

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 19 カ国⁶⁷⁾ 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、本剤群では 1 週間ごとに 2 mg/日ずつ 8 mg/日又は最大耐量まで 4 週間かけて増量した後（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⁶⁸⁾ と設定され（治療維持期）、いずれも 1 日 1 回就寝前に経口投与すると設定された（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、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）⁶⁹⁾ を経て、継続移行期に決定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、継続移行期及び継続維持期を併せて「継続投与期」）。

治療期について、無作為化された 164 例（プラセボ群及び本剤群各 82 例）のうち、治験薬の投与を受けた 163 例（プラセボ群 82 例、本剤群 81 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 1 例（プラセボ群）を除いた 162 例（プラセボ群 81 例、本剤群 81 例）が有効性解析対象集団の Full Analysis Set（以下、「FAS」）であった。中止例は 23 例（プラセボ群 10 例、本剤群 13 例、以下同順）であり、主な中止理由は有害事象 14 例（5 例、9 例）、被験者都合 5 例（2 例、3 例）であった。

継続投与期には、治療期を終了した 140 例（72 例、68 例）のうち 138 例（70 例、68 例）が移行し、全例が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団の FAS）であった。中止例は 40 例（22 例、18 例）であり、主な中止理由は被験者都合（6 例、6 例）、有害事象（8 例、3 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、7.6 ± 0.9（4.0, 8.0）mg/日であり、Inducer を 16.6%（27/163 例）の被験者が併用していた。また、継続投与期の安全性解析対象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 7.8 ± 2.4（2.0, 8.0, 12.0）mg/日、本剤-本剤群で 8.6 ± 2.1（4.0, 8.0, 12.0）mg/日であり、Inducer を 18.1%（25/138 例）の被験者が併用していた。

主要評価項目である、FAS 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⁵⁸⁾ は表 33 のとおりであり、本剤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（ $p < 0.0001$ 、順位変換した発作頻度変化率を応答変数とし、投与群及び地域を因子、観察期における発作頻度を共変量とした共分散分析）。

67) オーストラリア、オーストリア、中国、チェコ、フランス、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、インド、イスラエル、日本、ラトビア、リトアニア、オランダ、ポーランド、セルビア、韓国、タイ、米国

68) 治験担当医師の判断により 2 mg/日の増量が 1 回のみ可とされた。また、被験者の忍容性を超える有害事象が発現した場合には、1 回目は治験担当医師の判断で、2 回目以降は治験担当医師の判断と Medical Monitor の承認のもと、2 mg/日ずつ減量を行うとされた。

69) 治療期のデータは継続投与期に移行後も含めて順次入力し、直接閲覧による確認を行う計画であった。継続投与期に移行後の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 12 週までの発作回数が継続投与期以降に修正された被験者は 24 例（プラセボ群 14 例、本剤群 10 例）、有害事象の追加・変更は 100 件に上った。なお、継続投与期以降に治療期 12 週までの発作回数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、継続投与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。

表 33 治療期の発作頻度（28 日間あたり）の観察期からの変化率（FAS）

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 ^{a)}	p 値 ^{b)}
プラセボ群	81	2.50 (1.0, 11.7)	1.57 (0.0, 39.1)	-38.38 (-100.0, 1546.3)	-30.81	<0.0001
本剤群	81	2.55 (1.4, 18.5)	0.71 (0.0, 22.8)	-76.47 (-100.0, 184.5)	[-45.49, -15.24]	

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とし、投与群及び地域を因子、観察期における発作頻度を共変数とした共分散分析

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⁵⁸⁾（中央値（最小値，最大値））は、継続移行期はプラセボ-本剤群（70 例）で-100.0（-100.0, 155.9）%、本剤-本剤群（68 例）で-93.09（-100.0, 166.7）%、継続維持期 40～52 週はプラセボ-本剤群（30 例）で-90.48（-100.0, 140.1）%、本剤-本剤群（30 例）で-100.0（-100.0, 23.1）%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 72.0%（59/82 例）、本剤群 82.7%（67/81 例）に認められた。死亡は、プラセボ群 1 例（痙攣）、本剤群 1 例（溺死）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。その他の重篤な有害事象の発現状況は表 34 のとおりであった。

表 34 重篤な有害事象の発現状況

治療期	プラセボ群	痙攣、転倒、悪心、大発作痙攣*、熱傷、てんかん重積状態各 1 例（計 6 例）
	本剤群	慢性胆嚢炎・てんかん重積状態*、痙攣、便秘、自殺企図*、自殺念慮*各 1 例（計 5 例）
継続 投与期	本剤 2～12 mg/日	（プラセボ-本剤群） 顔面骨折・創傷、うつ病*・自殺企図*、心因性発作・自殺念慮、椎間板突出、脱水、肺炎各 1 例（計 6 例）
		（本剤-本剤群） 網膜剥離・鎮静・大発作痙攣・憩室炎、痙攣・自殺企図*、精神状態変化*・痙攣、痙攣、便秘、腓骨骨折・脛骨骨折、不全自然流産、攻撃性*、子宮内膜増殖症各 1 例（計 9 例）

* 治験薬との因果関係が否定されなかった事象

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 45.1%（37/82 例）、本剤群 69.1%（56/81 例）に認められ（以下同順）、主な事象は浮動性めまい（5 例、24 例）、疲労（2 例、9 例）、傾眠（3 例、7 例）、易刺激性（1 例、7 例）、回転性めまい（2 例、6 例）であった。

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）について、臨床的に問題となる変動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 79.7%（110/138 例）に認められた。死亡は 1 例（急性膵炎）に認められたが、治験薬との因果関係は否定されている。その他の重篤な有害事象の発現状況は表 34 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 61.4%（43/70 例）及び本剤-本剤群 47.1%（32/68 例）に認められ（以下同順）、主な事象は浮動性めまい（21 例、9 例）、傾眠（7 例、6 例）、易刺激性（8 例、3 例）、体重増加（5 例、3 例）、回転性めまい（4 例、2 例）、頭痛（1 例、4 例）であった。

継続投与期におけるバイタルサイン（血圧及び脈拍数）について、脈拍数の低値（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強直間代発作を有するてんかん患者に本剤 8 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、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。

<審査の概略>

(1) 国際共同第Ⅲ相試験（335 試験、332 試験）による評価について

1) 内因性及び外因性の民族的要因について

機構は、日本人患者を含む第Ⅲ相試験（5.3.5.1.10: 335 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）が国際共同試験として実施されていることについて、民族的要因をどのように考慮したのか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、内因性の民族的要因について以下の点を説明した。

- 本剤の薬物動態の特徴並びに健康成人を対象とした第Ⅰ相試験及び PPK 解析の結果から、本剤の薬物動態に民族間で本質的な差異は生じないと考えられた（「(ii) <審査の概略> (2) 本剤の薬物動態に影響を及ぼす内因性要因について」の項参照）。
- 本邦、部分発作を有する患者を対象とした第Ⅲ相試験（335 試験）に参加した国・地域（中国、韓国、オーストラリア、マレーシア、台湾及びタイ）並びに世界の各地域におけるてんかんの有病率には大きな差異はなく⁷⁰⁾、また、難治性てんかん患者の割合についても国内外で大きな差異はないとされている（赤松直樹ら, *Clinical Neuroscience*, 26: 33-35, 2008、Kwan P et al, *N Engl J Med*, 342: 314-319, 2000）。
- 各国・地域における部分発作及び強直間代発作を有する患者の割合については明確になっていないが、てんかん及びてんかん症候群の国際分類（International League Against Epilepsy, *Epilepsia*, 30: 389-399, 1989）が国際的に普及しており、国内外とも当該分類に基づいて同様に診断されていることを踏まえると、部分発作、全般発作、強直間代発作及び二次性全般化発作の臨床像には本質的な地域間差はないものと考えられる。
- 335 試験に組み入れられた被験者の背景は、日本、韓国、中国及びその他の国・地域で類似しており、全体集団と大きく乖離する傾向は認められなかった。なお、332 試験については、多くの国・地域から被験者を登録したため、国・地域間の被験者背景の差異について検討することは困難であった。

また申請者は、外因性の民族的要因について以下の点を説明した。

- 335 試験及び 332 試験に参加した国・地域では、適切な診断、薬物療法の普及を推進するための国際抗てんかん連盟（以下、「ILAE」）の取組みに参加していることから、国・地域間で診断及び薬物治療は大きく異ならないと推察された。
- てんかん部分発作に対する薬物治療について、国内治療ガイドラインでは第一選択薬として CBZ、第二選択薬として PHT 及びゾニサミド（以下、「ZNS」）が推奨されている（日本てんかん学会, *てんかん研究*, 23: 249-253, 2005）のに対し、多くの被験者が登録された中国では第一選択薬として CBZ、バルプロ酸ナトリウム（以下、「VPA」）、oxcarbazepine（以下、「OXC」）及びラモトリギン（以下、「LTG」）（China Association Against Epilepsy, *Clinical Guidance for the Diagnosis and Management of Epilepsy*）が、韓国では CBZ、PB、PHT、VPA、ベンゾジアゼピン系薬剤、OXC 及び ZNS（Korean Epilepsy Society, *The text book of "Clinical Epilepsy"*, 2009）が推奨されており、推奨されている薬剤に大きな違いは認められなかった。

70) 植田勇人, *日本薬理学会誌*, 129: 116-118, 2007、World Health Organization, *Epilepsy management at primary health level in rural China*, 2009、Korean Epilepsy Society, *Epidemiologic research of Korean epilepsy patients*, 2010、D'Souza WJ et al, *Acta Neurol Scand*, 125: 96-104, 2012、Tan CT and Lim SH, *Neurol J Sountheast Asia*, 2:11-15, 1997、Chen CC et al, *Epilepsy Res*, 72: 67-74, 2006、Mac TL et al, *Lancet Neurol*, 6: 533-543, 2007、http://www.who.int/mental_health/media/en/37.pdf?ua=1

さらに、335 試験のベースライン時における抗てんかん薬の使用状況を国・地域別に比較したところ、各抗てんかん薬を使用していた被験者の割合に国・地域間で大きな違いは認められなかった。

- 強直間代発作に対する薬物治療について、国内の治療ガイドラインでは VPA が第一選択薬として推奨されており、第二選択薬として LTG、トピラマート（以下、「TPM」）及びレベチラセタム（以下、「LEV」）が推奨されている（日本神経学会監修、てんかん治療ガイドライン 2010, 医学書院, 2010、藤原建樹ら、てんかん研究, 28: 48-65, 2010）。また、診療ガイドラインが公表されている 332 試験の他の国・地域のうち英国以外の国（中国、韓国、インド、アメリカ、オーストラリア）では、いずれも第一選択薬として VPA が推奨されている。英国の治療ガイドラインでは第一選択薬として CBZ、LTG、OXC 及び VPA が、第二選択薬としてクロバザム（以下、「CLB」）、LTG、LEV、VPA 及び TPM が推奨されているが、CBZ は強直間代発作に付随することがあるミオクロニー発作及び欠神発作を悪化させる可能性があること（Perucca E et al, *Epilepsia*, 39: 5-17, 1998）から医療現場での使用頻度は低いと考えられた。さらに、332 試験のベースライン時における抗てんかん薬の使用状況を参加国・地域別に比較したところ、ほとんどの国・地域で VPA、LEV 及び LTG を主体とした治療が行われており、使用されている抗てんかん薬の種類に国・地域間で大きな違いは認められなかった。
- 335 試験及び 332 試験の開始前に、各国・地域の試験実施施設の医師及びコーディネーター等を集めた Investigators' meeting を複数回開催し、試験実施計画の説明（発作のカウント方法、日誌の記載方法、候補症例の適格性判定の方法等を含む）を行った。また、332 試験では、すべての仮登録症例の適格性判定を Epilepsy Study Consortium⁶⁶⁾ において行っており、強直間代発作を有する患者が適切に選択されたものと考えている。

以上より申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（335 試験及び 332 試験）の国・地域間で、内因性及び外因性の民族的要因に大きな差異はないと考えることを説明した。

2) 国際共同試験における有効性及び安全性の国・地域間での差異について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験（335 試験、332 試験）における有効性及び安全性について、参加国・地域間で差異が認められないか説明するように申請者に求めた。

申請者は、335 試験における国・地域別の治療期の発作頻度変化率は表 35 のとおりであり、いずれの国・地域でもプラセボ群との群間差が用量依存的に増加する傾向が認められたが、日本人集団では本剤 4 mg/日群でプラセボ群との群間差が正の値を示したこと、韓国人集団では本剤 8 mg/日群でプラセボ群との群間差が小さい傾向が認められたことを説明した。その上で申請者は、併用により血漿中未変化体の曝露量を低下させる Inducer を併用していた被験者の割合を検討したが、特定の部分集団で高い傾向は認められなかったこと（日本人: プラセボ群 71.7%、本剤 4 mg/日群 70.5%、8 mg/日群 73.8%、12 mg/日群 68.3%（以下同順）、中国人: 64.4%、60.5%、60.4%、54.3%、韓国人: 72.7%、72.7%、65.9%、83.3%、その他: 57.7%、65.4%、72.0%、51.7%）、その他の併用抗てんかん薬や患者背景についても検討したが、明確な要因は見出せなかったことを説明し、国・地域間で有効性に差異が認められた原因の特定には至らなかったことを説明した。

表 35 335 試験における国・地域別の治療期の発作頻度変化率（ITT 集団）

	投与群	評価 例数	発作頻度（回/28 日）		発作頻度変化率 ^{a)}	プラセボ群との 群間差 ^{b)}
			観察期	治療期		
全体	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]
	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]
	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]
日本	プラセボ群	60	10.67 (3.3, 618.0)	10.84 (0.6, 416.0)	-10.53 (-81.1, 400.0)	
	本剤 4 mg/日群	61	15.33 (3.3, 312.3)	17.68 (1.3, 220.7)	0.18 (-88.8, 473.4)	6.48 [-6.32, 19.89]
	本剤 8 mg/日群	61	11.61 (3.4, 150.0)	10.74 (0.0, 321.3)	-26.53 (-100.0, 809.4)	-21.16 [-34.55, -9.22]
	本剤 12 mg/日群	63	14.00 (3.2, 171.3)	10.95 (0.2, 121.5)	-36.84 (-98.4, 456.8)	-28.28 [-42.18, -13.36]
中国	プラセボ群	45	10.77 (3.1, 347.8)	8.99 (1.1, 209.7)	-17.47 (-90.4, 262.6)	
	本剤 4 mg/日群	43	8.00 (3.1, 113.9)	7.21 (0.2, 53.3)	-25.18 (-97.1, 410.0)	-9.58 [-32.08, 12.27]
	本剤 8 mg/日群	48	7.42 (3.1, 80.8)	5.37 (0.0, 46.7)	-42.08 (-100.0, 133.3)	-20.80 [-41.88, 1.56]
	本剤 12 mg/日群	46	8.10 (2.7, 295.3)	6.31 (0.0, 128.6)	-34.97 (-100.0, 144.8)	-19.47 [-41.92, 1.83]
韓国	プラセボ群	44	9.22 (3.3, 71.3)	6.74 (1.1, 102.4)	-16.84 (-77.3, 185.5)	
	本剤 4 mg/日群	44	7.91 (3.3, 156.7)	5.47 (0.6, 106.2)	-23.03 (-91.6, 218.7)	-6.32 [-23.23, 11.51]
	本剤 8 mg/日群	41	6.00 (3.2, 52.0)	5.33 (0.0, 62.1)	-15.58 (-100.0, 207.5)	-4.25 [-24.00, 14.83]
	本剤 12 mg/日群	42	8.77 (3.3, 116.1)	5.70 (0.8, 162.7)	-30.67 (-93.0, 133.3)	-17.21 [-34.28, -0.16]
その他	プラセボ群	26	9.22 (3.7, 61.3)	7.65 (0.8, 77.2)	-5.26 (-85.9, 78.2)	
	本剤 4 mg/日群	26	7.39 (3.2, 34.7)	5.21 (0.2, 148.0)	-34.53 (-96.5, 391.7)	-20.29 [-44.21, 4.72]
	本剤 8 mg/日群	25	9.33 (3.0, 388.5)	9.40 (0.0, 259.3)	-26.32 (-100.0, 86.7)	-15.95 [-38.02, 10.00]
	本剤 12 mg/日群	29	6.67 (3.1, 120.0)	3.32 (0.0, 123.4)	-49.22 (-100.0, 78.8)	-38.28 [-56.98, -18.19]

中央値（最小値，最大値）

a) 発作頻度変化率 = {（治療期の発作頻度）－（観察期の発作頻度）} / （観察期の発作頻度）×100

b) 中央値の差（Hodges-Lehmann 推定量 [95%信頼区間]）

また申請者は、332 試験における地域別及び日本人集団の治療期の強直間代発作頻度変化率は表 36 のとおりであり、アジア太平洋地域⁷¹⁾において群間差が小さい傾向が認められたことを説明した。さらに申請者は、日本人集団ではプラセボ群と本剤群の群間差は正の値を示しており、有効性を示唆する結果は得られなかったが、限られた評価例数での検討結果であること、プラセボ群において大きな改善が認められたことが影響した可能性が想定され、本剤群の治療期の発作頻度変化率（-67.91%（中央値））及び発作頻度が 50%以上減少した被験者の割合（60.0%（3/5 例））は他の地域及び全体集団（発作頻度が 50%以上減少した被験者の割合：64.2%（52/81 例））と同程度であったことを説明した。なお申請者は、332 試験における日本人の目標症例数は実施可能性を考慮して全体集団の 10%と設定しており、目標症例数において日本人集団と全体集団で一貫した傾向が確認できる確率⁷²⁾は 68.2%であったことを説明した上で、治験実施施設を追加する等の検討を行ったものの、最終的に組み入れられた日本人症例数は 11 例（6.8%）に留まったこと、実際に組み入れられた被験者数において日本人集団と全体集団で一貫した傾向が確認できる確率は 63.8～65.1%であったことを説明した。

71) オーストラリア、中国、インド、日本、韓国及びタイ

72) 「国際共同治験に関する基本的考え方について」（平成 19 年 9 月 28 日付 薬食審査発第 0928010 号）に記載された日本人集団と全体集団で一貫した結果が得られていることを定量的に評価する方法の方法 1 を参考に、日本人集団における本剤群とプラセボ群との群間差が全体集団における群間差の 1/2 以上になった場合に全体集団と日本人集団で一貫した傾向が認められたと判断することとした。

表 36 332 試験における地域別の治療期の強直間代発作頻度変化率 (FAS)

	投与群	評価 例数	発作頻度 (回/28 日)		発作頻度変化率 ^{a)}	プラセボ群との群間差 ^{b)}
			観察期	治療期		
全体	プラセボ群	81	2.50 (1.0, 11.7)	1.57 (0.0, 39.1)	-38.38 (-100.0, 1546.3)	
	本剤群	81	2.55 (1.4, 18.5)	0.71 (0.0, 22.8)	-76.47 (-100.0, 184.5)	-30.81 [-45.49, -15.24]
アジア-太平洋	プラセボ群	42	2.50 (1.0, 9.3)	1.73 (0.0, 8.8)	-38.38 (-100.0, 125.7)	
	本剤群	42	2.57 (1.5, 18.5)	0.71 (0.0, 22.8)	-66.77 (-100.0, 184.5)	-21.79 [-48.20, 0.00]
日本	プラセボ群	6	2.75 (2.0, 8.0)	1.65 (0.0, 4.7)	-56.47 (-100.0, 56.9)	
	本剤群	5	3.11 (2.5, 5.5)	1.41 (0.0, 4.2)	-67.91 (-100.0, 26.3)	1.53 [-79.86, 77.01]
北米	プラセボ群	19	2.76 (1.4, 11.7)	2.37 (0.2, 39.1)	-38.79 (-88.8, 1546.3)	
	本剤群	19	3.20 (1.4, 7.7)	0.71 (0.0, 11.4)	-76.67 (-100.0, 108.8)	-34.76 [-56.82, -4.54]
ヨーロッパ	プラセボ群	20	2.00 (1.1, 7.0)	1.45 (0.0, 7.1)	-31.85 (-100.0, 141.5)	
	本剤群	20	2.50 (1.4, 6.5)	0.36 (0.0, 3.1)	-80.60 (-100.0, 22.4)	-40.42 [-68.19, 21.29]

