

審議結果報告書

平成 28 年 5 月 16 日
医薬・生活衛生局審査管理課

[販 売 名] オクノベル錠150 mg、同錠300 mg、同内用懸濁液6%
[一 般 名] オクスカルバゼピン
[申 請 者 名] ノーベルファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 6 月 4 日

[審 議 結 果]

平成 28 年 4 月 20 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、生物由来製品又は特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 設定された用法及び用量における安全性及び有効性の確認を目的として、製造販売後臨床試験を速やかに実施し、結果を報告すること。
3. 本剤による重篤な皮膚障害に対して、他の医療機関との連携も含めて十分に対応できる体制が確認できた医療機関・薬局において、てんかんの診断、治療に精通し、本剤の適正使用について十分に理解している医師によって処方が行われるよう、製造販売にあたって本剤に関する管理者の設置も含め必要な措置を講じること。

なお、審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。
この訂正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	訂正前	訂正後
5	14	20■年■月からノバルティスファーマ株式会社により、他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない部分発作を有する小児てんかん患者を対象とした臨床試験が開始された。	20■年■月からノバルティスファーマ株式会社により、他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない部分発作を有する小児てんかん患者を対象とした臨床試験が開始された。
5	24	成人における血漿中 MHD の有	成人における血漿中 MHD の有

8		効治療濃度域は 3～35 $\mu\text{g/mL}$ と されていること	効治療濃度域は 3～35 $\mu\text{g/mL}$ (<u>12 ～138 $\mu\text{mol/L}$</u>)とされていること
---	--	--	---

審査報告書

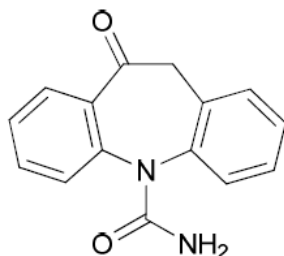
平成 28 年 4 月 5 日

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]	オクノベル錠 150 mg、同錠 300 mg、同内用懸濁液 6%
[一 般 名]	オクスカルバゼピン
[申 請 者]	ノーベルファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 6 月 4 日
[剤形・含量]	オクノベル錠 150 mg、同錠 300 mg: 1 錠中にオクスカルバゼピン 150 又は 300 mg を含有する錠剤 オクノベル内用懸濁液 6%: 1 mL 中にオクスカルバゼピン 60 mg を含有する内用懸濁液剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]	



分子式： $C_{15}H_{12}N_2O_2$

分子量： 252.27

化学名：

(日 本 名) 10-オキソ-10,11-ジヒドロ-5*H*-ジベンゾ[*b,f*]アゼピン-5-カルボキサミド

(英 名) 10-Oxo-10,11-dihydro-5*H*-dibenzo[*b,f*]azepine-5-carboxamide

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第三部

審査結果

平成 28 年 4 月 5 日

[販 売 名] オクノベル錠 150 mg、同錠 300 mg、同内用懸濁液 6%
[一 般 名] オクスカルバゼピン
[申 請 者] ノーベルファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 6 月 4 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、国内臨床試験では漸増期間に高度の皮膚障害の発現が認められており、用法・用量として国内臨床試験より緩徐な漸増法が設定されたことを踏まえ、漸増期間中の安全性及び設定された漸増法で漸増した場合の有効性を確認するための製造販売後臨床試験を速やかに実施し、その結果を医療現場に提供する必要があると考える。また、皮膚障害発現時に迅速に対応が行われるよう、処方医及び皮膚科医に対し十分に情報提供を行った上で、皮膚科医との連携が確認できた医療機関でのみ本剤が処方可能となるよう、流通体制を整備する必要があると考える。さらに、本剤による中枢神経系有害事象、消化器系有害事象、血液障害、小児期に本剤の投与を開始して成人期まで本剤を継続使用する場合の有効性及び安全性等については、製造販売後調査において検討する必要があると考える。その他、成人に対する開発については速やかに行う必要があると考える。

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

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

[用法・用量] 通常、4 歳以上の小児には、オクスカルバゼピンとして 1 日 8～10 mg/kg 又は 600 mg のいずれか低い方の用量で投与を開始する。増量は 1 週間以上の間隔をあけて、1 日の増量幅として 10 mg/kg 又は 600 mg のいずれか低い方を超えない範囲で行う。維持用量は下表のとおりとするが、症状により適宜減量すること。なお、いずれも 1 日 2 回に分けて経口投与すること。

体重別の維持用量

体重	維持用量
15.0 kg 以上 20.0 kg 未満	1 日 600 mg
20.0 kg 以上 29.0 kg 以下	1 日 900 mg
29.1 kg 以上 39.0 kg 以下	1 日 1200 mg
39.1 kg 以上	1 日 1800 mg

[承認条件] 1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

2. 設定された用法及び用量における安全性及び有効性の確認を目的として、製造販売後臨床試験を速やかに実施し、結果を報告すること。
3. 本剤による重篤な皮膚障害に対して、他の医療機関との連携も含めて十分に対応できる体制が確認できた医療機関・薬局において、てんかんの診断、治療に精通し、本剤の適正使用について十分に理解している医師によって処方が行われるよう、製造販売にあたって本剤に関する管理者の設置も含め必要な措置を講じること。

審査報告 (1)

