適合すると判断された患者に対し、Epilepsy Study Consortium (てんかんを専門とする研究者から構成される非営利公益法人であり、申請者との間に利害関係はない) が適格性確認を行った上で登録することとした結果、Epilepsy Study Consortium により二次性全般化発作が疑われる症例、「情報不足」の症例等 29.9% (70/234 例) の患者が除外された。機構は、本来であれば Epilepsy Study Consortium により被験者の適格性確認を行い、不適切な患者を除外する旨を治験実施計画書に明記すべきだったと考える。