中央値 (最小値, 最大値)

a) 発作頻度変化率 = { (治療期の発作頻度) - (観察期の発作頻度) } / (観察期の発作頻度) × 100

b) 中央値の差 (Hodges-Lehmann 推定量 [95%信頼区間])

次に申請者は、335 試験及び 332 試験における主な有害事象の発現状況を国・地域別に提示し (表 37 及び表 38)、日本 (335 試験) 又はアジア-太平洋地域 (332 試験) とその他の国・地域間で認められた事象は大きく異ならなかったことを説明した。

表 37 335 試験の治療期における国・地域別の主な有害事象の発現状況

	日本		中国		韓国		その他		
	プラセボ	本剤 ^{a)}	プラセボ	本剤 ^{a)}	プラセボ	本剤 ^{a)}	プラセボ	本剤 ^{a)}	
評価例数	60	185	46	139	44	127	26	80	
すべての有害事象	43 (71.7)	153 (82.7)	26 (56.5)	89 (64.0)	30 (68.2)	103 (81.1)	18 (69.2)	61 (76.3)	
主 な 事 象	傾眠	11 (18.3)	45 (24.3)	2 (4.3)	7 (5.0)	10 (22.7)	26 (20.5)	0	13 (16.3)
	鼻咽頭炎	14 (23.3)	43 (23.2)	5 (10.9)	12 (8.6)	6 (13.6)	13 (10.2)	1 (3.8)	2 (2.5)
	浮動性めまい	0	40 (21.6)	0	40 (28.8)	7 (15.9)	60 (47.2)	3 (11.5)	26 (32.5)
	上気道炎	1 (1.7)	9 (4.9)	2 (4.3)	13 (9.4)	2 (4.5)	1 (0.8)	3 (11.5)	10 (12.5)
	頭痛	2 (3.3)	8 (4.3)	2 (4.3)	4 (2.9)	2 (4.5)	14 (11.0)	7 (26.9)	9 (11.3)
	挫傷	5 (8.3)	11 (5.9)	0	1 (0.7)	0	3 (2.4)	0	1 (1.3)
	口内炎	1 (1.7)	10 (5.4)	0	0	0	0	0	0
	悪心	1 (1.7)	5 (2.7)	1 (2.2)	1 (0.7)	1 (2.3)	9 (7.1)	3 (11.5)	3 (3.8)
	易刺激性	1 (1.7)	4 (2.2)	0	8 (5.8)	0	6 (4.7)	0	9 (11.3)
	発疹	2 (3.3)	4 (2.2)	0	1 (0.7)	0	8 (6.3)	0	0
	下痢	0	3 (1.6)	2 (4.3)	7 (5.0)	1 (2.3)	3 (2.4)	3 (11.5)	0
	蕁麻疹	1 (1.7)	3 (1.6)	0	0	1 (2.3)	0	2 (7.7)	0
	皮膚裂傷	3 (5.0)	3 (1.6)	0	0	0	0	0	0
	歩行障害	0	2 (1.1)	0	5 (3.6)	2 (4.5)	2 (1.6)	1 (3.8)	6 (7.5)
	擦過傷	3 (5.0)	1 (0.5)	0	1 (0.7)	0	0	0	2 (2.5)
	疲労	0	1 (0.5)	1 (2.2)	3 (2.2)	4 (9.1)	7 (5.5)	0	8 (10.0)
	運動失調	0	0	0	1 (0.7)	0	5 (3.9)	0	4 (5.0)
	鼻漏	0	0	0	0	0	1 (0.8)	3 (11.5)	0

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

表 38 332 試験の治療期における地域別の主な有害事象の発現状況

	アジア・太平洋				北米		欧州	
	P 群	本剤群	日本		P 群	本剤群	P 群	本剤群
			P 群	本剤群				
評価例数	42	42	6	5	20	19	20	20
すべての有害事象	26 (61.9)	33 (78.6)	4 (66.7)	4 (80.0)	18 (90.0)	18 (94.7)	15 (75.0)	16 (80.0)
浮動性めまい	2 (4.8)	11 (26.2)	0	0	0	8 (42.1)	3 (15.0)	7 (35.0)
傾眠	2 (4.8)	8 (19.0)	0	2 (40.0)	0	0	1 (5.0)	1 (5.0)
易刺激性	0	6 (14.3)	0	1 (20.0)	1 (5.0)	3 (15.8)	1 (5.0)	0
主 疲労	0	5 (11.9)	0	0	4 (20.0)	6 (31.6)	1 (5.0)	1 (5.0)
な 頭痛	3 (7.1)	2 (4.8)	0	0	3 (15.0)	3 (15.8)	2 (10.0)	5 (25.0)
事 鼻咽頭炎	3 (7.1)	2 (4.8)	2 (33.3)	0	1 (5.0)	1 (5.3)	3 (15.0)	4 (20.0)
象 嘔吐	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0	1 (5.0)	4 (21.1)	0	2 (10.0)
体重増加	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0	1 (5.0)	4 (21.1)	1 (5.0)	1 (5.0)
挫傷	0	1 (2.4)	0	1 (20.0)	2 (10.0)	3 (15.8)	1 (5.0)	1 (5.0)
上気道炎	2 (4.8)	2 (4.8)	0	0	3 (15.0)	2 (10.5)	0	0

発現例数（発現割合（％））、P 群：プラセボ群

以上を踏まえ申請者は、本剤の有効性及び安全性に関して、同一の試験による評価を困難とするほどの国・地域間の差異はなく、335 試験及び 332 試験の全体集団の成績に基づき、部分発作又は強直間代発作を有する日本人てんかん患者に対する本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と考えることを説明した。

機構は、335 試験について、一部の投与群では国・地域間で一貫した有効性が示されているとは言えないが、日本人集団と全体集団で有効性及び安全性が大きく異なる傾向は認められておらず、335 試験の成績に基づき、部分発作を有する日本人てんかん患者に対する本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

また機構は、332 試験の主要評価項目である治療期の発作頻度変化率では、日本人集団と全体集団の一貫性は示されていないが、日本人症例数は全体集団の 6.8%と少なく、本剤群における治療期の発作頻度変化率や発作頻度が 50%以上減少した被験者の割合は日本人集団と全体集団で同様の結果であることから、332 試験の成績に基づき強直間代発作を有する日本人てんかん患者に対する本剤の有効性及び安全性を評価することは受け入れ可能と判断した。しかしながら機構は、332 試験に組み入れられた日本人症例数は極めて限られることから、製造販売後調査では強直間代発作を有する患者について目標症例数を設定した上で、有効性判定のための閾値を設定する等の方策により、強直間代発作を有する日本人てんかん患者における本剤の安全性及び有効性について十分に検討する必要があると考える。

(2) 第Ⅲ相試験計画における Inducer 併用有無別の取扱いの適切性について

機構は、Inducer の併用時に血漿中未変化体の曝露量が低下すること（「(ii) <審査の概略>

(1) 本剤の薬物相互作用について」の項参照)を踏まえ、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1.10: 335 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）において Inducer の併用有無別に用法・用量を設定しなかった理由と、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、国際共同第Ⅲ相試験の計画にあたり Inducer の併用有無別に用法・用量を設定しなかった理由として以下の点を説明した上で、Inducer の併用有無にかかわらず同様の有効性及び安全性が示されることを前提とすれば、当該試験成績に基づき本剤の有効性及び安全性について評価することは可能と考えたことを説明した。

- 国際共同第Ⅲ相試験の立案時には海外第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）⁷³⁾の結果が既に得られており、海外第Ⅲ相試験における Inducer の併用有無別の発作頻度変化率（表 39）⁷⁴⁾では、Inducer の併用により群間差が小さくなる傾向が認められた。しかしながら、当時は本剤 8 mg/日を臨床推奨用量と想定して開発を行っており、本剤 8 mg/日以上での発作頻度変化率のプラセボ群と実薬群との群間差は、Inducer の併用有無によらず、類薬の国内検証的試験の成績（LEV: 2.27～14.93%、TPM: 19.7%、LTG: 20.0%）⁷⁵⁾と遜色ない結果が得られていたことから、Inducer の併用有無別に用法・用量を設定せずとも、臨床的に意味のある有効性が期待できると考えた。

表 39 海外第Ⅲ相試験における Inducer 併用有無別の発作頻度変化率

	Inducer 併用	発作頻度変化率 (%) ^{a)}			群間差 [95%信頼区間] ^{b)}	
		プラセボ	本剤 8 mg/日	本剤 12 mg/日	本剤 8 mg/日	本剤 12 mg/日
304 試験及び 305 試験 ^{c)} (Completer Analysis Set)	あり	-8.68 (-100.0, 491.4) 102	-25.82 (-100.0, 243.7) 94	-22.62 (-100.0, 703.8) 79	-17.77 [-31.81, -3.87]	-19.21 [-34.27, -4.41]
	なし	-19.96 (-96.2, 116.3) 80	-50.63 (-100.0, 153.6) 64	-54.17 (-94.3, 566.3) 35	-24.37 [-37.82, -10.16]	-33.22 [-47.25, -17.67]
306 試験 (Full ITT 集団)	あり	-9.75 (-95.5, 420.6) 105	-24.71 (-100.0, 416.0) 93	-20.36 (-94.8, 279.4) 93	-11.58 [-23.96, 0.33]	-11.62 [-25.67, 1.82]
	なし	-12.50 (-100.0, 98.3) 79	-21.32 (-100.0, 169.7) 79	-36.21 (-100.0, 390.6) 75	-16.61 [-32.75, -1.87]	-28.70 [-43.51, -15.50]

a) 上段: 発作頻度変化率 (%) (中央値 (最小値, 最大値))、下段: 評価例数

b) 中央値の差 (Hodges-Lehmann 推定量 [95%信頼区間])

c) 中南米の患者を除いた 304 試験及び 305 試験を統合解析

- 海外第Ⅲ相試験（304 試験、305 試験、306 試験）における Inducer の併用有無別の有害事象の発現割合（併用あり及び併用なし）は、本剤 8 mg/日投与時に 77.6%（194/250 例）及び 86.1%（155/180 例）、12 mg/日投与時に 87.7%（142/162 例）及び 91.4%（85/93 例）、高度の有害事象は本剤 8 mg/日投与時に 9.2%（23/250 例）及び 13.3%（24/180 例）、12 mg/日投与時に 11.7%（19/162 例）及び 19.4%（18/93 例）、死亡及び重篤な有害事象は本剤 8 mg/日投与時に 6.0%（15/250 例）及び 5.0%（9/180 例）、12 mg/日投与時に 6.2%（10/162 例）及び 11.8%（11/93 例）であった。概して、Inducer 併用なしでは併用ありと比較して、また本剤 12 mg/日では 8 mg/日以下と比較して有害事象の発現割合が高く、高度の有害事象、死亡及び重篤な有害事象の発現割合も高い傾向が認められたが、Inducer 併用なしに本剤 12 mg/日を投与した場合においても、安全性上の著しい問題が認められてはいないと考えた。以上を踏まえ、安全性上の観点から Inducer の併用有無別に用法・用量を設定する必要はないと考えた。
- 国内のてんかん治療ガイドライン（日本神経学会監修、てんかん治療ガイドライン 2010. 医学書院, 2010）によれば、難治性てんかんの治療における薬剤の選択に関する考え方として、抗てんかん薬を最大耐用量まで増量して効果を確認するとされていると考えられたため、本剤の上市後は多くの患者で最大耐用量まで増量されるものと考えた。海外第Ⅲ相試験において、Inducer 併用なしで本剤 12 mg/日まで増量できた被験者が一定数存在したことから、医療

73) 既存の抗てんかん薬でコントロール不良の部分発作を有する外国人てんかん患者（12 歳以上の男女）を対象に、本剤を他の抗てんかん薬と併用した際の有効性、安全性及び薬物動態について検討した無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験。観察期（6 週間）、二重盲検期（治療漸増期（6 週間）、治療維持期（13 週間））、後観察期（4 週間）から構成され、治療漸増期には 1 週間に 2 mg/日ずつ用量の漸増が行われた。304 試験（5.3.5.1.4）及び 305 試験（5.3.5.1.5）ではプラセボ群及び本剤 8 及び 12 mg/日群が、306 試験（5.3.5.1.6）ではプラセボ群及び本剤 2、4 及び 8 mg/日群が設定された。

74) 304 試験に組み入れられた中南米の被験者集団（305 試験は中南米の施設で実施されなかった）において、発作頻度変化率のプラセボ群との群間差が他の集団と著しく異なる傾向が認められたことから、中南米の被験者集団を除外した解析が実施された。

75) LEV: Hodges-Lehmann 推定量、TPM 及び LTG: 中央値の差（公表データから Hodges-Lehmann 推定量は算出できず）

現場での使用を想定した場合に、Inducer の併用有無別に異なる用量範囲を設定することは適切ではないと考えた。

- 強直間代発作に対して、国内外ガイドラインにおいて VPA、LTG、LEV 及び TPM の使用が推奨されていること（「(1) 1) 内因性及び外因性の民族的要因について」の項参照）から、Inducer の併用ありは少数であると想定され、Inducer の併用有無別に用法・用量を設定してそれぞれの有効性及び安全性について検討することは現実的ではないと考えた。

その上で申請者は、国際共同第Ⅲ相試験の成績について、以下のとおり説明した。

- 335 試験の治療期における発作頻度変化率について、Inducer の併用有無別の結果は表 40 のとおりであり、Inducer 併用なしと比較して Inducer 併用ありではプラセボ群と本剤群との群間差が小さい傾向が認められた。本剤 8 及び 12 mg/日群では海外第Ⅲ相試験（表 39）と同程度の群間差が認められており、Inducer の併用有無によらず臨床的に意義のある発作の抑制が示唆されたと考える。また、335 試験の安全性について、Inducer 併用なしにおいて高度の有害事象、死亡及び重篤な有害事象、中止に至った有害事象並びに減量又は休薬に至った有害事象の発現割合が高くなる可能性が示唆されたものの（表 41）、Inducer 併用なしの本剤 12 mg/日群においても安全性上の著しい問題は認められなかったと考える。

表 40 335 試験の治療期における Inducer の併用有無別の発作頻度変化率（ITT 集団）

Inducer 併用	発作頻度変化率 ^{a)}				プラセボ群との群間差 ^{b)}		
	プラセボ群	本剤 4 mg/日群	本剤 8 mg/日群	本剤 12 mg/日群	本剤 4 mg/日群	本剤 8 mg/日群	本剤 12 mg/日群
あり	-10.01 (119) (-90.4, 400.0)	-12.38 (118) (-91.6, 473.4)	-21.44 (119) (-100.0, 809.4)	-29.77 (118) (-100.0, 242.2)	-0.63 [-11.39, 10.24]	-13.25 [-24.59, -1.83]	-21.33 [-32.27, -10.53]
なし	-13.21 (56) (-90.1, 219.8)	-30.91 (56) (-97.1, 410.0)	-40.01 (56) (-100.0, 140.4)	-47.15 (62) (-100.0, 456.8)	-14.80 [-32.58, 3.28]	-23.17 [-38.35, -6.77]	-31.15 [-45.35, -16.75]

a) 発作頻度変化率 = { (治療期の発作頻度) - (観察期の発作頻度) } / (観察期の発作頻度) × 100

上段: 中央値 (評価例数)、下段: (最小値, 最大値)

b) 中央値の差 (Hodges-Lehmann 推定量 [95%信頼区間])

表 41 335 試験の治療期における Inducer の併用有無別の有害事象発現状況

	プラセボ群		本剤 4 mg/日群		本剤 8 mg/日群		本剤 12 mg/日群	
Inducer 併用	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし
評価例数	120	56	120	56	119	56	118	62
すべての有害事象	75 (62.5)	42 (75.0)	77 (64.2)	44 (78.6)	83 (69.7)	46 (82.1)	101 (85.6)	55 (88.7)
高度の有害事象	0	5 (8.9)	2 (1.7)	3 (5.4)	3 (2.5)	4 (7.1)	3 (2.5)	8 (12.9)
死亡及び重篤な有害事象	5 (4.2)	5 (8.9)	4 (3.3)	2 (3.6)	6 (5.0)	1 (1.8)	6 (5.1)	6 (9.7)
中止に至った有害事象	3 (2.5)	3 (5.4)	3 (2.5)	5 (8.9)	9 (7.6)	11 (19.6)	8 (6.8)	17 (27.4)
減量又は休薬に至った有害事象	3 (2.5)	4 (7.1)	16 (13.3)	3 (5.4)	18 (15.1)	8 (14.3)	31 (26.3)	28 (45.2)

発現例数 (発現割合 (%))

- 332 試験では想定どおり、Inducer 併用ありの割合はプラセボ群 22.0% (18/82 例)、本剤群 11.1% (9/81 例) と少なく、Inducer 併用有無別の有効性及び安全性を十分検討できなかった。なお、探索的に解析を実施したところ、治療期における発作頻度変化率のプラセボ群と本剤群との群間差 (Hodges-Lehmann 推定量 [95%信頼区間]) は、Inducer 併用ありで 4.07 [-40.98, 46.24]、Inducer 併用なしで -36.30 [-51.89, -19.80]、発作頻度が 50%以上減少した被験者の割合は Inducer 併用ありでプラセボ群 44.4% (8/18 例)、本剤群 22.2% (2/9 例)、Inducer 併用なしでプラセボ群 38.1% (24/63 例)、本剤群 69.4% (50/72 例) であり、Inducer 併用ありでの有効性は明確ではなかった。また、332 試験の安全性について、全有害事象の発現割合は Inducer の併用有無別で大きく異なる傾向は示唆されなかった。なお、限られた症例数での検討結果であり、Inducer 併用の影響は現時点では不明であると考ええる。

以上を踏まえ申請者は、335 試験において Inducer の併用有無にかかわらず有効性及び安全性に対する大きな影響は認められなかったと考えること、また、332 試験においてはほとんど Inducer 併用ありが組み入れられなかったことから Inducer 併用の影響は不明であるものの、強直間代発作については部分発作と同程度の曝露量及び用量において有効性が期待できると考えられること（「(7) 2) 強直間代発作に対する用法・用量について」の項参照）から、いずれの試験においても Inducer の併用有無別に用法・用量を設定しなかったことは適切であったと考えることを説明した。

機構は、Inducer 併用時には血漿中未変化体の曝露量低下が示されており、特に CBZ と併用した場合には AUC が 67%程度低下すると推定されていること、海外第Ⅲ相試験（304 試験、305 試験、306 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（335 試験、332 試験）を通じて Inducer 併用ありで有効性が減弱し、Inducer 併用なしで有害事象発現リスクが高くなる傾向が認められていること、本邦のてんかん部分発作に対する治療実態を踏まえると本剤の対象患者には Inducer 併用患者が多いと想定され、現に 335 試験においても 70%前後で Inducer が併用されていたこと（「(1) 2) 国際共同試験における有効性及び安全性の国・地域間での差異について」の項参照）を踏まえると、Inducer の併用有無別に用法・用量を検討することが望ましかったと考える。その上で機構は、反応性が著しく異なる患者集団を対象に同一の臨床試験において同一の用法・用量を設定して評価することは必ずしも適切ではないと考えるものの、申請者が説明しているように、本剤 8 及び 12 mg/日投与時には Inducer の併用あり及び併用なしの両方で既存の抗てんかん薬と同程度の発作頻度減少が認められていることを考慮すると、Inducer の併用有無別に用法・用量を設定して再度検証的試験を実施する必要があるとまでは言えず、実施された国際共同第Ⅲ相試験に基づき本剤各群の有効性を評価することは可能と考える。したがって機構は、提示された 335 試験成績に基づき部分発作を有する患者において本剤 8 及び 12 mg/日群の有効性は示されたと判断すること、また、332 試験成績に基づき強直間代発作を有する患者において本剤群（8 mg/日）の有効性は示されたと判断することは可能と考える。なお機構は、332 試験では Inducer 併用ありの割合が少なく、当該患者集団における有効性及び安全性について十分に検討されたとは言い難いことから、強直間代発作を有する患者における Inducer 併用時の安全性及び有効性については、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