平成 27 年 5 月 22 日

I. 申請品目

[販 売 名]	オクノベル錠 150 mg、同錠 300 mg、同内用懸濁液 6%
[一 般 名]	オクスカルバゼピン
[申 請 者 名]	ノーベルファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 6 月 4 日
[剤形・含量]	オクノベル錠 150 mg、同 300 mg: 1 錠中にオクスカルバゼピン 150 又は 300 mg を含有する錠剤 オクノベル内用懸濁液 6%: 1 mL 中にオクスカルバゼピン 60 mg を含有する内用懸濁液剤
[申請時効能・効果]	成人てんかん患者及び 4 歳以上の小児てんかん患者の部分発作に対する 単剤療法又は多剤併用療法
[申請時用法・用量]	通常、成人又は 4 歳以上の小児には、以下の用法・用量にて投与すること。 成人： オクスカルバゼピンとして 600 mg/日を開始用量とし、1 日 2 回に分けて 経口投与する。以後、1 週間ごとに最大 600 mg/日ずつ増量し目標維持用 量まで漸増する。なお、症状により適宜増減するが、1 日最高投与量は 1,800 mg/日までとする。 小児： オクスカルバゼピンとして 8～10 mg/kg/日を開始用量とし、1 日 2 回に分 けて経口投与する。以後、2 週間以上かけて目標維持用量まで漸増する。 ただし、開始用量は 1 日 600 mg 以下とし、1 回の増量は 10 mg/kg を超え ない範囲で行う。なお、症状により適宜増減するが、1 日最高投与量は 60 mg/kg もしくは 1,800 mg/日のどちらか低い用量までとする。

体重別目標維持用量

体重	目標維持用量
20 kg 未満	600 mg/日
20 kg 以上 29 kg 未満	900 mg/日
29 kg 以上 39 kg 未満	1,200 mg/日
39 kg 以上	1,800 mg/日

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

オクノベル錠 150 mg、同錠 300 mg、同内用懸濁液 6%（以下、「本剤」）の有効成分であるオクスカルバゼピン（以下、「本薬」）は、チバガイギー社（現ノバルティスファーマ社；スイス）で開発された三環系構造を有する抗てんかん薬であり、カルバマゼピンの副作用軽減を目的とした化学構造変換の過程で発見された。

本剤は 1990 年 6 月に、デンマークにおいて部分発作及び全般性強直間代発作を有する成人てんかん患者の併用療法及び単剤療法の効能・効果で承認されて以降、2015 年 2 月現在、米国、欧州等 93 の国又は地域で小児及び成人てんかん患者の部分発作に対する併用療法又は単剤療法に対して承認されている。

本邦においては、2006 年 1 月に開催された第 7 回未承認薬使用問題検討会議において「てんかん部分発作」に対して早期に治験が開始されるべきとされたが、ノバルティスファーマ株式会社における検討の結果、「他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない小児てんかん患者の部分発作に対する抗てんかん薬との併用療法」を対象として開発することが最適と判断され、20 年 月からノバルティスファーマ株式会社により、他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない部分発作を有する小児てんかん患者を対象とした臨床試験が開始された。また、本剤については、他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない小児の部分発作の併用療法に関する適応について、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において医療上の必要性が高いと評価され、2010 年 5 月 21 日付でノバルティスファーマ株式会社に対し開発要請が行われた（医政研発 0521 第 1 号、薬食審査発 0521 第 1 号）。その後、20 年 月に本剤の本邦における販売権がノバルティスファーマ株式会社から申請者（ノーベルファーマ株式会社）に譲渡された。そして今般、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小児の部分発作の併用療法に係る試験成績から、成人及び小児のてんかん部分発作に対する併用療法及び単剤療法に係る本剤の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。

本邦においては、てんかん部分発作に関連する効能・効果を有する薬剤として、カルバマゼピン、バルプロ酸ナトリウム、レベチラセタム、ガバペンチン、トピラマート、ラモトリギン等が承認されている。なお、本申請に係る審査の過程においては、申請者が照会事項に対する対応に多大な時間を要したこと、提出された資料において症例数等の不整合が散見されたことにより、総審査期間の延長を来した。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

1) 特性

原薬は白色～淡橙色の粉末であり、性状、溶解性、解離定数、pH、分配係数、融点、吸湿性について検討されている。原薬には、である結晶形 A と（）である結晶形 B が認められているが、純度試験においての規格が設定されており、結晶形 B 含量は %未満に管理可能とされている。

原薬の化学構造は、元素分析、紫外可視吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル（以下、「IR」）、ラマンスペクトル、核磁気共鳴スペクトル（¹H-NMR、¹³C-NMR）及び質量スペクトル（以下、「MS」）により確認されている。

2) 製造方法

原薬は、[REDACTED]を出発物質として合成されており、重要中間体として、[REDACTED]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）、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」）＞、[REDACTED]＜GC＞、[REDACTED]及び[REDACTED]＜HPLC＞）、乾燥減量、強熱残分、微生物限度、粒子径＜[REDACTED]、[REDACTED]＞及び定量法＜HPLC＞が設定されている。

なお、審査の過程において、海外向け原薬の規格及び試験方法を踏まえて、純度試験（[REDACTED]）が追加設定された。

4) 原薬の安定性

原薬の安定性試験は表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット/旧製造方法 ^{a)} /3 ロット	25℃	60%RH	[REDACTED]	36 ヶ月
	実生産/申請製造方法/3 ロット				18 ヶ月
加速試験	実生産/申請製造方法/3 ロット	40℃	75%RH	[REDACTED]	6 ヶ月

a) 申請製造方法とは出発物質及び合成経路が異なる。

以上より、原薬のリテスト期間は、[REDACTED]及び[REDACTED]に詰めて室温で保存するとき、36 ヶ月と設定された。なお、実生産スケールによる原薬 3 ロットの長期保存試験を 36 ヶ月まで継続する。

(2) 製剤（錠剤）

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤（錠剤）は、素錠部が原薬、結晶セルロース、ヒプロメロース、クロスポピドン、軽質無水ケイ酸及びステアリン酸マグネシウム、コーティング部が 150 mg 錠では [REDACTED] white [REDACTED]、[REDACTED] yellow [REDACTED]、[REDACTED] red [REDACTED] 及び [REDACTED] black [REDACTED]、300 mg 錠ではヒプロメロース、ポリエチレングリコール [REDACTED]、タルク、[REDACTED] White、[REDACTED] Yellow からなるフィルムコーティング錠であり、1 錠中に原薬 150 mg 又は 300 mg を含有する。