(3) 本剤の有効性について

1) 本剤の有効性に影響を及ぼす背景因子について

機構は、本剤の部分発作に対する有効性に影響を及ぼす可能性のある背景因子について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、335 試験における治療期の発作頻度変化率について、背景因子別の部分集団解析結果（表 42）を提示した上で、観察期の発作頻度が高かった集団で本剤群とプラセボ群との群間差が小さい傾向が認められたが、本剤 12 mg/日群では部分集団間で同程度の結果が得られていることを考慮すれば、当該部分集団における有効性の著しい減弱を示唆するものではないと考えることを説明した。また申請者は、本剤 12 mg/日群における 65 歳以上の患者及びレスキュー薬⁷⁶⁾ 併用

76) 使用目的が「レスキュー」のベンゾジアゼピン系薬剤

患者においてプラセボ群との群間差が正の値を示したが、限られた症例数での検討結果であり、海外第Ⅲ相試験では必ずしも同様の傾向は認められていないことを踏まえると、本剤の有効性に大きな影響を与えるとは考えられないこと、その他の背景因子については用量間で一貫して有効性に差異がある傾向は認められなかったことを説明した。

表 42 335 試験における主な背景因子別の治療期の発作頻度変化率（ITT 集団）

背景因子		発作頻度変化率 ^{a)}				プラセボ群との群間差 ^{b)}		
		プラセボ群	本剤 4mg/日群	本剤 8mg/日群	本剤 12mg/日群	本剤 4mg/日群	本剤 8mg/日群	本剤 12mg/日群
性別	男性	-10.56 (86) (-90.4, 219.8)	-17.89 (80) (-97.1, 473.4)	-32.63 (91) (-100.0, 207.5)	-31.27 (87) (-100.0, 456.8)	-5.75 [-18.78, 8.26]	-22.00 [-34.04, -9.53]	-23.77 [-37.08, -11.35]
	女性	-12.02 (89) (-90.1, 400.0)	-15.89 (94) (-96.5, 138.7)	-18.57 (84) (-100.0, 809.4)	-41.80 (93) (-100.0, 242.2)	-3.65 [-16.92, 9.39]	-10.36 [-24.10, 2.32]	-26.07 [-37.69, -13.81]
年齢 (歳)	≥12, <18	-9.25 (12) (-81.1, 219.8)	-5.82 (23) (-75.7, 410.0)	-15.11 (25) (-100.0, 85.0)	-63.71 (14) (-100.0, 456.8)	4.09 [-35.97, 44.98]	-12.68 [-55.48, -27.51]	-51.62 [-87.96, -12.75]
	≥18, <65	-10.56 (160) (-90.4, 400.0)	-18.94 (150) (-97.1, 473.4)	-29.18 (146) (-100.0, 809.4)	-34.10 (164) (-100.0, 242.2)	-7.69 [-17.18, 2.27]	-17.47 [-27.19, -7.66]	-23.46 [-32.63, -14.49]
	≥65	-43.16 (3) (-55.8, -27.8)	-7.30 (1) —	-63.49 (4) (-81.1, -34.8)	-11.44 (2) (-77.4, 54.6)	35.86 [20.54, 48.49]	-21.68 [-53.23, 20.94]	30.37 [-49.61, 110.35]
	60.0 未満	-10.13 (80) (-90.1, 262.6)	-12.18 (75) (-96.5, 443.2)	-16.34 (92) (-100.0, 809.4)	-45.86 (89) (-100.0, 456.8)	-3.83 [-20.46, 9.88]	-11.03 [-25.90, -3.61]	-30.56 [-42.84, -16.59]
体重 (kg) ^{c)}	60.0 以上	-13.38 (92) (-90.4, 400.0)	-18.80 (97) (-97.1, 473.4)	-33.83 (83) (-100.0, 207.5)	-30.08 (89) (-100.0, 191.1)	-4.59 [-16.42, -7.30]	-21.56 [-32.61, -10.82]	-20.47 [-32.59, -8.98]
	15.2 未満	-12.59 (82) (-90.1, 262.6)	-20.11 (83) (-97.1, 443.2)	-30.00 (93) (-100.0, 207.5)	-42.71 (90) (-100.0, 456.8)	-8.33 [-21.46, 6.32]	-13.16 [-27.36, 0.92]	-24.03 [-37.58, -11.02]
罹病 期間 (年) ^{d)}	15.2 以上	-10.59 (93) (-90.4, 400.0)	-14.38 (90) (-91.6, 473.4)	-26.44 (82) (-100.0, 809.4)	-33.33 (89) (-100.0, 242.2)	-2.35 [-14.26, 9.75]	-19.99 [-33.04, -6.84]	-24.35 [-35.80, -13.47]
	9.66 未満	-10.53 (86) (-85.9, 400.0)	-22.91 (86) (-97.1, 443.2)	-40.01 (92) (-100.0, 207.5)	-42.56 (88) (-100.0, 456.8)	-9.79 [-23.43, 5.30]	-24.55 [-38.35, -10.91]	-26.11 [-39.27, -13.16]
観察期 の発作 頻度 ^{e)}	9.66 以上	-12.82 (89) (-90.4, 262.6)	-10.34 (88) (-91.6, 473.4)	-20.03 (83) (-98.0, 809.4)	-34.10 (92) (-98.4, 110.7)	0.23 [-12.60, 11.75]	-8.55 [-20.24, 2.87]	-23.60 [-35.87, -11.88]
	I	-8.27 (54) (-90.1, 262.6)	-7.04 (42) (-90.8, 473.4)	-19.58 (44) (-81.1, 809.4)	-31.86 (41) (-96.9, 191.1)	-5.91 [-27.82, 12.67]	-10.32 [-27.77, 7.36]	-26.00 [-46.03, -8.07]
発作型 ^{d)}	II	-7.38 (51) (-90.4, 219.8)	-13.60 (60) (-96.5, 473.4)	-30.00 (41) (-92.1, 85.0)	-30.42 (53) (-100.0, 242.2)	-6.17 [-25.18, 12.83]	-18.19 [-37.29, 1.04]	-27.09 [-46.42, -9.12]
	III	-12.82 (155) (-90.4, 400.0)	-15.89 (142) (-97.1, 473.4)	-26.53 (151) (-100.0, 809.4)	-36.84 (153) (-100.0, 456.8)	-0.98 [-10.63, 9.44]	-12.89 [-22.46, -2.88]	-21.06 [-30.22, -12.05]
	IV	-10.53 (119) (-90.4, 400.0)	-15.98 (114) (-97.1, 473.4)	-27.76 (120) (-100.0, 809.4)	-33.09 (125) (-100.0, 456.8)	-6.88 [-18.75, 5.20]	-18.07 [-29.49, -6.45]	-23.89 [-35.33, -13.13]
	レスキュー薬 ^{e)} 使用	-17.51 (10) (-55.8, 47.8)	2.51 (12) (-77.1, 443.2)	-15.82 (7) (-59.6, 809.4)	-10.53 (9) (-74.3, 133.7)	17.86 [-19.84, 63.26]	-4.28 [-42.46, 36.08]	4.47 [-45.11, 62.90]
レスキュー薬 ^{e)} 使用	なし	-10.59 (165) (-90.4, 400.0)	-17.92 (162) (-97.1, 473.4)	-29.18 (168) (-100.0, 207.5)	-38.64 (171) (-100.0, 456.8)	-6.56 [-15.90, 3.14]	-17.14 [-26.81, -7.58]	-26.27 [-35.28, -17.27]

a) 発作頻度変化率 = { (治療期の発作頻度) - (観察期の発作頻度) } / (観察期の発作頻度) × 100

上段: 中央値 (評価例数)、下段: (最小値, 最大値)

b) 中央値の差 (Hodges-Lehmann 推定量 [95%信頼区間])

c) 中央値による区分

d) I: 運動徴候を伴わない単純部分発作、II: 運動徴候を伴う単純部分発作、III: 複雑部分発作、IV: 二次性全般化発作を伴う複雑部分発作

e) 使用目的が「レスキュー」のベンゾジアゼピン系薬剤

次に申請者は、332 試験における主な背景因子別の治療期の強直間代発作頻度変化率についても同様に検討したところ（表 43）、体重が重い集団で本剤群とプラセボ群との群間差が小さい傾向が認められたが、発作頻度が 50%以上減少した被験者の割合は本剤群でプラセボ群と比べて高い傾向が認められており（プラセボ群 43.6%、本剤群 59.5%）、全体集団（プラセボ群 39.5%、本剤群 64.2%）と大きく異なる傾向は認められなかったことを考慮すれば、当該部分集団における有効性の著しい減弱を示唆するものではないと考えられることを説明した。また申請者は、レスキュー薬⁷⁶⁾併用患者においてプラセボ群との群間差が正の値を示したが、限られた症例数での検討結果であり、本剤の有効性に大きな影響を与えると結論することは困難であること、その他の背景因子については特定の部分集団で有効性が減弱する傾向は認められなかったことを説明した。

表 43 332 試験における主な背景因子別の治療期の強直間代発作頻度変化率 (FAS)

背景因子		発作頻度変化率 ^{a)}		プラセボ群との 群間差 ^{b)}
		プラセボ群	本剤群	
性別	男性	-24.93 (-100.0, 1546.3) (36)	-53.33 (-100.0, 184.5) (35)	-28.66 [-53.78, -3.61]
	女性	-41.67 (-100.0, 153.6) (45)	-83.00 (-100.0, 108.8) (46)	-32.22 [-50.00, 13.06]
年齢 (歳)	12 以上 18 未満	-29.84 (-100.0, 153.6) (9)	-88.03 (-100.0, 184.5) (13)	-28.24 [-91.95, 30.91]
	18 以上 65 未満	-38.38 (-100.0, 1546.3) (71)	-74.37 (-100.0, 108.8) (68)	-32.18 [-47.45, -15.43]
	65 以上	-100.0 (-100.0, -100.0) (1)	—	—
体重 (kg) ^{c)}	67.8 未満	-38.02 (-100.0, 1546.3) (42)	-81.05 (-100.0, 184.5) (39)	-39.94 [-61.21, -18.20]
	67.8 以上	-38.38 (-100.0, 141.5) (39)	-63.23 (-100.0, 108.8) (42)	-19.03 [-41.62, 0.00]
罹病期間 (年) ^{d)}	14.4 未満	-37.25 (-100.0, 1546.3) (35)	-66.01 (-100.0, 184.5) (46)	-27.78 [-48.46, -2.88]
	14.4 以上	-39.14 (-100.0, 153.6) (46)	-81.18 (-100.0, 3.7) (35)	-36.30 [-55.13, -15.13]
観察期の 発作頻度 ^{e)}	2.5 未満	-39.14 (-100.0, 1546.3) (36)	-90.33 (-100.0, 184.5) (31)	-39.92 [-61.63, -16.06]
	2.5 以上	-36.32 (-100.0, 153.6) (45)	-56.50 (-100.0, 108.8) (50)	-23.32 [-43.85, -4.64]
発作型	ミオクロニー発作あり	-31.39 (-100.0, 141.5) (32)	-70.09 (-100.0, 26.3) (32)	-31.48 [-54.79, -11.20]
	欠伸発作あり	-45.10 (-100.0, 1546.3) (40)	-79.56 (-100.0, 108.8) (42)	-25.15 [-44.86, -6.60]
レスキュー薬 ^{f)} 使用	あり	-14.67 (-76.3, 153.6) (7)	-0.94 (-100.0, 26.3) (4)	0.55 [-131.22, 94.94]
	なし	-39.14 (-100.0, 1546.3) (74)	-76.67 (-100.0, 184.5) (77)	-30.81 [-45.90, -14.71]

a) 発作頻度変化率 = { (治療期の発作頻度) - (観察期の発作頻度) } / (観察期の発作頻度) × 100

中央値 (最小値, 最大値) (評価例数)

b) 中央値の差 (Hodges-Lehmann 推定量 [95%信頼区間])

c) 中央値による区分

d) 使用目的が「レスキュー」のベンゾジアゼピン系薬剤

機構は、現時点で特定の背景因子を有する患者において本剤の有効性が著しく減弱する可能性は低いと考えるが、臨床試験における検討例数は限られていることから、背景因子が本剤の有効性に与える影響については、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考える。

2) 併用薬が本剤の有効性に及ぼす影響について

機構は、併用薬が本剤の有効性に及ぼす影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、335 試験及び 332 試験の併用抗てんかん薬数別の治療期の発作頻度変化率 (表 44、表 45) について、335 試験では併用抗てんかん薬数が 1 剤の患者集団で有効性が減弱する傾向が認められたものの、プラセボ群において大幅な改善が認められたことが影響した可能性が考えられ、本剤 8 及び 12 mg/日群における発作頻度変化率は併用抗てんかん薬数が 2 剤以上の患者集団と比較して大きく異ならなかったことを説明した。

表 44 335 試験における併用抗てんかん薬数別の治療期の発作頻度変化率 (ITT 集団)

併用抗てん かん薬数	発作頻度変化率 ^{a)}				プラセボ群との群間差 ^{b)}		
	プラセボ群	本剤 4 mg/日群	本剤 8 mg/日群	本剤 12 mg/日群	本剤 4 mg/日群	本剤 8 mg/日群	本剤 12 mg/日群
1 剤	-36.84 (11) (-66.3, 47.8)	0.83 (9) (-97.1, 113.5)	-37.37 (15) (-93.7, 207.5)	-43.31 (13) (-100.0, 144.8)	18.82 [-41.14, 81.52]	-7.46 [-45.69, 38.43]	-15.66 [-58.66, 41.09]
2 剤	-12.60 (67) (-77.3, 262.6)	-21.07 (70) (-91.6, 410.0)	-32.57 (60) (-100.0, 140.4)	-46.95 (75) (-100.0, 133.3)	-13.23 [-29.44, 1.02]	-21.65 [-37.35, -5.73]	-30.54 [-43.84, -16.47]
3 剤	-9.73 (97) (-90.4, 700.0)	-12.03 (93) (-96.5, 473.4)	-23.33 (99) (-100.0, 809.4)	-27.11 (92) (-98.4, 456.8)	-0.57 [-13.29, 11.68]	-15.11 [-26.23, -3.30]	-20.85 [-32.71, -9.32]
4 剤	—	-14.99 (2) (-25.9, -4.0)	10.03 (1)	—	—	—	—

a) 発作頻度変化率 = { (治療期の発作頻度) - (観察期の発作頻度) } / (観察期の発作頻度) × 100

上段: 中央値 (評価例数)、下段: (最小値, 最大値)

b) 中央値の差 (Hodges-Lehmann 推定量 [95%信頼区間])

表 45 332 試験における併用抗てんかん薬数別の治療期の発作頻度変化率 (FAS)

併用 抗てんかん薬数	発作頻度変化率 ^{a)}		プラセボ群との 群間差 ^{b)}
	プラセボ群	本剤群	
1 剤	-22.87 (-100.0, 125.7) (29)	-87.58 (-100.0, 184.5) (26)	-43.89 [-77.14, -10.98]
2 剤	-43.18 (-100.0, 153.6) (35)	-64.10 (-100.0, 25.6) (39)	-23.53 [-43.44, 0.00]
3 剤	-37.56 (-100.0, 1546.3) (16)	-66.63 (-100.0, 26.3) (16)	-32.46 [-61.21, 0.33]
4 剤	-78.21 (1)	—	—

a) 発作頻度変化率 = { (治療期の発作頻度) - (観察期の発作頻度) } / (観察期の発作頻度) × 100
中央値 (最小値, 最大値) (評価例数)

b) 中央値の差 (Hodges-Lehmann 推定量 [95%信頼区間])

次に申請者は、335 試験の治療期において、Inducer の併用によって有効性が減弱する傾向が認められたこと (表 40) を説明した上で、335 試験における主な抗てんかん薬及び抗不安薬の併用有無別の治療期の発作頻度変化率は表 46 のとおりであり、Inducer に分類される CBZ、PHT 及び OXC のうち併用ありが一定数存在した CBZ では併用により有効性が減弱する傾向が認められたこと、限られた症例数での検討結果ではあるが、本薬の代謝酵素をわずかに誘導すると考えられる TPM (表 30) や CYP3A 誘導薬である PB を併用した場合は本剤の有効性にほとんど影響を及ぼさなかったことを説明した。一方で申請者は、抗不安薬の併用ありで本剤の有効性の減弱が示唆されたことについて、当該部分集団では観察期の発作頻度が高いこと、てんかん発症年齢が低く、てんかん罹病期間が長い傾向が認められたことから、難治症例 (Semah F et al, *Neurology*, 51: 1256-1262, 1998、Sillanpää M, *Epilepsia*, 34: 930-936, 1993) が多かったため本剤の有効性評価に影響を与えた可能性があること、しかしながら海外第Ⅲ相試験では一貫した傾向は認められなかったことから、本剤の有効性に大きな影響を与えると結論することは困難であることを説明した。

表 46 335 試験における主な抗てんかん薬及び抗不安薬の併用有無別の治療期の発作頻度変化率 (ITT 集団)

併用薬		発作頻度変化率 ^{a)}				プラセボ群との群間差 ^{b)}		
		プラセボ群	本剤 4 mg/日群	本剤 8 mg/日群	本剤 12mg/日群	本剤 4 mg/日群	本剤 8 mg/日群	本剤 12mg/日群
CBZ	あり	-10.13 (78) (-90.4, 400.0)	-5.82 (79) (-79.8, 473.4)	-22.39 (76) (-100.0, 133.3)	-29.77 (78) (-96.9, 242.2)	3.96 [-7.42, 15.92]	-12.52 [-26.18, 1.91]	-19.66 [-33.13, -8.09]
	なし	-12.60 (97) (-90.1, 262.6)	-26.67 (95) (-97.1, 410.0)	-30.68 (99) (-100.0, 809.4)	-43.46 (102) (-100.0, 456.8)	-13.16 [-27.08, 0.10]	-19.45 [-31.78, -6.48]	-27.73 [-40.29, -16.17]
PHT	あり	-3.82 (17) (-55.8, 172.9)	-13.49 (18) (-71.7, 138.7)	-20.71 (16) (-68.7, 809.4)	-19.23 (17) (-91.2, 191.1)	-10.20 [-45.96, 21.74]	-19.01 [-54.15, -12.47]	-20.39 [-56.35, 19.15]
	なし	-12.71 (158) (-90.4, 400.0)	-18.48 (156) (-97.1, 473.4)	-30.08 (159) (-100.0, 207.5)	-38.64 (163) (-100.0, 456.8)	-4.81 [-14.18, 5.38]	-16.35 [-25.96, -6.58]	-25.32 [-34.34, -16.31]
OXC	あり	-15.86 (24) (-79.0, 262.6)	-25.09 (22) (-91.6, 113.5)	-17.10 (27) (-100.0, 207.5)	-31.27 (23) (-100.0, 90.9)	-11.15 [-45.39, 18.39]	-14.77 [-41.57, 14.79]	-24.69 [-50.42, 9.92]
	なし	-10.59 (151) (-90.4, 400.0)	-15.75 (152) (-97.1, 473.4)	-29.18 (148) (-100.0, 809.4)	-38.10 (157) (-100.0, 456.8)	-3.47 [-13.21, 6.31]	-17.30 [-26.92, -7.44]	-25.14 [-34.59, -15.79]
TPM	あり	-3.01 (29) (-87.8, 185.5)	-26.52 (36) (-77.0, 410.0)	-30.34 (36) (-100.0, 116.7)	-41.23 (37) (-100.0, 144.8)	-10.12 [-36.64, 16.21]	-24.93 [-51.81, -0.07]	-32.18 [-57.93, -5.48]
	なし	-12.31 (146) (-90.4, 400.0)	-15.55 (138) (-97.1, 473.4)	-26.57 (139) (-100.0, 809.4)	-36.84 (143) (-100.0, 456.8)	-3.19 [-12.96, 7.02]	-14.52 [-24.57, -4.27]	-23.41 [-32.87, -13.98]
PB	あり	-7.89 (12) (-90.4, 185.5)	-10.18 (16) (-96.5, 9.1)	-31.25 (12) (-79.1, 26.1)	-18.80 (17) (-71.1, 42.4)	-35.10 [-150.79, 14.35]	-33.57 [-159.43, 9.76]	-25.22 [-143.10, 16.54]
	なし	-12.02 (163) (-90.1, 400.0)	-17.89 (158) (-97.1, 473.4)	-28.95 (163) (-100.0, 809.4)	-39.36 (163) (-100.0, 456.8)	-3.11 [-12.63, 6.90]	-15.54 [-24.90, -5.87]	-26.00 [-34.95, -16.94]
LTG	あり	-9.87 (54) (-90.1, 219.8)	-24.59 (42) (-81.0, 215.8)	-26.57 (53) (-100.0, 86.7)	-36.84 (43) (-88.1, 456.8)	-15.44 [-31.50, 1.04]	-19.86 [-33.92, -5.20]	-28.65 [-42.11, -15.51]
	なし	-13.75 (121) (-90.4, 400.0)	-15.89 (132) (-97.1, 473.4)	-29.47 (122) (-100.0, 809.4)	-39.13 (137) (-100.0, 242.2)	-0.94 [-12.48, 10.94]	-15.37 [-26.51, -3.44]	-22.92 [-34.11, -12.23]
VPA	あり	-11.56 (76) (-87.8, 219.8)	-20.11 (65) (-97.1, 391.7)	-23.31 (71) (-100.0, 140.4)	-39.68 (79) (-100.0, 456.8)	-9.71 [-24.66, 6.07]	-14.49 [-29.16, 0.20]	-26.54 [-39.35, -14.63]
	なし	-10.76 (99) (-90.4, 400.0)	-15.69 (109) (-96.5, 473.4)	-29.88 (104) (-100.0, 809.4)	-36.84 (101) (-100.0, 242.2)	-2.40 [-14.56, 10.17]	-17.94 [-30.06, -5.42]	-23.61 [-35.77, -10.88]
抗不安薬	あり	-19.62 (15) (-44.7, 47.8)	-1.43 (17) (-72.6, 443.2)	-15.47 (14) (-77.1, 809.4)	-15.24 (17) (-81.1, 456.8)	15.57 [-10.91, 41.77]	2.70 [-26.90, 27.22]	0.72 [-25.14, 25.48]
	なし	-10.53 (160) (-90.4, 400.0)	-17.95 (157) (-97.1, 473.4)	-30.00 (161) (-100.0, 207.5)	-39.36 (163) (-100.0, 242.2)	-7.22 [-16.81, 2.89]	-18.23 [-27.90, -8.41]	-27.51 [-36.90, -18.28]

a) 発作頻度変化率 = { (治療期の発作頻度) - (観察期の発作頻度) } / (観察期の発作頻度) × 100

上段: 中央値 (評価例数)、下段: (最小値, 最大値)

b) 中央値の差 (Hodges-Lehmann 推定量 [95%信頼区間])

さらに申請者は、332 試験における主な抗てんかん薬及び抗不安薬の併用有無別の治療期の発作頻度変化率は表 47 のとおりであり、VPA 併用ありで本剤群とプラセボ群との群間差が小さい傾向が認められたことを説明した。その上で申請者は、プラセボ群において大幅な改善が認められたことが影響した可能性が考えられ、本剤群における発作頻度変化率は他の部分集団と大きく異ならなかったことを考慮すれば VPA 併用ありにおける本剤の有効性の減弱を示唆するものではないと考えることを説明した。また申請者は、抗不安薬の併用ありで本剤の有効性が減弱する可能性が示唆されたことについて、併用ありが少数であることから詳細な検討は困難と考えることを説明した。

表 47 332 試験における主な抗てんかん薬及び抗不安薬の併用有無別の治療期の発作頻度変化率 (FAS)

併用薬		発作頻度変化率 ^{a)}		プラセボ群との群間差 ^{b)}
		プラセボ群	本剤群	
LTG	あり	-46.67 (-100.0, 1546.3) (31)	-76.47 (-100.0, 108.8) (33)	-30.17 [-47.06, -10.77]
	なし	-36.76 (-100.0, 153.6) (50)	-72.29 (-100.0, 184.5) (48)	-30.81 [-54.79, -9.41]
LEV	あり	-19.54 (-100.0, 141.5) (20)	-77.30 (-100.0, 26.3) (30)	-42.05 [-74.67, -14.15]
	なし	-43.18 (-100.0, 1546.3) (61)	-72.27 (-100.0, 184.5) (51)	-25.60 [-43.89, -7.70]
VPA	あり	-54.10 (-100.0, 125.7) (27)	-67.91 (-100.0, 184.5) (27)	-18.85 [-42.58, 6.61]
	なし	-36.29 (-100.0, 1546.3) (54)	-76.78 (-100.0, 108.8) (54)	-39.30 [-56.47, -16.48]
抗不安薬	あり	-33.03 (-84.6, 1546.3) (6)	-11.57 (-90.6, 26.3) (4)	15.81 [-159.78, 106.93]
	なし	-38.38 (-100.0, 153.6) (75)	-76.67 (-100.0, 184.5) (77)	-32.51 [-46.77, -15.76]

a) 発作頻度変化率 = { (治療期の発作頻度) - (観察期の発作頻度) } / (観察期の発作頻度) × 100

上段: 中央値 (最小値, 最大値)、下段: 評価例数

b) 中央値の差 (Hodges-Lehmann 推定量 [95%信頼区間])

機構は、以上について了承し、Inducer（CBZ、PHT 及び OXC）併用時には本剤の有効性に対して一定の影響が認められるものの、Inducer 以外の抗てんかん薬及び抗不安薬の併用が本剤の有効性に影響する可能性は小さいと考える。なお機構は、臨床試験で各薬剤が併用投与された症例数は限られていることから、併用薬の影響については製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考える。

（4）本剤の安全性について

1) 中枢神経系への影響について

機構は、本剤投与時の中枢神経系の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1.10: 335 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）の治療期における中枢神経系の有害事象⁷⁷⁾の発現状況（表 48）を提示し、335 試験では目標用量の高い投与群ほど当該有害事象全体の発現割合及び中等度以上の有害事象の発現割合（プラセボ群 6.3%（11/176 例）、本剤 4 mg/日群 10.2%（18/176 例）、8 mg/日群 14.9%（26/175 例）、12 mg/日群 22.2%（40/180 例））が高くなる傾向が認められたこと、投与開始直後だけでなく試験期間全体にわたって発現が認められたことを説明した。また申請者は、国際共同第Ⅲ相試験では Inducer の併用有無及び年齢により中枢神経系の有害事象の発現割合が異なる傾向は認められなかったが、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 8～12 mg/日投与時に Inducer 併用なしで発現割合が高い傾向が認められたことを説明した。さらに申請者は、335 試験及び 332 試験の継続投与期においても治療期と同様の中枢神経系の有害事象が認められたことを説明した。

表 48 335 試験及び 332 試験の治療期における中枢神経系の有害事象の発現状況

		335 試験				332 試験	
		プラセボ群	本剤			プラセボ群	本剤群 (8 mg/日)
			4 mg/日群	8 mg/日群	12 mg/日群		
評価例数		176	176	175	180	82	81
中枢神経系の有害事象		54 (30.7)	72 (40.9)	75 (42.9)	106 (58.9)	23 (28.0)	41 (50.6)
主な 事象	浮動性めまい	10 (5.7)	40 (22.7)	50 (28.6)	76 (42.2)	5 (6.1)	26 (32.1)
	傾眠	23 (13.1)	28 (15.9)	31 (17.7)	32 (17.8)	3 (3.7)	9 (11.1)
	頭痛	13 (7.4)	12 (6.8)	13 (7.4)	10 (5.6)	8 (9.8)	10 (12.3)
	運動失調	0	2 (1.1)	1 (0.6)	7 (3.9)	1 (1.2)	2 (2.5)
	平衡障害	0	4 (2.3)	1 (0.6)	4 (2.2)	1 (1.2)	3 (3.7)
	構語障害	1 (0.6)	0	3 (1.7)	4 (2.2)	0	1 (1.2)
	感覚鈍麻	1 (0.6)	3 (1.7)	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (1.2)	0
	嗜眠	0	0	2 (1.1)	0	2 (2.4)	2 (2.5)
Inducer の 併用 ^{a)}	あり	36/120 (30.0)	46/120 (38.3)	49/119 (41.2)	64/118 (54.2)	7/18 (38.9)	6/9 (66.7)
	なし	18/56 (32.1)	26/56 (46.4)	26/56 (46.4)	42/62 (67.7)	16/64 (25.0)	35/72 (48.6)
年齢 (歳) ^{a)}	12 以上 18 未満	3/12 (25.0)	9/23 (39.1)	7/25 (28.0)	8/14 (57.1)	4/9 (44.4)	6/13 (46.2)
	18 以上 65 未満	48/161 (29.8)	62/152 (40.8)	67/146 (45.9)	98/164 (59.8)	19/72 (26.4)	35/68 (51.5)
	65 以上	3/3 (100)	1/1 (100)	1/4 (25.0)	0/2	0/1	—

発現例数（発現割合（%））

a) 発現例数/評価例数（発現割合（%））、—: 該当症例なし

機構は、本剤投与時には浮動性めまい（表 48）や協調運動障害及び筋弛緩作用（表 8）が認められていることを踏まえ、転倒及び傷害に関連する有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

77) MedDRA SOC「神経系障害」並びに HLT「中枢神経系画像検査」及び「中枢神経系病理組織学的検査」に含まれる事象

申請者は、335 試験及び 332 試験の治療期における転倒及び傷害関連の有害事象⁷⁸⁾ の発現状況（表 49）を提示し、335 試験では目標用量の高い投与群ほど当該有害事象全体の発現割合及び中等度以上の有害事象の発現割合（プラセボ群 2.3%（4/176 例）、本剤 4 mg/日群 1.1%（2/176 例）、8 mg/日群 3.4%（6/175 例）、12 mg/日群 3.3%（6/180 例））が高くなる傾向が認められたこと、Inducer の併用有無により当該有害事象の発現割合に一定の傾向は認められなかったことを説明した。また申請者は、海外第Ⅲ相試験では、高齢者及び中枢神経系の有害事象⁷⁹⁾ の発現患者で転倒及び傷害に関連する有害事象の発現割合が高い傾向が認められたことを説明した。さらに申請者は、海外製造販売後安全性情報において報告された転倒及び傷害に関連する有害事象は 26 件（転倒 22 件等）であったことを説明した。

表 49 335 試験及び 332 試験の治療期における転倒及び傷害関連の有害事象の発現状況

		335 試験				332 試験	
		プラセボ群	本剤			プラセボ群	本剤群 (8 mg/日)
			4 mg/日群	8 mg/日群	12 mg/日群		
評価例数		176	176	175	180	82	81
転倒・傷害関連の有害事象		13 (7.4)	17 (9.7)	16 (9.1)	22 (12.2)	9 (11.0)	12 (14.8)
主な事象	挫傷	5 (2.8)	5 (2.8)	6 (3.4)	5 (2.8)	3 (3.7)	5 (6.2)
	転倒	2 (1.1)	0	2 (1.1)	0	1 (1.2)	2 (2.5)
Inducer の併用 ^{a)}	あり	7/120 (5.8)	11/120 (9.2)	12/119 (10.1)	17/118 (14.4)	0/18	1/9 (11.1)
	なし	6/56 (10.7)	6/56 (10.7)	4/56 (7.1)	5/62 (8.1)	9/64 (14.1)	11/72 (15.3)
年齢 (歳) ^{a)}	12 以上 18 未満	3/12 (25.0)	2/23 (8.7)	3/25 (12.0)	0/14	0/9	4/13 (30.8)
	18 以上 65 未満	10/161 (6.2)	15/152 (9.9)	12/146 (8.2)	22/164 (13.4)	9/72 (12.5)	8/68 (11.8)
	65 以上	0/3	0/1	1/4 (25.0)	0/2	0/1	—

発現例数（発現割合（％））

a) 発現例数/評価例数（発現割合（％））、—: 該当症例なし

以上を踏まえ申請者は、中枢神経系有害事象並びに転倒及び傷害に関連する有害事象の発現について、添付文書において適切に注意喚起を行うことを説明した。

機構は、以上について了承するが、本剤投与時には運動失調、平衡障害、構語障害等の特徴的な中枢神経系有害事象が認められていること、本剤 8 及び 12 mg/日群で中枢神経系有害事象並びに転倒及び傷害に関連する有害事象の発現リスク及び重症化リスクが高くなる可能性が示唆されていること、また、Inducer 併用なしで中枢神経系有害事象の発現リスクが高くなる可能性が示唆されていることを踏まえると、添付文書において十分に注意喚起を行うことが必要と考える。なお機構は、中枢神経系有害事象並びに転倒及び傷害に関連する有害事象の発現状況については、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

2) 精神障害及び攻撃性について

機構は、本剤投与時の精神障害関連の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、335 試験及び 332 試験の治療期における精神障害関連の有害事象⁷⁹⁾ の発現状況（表 50）を提示し、335 試験では特に本剤 8～12mg/日群で当該有害事象全体の発現割合及び中等度以上の有害事象の発現割合（プラセボ群 0.6%（1/176 例）、本剤 4 mg/日群 2.8%（5/176 例）、8 mg/日群 6.9%（12/175 例）、12 mg/日群 6.7%（12/180 例））が高くなる傾向が認められたこと、投与開始

78) MedDRA SMQ「事故および損傷」に含まれる事象

79) MedDRA SOC「精神障害」に含まれる事象

直後だけでなく試験期間全体にわたって発現が認められたことを説明した。また申請者は、335 試験及び海外第Ⅲ相試験では Inducer 併用なしで精神障害関連の有害事象の発現割合が高い傾向が認められたこと、海外第Ⅲ相試験では 18 歳未満の集団における発現割合が高い傾向が認められたことを説明した。さらに申請者は、335 試験では TPM の併用ありにおいて発現割合がやや高い傾向が示唆されたこと（プラセボ群 3.4%（1/29 例）、本剤 4 mg/日群 13.9%（5/36 例）、8 mg/日群 25.0%（9/36 例）、本剤 12 mg/日群 24.3%（9/37 例））を説明した上で、TPM の臨床試験においても精神障害関連の有害事象の発現割合が高い傾向は認められており、本剤と TPM 併用時に相加的に発現割合が高くなった可能性を否定できないこと、海外第Ⅲ相試験では本剤と TPM 併用時に精神障害関連の有害事象の発現割合が高い傾向は認められなかったことを踏まえると、併用によって明確にリスクが高くなるとは言えないと考えることを説明した。加えて申請者は、335 試験及び 332 試験の継続投与期においても治療期と同様の精神障害関連の有害事象が認められたこと、海外製造販売後安全性情報において報告された精神障害関連の有害事象は 522 件（攻撃性 140 件、自殺念慮 35 件、異常行動 31 件、うつ病 23 件及び怒り 20 件等）であったことを説明した。

表 50 335 試験及び 332 試験の治療期における精神障害関連の有害事象の発現状況

		335 試験				332 試験	
		プラセボ群	本剤			プラセボ群	本剤群 (8 mg/日)
			4 mg/日群	8 mg/日群	12 mg/日群		
評価例数		176	176	175	180	82	81
精神障害関連の有害事象		13 (7.4)	18 (10.2)	27 (15.4)	26 (14.4)	16 (19.5)	20 (24.7)
主な 事象	攻撃性	0	4 (2.3)	5 (2.9)	6 (3.3)	0	1 (1.2)
	自殺念慮	1 (0.6)	3 (1.7)	7 (4.0)	2 (1.1)	3 (3.7)	1 (1.2)
	不安	0	1 (0.6)	6 (3.4)	1 (0.6)	3 (3.7)	4 (4.9)
	不眠症	7 (4.0)	3 (1.7)	2 (1.1)	3 (1.7)	4 (4.9)	3 (3.7)
Inducer の 併用 ^{a)}	あり	9/120 (7.5)	10/120 (8.3)	15/119 (12.6)	14/118 (11.9)	2/18 (11.1)	3/9 (33.3)
	なし	4/56 (7.1)	8/56 (14.3)	12/56 (21.4)	12/62 (19.4)	14/64 (21.9)	17/72 (23.6)
年齢 (歳) ^{a)}	12 以上 18 未満	0/12	1/23 (4.3)	3/25 (12.0)	2/14 (14.3)	3/9 (33.3)	2/13 (15.4)
	18 以上 65 未満	13/161 (8.1)	17/152 (11.2)	23/146 (15.8)	24/164 (14.6)	13/72 (18.1)	18/68 (26.5)
	65 以上	0/3	0/1	1/4 (25.0)	0/2	0/1	—

発現例数（発現割合（%））

a) 発現例数/評価例数（発現割合（%））、—：該当症例なし

機構は、本剤投与時の精神障害として攻撃性の発現割合が高い傾向が認められたことを踏まえ、本剤投与時の敵意・攻撃性関連の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、335 試験及び 332 試験の治療期における敵意・攻撃性関連の有害事象⁸⁰⁾の発現状況（表 51）を提示し、335 試験では本剤 8 及び 12 mg/日群で当該有害事象全体の発現割合及び中等度以上の有害事象の発現割合（プラセボ群 0.6%（1/176 例）、本剤 4 mg/日群 2.8%（5/176 例）、8 mg/日群 5.7%（10/175 例）、12 mg/日群 5.6%（10/180 例））が高くなる傾向が認められたことを説明した。また申請者は、335 試験及び海外第Ⅲ相試験の本剤 8 及び 12 mg/日群、332 試験の本剤群において、それぞれ Inducer 併用なしで敵意・攻撃性関連の有害事象の発現割合が高い傾向が認められたことを説明した。さらに申請者は、海外第Ⅲ相試験では攻撃性、不眠症、異常行動等の有害事象が小児で多く認められ、小児では成人と比較して自身を制御する能力が低いことが原因として考えられることを説明した。また申請者は、海外製造販売後安全性情報において報告された敵意・攻撃性関連の有害事象は 430 件（攻撃性 140 件、易刺激性 59 件、異常行動 31 件、怒り 20 件等）であったことを説明した。

80) MedDRASMQ「敵意/攻撃性」並びに PT で不安、パニック発作、不眠症、アカシジア、悪夢、解離、強迫性障害、強迫性人格障害、全般性不安障害、退行行動、不安障害及び睡眠障害に含まれる事象