2) 製造方法

製剤（錠剤）の製造工程は、[REDACTED]、[REDACTED]、混合、打錠、フィルムコーティング及び包装工程からなり、[REDACTED]工程及び[REDACTED]工程が重要工程とされている。また、[REDACTED]工程、[REDACTED]工程及び[REDACTED]工程に工程管理が設定されている。

3) 製剤の管理

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

4) 製剤の安定性

製剤（錠剤）の安定性試験は表 2 のとおりである。また、光安定性試験の結果、錠剤は光に安定であった。

表 2 製剤（錠剤）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/旧処方/3 ロット	25℃	60%RH	PTP 包装	36 ヶ月
	実生産/申請処方/4 ロット	30℃	75%RH		36 ヶ月 ^{a)}
加速試験	実生産/旧処方/3 ロット	40℃	75%RH		6 ヶ月

a) 提示されたデータは保存開始時、12、24 及び 36 ヶ月後の測定値のみであり、3、6、9 及び 18 ヶ月後の測定値については取得されていなかった。

以上より、製剤（錠剤）の有効期間は、PTP 包装にて室温で保存するとき、36 ヶ月と設定された。なお、申請処方による製剤の安定性試験は「安定性試験ガイドラインについて」（平成 6 年 4 月 21 日付 薬新薬第 30 号）に則らずに実施していることから、ガイドラインに基づき 3 ロットの長期保存試験をコミットメントとして実施する。

(3) 製剤（内用懸濁液剤）

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤（内用懸濁液剤）は、原薬、精製水、プロピレングリコール、非晶質ソルビトール液、サッカリンナトリウム水和物、結晶セルロース・カルメロースナトリウム、アスコルビン酸、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、ソルビン酸、モノステアリン酸ポリエチレングリコール及びプレミックス香料 [] からなる内用懸濁液剤であり、1 mL 中に原薬 60 mg を含有する。

2) 製造方法

製剤（内用懸濁液剤）の製造工程は、 [] 調製、充填及び包装工程からなり、 [] 工程が重要工程として設定されている。

3) 製剤の管理

製剤（内用懸濁液剤）の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（薄層クロマトグラフィー）、粘度、pH、純度試験（類縁物質＜HPLC＞）、溶出性、微生物限度及び定量法＜HPLC＞が設定されている。

なお、審査の過程において、 [] 並びに []、 []、 [] 及び [] が設定された。

4) 製剤の安定性

製剤（内用懸濁液剤）の安定性試験は表 3 のとおりである。光安定性試験の結果、透明なガラス瓶に充填して曝光した場合には、アスコルビン酸及びソルビン酸含量の低下が認められた。

表 3 製剤（内用懸濁液剤）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/旧製造方法 ^{a)} の原薬使用/3 ロット	25℃	60%RH	褐色ガラス瓶	36 ヶ月
	実生産/申請製造方法の原薬使用/3 ロット	25℃	60%RH		36 ヶ月 ^{b)}
加速試験	実生産/旧製造方法 ^{a)} の原薬使用/3 ロット	40℃	75%RH		6 ヶ月

a) 申請製造方法の原薬とは粉碎原理及び粒度分布が異なる

b) 提示されたデータは保存開始時、12、24 及び 36 ヶ月後の測定値のみであり、3、6、9 及び 18 ヶ月後の測定値については取得されていなかった。

以上より、内用懸濁液剤の有効期間は、褐色ガラス瓶に充填することで遮光し、室温で保存するとき、36 ヶ月と設定された。なお、市販予定製剤の安定性試験は「安定性試験ガイドラインについて」

(平成 6 年 4 月 21 日付 薬新薬第 30 号) に則らずに実施していることから、ガイドラインに基づき 3 ロットの長期保存試験をコミットメントとして実施する。

<審査の概略>

新添加剤について

製剤（錠剤）には、ポリエチレングリコール [REDACTED] が新添加剤として含有されている。

機構は、ポリエチレングリコール [REDACTED] には、本邦公定書と同等の規格及び試験方法が設定されていることから、規格及び試験方法及び安定性について特段の問題はないものと判断した。また、安全性についても、提出された資料から今回の使用量において問題が生じる可能性は低いと判断した。

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>

オクスカルバゼピン（以下、「本薬」）の薬理試験として、効力を裏付ける試験、副次的薬理試験及び安全性薬理試験の成績が提出された。また、一部の試験においてヒトにおける主要代謝物である 10,11-dihydro-10-hydroxy-5H-dibenz[b,f]azepine-5-carboxamide（以下、「MHD」）についても検討が行われた。なお、特に記載のない限り、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 電位依存性ナトリウム (Na) チャネルに対する抑制作用

マウス培養神経細胞において、本薬 (0.1~1000 nmol/L)、MHD (0.1~1000 nmol/L) 及びカルバマゼピン（以下、「CBZ」; 0.1~50000 nmol/L）は Na 依存性活動電位の高頻度の持続的反復発火を濃度依存的に抑制し、50%阻害濃度（以下、「IC₅₀」）はそれぞれ 50、20 及び 600 nmol/L であったが、静止膜電位や入力抵抗には影響を及ぼさなかった（参考 4.3-50: Wamil AW et al, *European J Pharmacol*, 271: 301-308, 1994）。