表 51 335 試験及び 332 試験の治療期における敵意・攻撃性関連の有害事象の発現状況

		335 試験			332 試験	
		プラセボ群	本剤			本剤群 (8 mg/日)
			4 mg/日群	8 mg/日群	12 mg/日群	
評価例数		176	176	175	180	82
敵意・攻撃性関連の有害事象		14 (8.0)	19 (10.8)	24 (13.7)	28 (15.6)	13 (15.9)
主な 事象	易刺激性	1 (0.6)	8 (4.5)	10 (5.7)	9 (5.0)	2 (2.4)
	攻撃性	0	4 (2.3)	5 (2.9)	6 (3.3)	0
	不安	0	1 (0.6)	6 (3.4)	1 (0.6)	3 (3.7)
	不眠症	7 (4.0)	3 (1.7)	2 (1.1)	3 (1.7)	4 (4.9)
Inducer の 併用 ^{a)}	あり	10/120 (8.3)	10/120 (8.3)	15/119 (12.6)	14/118 (11.9)	2/18 (11.1)
	なし	4/56 (7.1)	9/56 (16.1)	9/56 (16.1)	14/62 (22.6)	11/64 (17.2)
年齢 (歳) ^{a)}	12 以上 18 未満	1/12 (8.3)	1/23 (4.3)	3/25 (12.0)	3/14 (21.4)	3/13 (23.1)
	18 以上 65 未満	13/161 (8.1)	18/152 (11.8)	20/146 (13.7)	25/164 (15.2)	10/72 (13.9)
	65 以上	0/3	0/1	1/4 (25.0)	0/2	0/1

発現例数（発現割合（％））

a) 発現例数/評価例数（発現割合（％））、－：該当症例なし

申請者は、本剤による敵意・攻撃性のリスクについて他の抗てんかん薬と比較した公表文献等は見当たらないものの、敵意・攻撃性関連の有害事象の発現割合を LTG、TPM 及び LEV の国内プラセボ対照試験（それぞれ LTG-2-03 試験、9809 試験及び N165 試験）の実薬投与集団との間で比較したところ、LTG 及び LEV との比較では易刺激性（LTG: プラセボ 0%（0/89 例）、実薬 2%（2/87 例）、LEV: プラセボ 0%（0/70 例）、実薬 1.4%（2/143 例））について、TPM との比較では不安（プラセボ 1.5%（1/65 例）、実薬 1.6%（1/62 例））について、それぞれ本剤で発現割合が高い傾向が認められた⁸¹⁾ が、これらの他には発現割合が大きく異なる事象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、本剤による敵意・攻撃性のリスクについて、他の抗てんかん薬と比較して明らかに上回るものではないと考えるが、敵意・攻撃性に関連する有害事象の発現割合はプラセボと比較して高い傾向が認められていること、高度又は重篤な事象が認められていることを考慮して、添付文書において適切に注意喚起を行うことを説明した。

機構は、現在提示されている国内外臨床試験成績からは、本剤 8～12 mg/日投与時の精神障害関連の有害事象並びに敵意・攻撃性関連の有害事象の発現割合及び認められた事象の重症度が高くなる傾向が認められていること、Inducer 併用なし及び 18 歳未満の患者で発現割合が高くなる可能性が示唆されていることを踏まえると、添付文書において注意喚起を行うことが必要と考える。なお機構は、実施時期・試験条件等が異なる臨床試験であり、本剤の敵意・攻撃性に関するリスクについて既存の抗てんかん薬と厳密に比較検討することは困難であるが、本剤 8～12 mg/日投与時に既存の抗てんかん薬と比較して敵意・攻撃性関連の有害事象が多く認められる可能性は否定できないと考える。したがって、精神障害関連の有害事象及び敵意・攻撃性関連の有害事象の発現状況については、そのリスク因子を含めて製造販売後調査において引き続き検討を行った上で、安全性上の問題が認められた場合には適切に対応する必要があると考える。

3) 自殺関連の事象について

81) ラミクタール錠（LTG）、トピナ錠（TPM）及びイーケプラ錠（LEV）の承認審査情報
（<http://www.info.pmda.go.jp/approvalSrch/PharmacySrchInit>）

機構は、本剤投与時の自殺関連の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、335 試験及び 332 試験の治療期における自殺関連の有害事象⁸²⁾の発現状況（表 52）を提示し、335 試験では本剤投与時に発現割合がわずかに高くなる傾向が示唆されたこと、限られた発現例数での検討ではあるものの、Inducer の併用有無及び年齢による影響は認められなかったこと、重篤な事象が認められた被験者は 335 試験のプラセボ群、本剤 8 mg/日群及び 12 mg/日群でそれぞれ 1、2 及び 1 例、332 試験の本剤群で 2 例であったことを説明した。また申請者は、335 試験及び 332 試験の継続投与期における自殺関連の有害事象はそれぞれ 15 及び 7 例（うち重篤な事象はそれぞれ 2 及び 3 例）認められているが、当該有害事象に起因する死亡は認められていないことを説明した。一方で申請者は、海外第Ⅲ相試験における自殺関連の有害事象の発現割合はプラセボで 0.5%（2/442 例）、本剤 2 mg/日で 0.6%（1/180 例）、4 mg/日で 0%（0/172 例）、8 mg/日で 0.2%（1/431 例）、12 mg/日で 0.4%（1/255 例）であり、本剤投与時に発現割合が高くなる傾向は認められなかったことを説明した。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自殺関連の有害事象は 73 件（自殺念慮 35 件、自殺企図 15 件、企図的過量投与 8 件、自傷行動 5 件、故意の自傷行為及び自傷念慮各 3 件、自殺既遂及び自殺行為各 2 件）であったことを説明した。

表 52 335 試験及び 332 試験の治療期における自殺関連の有害事象の発現状況

	335 試験				332 試験	
	プラセボ群	本剤			プラセボ群	本剤群 (8 mg/日)
		4 mg/日群	8 mg/日群	12 mg/日群		
評価例数	176	176	175	180	82	81
自殺関連の有害事象	2 (1.1)	4 (2.3)	9 (5.1)	4 (2.2)	3 (3.7)	2 (2.5)
主 自殺念慮	1 (0.6)	3 (1.7)	7 (4.0)	2 (1.1)	3 (3.7)	1 (1.2)
な 自殺企図	1 (0.6)	0	1 (0.6)	2 (1.1)	0	1 (1.2)
事 自傷念慮	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0
象 故意の自傷行為	1 (0.6)	0	0	0	0	0

発現例数（発現割合（%））

次に申請者は、335 試験、332 試験及び海外第Ⅲ相試験における本剤のプラセボに対する自殺に関連する有害事象発現のオッズ比 [95%信頼区間] は 1.42 [0.56, 3.98] であり、米国食品医薬品庁（以下、「FDA」）による 11 種類の抗てんかん薬に関するメタ解析結果⁸³⁾と比較すると、CBZ 及び VPA のプラセボに対するオッズ比（それぞれ 0.65 [0.08, 4.42] 及び 0.72 [0.29, 1.84]）を上回っていたものの、検討された 11 種類の薬剤全体のプラセボに対するオッズ比（1.80 [1.24, 2.66]）は上回らなかったことを説明し、本剤による自殺関連の有害事象の発現リスクは他の抗てんかん薬と比較して高くはないと考えることを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本剤による自殺リスクは他の抗てんかん薬を大きく上回るものではなく、既存の抗てんかん薬と同様に添付文書において注意喚起を行うことを説明した。

機構は、申請者の説明を了承するが、自殺に関連する有害事象の発現状況については製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

82) MedDRA SMQ「自殺/自傷」に該当する事象

83) U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. *STATISTICAL REVIEW AND EVALUATION ANTI-EPILEPTIC DRUGS AND SUICIDALITY*. 23 May 2008

11 種類の抗てんかん薬（CBZ、VPA、フェルバメート、ガバペンチン、LTG、LEV、OXC、プレガバリン、tiagabine、TPM 及び ZNS）のプラセボ対照試験の成績を基にメタ解析が行われた。

4) 乱用・依存性について

機構は、本剤の乱用・依存性のリスクについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤の乱用・依存性について、現在までに得られている試験成績等の情報と、それに対する申請者の見解を以下のように説明した。

- 本薬は α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (以下、「AMPA」) 型グルタミン酸受容体 (以下、「AMPA 受容体」) の拮抗薬と考えられている (「3. (i) <審査の概略> (1) 本薬の作用機序について」の項参照)。AMPA 受容体拮抗作用を有する薬物について単独での依存性形成に関する情報は現時点で得られていないこと、一方で依存性物質の依存性を減弱させるとの報告があること⁸⁴⁾ から、既存の情報に基づけば、本薬が依存性形成能を有する可能性は低いと考えられる。
- ラット及びサルを用いた非臨床試験において身体依存形成能及び自己投与に対する強化作用が認められた。本薬はケタミン又はジアゼパムとは交差般化を示さなかったことから、これらの薬剤とは類似の感覚効果を示さないと考えられる (「3. (iii) <提出された資料の概略> (6) 1) 依存性試験」の項参照)。
- 薬物乱用経験のある外国人健康成人を対象とした臨床薬理試験 (参考 5.3.4.1.4: 024 試験) において、本剤の依存性形成の可能性が示唆された。しかしながら、薬剤嗜好性、薬剤購入希望、多幸気分及び鎮静について、本剤 (8~36 mg) の E_{max} はアルプラゾラム 1.5~3 mg 及びケタミン 100 mg を上回る傾向は認められなかった (表 28)。一方で、薬物によって引き起こされる不快な効果は乱用・依存の可能性を下げると思われるが、不快な薬物効果の指標 (Bad Drug Effects VAS⁸⁵⁾ 及び ARCI LSD スケール⁸⁶⁾) は、本剤 (8~24 mg) はアルプラゾラム 1.5~3 mg と同程度、ケタミン 100 mg より強いと考えられた。
- 335 試験及び 332 試験の治療期には乱用・依存性関連の有害事象⁸⁷⁾ は認められなかったが、継続投与期には 335 試験で企图的過量投与 1 例、332 試験で偶発的過量投与 1 例⁸⁸⁾ がそれぞれ認められた。また、海外第Ⅲ相試験及び海外長期投与試験 (207 試験、307 試験) における乱用・依存性関連の有害事象の発現状況は表 53 のとおりであり、プラセボと比較して本剤投与時に発現割合が高くなる傾向が認められた。また、海外製造販売後安全性情報において報告された乱用・依存性関連の有害事象は 20 件 (企图的過量投与 8 件、薬物離脱性痙攣 7 件、過量投与 4 件、薬物依存 1 件) であった。

84) DNQX: Laver R et al, *Brain Res*, 617: 267-273, 1993、GYKI52466: Sanchis-Segura C et al, *J Neurosci*, 26: 1231-1238, 2006、CNQX: Cornish JL et al, *J Neurosci*, 20: RC89 (1-5), 2000、Bäckström P et al, *Psychopharmacology*, 192: 571-580, 2007、NBQX: Biondo AM et al, *Psychopharmacology*, 179: 189-197, 2005、Wang F et al, *J Neurochem*, 106: 943-956, 2008

85) 「I can feel bad drug effects.」との質問に対し、0 (Definitely not) から 100 (Definitely so) で回答する。

86) 不快気分を 0 (不快気分なし) から 14 (不快気分あり) で回答する。

87) MedDRA SMQ「薬物乱用、依存及び離脱」に該当する事象

88) 該当事例で過量投与されたのは本剤ではなく併用薬であった。

表 53 海外臨床試験における乱用・依存関連の有害事象の発現状況

	海外第Ⅲ相試験					海外長期 投与試験 ^{a)}
	プラセボ	本剤				
		2 mg/日	4 mg/日	8 mg/日	12 mg/日	
評価例数	442	180	172	431	255	1354
乱用・依存関連の有害事象	0	0	2 (1.2)	4 (0.9)	5 (2.0)	18 (1.3)
薬物毒性	0	0	0	3 (0.7)	2 (0.8)	2 (0.1)
偶発的過量投与	0	0	2 (1.2)	1 (0.2)	1 (0.4)	3 (0.2)
企図的多剤過量投与	0	0	0	0	1 (0.4)	0
薬物依存	0	0	0	0	1 (0.4)	2 (0.1)
治療薬毒性	0	0	0	0	0	5 (0.4)
薬物離脱性痙攣	0	0	0	0	0	2 (0.1)
企図的過量投与	0	0	0	0	0	1 (0.1)
薬物乱用	0	0	0	0	0	1 (0.1)
離脱症候群	0	0	0	0	0	1 (0.1)
薬剤離脱症候群	0	0	0	0	0	1 (0.1)

発現例数（発現割合（％））

a) 本剤 2、4、6、8、10 又は 12 mg/日

- 国内第Ⅱ相試験（5.3.5.2.1: 231 試験）において依存性調査票（栗原雅直ら、*臨床評価*, 5: 341-368, 1977）を用いた調査を行ったところ、投与期間中に「この薬をずっと続けてみたいですか（質問 7）」に対し 17.4%（4/23 例）が「非常に」と回答したほか、「この薬をのむと嫌な人や事柄が気にならなくなりますか（質問 2）」及び「この薬をのむと酔っぱらったようなフワフワした気分になりますか（質問 5）」に対し 17.4%（4/23 例）が「かなり」と回答した。質問 7 については本剤投与による症状改善との関連を否定できないこと、質問 2 については多幸感等の有害事象の発現は認められず、依存性との直接的な関連性は低いと考えること、質問 5 については有害事象の「浮動性めまい」の発現を示していると考えることから、当該調査結果が臨床における乱用・依存性のリスクを示唆するものではないと考える。
- 本薬 11 µg/mL の *N*-メチル-D-アスパラギン酸（以下、「NMDA」）誘発細胞内カルシウム濃度に対する抑制作用は 18%であったこと（参考 4.2.1.2.1）、本薬 8.6 µg/mL は、NMDA 受容体の活性を 18%抑制したとの報告があること（Hanada T et al, *Epilepsia*, 52: 1331-1340, 2011）、NMDA は乱用・依存に関与する伝達物質のひとつとされていること（FDA Guidance for Industry Assessment of Abuse Potential of Drugs DRAFT GUIDANCE, 2010）から、米国では規制薬物（スケジュールⅢ）⁸⁹⁾ に指定されている。しかしながら、これらの結果は臨床最大曝露量⁹⁰⁾と比較して約 3～4 倍高い濃度での検討結果であり、用法・用量を遵守して本剤を使用している限りにおいて、本薬は NMDA 受容体にほとんど作用しないものと考えられる。

以上を踏まえ申請者は、本剤は一定の乱用・依存性に関するリスクを有すると考えられ、米国では規制薬物に指定されているものの、そのリスクはアルプラザラム等のベンゾジアゼピン系薬剤よりも低いと考えられること、本剤が先行して販売されている海外において、現時点で本剤が不適正使用されているとの報告は得られていないこと⁹¹⁾から、本剤の乱用・依存性に関するリス

89) スケジュールⅢの定義は「(A) The drug or other substance has a potential for abuse less than the drugs or other substances in schedules I and II. (B) The drug or other substance has a currently accepted medical use in treatment in the United States. (C) Abuse of the drug or other substance may lead to moderate or low physical dependence or high psychological dependence.」とされている。

90) 本剤 12 mg/日反復経口投与時の C_{max} (2937 ng/mL、305 試験)。

91) 以下の 2 つの観点から調査を行った。

- 一般的な薬剤情報、公表文献、米国における規制薬物指定情報、米国における訴訟のニュース、国内のニュースサイト等について、MedDRAPT で依存性に関連するもの及び「Getting high」、「Stoned」、「Buzzed」、「Illicit」について、「Fycompa」又は「Perampanel」と AND 検索を実施した。
- 海外の公共システム、依存性患者コミュニティ等「The Addiction Recovery Guide」、「MedHelp」、「Drugs-Forum」、「DMOZ」、「DAWN」において、「Fycompa」又は「Perampanel」を検索用語として検索を実施した。

クが臨床上又は社会的に大きな問題になる可能性は低いと考えることを説明した。また申請者は、本剤の乱用・依存性のリスクに関して、製造販売後には関連する非臨床試験及び臨床試験の成績を医療現場に周知するとともに、本剤の乱用・依存性に関する国内外の情報を継続して収集し、臨床上の又は社会的な懸念が示唆された場合には、速やかに当局に報告し、適正使用のために必要な対応をとることを説明した。

機構は、提示された非臨床試験及び臨床試験の成績を踏まえると、本剤は一定の乱用・依存性リスクを有する可能性があると考えます。また機構は、本剤を大量投与した場合には NMDA 受容体に対し影響を及ぼす可能性は否定できないことに加え、申請者が説明しているように、低濃度の本薬は他の乱用・依存性を有する薬物とは異なる薬理学的特徴を有する可能性があること、本薬の非臨床試験で認められた乱用・依存性に関連する所見の発現機序が明らかではないことも考慮すると、本剤による乱用・依存性リスクの程度について、ヒトで本剤服用時に生じる感覚を陽性対照と比較した試験結果から検討するには限界があると考えます。その上で機構は、本剤が先行して販売されている海外において乱用・依存性のリスクが臨床上又は社会的に大きな問題とはなっていないことを踏まえると、現時点で本邦において流通管理等を行う必要性は低く、得られた非臨床試験及び臨床試験の成績を添付文書に記載することで問題はないと考えます。なお機構は、乱用・依存性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検討するとともに、収集された情報から臨床上の又は社会的な懸念が示唆された場合には、速やかに適切な対策を講じる必要があると考えます。

5) 血液障害について

機構は、抗てんかん薬には血液障害を惹起する薬剤が多いことを踏まえ、本剤投与時の血液障害の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、335 試験、332 試験及び海外第Ⅲ相試験（304 試験、305 試験、306 試験）における血液障害関連の有害事象⁹²⁾の発現状況（表 54）を提示し、335 試験ではプラセボ群と比較して本剤投与集団において発現割合が高い傾向は認められなかったこと、海外第Ⅲ相試験では好中球減少症、白血球減少症等の事象が本剤投与集団に偏って認められたことを説明した。また申請者は、335 試験及び 332 試験の継続投与期において認められた血液障害関連の有害事象は治療期と同様であったこと、海外製造販売後安全性情報において報告された血液障害関連の有害事象は 4 件（血小板減少症 3 件、血小板数減少 1 件）であり、うち重篤な事象は 2 件（血小板減少症及び血小板数減少各 1 件）であったことを説明した。

92) MedDRA SMQ「造血障害による血球減少症」に含まれる事象

表 54 335 試験及び 332 試験の治療期並びに海外第Ⅲ相試験における血液障害関連の有害事象の発現状況

	335 試験		332 試験		海外第Ⅲ相試験	
	プラセボ	本剤 ^{a)}	プラセボ	本剤 ^{b)}	プラセボ	本剤 ^{c)}
評価例数	176	531	82	81	442	1038
血液障害関連の有害事象	3 (1.7)	8 (1.5)	0	3 (3.7)	6 (1.4)	27 (2.6)
貧血	1 (0.6)	2 (0.4)	0	1 (1.2)	1 (0.2)	9 (0.9)
好中球減少症	0	1 (0.2)	0	0	0	7 (0.7)
白血球減少症	0	1 (0.2)	0	0	0	6 (0.6)
血小板減少症	0	0	0	1 (1.2)	1 (0.2)	3 (0.3)
白血球数減少	1 (0.6)	2 (0.4)	0	0	2 (0.5)	3 (0.3)
ヘマトクリット減少	0	0	0	0	0	2 (0.2)
好中球数減少	0	1 (0.2)	0	0	3 (0.7)	2 (0.2)
顆粒球数減少	0	0	0	0	0	1 (0.1)
赤血球数減少	0	0	0	0	0	1 (0.1)
血小板数減少	1 (0.6)	1 (0.2)	0	1 (1.2)	1 (0.2)	0

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 8 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

以上より申請者は、国内外臨床試験及び海外製造販売後安全性情報における血液障害関連の有害事象の報告は限られていることから、現時点で当該有害事象に関連する注意喚起は必要ないと考えることを説明した。

機構は、以上について了承するが、血液障害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。

6) 体重への影響及び小児の成長への影響について

機構は、本剤の体重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、335 試験において 7%以上の体重増加又は減少が認められた被験者の割合（表 55）を提示し、治療期には体重増加が認められた患者の割合がプラセボと比較して本剤で高い傾向が認められたこと、継続投与期においても体重増加は継続して認められたことを説明した。また申請者は、Inducer 併用なしで体重増加の発現割合が高い傾向が認められたこと、小児（12 歳以上 18 歳未満）では成人（18 歳以上）と比較して体重増加が認められた被験者の割合が高い傾向が認められたことを説明した。さらに申請者は、332 試験においても、体重増加が認められた被験者の割合が高い傾向が認められたことを説明した。