マウス神経芽細胞腫とラットグリオーマ細胞を融合後分化させた神経様細胞において、本薬 (0.3~30 µmol/L) はパルス電流により惹起される持続性 Na 電流を濃度依存的に抑制し、電位依存性 Na 電流の振幅を可逆的に低下させた (IC₅₀: 3.1 µmol/L)。また、本薬 (3 µmol/L) は、電位依存性 Na 電流の不応期を延長した。なお、CBZ (3 µmol/L) は、電位依存性 Na 電流の振幅を 67%低下させた（参考 4.3-15: Huang CW et al, *Int J Neuropsychopharmacol*, 11: 597-610, 2008）。

ラット大脳皮質スライスにおいて、本薬 (10~100 µmol/L) 及び CBZ (3~30 µmol/L) は Na チャネル開口薬である veratrine に誘発されたドパミンの遊離を濃度依存的に阻害し、IC₅₀ はそれぞれ約 40 µmol/L 及び 30 µmol/L であった。また、本薬 (10~300 µmol/L) 及び CBZ (10 及び 100 µmol/L) は veratrine に誘発されたγ-アミノ酪酸（以下、「GABA」）の遊離を濃度依存的に阻害し、IC₅₀ はそ

れぞれ約 150 $\mu\text{mol/L}$ 及び 40 $\mu\text{mol/L}$ であった (参考 4.3-48: Waldmeier PC et al, *Neurology*, 45, 1907-1913, 1995)。

② カルシウム (Ca) 電流の低下作用

ラット後根神経節細胞において、本薬 (300 $\mu\text{mol/L}$) は L 型 Ca 電流を約 30%抑制したが、MHD は 300 $\mu\text{mol/L}$ まで L 型 Ca 電流に影響を与えなかった (参考 4.3-40: Schmutz M et al, *Epilepsia*, 35 (suppl 5), 47-50, 1994)。

ラット線条体神経細胞及び大脳皮質錐体細胞において、MHD (1~100 $\mu\text{mol/L}$) は高電位活性化型 Ca 電流を濃度依存的に低下させた (参考 4.3-44: Stefani A et al, *Epilepsia*, 336, 997-1002, 1995)。

③ 遅延整流性カリウム (K) チャネルに対する作用 (参考 4.3-15)

マウス神経芽細胞腫とラットグリオーマ細胞を融合後分化させた神経様細胞において、本薬 (0.5~50 $\mu\text{mol/L}$) は遅延整流性 K 電流の振幅を濃度依存的に抑制した ($\text{IC}_{50} = 7.2 \mu\text{mol/L}$)。本薬 (10 $\mu\text{mol/L}$) は、M 型 K 電流に影響を与えなかった。また、本薬 (3 $\mu\text{mol/L}$) は活動電位の振幅を低下させ、活動電位持続時間を延長した。

④ 興奮性シナプス後電位に対する作用 (参考 4.3-3: Calabresi P et al, *Epilepsia*, 36, 990-996, 1995)

ラット線条体神経細胞において、MHD (3~100 $\mu\text{mol/L}$) はグルタミン酸による興奮性シナプス後電位 (以下、「EPSP」) を濃度依存的に阻害した。

2) 抗けいれん作用

① 最大電撃けいれんに対する作用

マウス及びラットに本薬 (5~50 mg/kg) 又は MHD (5~50 mg/kg) を単回経口投与し、投与 1 時間後に電撃刺激を与え、後肢の強直性伸展けいれんを発現した動物の割合を求めたとき、本薬及び MHD 投与により用量依存的にけいれんの発現が抑制され、マウスにおける 50%有効用量 (ED_{50}) は本薬及び MHD でそれぞれ 14.0 及び 20.5 mg/kg、ラットではそれぞれ 13.5 及び 17.0 mg/kg であった (参考 4.3-50: Wamil AW et al, *European J Pharmacol*, 271: 301-308, 1994)。

ラットに本薬 (3~30 mg/kg)、MHD (3~100 mg/kg) 又は CBZ (3~30 mg/kg) を単回経口投与し、投与 1~16 時間後に電撃刺激を与え、強直性伸展けいれんを発現した動物の割合を求めたとき、いずれの薬物も投与 8 時間後まではけいれん抑制作用を示したが (ED_{50} は投与 1 時間後でそれぞれ 10~16、17 及び 10 mg/kg、4 時間後で 9~18、22 及び 10 mg/kg、8 時間後で 30~32、50 及び 25 mg/kg)、16 時間後にはけいれん抑制作用を示さなかった (4.2.1.1-2、4.2.1.1-3)。

マウス及びラットに本薬 (6~40 mg/kg) 又は MHD (6~40 mg/kg) を 5~28 日間反復経口投与し、投与 1 時間後に電撃刺激を加えて強直性伸展けいれんを発現した動物の割合を求めたとき、各用量でのけいれん抑制率が初回投与時と比較して反復投与時に低下する傾向は認められなかった (4.2.1.1-3、4.2.1.1-4)。

本薬の代謝物である 10,11-ジヒドロキシ誘導体 (以下、「DHD」) は、100 mg/kg まで経口投与した場合においても、マウスにおける最大電撃けいれん (以下、「MES」) に対し抑制作用を示さなかった (参考 4.3-9: Woodbury DM et al editors, *Antiepileptic Drugs second edition*, Raven Press, 483-495, 1982)。

マウス及びラットに MHD ラセミ体 (6~300 mg/kg)、(R)-MHD (6~300 mg/kg) 又は (S)-MHD (3~300 mg/kg) を単回経口投与し、投与 1 時間後に電撃刺激を与え、強直性伸展けいれんを発現した

動物の割合を求めたとき、MHD ラセミ体、(R)-MHD 及び(S)-MHD 投与により用量依存的にけいれんの発現が抑制され、ED₅₀はそれぞれ 17～21、35～37 及び 16～21 mg/kg であった (4.2.1.1-7)。