表 55 335 試験において 7%以上の体重増加又は減少が認められた被験者の割合

			治療期				継続投与期	
			P 群	本剤			P 群	本剤群 (2~12 mg/日)
				4 mg/日群	8 mg/日群	12 mg/日群		
7%以上の 体重増加	全体集団		13/173 (7.5)	22/173 (12.7)	27/175 (15.4)	30/178 (16.9)	28/146 (19.2)	152/526 (28.9)
	Inducer の併用	あり	10/117 (8.5)	10/119 (8.4)	15/119 (12.6)	14/116 (12.1)	16/97 (16.5)	88/354 (24.9)
		なし	3/56 (5.4)	12/54 (22.2)	12/56 (21.4)	16/62 (25.8)	12/49 (24.5)	64/172 (37.2)
	年齢 (歳)	12 以上 18 未満	1/12 (8.3)	6/23 (26.1)	8/25 (32.0)	5/14 (35.7)	4/11 (36.4)	33/62 (53.2)
		18 以上 65 未満	12/158 (7.6)	16/149 (10.7)	18/146 (12.3)	25/163 (15.3)	24/133 (18.0)	117/458 (25.5)
		65 以上	0/3	0/1	1/4 (25.0)	0/1	0/2	2/6 (33.3)
7%以上の 体重減少	全体集団		6/173 (3.5)	3/173 (1.7)	6/175 (3.4)	3/178 (1.7)	7/146 (4.8)	39/526 (7.4)
	Inducer の併用	あり	5/117 (4.3)	2/119 (1.7)	2/119 (1.7)	3/116 (2.6)	4/97 (4.1)	25/354 (7.1)
		なし	1/56 (1.8)	1/54 (1.9)	4/56 (7.1)	0/62	3/49 (6.1)	14/172 (8.1)
	年齢 (歳)	12 以上 18 未満	0/12	0/23	1/25 (4.0)	0/14	0/11	4/62 (6.5)
		18 以上 65 未満	6/158 (3.8)	3/149 (2.0)	5/146 (3.4)	3/163 (1.8)	7/133 (5.3)	35/458 (7.6)
		65 以上	0/3	0/1	0/4	0/1	0/2	0/6

該当例数/評価例数（割合（％））、P 群：プラセボ群

次に申請者は、海外第Ⅲ相試験（304 試験、305 試験、306 試験）の小児被験者（12 歳以上 18 歳未満）について、標準成長曲線データ⁹³⁾ を基に体重のパーセンタイル値を算出した結果（図 5）を提示し、海外第Ⅲ相試験では投与継続に伴って体重のパーセンタイル値が増加する傾向が認められたことを説明した。なお申請者は、身長測定を行ったのはベースライン時のみであったことから、小児の身長に対する本剤の影響については不明であることを説明した。

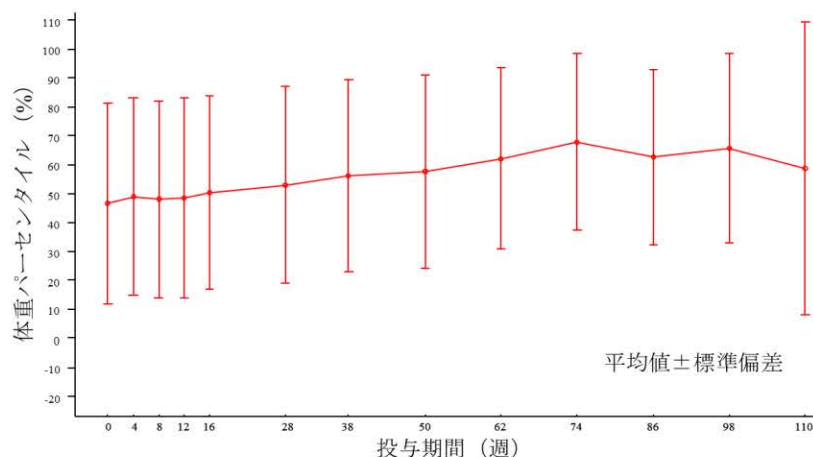


図 5 海外第Ⅲ相試験（304 試験、305 試験及び 306 試験）の小児被験者（12 歳以上 18 歳未満）における標準成長曲線に対する体重パーセンタイル値の推移

機構は、脂質代謝及び糖代謝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、335 試験及び 332 試験の治療期並びに海外第Ⅲ相試験における脂質代謝異常関連の有害事象⁹⁴⁾ の発現状況（表 56）を提示し、プラセボ投与時と比較して本剤投与時に発現割合が大幅に上昇する可能性は示唆されなかったこと、335 試験及び 332 試験の継続投与期において認められた脂質代謝異常関連の有害事象は治療期と同様であったことを説明した。また申請者は、海外製造販売後安全性情報において、脂質代謝異常関連の有害事象は報告されていないことを説明した。なお申請者は、335 試験、332 試験及び海外第Ⅲ相試験では、糖尿病関連の有害事象⁹⁵⁾ はほとんど認められず、海外製造販売後安全性情報においても 2 件（高血糖及び血中ブドウ糖増加各 1 件）が報告されているのみであったことを説明した。

表 56 335 試験及び 332 試験の治療期並びに海外第Ⅲ相試験における脂質代謝異常関連の有害事象の発現状況

	335 試験		332 試験		海外第Ⅲ相試験	
	プラセボ	本剤 ^{a)}	プラセボ	本剤 ^{b)}	プラセボ	本剤 ^{c)}
評価例数	176	531	82	81	442	1038
脂質代謝異常関連有害事象	1 (0.6)	10 (1.9)	3 (3.7)	0	3 (0.7)	18 (1.7)
脂質異常症	0	3 (0.6)	0	0	0	1 (0.1)
高脂血症	0	3 (0.6)	0	0	0	1 (0.1)
血中コレステロール増加	0	2 (0.4)	0	0	3 (0.7)	2 (0.2)
血中トリグリセリド異常	0	1 (0.2)	0	0	0	0
高コレステロール血症	0	0	2 (2.4)	0	0	8 (0.8)
血中トリグリセリド増加	1 (0.6)	0	1 (1.2)	0	0	4 (0.4)
高グリセリド血症	0	1 (0.2)	0	0	0	2 (0.2)
脂質減少	0	0	0	0	0	1 (0.1)

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 8 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

93) http://www.cdc.gov/growthcharts/percentile_data_files.htm (page last updated: Aug 4, 2009)、DHHS Publication No. (PHS) 2002-1696, Series 11, No. 246

94) MedDRA HLGT「脂質代謝障害」及び「脂質検査」に含まれる事象

95) MedDRA HLGT「糖代謝障害（糖尿病含む）」に含まれる事象

以上を踏まえ申請者は、本剤投与時に成人及び小児（12 歳以上 18 歳未満）で体重の増加が認められるものの、脂質代謝・糖代謝異常など体重増加に伴い特にリスクとなる事象は認められていないことから、本剤による体重増加が临床上問題となる可能性は低く、添付文書における注意喚起は不要と考えることを説明した。なお申請者は、国内外臨床試験において本剤が投与された小児（12 歳以上 18 歳未満）被験者数は限られていることから、製造販売後に小児の成長に対する影響について情報収集する計画であることを説明した。

機構は、本剤投与時には体重増加が認められていること、臨床試験において脂質代謝異常関連の有害事象が本剤投与時に多く認められていることを踏まえると、少なくとも本剤による体重増加については添付文書において注意喚起を行った上で、体重増加及び脂質代謝異常関連の有害事象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。また機構は、本剤投与により小児患者でも体重増加が認められると考えるものの、現時点で成長に対する明確な影響は示唆されていないと考えることから、小児の成長への影響について添付文書において注意喚起を行わないことに大きな問題はないと考えるが、小児患者に対する投与経験は限られていることも踏まえ、小児の成長への影響について製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考える。

(5) 12 歳以上の小児における有効性及び安全性について

機構は、第Ⅲ相試験（5.3.5.1.10: 335 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、5.3.5.1.4: 304 試験、5.3.5.1.5: 305 試験、5.3.5.1.6: 306 試験）の対象患者がいずれも 12 歳以上と設定されていることから、小児患者（12 歳以上 18 歳未満）と成人患者（18 歳以上）を同一の試験で評価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、対象年齢の下限（12 歳）は以下の点に基づき設定しており、対象年齢の下限を 12 歳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。

- 「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて」（平成 12 年 12 月 15 日付 医薬審第 1334 号）の青少年（adlescent）を参考に、年齢の下限値を設定した。
- 本薬は肝代謝型の薬物であり、主に CYP3A によって代謝される。CYP3A4 の典型的基質で、本薬と比較して肝抽出率の高いミダゾラムの生理学的薬物速度論モデルでは、2 歳以降の被験者における血漿中濃度推移は大きく変動しないと推定されていることから（Björkman S, *Br J Clin Pharmacol*, 59: 691-704, 2005）、本剤の投与対象となる 12 歳以上の小児患者において成人患者と比較して本薬の血漿中濃度が大きく異なる可能性は低いと推定された。
- 他の抗てんかん薬（LTG、TPM、ガバペンチン、OXC、LEV（いずれも併用療法））では、部分てんかん患者を対象としたプラセボ対照試験における有効性について小児と成人とを比較したとき、大きく矛盾する結果は得られていないことから（Guerrini R, *Lancet*, 367: 499-524, 2006、Chiron C et al, *Drugs*, 68: 17-25, 2008）、本剤においても小児患者と成人患者で同様の結果が得られるものと考えた。
- てんかんの発作型は、加齢に伴って部分発作の割合が増加するとの報告（Hausar WA, *Epilepsia*, 33(suppl.4): S6-S14, 1992）もあるが、てんかん発作型及びてんかん症候群の分類には成人及び小児の両方に対して ILAE による国際分類（ILAE, *Epilepsia*, 22: 489-501, 1981、ILAE, *Epilepsia*,

30:389-399, 1989) が適用可能であり、診断に必要な検査も成人と小児で基本的に同じである (日本神経学会, てんかん治療ガイドライン2010, 医学書院, 40-48, 2010) と考える。

- 現在の成人及び小児てんかん患者に対する標準治療について、部分発作に対するガバペンチン、LTG、TPM、OXC、LEV の有効性は小児と成人で同様と報告されている (Pellock JM et al, *Neurology*, 79: 1482-1489, 2012)。また、国内で公表されている治療ガイドライン等⁹⁶⁾によれば、部分発作及び強直間代発作に対する第一選択薬は、成人・小児ともにそれぞれ CBZ 及び VPA とされており、第二選択薬についても成人と小児で大きく異ならなかった。

その上で申請者は、PPK 解析 02~05 (表 29) において本剤の薬物動態は年齢の影響をほとんど受けなかったこと、実施された国際共同第Ⅲ相試験 (335 試験及び 332 試験) では成人と比較して小児で有効性が減弱する傾向は認められていないこと (表 42 及び表 43) を説明した。さらに申請者は、安全性について、335 試験及び 332 試験の治療期における年齢別の有害事象発現状況 (表 57) を提示し、小児患者 (12 歳以上 18 歳未満) の安全性に特段の懸念は認められなかったこと、また、個別の事象について、海外第Ⅲ相試験 (304 試験、305 試験、306 試験) では小児患者で敵意・攻撃性関連の有害事象の発現割合が高い傾向が認められており、小児では成人と比較して自身を制御する能力が低いことが原因として考えられること (「(4) 2) 精神障害及び攻撃性について」の項参照) を説明した。

表 57 335 試験及び 332 試験の治療期における年齢別の有害事象発現状況

	年齢 (歳)	335 試験				332 試験	
		P 群	本剤群			P 群	本剤群 (8 mg/日)
			4 mg/日群	8 mg/日群	12 mg/日群		
すべての有害事象	12 以上 18 未満	8/12 (66.7)	16/23 (69.6)	17/25 (68.0)	11/14 (71.0)	6/9 (66.7)	10/13 (76.9)
	18 以上 65 未満	106/161 (65.8)	104/152 (68.4)	109/146 (74.7)	145/164 (88.4)	53/72 (73.6)	57/68 (83.8)
	65 以上	3/3 (100)	1/1 (100)	3/4 (75.0)	0/2	0/1	—
高度の有害事象	12 以上 18 未満	0/12	0/23	0/25	2/14 (14.3)	0/9	0/13
	18 以上 65 未満	5/161 (3.1)	5/152 (3.3)	6/146 (4.1)	9/164 (5.5)	6/72 (8.3)	6/68 (8.8)
	65 以上	0/3	0/1	1/4 (25.0)	0/2	0/1	—
死亡及びその他の重篤な有害事象	12 以上 18 未満	0/12	0/23	0/25	2/14 (14.2)	0/9	1/13 (7.7)
	18 以上 65 未満	10/161 (6.2)	6/152 (3.9)	6/146 (4.1)	10/164 (6.1)	7/72 (9.7)	5/68 (7.4)
	65 以上	0/3	0/1	1/4 (25.0)	0/2	0/1	—
中止に至った有害事象	12 以上 18 未満	1/12 (8.3)	1/23 (4.3)	1/25 (4.0)	2/14 (14.2)	0/9	1/13 (7.7)
	18 以上 65 未満	5/161 (3.1)	7/152 (4.6)	18/146 (12.3)	23/164 (14.0)	5/72 (6.9)	8/68 (11.8)
	65 以上	0/3	0/1	1/4 (25.0)	0/2	0/1	—

発現例数/該当例数 (発現割合 (%))、P 群: プラセボ群、—: 該当症例なし

以上を踏まえ申請者は、12 歳以上の小児患者では成人患者と比較して本剤に対する反応性が大きく異なる可能性は低いと考えられたこと、第Ⅲ相試験において成人患者と小児患者の間で本剤の有効性及び安全性 (敵意・攻撃性関連の有害事象は除く) が大きく異なる傾向は認められなかったことから、12 歳以上の小児てんかん患者を成人患者と同じ臨床試験に組み入れたことは適切であったと考えることを説明した。

機構は、以上の説明を了承し、提示された国際共同第Ⅲ相試験 (335 試験及び 332 試験) の成績に基づき 12 歳以上の小児てんかん患者における有効性及び安全性を検討することは可能と考える。その上で機構は、提示されたデータを踏まえると、敵意・攻撃性関連の有害事象の発現につ

96) 小国弘量, *Pharma Medica*, 10: 9-13, 2008、兼子直, てんかんの薬物療法, 新興医学出版社: 133-134, 2010、日本てんかん学会, てんかん研究, 23: 249-253, 2005、日本てんかん学会, てんかん研究, 23: 244-248, 2005、日本てんかん学会, てんかん専門医ガイドブック, 医学書院, 150-158, 2010、日本神経学会, てんかん治療ガイドライン2010, 医学書院, 2010、原恵子ら, *Pharma Medica*, 26: 15-18, 2008

いては留意する必要があるものの、現時点で12歳以上の小児てんかん患者における有効性及び安全性が成人と大きく異なる可能性は示唆されていないことから、成人と同じ用法・用量を設定することは可能と考える。なお、臨床試験において12歳以上の小児てんかん患者に対する本剤の投与経験は限られていることから、12歳以上の小児患者における安全性及び有効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。

(6) 効能・効果について

本剤の効能・効果は、実施された臨床試験を踏まえて以下のように設定されている。

〔効能・効果〕

他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の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

機構は、本剤の効能・効果について、特段の問題はないものとする。

(7) 用法・用量について

1) 部分発作に関する用法・用量について

① 開始用量及び漸増方法について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験（5.5.5.1.10: 335 試験）における本剤の開始用量及び漸増方法の設定根拠について説明した上で、申請時用法・用量における開始用量及び漸増方法の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤の開始用量について、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 5.3.5.1.3: 208 試験）では開始用量を2 mg/日と設定して試験を実施し、忍容性に大きな問題は認められなかったこと、健康成人を対象とした臨床薬理試験（参考 5.3.1.1.2: 009 試験）では本剤 6 mg/日から投与を開始した場合の忍容性も確認されたことを踏まえ、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）の開始用量を2 mg/日と設定したことを説明した。また申請者は、本剤の漸増方法について、以下の点を踏まえ、海外第Ⅲ相試験の漸増方法を1週間隔で2 mg/日ずつ増量すると設定したことを説明した。

- PPK 解析 01（参考 5.3.3.5.2）において構築されたモデルに基づき、1週間隔で2 mg/日ずつ増量した場合の本剤4、8及び12 mg/日の反復経口投与時の血漿中未変化体濃度推移を推定したところ、投与7日目におけるトラフ値は、CBZ 併用時において定常状態におけるトラフ値のそれぞれ98、99及び99%、CBZ 非併用時でそれぞれ82、90及び94%、投与14日目におけるトラフ値は、CBZ 併用時において定常状態におけるトラフ値のそれぞれ100、100及び100%、CBZ 非併用時でそれぞれ96、98及び99%に到達すると推定されたこと。
- 009 試験において、本剤6 mg/日から投与を開始した後、1週間隔で2 mg/日ずつ増量した場合の忍容性が確認されたこと。

さらに申請者は、海外第Ⅲ相試験の漸増期に高度の有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象はほとんど認められておらず、忍容性に大きな問題は認められなかったことから、

335 試験における開始用量及び漸増方法は、海外第Ⅲ相試験と同一の設定（2 mg/日から投与を開始し、1 週間隔で 2 mg/日ずつ増量）とすることが適切と考えたことを説明した。

その上で申請者は、335 試験の漸増期における有害事象の発現状況（表 58）を提示し、投与 1～7 日目における有害事象の発現割合はプラセボ群と本剤群との間に大きな差異はなかったことから、開始用量を 2 mg/日と設定した場合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、投与 15 日目以降に、有害事象全体の発現割合が 8 mg/日以上で、中止に至った有害事象の発現割合が 8 mg/日以上で Inducer 併用なしでそれぞれ高くなる傾向が認められたものの、高度の有害事象及び重篤な有害事象の発現はほとんど認められておらず、1 週間隔で 2 mg/日ずつ増量することに安全性上の大きな問題はないと考えることを説明した。さらに申請者は、本剤投与時に多く認められる有害事象のうち、浮動性めまいについては、Inducer の併用有無によらず投与 15～28 日目に比較的多く認められたこと、その他の中枢神経系有害事象⁷⁾、精神障害関連の有害事象⁷⁾、協調運動障害関連の有害事象⁸⁾の発現時期に大きな偏りは認められなかったことを説明した。