② 薬物誘発けいれんに対する作用

マウスに本薬 (1～300 mg/kg)、MHD (1～300 mg/kg) 又は CBZ (1～300 mg/kg) を経口投与し、投与 1 時間後にペンチレンテトラゾール (以下、「PTZ」) を腹腔内投与して、けいれんを発現した動物の割合を求めたとき、それぞれ 100、60 及び 100 mg/kg までの範囲で用量依存的にけいれんの発現が抑制されたが、高用量投与時にはけいれん抑制率が低下した。ED₅₀ はそれぞれ 30～50、30～52 及び 27 mg/kg であった (4.2.1.1-2、4.2.1.1-3、4.2.1.1-7)。

マウスに本薬 (30～600 mg/kg)、MHD (10～300 mg/kg) 又は CBZ (30～600 mg/kg) を経口投与し、投与 1 時間後にストリキニーネ (以下、「STR」) を腹腔内投与して、けいれんを発現した動物の割合を求めたとき、用量依存的にけいれんの発現が抑制され、ED₅₀ はそれぞれ 150～160、160 及び 130 mg/kg であった (4.2.1.1-2、4.2.1.1-3、4.2.1.1-7)。

マウスに本薬 (6～300 mg/kg)、MHD (6～300 mg/kg) 又は CBZ (10～300 mg/kg) を経口投与し、投与 1 時間後にピクロトキシン (以下、「PIC」) を腹腔内投与して、けいれんを発現した動物の割合を求めたとき、本薬及び MHD では用量依存的にけいれんの発現が抑制された。ED₅₀ は MHD で 110～150 mg/kg であったが、本薬及び CBZ では 300 mg/kg 投与時においても 50%未満のけいれん抑制率しか得られなかった (4.2.1.1-2、4.2.1.1-3、4.2.1.1-7)。

マウスに MHD ラセミ体、(R)-MHD 又は(S)-MHD (いずれも 1～300 mg/kg) を単回経口投与し、投与 1 時間後に PTZ、STR 又は PIC を腹腔内投与して、けいれんを発現した動物の割合を求めたとき、MHD ラセミ体、(R)-MHD 及び(S)-MHD の ED₅₀ は表 4 のとおりであった (4.2.1.1-7)。

表 4 MHD ラセミ体、(R)-MHD 及び(S)-MHD の ED₅₀ (mg/kg)

けいれん誘発物質	PTZ	STR	PIC
MHD	52	160	110, 117
(R)-MHD	37	52	91
(S)-MHD	25	85	138

③ 扁桃核キンドリングモデルに対する作用 (参考 4.3-41: Schmutz M et al, *J Neural Transm*, 72, 245-257, 1988)

ラットに本薬 (100 mg/kg) 又は CBZ (60 mg/kg) を経口投与し、その 1 時間後に電気刺激 1 時間前に扁桃核に電気刺激を与える操作を 25 日間繰り返す、キンドリング成立までに要した期間を測定したとき、本薬及び CBZ のいずれにおいてもキンドリング形成の遅延作用は認められなかった。

④ サル部分発作モデルに対する作用

皮質運動野に水酸化アルミニウムゲルを注入してけいれんを誘発したアカゲザルに、本薬 (50 mg/kg 経口投与 (以下、「p.o.」) 若しくは 20 mg/kg 筋肉内投与 (以下、「i.m.」))、MHD (50 mg/kg p.o.、100 mg/kg p.o.若しくは 20 mg/kg i.m.) 又は CBZ (50 mg/kg p.o.若しくは 10～20 mg/kg i.m.) を単回投与し、投与後 48 時間のけいれん発作発現状況を観察したとき、発作頻度の減少と重症度の低下が認められた (4.2.1.1-8)。

皮質運動野に水酸化アルミニウムゲルを注入してけいれんを誘発したアカゲザルに、本薬 (75～300 mg/kg p.o.若しくは 25～60 mg/kg i.m.)、MHD (100～200 mg/kg p.o.若しくは 40～150 mg/kg i.m.) 又は CBZ (100～200 mg/kg p.o.若しくは 30～60 mg/kg i.m.) を 1 日 2 回 7～10 日間反復投与したとき、本薬では経口投与群のすべてと 30～60 mg/kg の筋肉内投与群で発作頻度の減少と発作持続時間の低

下が認められた。MHD では 150 mg/kg の筋肉内投与群で発作頻度の減少と発作持続時間の低下が認められたが、200 mg/kg の経口投与群では認められたけれども抑制作用はわずかであった。CBZ ではすべての投与群で発作頻度の減少と発作持続時間の低下が認められた（4.2.1.1-9）。

⑤ ネコ部分発作モデルに対する作用

右背側海馬及び左中脳網様体に電極を植え込んだネコに、本薬（0.03～3.0 mg/kg）を単回静脈内投与した後、麻酔下で海馬に 15 分おきに電気刺激を与えて後発射を誘発したとき、1.0 mg/kg 以上の群で用量依存的に後発射の持続時間及び頻度の減少が認められた（4.2.1.1-2）。

海馬に電極を植え込んだネコに、本薬、MHD 又は CBZ（いずれも 30 又は 60 mg/kg）を単回経口投与した後、投与 1 時間後から 1.5 時間おきに電気刺激を加えて後発射を誘発したとき、MHD 群及び CBZ 60 mg/kg 群では後発射の持続時間が短縮したのに対し、本薬群では影響は認められなかった（4.2.1.1-3）。