表 58 335 試験の漸増期における発現時期別の有害事象発現状況

		プラセボ群		本剤					
				4 mg/日群		8 mg/日群		12 mg/日群	
Inducer の併用		あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし
すべての有害事象	1～7 日目	16/120 (13.3)	12/56 (21.4)	13/120 (10.8)	11/56 (19.6)	16/119 (13.4)	16/56 (28.6)	23/118 (19.5)	13/62 (21.0)
	8～14 日目	12/120 (10.0)	3/56 (5.4)	11/120 (9.2)	8/56 (14.3)	16/119 (13.4)	4/55 (7.3)	8/118 (6.8)	6/62 (9.7)
	15～28 日目	14/120 (11.7)	3/56 (5.4)	17/118 (14.4)	8/55 (14.5)	20/116 (17.2)	10/54 (18.5)	27/118 (22.9)	16/61 (26.2)
	29～42 日目	10/118 (8.5)	7/55 (12.7)	11/117 (9.4)	6/54 (11.1)	5/116 (4.3)	2/53 (3.8)	16/118 (13.6)	11/60 (18.3)
高度の有害事象	1～7 日目	0/120	2/56 (3.6)	0/120	0/56	0/119	0/56	0/118	1/62 (1.6)
	8～14 日目	0/120	0/56	0/120	1/56 (1.8)	0/119	0/55	0/118	2/62 (3.2)
	15～28 日目	0/120	0/56	1/118 (0.8)	1/55 (1.8)	0/116	3/54 (5.6)	1/118 (0.8)	1/61 (1.6)
	29～42 日目	0/118	0/55	0/117	1/54 (1.9)	0/116	0/53	0/118	1/60 (1.7)
重篤な有害事象	1～7 日目	0/120	1/56 (1.8)	0/120	1/56 (1.8)	0/119	0/56	0/118	0/62
	8～14 日目	0/120	0/56	1/120 (0.8)	0/56	0/119	0/55	0/118	0/62
	15～28 日目	2/120 (1.7)	0/56	0/118	1/55 (1.8)	1/116 (0.9)	1/54 (1.9)	0/118	2/61 (3.3)
	29～42 日目	0/118	1/55 (1.8)	1/117 (0.9)	0/54	1/116 (0.9)	0/53	0/118	2/60 (3.3)
中止に至った有害事象	1～7 日目	0/120	1/56 (1.8)	0/120	1/56 (1.8)	1/119 (0.8)	4/56 (7.1)	0/118	1/62 (1.6)
	8～14 日目	0/120	0/56	0/120	1/56 (1.8)	1/119 (0.8)	1/55 (1.8)	0/118	3/62 (4.8)
	15～28 日目	1/120 (0.8)	0/56	0/118	2/55 (3.6)	1/116 (0.9)	2/54 (3.7)	4/118 (3.4)	5/61 (8.2)
	29～42 日目	1/118 (0.8)	1/55 (1.8)	1/117 (0.9)	1/54 (1.9)	2/116 (1.7)	1/53 (1.9)	1/118 (0.8)	2/60 (3.3)

発現例数/該当例数（発現割合（％））

次に申請者は、本剤の海外における承認用法・用量について、欧州では、海外第Ⅲ相試験に基づき開始用量として 2 mg/日、増量幅として 2 mg/日が選択されたこと、増量間隔については、Inducer 併用ありで 1 週間と設定されたが、Inducer の影響がなく本薬の消失半減期が長い Inducer 併用なしでは忍容性に問題が生じる可能性があるかと判断され 2 週間と設定されたことを説明した。一方で申請者は、米国では、開始用量として Inducer 併用ありで 4 mg/日、併用なしで 2 mg/日と設定され、漸増方法は Inducer の併用有無によらず 1 週間隔で 2 mg/日ずつ増量すると設定されたことを説明した。

その上で申請者は、医療現場では投与開始後速やかに発作抑制効果を示す薬剤が期待されると考えられるが、増量間隔を 2 週間とした場合には維持用量に到達するまでにより長期間を要すること、335 試験の漸増期において安全性上の特段の懸念は認められておらず、Inducer の併用有無によって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（表 58）を踏まえると、本邦において、335 試験と同様、Inducer の併用有無によらず、開始用量を 2 mg/日、増量幅を 2 mg/日、増量間隔を 1 週間以上と設定することが適切と考えることを説明した。

機構は、国内外臨床試験における有害事象の発現状況を考慮すると、開始用量を 2 mg/日と設定することは可能と考える。また機構は、漸増方法について、本剤の薬物動態の特徴を踏まえると、増量間隔を 1 週間とした場合に Inducer 併用なしにおいて定常状態付近まで十分に血漿中濃度が上昇していない段階で増量の判断が行われる可能性があるものの、335 試験では漸増期に安全性上の大きな問題が認められなかったことを考慮すると、Inducer の併用有無によらず、増量幅を 2 mg/日、増量間隔を 1 週間以上と設定することは可能と考える。なお機構は、本剤の開始用量及び漸増方法の適切性については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したいと考える。

② 維持用量及び最高用量について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験（335 試験）における用量設定根拠について説明した上で、申請時用法・用量における維持用量及び最高用量の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤の用量範囲について、部分発作を有するてんかん患者を対象として 2 又は 4 mg/日投与時の有効性及び安全性について検討した海外第Ⅱ相試験（参考 5.3.5.1.2: 206 試験）の成績から、2 mg/日の有効性は期待できないと考えられたこと、部分発作を有するてんかん患者を対象として 2～12 mg/日投与時の有効性及び安全性について検討した海外第Ⅱ相試験（5.3.5.1.3: 208 試験）において Inducer 併用あり及び併用なしのうちそれぞれ 42.1%（8/19 例）及び 15.8%（3/19 例）が 12 mg/日まで増量可能であったことから、本剤の臨床推奨用量を 8 mg/日と想定したことを説明した。また申請者は、海外第Ⅲ相試験のうち 304 試験及び 305 試験では本剤 8 及び 12 mg/日群を、306 試験では最小有効用量の検討を目的として本剤 2、4 及び 8 mg/日群を設定したことを説明した上で、これらの 3 試験の結果から 4～12 mg/日の有効性が確認されたことを説明した。

次に申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（335 試験）の用量設定について、海外第Ⅲ相試験に基づき本剤の臨床推奨用量は 8 mg/日と考えられたことから、8 及び 12 mg/日の有効性及び安全性を検証するための試験として 335 試験を計画し、本剤 8 mg/日群及び 12 mg/日群を設定したことを説明した。また申請者は、4 mg/日群については、8 mg/日群と比較して効果の程度が小さいと考えられたことから、306 試験と同様、最小有効用量について検討するために設定したこと、試験の主要な目的や実施可能性等も考慮し、4 mg/日群のプラセボ群との比較における検出力は 67.7%となるよう目標症例数を設定したことを説明した。

その上で申請者は、335 試験の成績を踏まえ、本邦における各用量の位置付けについて、以下のよう考えることを説明した。

- 335 試験では、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（表 31）。また、335 試験では、忍容性に問題が認められた場合には目標用量まで増量せずに治験を継続することが許容されていたこと⁶¹⁾から、最終用量別の治療期の発作頻度変化率について検討を行ったが（表 59）、Inducer の併用有無にかかわらず、本剤 8 mg/日以上を投与した場合には十分な有効性が認められた。したがって、本剤 8 mg/日を維持用量に設定することは可能と考えた。

表 59 335 試験の治療期の最終用量別の発作頻度変化率 (ITT 集団、19 週完了例^{a)})

Inducer の併用		プラセボ	本剤					
			2 mg/日	4 mg/日	6 mg/日	8 mg/日	10 mg/日	12 mg/日
あり	発作頻度 変化率 ^{b)}	-11.44 (109) (-100.0, 407.7)	-22.26 (14) (-90.8, 273.9)	-16.40 (106) (-100.0, 655.5)	-17.22 (15) (-92.4, 189.7)	-31.14 (100) (-100.0, 1188.7)	-48.48 (8) (-87.3, 8.5)	-38.65 (77) (-100.0, 186.2)
	プラセボ群 との群間差 ^{c)}		0.26 [-27.86, 41.23]	-4.83 [-15.96, 6.65]	-13.34 [-38.41, 4.20]	-16.44 [-29.33, -4.27]	-29.58 [-62.43, 3.52]	-27.13 [-39.80, -14.14]
なし	発作頻度 変化率 ^{b)}	-21.69 (50) (-90.8, 107.7)	-95.49 (1)	-37.75 (49) (-100.0, 507.9)	-32.47 (11) (-100.0, 18.3)	-53.85 (43) (-100.0, 73.5)	-38.46 (10) (-71.6, 40.1)	-59.81 (20) (-100.0, 39.6)
	プラセボ群 との群間差 ^{c)}		-73.81 [-203.19, -4.73]	-13.03 [-29.82, 6.89]	-14.45 [-47.53, 11.47]	-29.72 [-44.96, -14.08]	-16.82 [-36.57, 5.35]	-37.80 [-56.78, -14.34]

a) 治療期を完了した被験者、又は 126 日以降に中止し、中止日以降に発作データを有していた被験者

b) 発作頻度変化率 = { (治療維持期の発作頻度) - (観察期の発作頻度) } / (観察期の発作頻度) × 100

上段: 中央値 (評価例数)、下段: (最小値, 最大値)

c) 中央値の差 (Hodges-Lehmann 推定量 [95%信頼区間])

- 本剤 4 mg/日については、335 試験では有効性が確認されなかったが、以下の点を踏まえると、Inducer 併用なしの維持用量に加えることが可能と考えた。
 - 306 試験では、本剤 4 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ている (発作頻度変化率のプラセボ群との群間差 (Hodges-Lehmann 推定量 [95%信頼区間]) : -13.71 [-23.31, -4.50]、 $p = 0.0026$ (順位変換後の二重盲検期における発作頻度変化率を応答変数、治療及び実施国を因子、順位変換後の観察期の発作頻度を共変量とした共分散分析))。また、欧州では、306 試験の成績に基づき、Inducer の併用有無にかかわらず 4 mg/日が維持用量の一部として承認されている。なお、米国では、海外第Ⅲ相試験成績に基づき、推奨維持用量は Inducer の併用有無にかかわらず 8~12 mg/日とされている。
 - 335 試験の 4 mg/日群においても、Inducer 併用なしでは一定の発作抑制作用が認められている (表 40)。また、335 試験と 306 試験の 4 mg/日群における Inducer 併用なしの発作頻度変化率のプラセボ群との群間差 (Hodges-Lehmann 推定量: それぞれ-14.80 及び-16.61) は類似していた。さらに、両試験の 4 mg/日群における Inducer 併用ありの発作頻度変化率のプラセボ群との群間差 (Hodges-Lehmann 推定量: それぞれ-0.63 及び-11.58) は、いずれも Inducer 併用なしと比較して小さいという点で、試験間で類似していた。
 - なお、335 試験の本剤 4 mg/日群においてプラセボ群との統計学的な有意差が認められなかった理由について検討を行ったが、その理由を明確にすることはできなかった。
- 本剤 12 mg/日の位置付けについて、以下の点を踏まえると、Inducer 併用時には維持用量として、Inducer 非併用時には維持用量には含めず、最高用量として位置付けることが適切と考えた。
 - 335 試験では、本剤 8 mg/日群と比較して 12 mg/日群でプラセボ群との群間差が大きくなる傾向が認められた (表 31)。その傾向は、Inducer の併用有無によらず認められ (表 40)、最終用量別の治療期の発作頻度変化率についても同様の傾向が認められた (表 59) ことから、8 mg/日から 12 mg/日に増量することによって、より高い発作抑制作用が得られると考えられる。
 - 335 試験では、本剤 12 mg/日群の Inducer 併用ありにおいて、12 mg/日への増量時に浮動性めまい等の有害事象の発現が増加する傾向が認められたが、安全性上の大きな問題は認められなかったことから、Inducer 併用ありにおいて本剤 12 mg/日を維持用量に含めることは可能と考えた。

- Inducer 併用なしについては、335 試験の本剤 12 mg/日群において高度の有害事象、死亡及び重篤な有害事象、中止に至った有害事象並びに減量又は休薬に至った有害事象の発現割合が高くなる可能性が示唆されているほか（表 41）、中枢神経系有害事象⁷⁷⁾（表 48）、精神障害関連の有害事象⁷⁹⁾（表 50）、協調運動障害関連の有害事象⁸⁾の発現割合も高くなる傾向が認められた。加えて、本剤 12 mg/日群に割り付けられた被験者のうち、治療期の最終用量が 12 mg/日であった被験者は Inducer 併用ありで 71.2%に対し、Inducer 併用なしでは 46.8%と少なかった。
- 335 試験における Inducer の併用有無別の初回発現時用量別（中止に至った有害事象は中止時用量別）の有害事象の発現状況は表 60 のとおりであり、Inducer 併用なしでは 6 mg/日への増量時から初回減量に至った有害事象の発現割合が、8 mg/日への増量時から重篤な有害事象、中止に至った有害事象（中止時用量別）、精神障害関連の有害事象⁷⁹⁾の発現割合が高くなる傾向が認められており、これらの事象は 8 mg/日を超えて増量したときにも累積して多く認められた。この傾向は海外第Ⅲ相試験（304 試験、305 試験及び 306 試験）においても同様であった。

表 60 335 試験における Inducer の併用有無別の初回発現時用量別の有害事象発現状況

Inducer の併用		本剤					
		2 mg/日	4 mg/日	6 mg/日	8 mg/日	10 mg/日	12 mg/日
あり	全有害事象	57/357 (16.0)	94/358 (26.3)	18/228 (7.9)	51/228 (22.4)	9/102 (8.8)	32/101 (31.7)
	重篤な有害事象	0/357	6/358 (1.7)	0/228	6/228 (2.6)	0/102	4/101 (4.0)
	中止に至った有害事象 ^{a)}	2/357 (0.6)	6/358 (1.7)	2/228 (0.9)	6/228 (2.6)	2/102 (2.0)	2/101 (2.0)
	初回減量に至った有害事象	9/357 (2.5)	20/358 (5.6)	8/228 (3.5)	14/228 (6.1)	5/102 (4.9)	8/100 (8.0)
	SOC「神経系障害」	39/357 (10.9)	48/358 (13.4)	20/228 (8.8)	27/228 (11.8)	4/102 (3.9)	21/101 (20.8)
	精神障害関連の有害事象	2/357 (0.6)	12/358 (3.4)	8/228 (3.5)	8/228 (3.5)	1/102 (1.0)	8/101 (7.9)
なし	全有害事象	45/174 (25.9)	45/173 (26.0)	15/112 (13.4)	26/111 (23.4)	4/51 (7.8)	10/45 (22.2)
	重篤な有害事象	1/174 (0.6)	1/173 (0.6)	0/112	4/111 (3.6)	1/51 (2.0)	2/45 (4.4)
	中止に至った有害事象 ^{a)}	5/174 (2.9)	3/173 (1.7)	4/112 (3.6)	8/111 (7.2)	5/51 (9.8)	8/45 (17.8)
	初回減量に至った有害事象	8/174 (4.6)	6/173 (3.5)	10/112 (8.9)	6/111 (5.4)	5/51 (9.8)	4/45 (8.9)
	SOC「神経系障害」	30/174 (17.2)	25/173 (14.5)	16/112 (14.3)	14/111 (12.6)	4/51 (7.8)	5/45 (11.1)
	精神障害関連の有害事象	6/174 (3.4)	7/173 (4.0)	2/112 (1.8)	9/111 (8.1)	4/51 (7.8)	4/45 (8.9)

発現例数/該当例数（一度でも当該用量の投与を受けた被験者）（発現割合（%））

a) 中止時用量別

以上を踏まえ申請者は、Inducer 非併用時には維持用量として 4～8 mg/日、最高用量として 12 mg/日と設定し、Inducer 併用時には維持用量として 8～12 mg/日と設定することが適切と考えることを説明した。なお申請者は、申請用法・用量に記載した「CYP3A 誘導作用を有する薬剤」は Inducer を意図した記載であり、「CYP3A 誘導作用を有する抗てんかん薬」と記載した上で、その具体的な内容について添付文書において注意喚起を行うことを説明した。

機構は、本剤の維持用量及び最高用量について、以下のように考える。

本剤 8 mg/日については、国際共同第Ⅲ相試験（335 試験）成績に基づき、Inducer の併用有無によらず、維持用量として設定することは可能と考える。

本剤 4 mg/日については、306 試験において本剤 4 mg/日群とプラセボ群の統計学的な有意差が認められているものの、国際共同第Ⅲ相試験（335 試験）は本剤 4 mg/日の有効性を検証するために計画された試験ではなく、また本剤 4 mg/日群においてプラセボ群に対する統計学的な有意差が認められなかったこと、その理由について明確な説明が困難であることを踏まえると、現時点で本剤 4 mg/日の有効性が確認されているとは言い難いと考ええる。さらに、本剤の開発計画では

Inducerの併用有無にかかわらず反応性が大きく異なることを前提としていることを踏まえると、事後的な部分集団解析結果のみに基づき、Inducer 併用ありに対してのみ本剤 4 mg/日の有効性が期待できると判断することは困難と考える。したがって、現時点までに得られたデータに基づき、本剤 4 mg/日を維持用量に含めず、米国と同様、本剤 8 mg/日を維持用量の下限とすることが適切と考える。

本剤 12 mg/日については、本剤 8 mg/日投与時と比較して高い有効性が示唆されていること、Inducer併用ありにおいては低用量投与時と比較して安全性上の大きな問題は認められていないことから、Inducer 併用ありにおいては当該用量を維持用量に含めることは可能と考える。一方で Inducer 併用なしにおいては、本剤 8 mg/日への増量時と比較して、本剤 10 mg/日以上への増量時の有害事象発現状況が大きく異なる状況ではないものの、有害事象の累積発現割合は大きく、335 試験において 12 mg/日の継続投与が可能であった被験者は半数にも満たなかったことを踏まえると、十分な忍容性があると明確に結論づけることは困難と考える。しかしながら、8 mg/日を超えて増量を行う場合には患者の状態を慎重に観察するよう添付文書において注意喚起を行った上で、Inducer 併用なしにおいて 12 mg/日を最高用量に設定することは可能と考える。なお、維持用量及び最高用量の適切性については、専門協議における検討を踏まえて最終的に判断したい。

2) 強直間代発作に対する用法・用量について

機構は、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）の用法・用量の設定根拠について説明した上で、申請時用法・用量の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬では強直間代性けいれんのモデル（マウス最大電撃けいれん）における 50%有効用量（以下、「ED₅₀」）が、部分てんかんのモデル（マウス角膜キンドリングモデル）の ED₅₀と同程度であったことから、本薬は臨床においても、部分発作と同程度の曝露量で強直間代発作に対する効果を示すことが期待できると考えたことを説明した。また申請者は、部分発作を対象とした海外第Ⅲ相試験において本剤 4～12 mg/日投与時に二次性全般化発作に対する一定の有効性が認められていたこと⁹⁷⁾、脳全体でてんかん発作を生じる二次性全般化発作の臨床像は強直間代発作に比較的近いと考えられることから、本剤 4～12 mg/日は強直間代発作に対して有効性を示す可能性があると考えたことを説明した。一方で申請者は、全般てんかんの強直間代発作に対する第一選択薬は国内外で VPA とされていること、また CBZ は強直間代発作に付随するミオクロニー発作や欠神発作を悪化させる可能性があることとされていること（「(1) 国際共同第Ⅲ相試験（335 試験、332 試験）による評価について」の項参照）から、332 試験では Inducer 併用ありの割合は低くなると想定したこと、208 試験において 12 mg/日まで増量可能であった被験者の割合は Inducer 併用ありで 42.1%（8/19 例）、併用なしで 15.8%（3/19 例）であったことを踏まえると、332 試験において 8 mg/日を超える用量を希望する被験者は少数例に留まると予想したことを説明した。以上の検討を踏まえ申請者は、332 試験の開始用量及び漸増方法は 335 試験と同様とすること、治療期の目標用量については部分発作の臨床推奨用量と同様に 8 mg/日と設定すること、12 mg/日まで増量した場合の有効性及び安全性については継続投与期に 12 mg/日までの増量を可能とするこ

97) 304 試験における発作頻度変化率のプラセボ群との群間差 [95%信頼区間] は、本剤 8 mg/日群で -43.35 [-72.68, -23.43]、12 mg/日群で -41.26 [-72.18, -20.71]、305 試験では本剤 8 mg/日群で -46.06 [-67.19, -20.32]、12 mg/日群で -33.08 [-59.65, -9.14] であった。

とで確認する計画としたことを説明し、332 試験において部分発作を対象とした海外第Ⅲ相試験と類似した反応性が認められた場合には、強直間代発作に対して部分発作と同様の用法・用量を設定可能と考えたことを説明した。