(2) 副次的薬理試験

1) 受容体選択性

N-メチル-D-アスパラギン酸（以下、「NMDA」）型グルタミン酸受容体、GABA_A 受容体、L 型 Ca チャネル等の 21 種の脳内神経伝達物質受容体及びイオンチャネル（Na チャネル及び K チャネルは除く）について、各特異的リガンドを用いて本薬及び MHD（1～100 µmol/L）の結合抑制作用を検討したとき、本薬（10 µmol/L）ではアデノシン A1 受容体、オピオイド µ 受容体、アドレナリン β 受容体、アドレナリン α1 受容体及びセロトニン 1 受容体に対し、それぞれ 28、14、13、12 及び 11% の結合抑制作用が認められた。一方 MHD では、アデノシン A1 受容体（MHD 100 µmol/L）及びカイニン酸受容体（MHD 10 µmol/L）に対し、それぞれ 17 及び 16% の結合抑制作用が認められた（4.2.1.2-1、4.2.1.2-2、4.2.1.2-3）。

野生型（α2β4）、野生型（α4β2）又は変異型（α2β4）ニコチン受容体を発現させたヒト胎児腎細胞において、ニコチンを用いて本薬（0.01～100 µmol/L）、MHD（100 µmol/L）又は CBZ（0.01～200 µmol/L）の結合抑制作用を検討したとき、本薬 100 µmol/L では野生型（α2β4）及び変異型（α2β4）ニコチン受容体に対し、それぞれ 35 及び 50% の結合抑制作用が認められた。MHD は、野生型（α4β2）ニコチン受容体を介した電流を約 40% 阻害したが、野生型（α2β4）ニコチン受容体に対しては影響を与えなかった。また、CBZ の野生型（α2β4）及び変異型（α2β4）ニコチン受容体に対する IC₅₀ は、それぞれ 49 及び 21 µmol/L であった（参考 4.3-7: Di Resta C et al, *Eur J Pharmacol*, 643: 13-20, 2010）。

2) 協調運動に対する作用（4.2.1.2-4）

マウスに本薬（100～200 mg/kg）又は CBZ（100～400 mg/kg）を経口投与し、その 1 時間後に回転シリンダー法によって協調運動に対する作用を検討したとき、30 分以内にシリンダーから落下する動物の数は用量依存的な増加が認められ、ED₅₀ はいずれも約 150 mg/kg であった。

3) 探索行動に対する作用（4.2.1.2-4）

マウスに本薬（50～200 mg/kg）又は CBZ（25～400 mg/kg）を経口投与し、その 1 時間後にガラス製のケージに入れ、15 分間の探索行動¹⁾について検討したとき、用量依存的に探索行動の抑制作用が認められ、本薬 200 mg/kg 及び CBZ 400 mg/kg 投与時の抑制率はそれぞれ 48 及び 78% であった。

1) ケージ中を横切る光線に設置した赤外線センサーを遮った回数に基づいて評価された。

4) 筋力に対する作用 (4.2.1.2-4)

マウスに本薬又は CBZ (いずれも 30~300 mg/kg) を経口投与し、その 1 時間後に、ワイヤーに前肢で懸垂させた状態から後肢をワイヤーに掛けるまでの時間を指標にして筋力に対する作用を検討したとき、本薬及び CBZ は用量依存的に筋力を低下させ、ED₅₀ はいずれも約 150 mg/kg であった。

5) 闘争反応に対する作用

マウスに本薬又は CBZ (いずれも 2~200 mg/kg) を経口投与した後、ペアでケージに入れ、投与 1 時間後に電気刺激を与えた場合の闘争反応²⁾について検討したとき、本薬及び CBZ 200 mg/kg 投与によりそれぞれ 62.5% (5/8 ペア) 及び 56.3% (7/16 ペア) で闘争反応が抑制された (4.2.1.2-4)。

視床下部脳弓周囲部に電極を埋め込んだネコに本薬 (60~100 mg/kg)、MHD (30~100 mg/kg) 又は CBZ (30~60 mg/kg) を経口投与し、0.5~48 時間後 (MHD については 0.5~6 時間後) に電気刺激を与えて闘争反応を示す電流の閾値を求めたとき、本薬 100 mg/kg 投与時に電流域値は最大で 11% 上昇した。MHD は 30 mg/kg 投与時に最大の電流閾値の上昇 (17%) が認められたが、高用量では作用の減弱が認められた。また、CBZ 100 mg/kg 投与時には、電流閾値は最大で 43% 上昇した (4.2.1.2-5)。

6) 反射に対する作用 (4.2.1.2-4)

麻酔下ネコに本薬 (0.1~30 mg/kg) を静脈内投与し、下顎反射、屈筋反射及び膝蓋腱反射に対する作用を検討したとき、本薬は用量依存的に反射反応を抑制し、30 mg/kg において下顎反射を完全に抑制した。

(3) 安全性薬理試験

本薬を用いた安全性薬理試験として提出された試験は表 5 のとおりであり、いずれも安全性薬理試験ガイドライン (平成 13 年 6 月 21 日付医薬審発第 902 号 厚生労働省医薬局 審査管理課長通知) の適用期日 (平成 15 年 7 月 1 日) 以前に実施された、GLP 非適合試験である。機構は、当該試験について、必ずしも十分な信頼性保証下で実施されているものとは判断できず、被験動物における曝露量も不明であることから、当該資料に基づき本薬の安全性について十分な検討を行うことは困難と考える。しかしながら、安全性薬理試験が実施された時期、長期間にわたる海外での臨床使用実績等も考慮した上で、試験実施時の GLP 基準に適合している MHD³⁾ を用いた安全性薬理試験及びヒトにおける安全性情報も踏まえて本薬の安全性について議論することは可能と判断した (「<審査の概略> (2) 本薬の安全性について」の項参照)。

2) 電気刺激中に 2 回以上闘争姿勢を示した場合、闘争反応陽性と判断した。

3) 経口又は静脈内投与後に、生体内で一部が本薬未変化体に変換される。

表 5 安全性薬理試験の概略

項目	試験系 (資料番号)	評価項目	被験物質 投与量	投与 経路	所見
中枢 神経系	マウス (参考 4.2.1.3-1)	Irwin 変法	本薬 10, 30, 100 mg/kg	p.o.	10 mg/kg～: 自発運動の低下 30 mg/kg～: 半眼状態又は閉眼、敏捷性の低下、握力低下、四肢筋の緊張低下、体温低下 100 mg/kg: 麻痺性歩行
	マウス (4.2.1.3-2)	Irwin 変法、 自発運動、 ロータロッド試験	MHD 30, 100, 300 mg/kg	p.o.	< Irwin 変法 > 300 mg/kg: 体温低下、歩行異常、緊張低下、疼痛反応の低下、身づくろいの減少 < 自発運動 > 100 mg/kg～: 立ち上がり行動の減少 300 mg/kg: 静的活動、動的活動、活動時間及び移動時間の減少 < ロータロッド試験 > 300 mg/kg: ロータロッド上滞留時間の短縮
	マウス (4.2.1.3-5)		(R)-MHD 30, 100, 300 mg/kg	p.o.	< Irwin 変法、ロータロッド試験 > 影響なし < 自発運動 > 30 mg/kg～: 立ち上がり行動の減少 100 mg/kg～: 動的活動及び移動時間の減少 300 mg/kg: 静的活動及び活動時間の減少
	マウス (4.2.1.3-7)		(S)-MHD 30, 100, 300 mg/kg	p.o.	< Irwin 変法、ロータロッド試験 > 影響なし < 自発運動 > 30 mg/kg～: 立ち上がり行動の減少 100 mg/kg～: 活動時間及び移動時間の減少 300 mg/kg: 静的活動及び動的活動の減少
呼吸器系 心血管系	モルモット 摘出左心房 (4.2.1.1-2)	収縮力、収縮頻度	本薬 10 µg/mL	<i>in vitro</i>	影響なし
	麻酔下ウサギ (参考 4.2.1.3-1)	呼吸数、血圧、心拍数、血流量及び心電図	本薬 1, 3, 10 mg/kg	i.v.	影響なし
	麻酔下イス (4.2.1.3-3)	1 回換気量、呼吸数、分時換気量、血圧、心拍数、血流量及び心電図	MHD 10, 25, 50 mg/kg	i.v.	25 mg/kg～: PQ 間隔延長傾向
	麻酔下イス (4.2.1.3-6)		(R)-MHD 10, 25, 50 mg/kg	i.v.	50 mg/kg: PQ 間隔延長
	麻酔下イス (4.2.1.3-8)		(S)-MHD 10, 25, 50 mg/kg	i.v.	10 mg/kg: 呼吸数低下、1 回換気量増加 10 mg/kg: PQ 間隔延長傾向 25 mg/kg～: PQ 間隔延長
消化器系	モルモット 摘出回腸 (参考 4.2.1.3-1)	自動運動、静止時筋緊張、薬物（アセチルコリン、ヒスタミン、塩化バリウム、セロトニン）誘発収縮反応	本薬 1～100 µmol/L	<i>in vitro</i>	100 µmol/L: 自動運動の抑制、薬物（ヒスタミン、塩化バリウム、セロトニン）誘発収縮の抑制
	マウス (参考 4.2.1.3-1)	小腸における活性炭末移動距離	本薬 10, 30, 100 mg/kg	p.o.	100 mg/kg: 移動距離低下（31%）
腎/泌尿器系	ラット (参考 4.2.1.3-1)	尿量、尿中 Na、K 及び Cl 排泄量	本薬 10, 30, 100 mg/kg	p.o.	30 mg/kg～: 尿量増加、Na、K 及び Cl の排泄量増加
	ラット (4.2.1.3-3 及び 4)	尿量、尿比重、尿中 Na、K 及び Cl 排泄量	MHD 10, 30, 100 mg/kg	p.o.	30 mg/kg～: 尿量増加、尿比重低下、Na、K 及び Cl の排泄量増加
	ラット (4.2.1.3-6)		(R)-MHD 10, 30, 100 mg/kg	p.o.	100 mg/kg～: 尿比重低下 300 mg/kg: 尿量増加、Na、K 及び Cl の排泄量増加
	ラット (4.2.1.3-8)		(S)-MHD 10, 30, 100 mg/kg	p.o.	30 mg/kg～: 尿比重低下、Na、K 及び Cl の排泄量増加 300 mg/kg: 尿量増加

< 審査の概略 >

(1) 本薬関連化合物と CBZ との薬理学的プロファイルの比較について

機構は、本薬及び MHD の薬理学的プロファイルについて、類薬である CBZ と比較して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬、MHD 及び CBZ の各種イオンチャネルに対する作用について、以下の点を説明した。

- ・ Na チャネルに対する作用について、本薬、MHD 及び CBZ はいずれも電位依存性 Na チャネルに対する阻害作用を有しており、Na チャネルの不応答期を延長することで Na 電流の振幅を低下させる。本薬と MHD は同程度の濃度で類似した Na チャネル阻害作用を示す（参考 4.3-50）。本薬と CBZ については、ラット大脳皮質スライスでは同程度の濃度で類似した阻害作用が認められたのに対し、マウス培養神経細胞では CBZ による阻害作用の IC₅₀ が本薬及び MHD の IC₅₀ より 10 倍程度大きい結果が得られているが（参考 4.3-48、参考 4.3-50）、阻害作用の大きさに違いが認められた理由については明確になっていない。なお、電位依存性 Na チャネル $\beta 1$ 及び $\beta 2$ サブユニット欠損マウスの海馬スライスを用いた検討から、(S)-MHD と CBZ では、 β サブユニットに対する作用が異なる可能性が報告されている（Doeser A et al, *Epilepsy Res*, 108: 202-211, 2014）。
- ・ Ca チャネルに対する作用について、本薬及び CBZ はラット海馬培養神経細胞における前シナプスの Ca チャネルを介したグルタミン酸放出を濃度依存的に抑制し、その抑制作用は大きく異ならなかった（Sitges M et al, *Neuropharmacol*, 53: 854-862, 2007）。一方で、本薬と MHD は、L 型 Ca 電流に対する作用が異なる可能性が示唆されていること（参考 4.3-40）、MHD は主として N 型 Ca 電流を、CBZ は主として L 型 Ca 電流を抑制すると考えられていること⁴⁾から、本薬及び CBZ と MHD は Ca チャネルのサブタイプ間で抑制作用が異なる可能性がある。
- ・ K チャネルに対する作用について、本薬及び CBZ は、作用が認められる濃度は異なるものの、いずれも遅延整流性 K チャネル電流に対する抑制作用を示した（参考 4.3-15）。また、MHD 及び CBZ は海馬スライスにおけるペニシリン誘発電流を遮断し、この遮断作用は電位依存性 K チャネル遮断薬である 4-aminopyridine で拮抗された⁵⁾。これらの結果から、本薬、MHD 及び CBZ の遅延整流性 K チャネルに対する作用は類似している可能性が高いと考える。