その上で申請者は、332 試験の結果について、治療期では本剤群の 84.0% (68/81 例) において最終用量が 8 mg/日であったこと、332 試験の本剤群における発作頻度変化率のプラセボ群との群間差 (Hodges-Lehmann 推定量: -30.81) は、335 試験の 8 mg/日群における群間差 (Hodges-Lehmann 推定量: 全体集団: -16.45、Inducer 併用なし: -23.17) と遜色のない結果であったこと、335 試験と 332 試験で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 (「(4) 安全性について」の項参照) を説明した。さらに申請者は、12 mg/日までの増量を可能と設定した 332 試験の継続投与期では、21.7% (30/138 例) の被験者において本剤 12 mg/日まで増量されたこと、16.7% (23/138 例) の被験者においてデータカットオフ時点まで本剤 12 mg/日の投与が継続されたこと、治療期の最終用量が本剤 8 mg/日であった被験者 68 例のうち 18 例が継続移行期及び継続投与期 (13 週まで) のうちに増量 (本剤 10 mg/日 9 例、12 mg/日 9 例) し、11 例 (本剤 10 mg/日 5 例、12 mg/日 6 例) で増量後に強直間代発作頻度の減少が認められたことから、強直間代発作を有する患者において 8 mg/日を超える用量への増量が有用な場合があることを説明した。なお申請者は、当該試験成績に基づき欧州及び米国では強直間代発作に対して最大 12 mg/日までの投与が認められていることを説明した。

以上を踏まえ申請者は、強直間代発作に対して部分発作と同様の用法・用量を設定することは可能と考えることを説明した。

機構は、部分発作と強直間代発作における薬剤の反応性が類似していると仮定して開発を行うことを強く否定するものではないが、332 試験の立案時に本剤 8~12 mg/日を最終的な用法・用量に含めることを申請者が想定していたのであれば、治療期において 8~12 mg/日投与時の有効性及び安全性について検討可能な試験計画とすべきであったと考える。その上で機構は、332 試験の治療期には本剤群の大半の被験者において 8 mg/日まで増量されており、335 試験と比較して遜色のない結果が得られていること、治療期に認められた有害事象は 335 試験と比較して大きく異なる傾向は認められていないこと、継続投与期には一定数の被験者において 12 mg/日まで増量されており、12 mg/日の安全性についても一定の検討は行われていることを踏まえると、強直間代発作に対する用法・用量に本剤 12 mg/日も含め、部分発作と同じ用法・用量を設定することは可能と考えるが、専門協議における検討を踏まえて最終的に判断したいと考える。

3) 漸減の必要性について

機構は、本剤の投与を中止する際の漸減の必要性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤の消失半減期は 70~120 時間と長いため、てんかん患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (335 試験、332 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (304 試験、305 試験、306 試験) において、治験薬投与終了又は中止時の漸減については特に規定を設けなかったことを説明した。その上で申請者は、海外第Ⅲ相試験では後観察期において本剤投与集団のみに離脱症候群に関連する有害事象⁹⁸⁾が認められたものの、いずれも発現割合は 5%未満であったこと、335 試験及び 332 試

98) MedDRA SMQ「薬剤離脱 (SMQ)」並びに PT で自律神経系の過活動、手指振戦、不眠、嘔気、嘔吐、一過性の幻視、体感

験の投与終了又は中止後に認められた離脱症候群関連の有害事象は、いずれの試験においても嘔吐、不安及び不眠症 各 1 例のみであったことから、安全性上特段の懸念はなく、欧州及び米国の添付文書では漸減を行うべきと規定されているものの、本邦では漸減について注意喚起する必要はないと考えることを説明した。

機構は、本剤の薬物動態の特性及び提示された臨床試験成績を踏まえると、本剤の投与中止時に漸減を行うよう注意喚起を行うことが必須ではないと考えるが、一般的に抗てんかん薬を急に中止した場合には発作の増悪が認められる場合があること及び海外の添付文書における注意喚起内容も踏まえ、本邦の添付文書における注意喚起の必要性については専門協議における検討を踏まえて最終的に判断したいと考える。また機構は、本剤は一定の乱用・依存性のリスクを有すること（「(4) 4) 乱用・依存性について」の項参照）を踏まえると、本剤投与終了後には国際共同第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験と同様に、離脱症候群及び退薬症候が認められる可能性があるため、本剤の投与中止後も患者の状態を確認するよう注意喚起を行うことが適切と考える。さらに機構は、本剤投与中止後の離脱症候群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。

(8) 本剤の臨床的位置付けについて

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

申請者は、日本でのてんかん患者数は、2011 年の厚生労働省患者調査では 21 万 6000 人と推計されているが、地域疫学調査等に基づけば潜在患者数は約 100 万人とも言われていること（植田勇人、*日本薬理学雑誌* 2007; 129: 116-8）、薬物治療により発作が抑制されず難治化する患者が全体の 20～30%存在すること（Kwan P, et al. *N Engl J Med* 2000; 342: 314-9、井上有史ら、*てんかん研究* 2005; 23: 249-53）を説明した。その上で申請者は、国内治療ガイドライン（井上有史ら、*てんかん研究* 2005; 23: 249-53）では、抗てんかん薬の単剤治療で奏功しない場合は併用療法が推奨されていること、また、部分発作に対する併用療法として LTG、LEV、TPM 又はガバペンチンが、強直間代発作に対する併用療法として LTG、TPM 及び LEV がそれぞれ推奨されていること（日本神経学会監修、*てんかん治療ガイドライン 2010*。医学書院、2010、藤原建樹ら、*てんかん研究* 2010; 28: 48-65）を説明し、部分発作だけでなく全般てんかんの強直間代発作に対しても有効性が確認されている抗てんかん薬が求められていると考えることを説明した。さらに申請者は、本剤は海外においても承認から日が浅く、本剤の臨床的位置付け等について言及する治療ガイドラインの更新はほとんど行われていないこと、英国では Scottish Intercollegiate Guidelines Network による成人てんかんの診断及び治療に関する臨床ガイドライン（<http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN143.pdf>）において、部分発作に対する併用療法に対して推奨されていることを説明した。また申請者は、部分発作又は強直間代発作を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1.10: 335 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）において、それぞれの発作型に対する有効性及び安全性が確認されたことを踏まえると、LTG、LEV、TPM と同様に、本剤は部分発作及び強直間代

幻覚、幻聴、錯覚、精神運動興奮、不安、大発作痙攣、間代性痙攣、部分発作、小発作てんかん、単純部分発作、複雑部分発作、てんかん、痙攣、局在性痙攣、二次性全般化を伴う部分発作、てんかん重積状態、自律神経発作及び精神運動発作に該当する事象

発作を有するてんかん患者に対する併用療法の治療選択肢のひとつとなるものと考えていることを説明した。

機構は、以上について了承し、本剤は部分発作又は強直間代発作に対する併用療法の治療選択肢のひとつとなるものであると考える。なお機構は、現時点では本剤のヒトにおける血管及び肝臓への蓄積性、並びにヒトにおける心血管系及び肝臓への潜在的なリスクの重大性について、必ずしも明確にはなっていないこと、乱用・依存性に関する一定のリスクを有すること、本剤投与時には協調運動障害、中枢神経系有害事象（特に、運動失調、平衡障害、構語障害等の特徴的な事象）、敵意・攻撃性関連の有害事象が多く認められること等の特徴的な安全性プロファイルは、医療現場において本剤の使用を検討する場合に考慮すべきものであり、適切に情報提供を行う必要があると考える。

(9) 製造販売後における検討事項について

機構は、提示された臨床試験成績、海外製造販売後安全性情報等を踏まえると、製造販売後調査において、強直間代発作を有する日本人てんかん患者における本剤の有効性及び安全性、強直間代発作を有する患者における Inducer 併用時の有効性及び安全性、協調運動障害関連の有害事象、筋弛緩関連の有害事象、中枢神経系有害事象、転倒及び傷害に関連する有害事象、精神障害関連の有害事象、敵意・攻撃性関連の有害事象、自殺に関連する有害事象、乱用・依存性関連の有害事象の発現状況について引き続き検討する必要があると考える。また機構は、高蓄積部位（眼、皮膚、血管、大動脈）における安全性、内分泌系への影響、軽度及び中等度肝機能障害患者における安全性及び有効性、患者背景（併用薬を含む）が本剤の安全性及び有効性に与える影響、記憶・学習関連の有害事象、血液障害関連の有害事象、体重増加、脂質代謝異常関連の有害事象の発現状況、本剤投与中止後の離脱症候群関連の有害事象の発現状況、小児患者（12 歳以上）の成長への影響、小児患者（12 歳以上）における安全性及び有効性、部分発作と強直間代発作における安全性プロファイルの差異についても情報収集する必要があると考える。

申請者は、部分発作又は強直間代発作を有するてんかん患者を対象とする使用成績調査（目標症例数 3000 例（うち、強直間代発作を有する症例 30 例以上）、1 例あたりの観察期間 24 週）並びに使用成績調査を完了し 24 週時点で本剤の投与が継続中の患者のうち使用成績調査登録時の年齢が 12 歳以上 17 歳以下の小児患者を対象とする特定使用成績調査（目標症例数 200 例、1 例あたりの観察期間 76 週（使用成績調査から通算））を実施する予定であると説明している。

機構は、これらの製造販売後における検討事項及び調査内容の適切性については、専門協議における検討を踏まえて最終的に判断したいと考える。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない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対する本剤

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考える。本剤は、部分発作及び強直間代発作の併用療法において、治療選択肢を提供するものであり、臨床的意義はあると考える。なお、本剤の用法・用量の適切性等については、専門協議においてさらに検討が必要と考える。

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

審査報告 (2)

平成 28 年 2 月 9 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

II. 審査内容

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

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

(1) 用法・用量について

専門協議において、開始用量、漸増方法及び最高用量についての機構の考えは支持された。

維持用量について、専門委員からは、4 mg/日は部分集団解析において Inducer 併用なしの場合に一定の有効性が示唆されていることから（表 40）、本来であれば Inducer 併用なしの患者における 4 mg/日の有効性が適切に確認され、維持用量として本邦で使用可能となることが望ましかったとの意見が示された。しかしながら、臨床試験において有効性が確認されたと判断可能な用量は 8 及び 12 mg/日のみであり、事後的な部分集団解析結果に基づき、Inducer 併用なしの患者に対してのみ 4 mg/日の有効性が期待できると判断することは困難であるとの機構の考えは支持されたことから、機構は現時点で維持用量に 4 mg/日は含めず、維持用量は Inducer 併用なしの場合には 8 mg/日、併用ありの場合には 8～12 mg/日と設定することが適切と判断した。

また、本剤投与中止時の漸減の必要性について、専門委員からは、薬物動態学的観点からは漸減が必須ではないものの、一般的に抗てんかん薬の投与中止は慎重に行われるべきであること、本剤の海外添付文書では漸減に関する注意喚起がなされていることも踏まえ、本邦においても漸減に関する注意喚起を行うことが適切との意見が示された。

また、強直間代発作の用法・用量を部分発作と同一と設定することは可能であるとの機構の考えも専門協議において支持された。

以上より、機構は、Inducer の併用の有無別に各用量の位置づけが明確に示されるよう用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意を整備すること、漸減に関する注意喚起を行うことを申請者に求めた。

申請者は、用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意を以下のとおりとすること⁹⁹⁾、また添付文書の「重要な基本的注意」の項において漸減に関する注意喚起を行うことを説明した。

[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2mg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2mg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8mg、併用する場合の維持用量は1日1回8～12mgとする。

なお、症状により1週間以上の間隔をあけて2mgずつ適宜増減するが、1日最高12mgまでとする。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

1. 本剤は他の抗てんかん薬と併用して使用すること。〔国内外の臨床試験において、本剤単独投与での使用経験はない。〕
2. 本剤の代謝を促進する抗てんかん薬（カルバマゼピン、フェニトイン）との併用により本剤の血中濃度が低下することがあるので、本剤の投与中にカルバマゼピン、フェニトインを投与開始又は投与中止する際には、慎重に症状を観察し、必要に応じて1日最高用量である12mgを超えない範囲で適切に用量の変更を行うこと。〔「相互作用」の項参照〕
3. 軽度及び中等度の肝機能障害のある患者に本剤を投与する場合は、ペランパネルとして1日1回2mgの就寝前経口投与より開始し、その後2週間以上の間隔をあけて2mgずつ漸増すること。また、症状により2週間以上の間隔をあけて2mgずつ適宜増減するが、軽度の肝機能障害のある患者については1日最高8mg、中等度の肝機能障害のある患者については1日最高4mgまでとする。〔「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照〕

機構は、申請者が適切に対応したことから、以上について了承した。

(2) 本剤の安全性について

専門委員からは、特に敵意・攻撃性のリスクについて、臨床試験における有害事象の発現状況を踏まえると（審査報告（1）「Ⅱ. 4. （iii）＜審査の概略＞（4）2）精神障害及び攻撃性について」の項参照）注意が必要であり、小児患者において成人患者と比較して発現頻度が高くなる傾向が示唆されていることを添付文書で注意喚起すること、製造販売後調査において引き続き検討することが重要であるとの意見が示された。

以上を踏まえ機構は、添付文書における注意喚起を整備するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

(3) 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「Ⅱ. 4. （iii）＜審査の概略＞（9）製造販売後における検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における

99) Inducer のうち oxcarbazepine は現時点で本邦では承認されていないため、用法・用量に関連する使用上の注意において本剤の代謝を促進する抗てんかん薬として記載されていない。

本剤の医薬品リスク管理計画（案）として、表 61 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 62 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 61 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
- 浮動性めまい - 平衡障害、運動失調及び転倒 - 敵意及び攻撃性 - 筋弛緩	- 依存性 - 自殺念慮及び自殺行動 - 心血管系への影響	- 小児の成長への影響 - 強直間代発作を有するてんかん患者における安全性
有効性に関する検討事項		
使用実態下における有効性		

表 62 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
- 市販直後調査 - 製造販売後臨床試験^{a)} - 使用成績調査 - 特定使用成績調査（小児）	- 市販直後調査 - 医療従事者向け資材の作成、改訂、提供 - 患者及び患者家族向け資材の作成、改訂、提供

a) 本剤の承認取得後に 233 試験（5.3.5.2.2）、335 試験（5.3.5.1.10）及び 341 試験（332 試験（5.3.5.2.7）からの継続）を製造販売後臨床試験に読み替えて、各医療機関で本剤が使用可能となるまで実施。

以上を踏まえ機構は、上記の事項を検討するための製造販売後調査を実施するよう申請者に求めた。

申請者は、部分発作又は強直間代発作を有する患者を対象として、表 63 に示す使用成績調査及び表 64 に示す特定使用成績調査（小児）を実施することを説明した。

表 63 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	本剤を成人てんかん患者に投与したときの使用実態下における安全性及び有効性の検討
調査方法	中央登録方式
対象患者	部分発作（二次性全般化発作を含む）又は強直間代発作を有する成人（18 歳以上）てんかん患者
観察期間	本剤の投与開始から 52 週間（ただし、52 週間完了症例が 300 例収集された時点で 24 週間未満の症例は、本剤の投与開始から 24 週間）
予定症例数	3750 例 ^{a)} （うち、強直間代発作を有する患者 375 例）
主な調査項目	- 患者背景（性別、年齢、身長、体重、入院／外来の別、罹病期間、肝機能障害の有無及び重症度、腎機能障害の有無、合併症、てんかんの分類、局在部位、てんかん病因、てんかんに対する手術歴等） - 本剤の投与状況（1 日投与量、投与期間、中止理由等） - てんかんに対する併用薬及び併用療法、てんかんに対する治療以外の併用薬 - 有害事象の発現状況 - 臨床検査 - 発達障害への影響、認知機能障害への影響 - 乱用及び依存性の有無 - 発作型及び発作頻度、全般改善度

a) 24 週間完了症例として 3000 例程度を確保する。

表 64 特定使用成績調査（小児）計画の骨子（案）

目的	本剤を小児てんかん患者に長期投与したときの使用実態下における安全性及び有効性の検討
調査方法	中央登録方式
対象患者	部分発作（二次性全般化発作を含む）又は強直間代発作を有する小児（12 歳以上 17 歳以下）てんかん患者
観察期間	本剤の投与開始から 52 週間、最長 104 週間
予定症例数	500 例 ^{a)} （うち、強直間代発作を有する患者 50 例）
主な調査項目	- 患者背景（性別、年齢、身長、体重、入院／外来の別、罹病期間、肝機能障害の有無及び重症度、腎機能障害の有無、合併症、てんかんの分類、局在部位、てんかん病因、てんかんに対する手術歴等） - 本剤の投与状況（1 日投与量、投与期間、中止理由等） - てんかんに対する併用薬及び併用療法、てんかんに対する治療以外の併用薬 - 有害事象の発現状況 - 臨床検査 - 発達障害への影響、認知機能障害への影響 - 小児の成長への影響 - 乱用及び依存性の有無 - 発作型及び発作頻度、全般改善度

a) 52 週間完了症例として 300 例程度を確保する。

機構は、以上について了承するが、本調査により得られた結果について、速やかに医療現場に情報提供する必要があると考える。

（4）現在実施中の国際共同第Ⅲ相試験の最新の状況について

機構は、現在継続中の国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1.10: 335 試験、5.3.5.2.7: 332 試験）における有害事象の発現状況について、最新の状況を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、335 試験について、2015 年 8 月 6 日のデータカットオフ以降 2015 年 12 月 31 日までに収集された有害事象¹⁰⁰⁾として、死亡は 2 件（敗血症、頭部損傷各 1 件）認められ、死亡以外の重篤な有害事象は 33 件（肺炎、妊娠時曝露、裂傷各 2 件、下痢、吐血、薬物相互作用、胆石症、咽頭炎、急性腎盂腎炎、尿路感染、鎖骨骨折、腓骨骨折、膝蓋骨骨折、糖尿病、低ナトリウム血症、脳新生物、脳血管発作、複雑部分発作、脳炎、てんかん、全身性強直性間代性発作、痙攣発作、群発発作、情動障害、易刺激性、精神障害、精神病性障害、尿閉、誤嚥性肺炎、人工流産各 1 件）認められたが、薬物相互作用、複雑部分発作、易刺激性、精神障害、精神病性障害以外の事象については治験薬との因果関係が否定されていることを説明した。また申請者は、332 試験について、2015 年 3 月 3 日のデータカットオフ以降 2015 年 12 月 31 日までに収集された有害事象として、死亡は認められなかったこと、重篤な有害事象は 6 例（播種性血管内凝固、敗血症性ショック、子宮内膜腺癌、精神障害、精神症状、子宮内膜増殖症各 1 例）に認められ、このうち播種性血管内凝固、敗血症性ショック、子宮内膜増殖症については治験薬との因果関係が否定されていることを説明した。以上より申請者は、いずれの事象も報告数が少なく、現時点で安全性上の新たな懸念を示唆するもので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、本剤を長期投与したときの安全性について、現時点で新たに懸念される問題はないと考える。

100) 症例報告書に基づくデータベースが固定されておらず、安全性部門で管理されているデータベースに基づき集計したため例数での集計はできなかったと説明されている。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1.7、5.3.5.1.8、5.3.5.2.7、5.3.5.2.1、5.3.5.2.2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

Ⅳ. 審査報告（1）の訂正事項

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

頁	行	訂正前	訂正後
40	22	CYP3A4/5	CYP3A4
40	28	CYP3A4	CYP3A
40	30	CYP3A4	CYP3A
57	19	収縮期血圧の低値（1 例、3 例）及び高値（1 例、 <u>2</u> 例）	収縮期血圧の低値（1 例、3 例）及び高値（1 例、 <u>1</u> 例）
57	21	脈拍数の低値（ <u>2</u> 例、 <u>0</u> 例）	脈拍数の低値（ <u>0</u> 例、 <u>2</u> 例）
89	表 60	Inducer の併用「あり」、「初回減量に至った有害事象」、 「12 mg/日」 8/100 (<u>8.0</u>)	Inducer の併用「あり」、「初回減量に至った有害事象」、 「12 mg/日」 8/101 (<u>7.9</u>)

Ⅴ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本剤は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 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判断する。

〔効能・効果〕	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の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。