次に申請者は、各種てんかんモデルにおける本薬、MHD 及び CBZ によるてんかん抑制作用について、MES、薬物（PTZ 及び STR）誘発けいれん、扁桃核キンドリングモデルにおいて、本薬、MHD 及び CBZ は同程度の ED₅₀ 値で類似したてんかん抑制作用を示したこと（4.2.1.1-2、4.2.1.1-3、4.2.1.1-7）を説明した。また申請者は、PIC 誘発けいれんでは MHD 投与時のみでけいれん抑制作用が認められたのに対し、本薬及び CBZ では認められなかったこと（4.2.1.1-2、4.2.1.1-3; PIC 12 mg/kg 投与）について、詳細な理由は不明であるものの、PIC 7.5 mg/kg により誘発されるけいれんに対して本薬、MHD 及び CBZ の ED₅₀ はそれぞれ 230、240 及び 145 mg/kg であったとする報告（Baltzer V et al, *Advances in Epileptology*-1977, Swets and Zeitlinger B.V., 295-299, 1978）があることを踏まえると、PIC 誘発けいれんに対する作用が本薬、MHD 及び CBZ で著しく異なる可能性は低いと考えることを説明した。さらに申請者は、ネコ部分発作モデルでは、MHD 及び CBZ 経口投与時には後発射の持続時間の短縮が認められたのに対し、本薬経口投与時には後発射に対する影響が認められなかったこと（4.2.1.1-3）について、本薬を静脈内投与した場合には同様のモデル動物で後発射の持続時間の短縮が認められたこと（4.2.1.1-2）を説明した上で、試験間で異なる結果が得られた理由について、投与

4) McLean MJ et al, *Antiepileptic Drugs, Fifth Edition*, Lippincott Williams & Wilkins, 451-458, 2002、Ambrosio AF et al, *Neuropharmacol*, 38: 1349-1359, 1999

5) McLean MJ et al, *Antiepileptic Drugs, Fifth Edition*, Lippincott Williams & Wilkins, 451-458, 2002、Olpe H et al, *Experientia*, 47, 254-257, 1991

経路の違いが影響した可能性を否定できないと考えるものの、理由の詳細については不明であることを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本薬、MHD 及び CBZ には薬理学的プロファイルに一部差異が認められたものの、その差異が臨床的にどのような意義を有するのか、現時点で明確になっていないことを説明した。

機構は、(R)-MHD 及び(S)-MHD の薬理学的プロファイルの異同について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、(R)-MHD 及び(S)-MHD の薬理学的プロファイルについて、各種イオンチャネル及び受容体に対する親和性等の観点から比較可能な公表文献は存在しなかったことを説明した上で、(R)-MHD 及び(S)-MHD のいずれにおいても、同程度の投与量にて MES に対する抑制作用並びに PTZ、STR 及び PIC 誘発けいれんに対する抑制作用が認められたこと（4.2.1.1-7）から、(R)-MHD 及び(S)-MHD の薬理学的プロファイルが大きく異なる可能性は低いものとするを説明した。

機構は、本薬、MHD（(R)-MHD 及び(S)-MHD）並びに CBZ の薬理学的プロファイルの異同について、必ずしも網羅的な検討及び考察が行われている状況ではないものの、本薬及び CBZ の開発時期等を考慮すると致し方ないものとする。また、限定的な情報ではあるものの、電位依存性 Na チャネル及び K チャネルに対する作用に関して示唆された薬理学的プロファイルの差が臨床的にどのような意義を有するのかについては現時点では明確になっていないものの、てんかんモデルにおけるけいれん抑制作用が著しく異なる可能性は示唆されていないものとする。

（2）本薬の安全性について

機構は、本薬及び MHD の安全性薬理試験について、ヒトにおける最大曝露量を上回る曝露量において実施されたのか説明した上で、十分な曝露量が担保されていない場合には、本薬を含有する経口投与製剤（以下、「本剤」）投与時の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、中枢神経系、呼吸系及び心血管系並びに腎/泌尿器系に及ぼす影響について、それぞれ以下のように説明した。

1) 中枢神経系に及ぼす影響について

本薬及び MHD の安全性薬理試験（中枢神経系）はマウスに強制経口投与して実施されているが、当該試験では血漿中本薬及び MHD 濃度測定を行っておらず、マウスでは他に混餌投与の毒性試験しか実施していないため、安全性薬理試験（中枢神経系）における本薬関連化合物の曝露量を推定することはできなかった。また、安全性薬理試験だけでなく反復投与毒性試験においても、ほとんどの試験で低用量から中枢神経抑制作用が認められ、一部の試験では歩行障害等の協調運動障害を示唆する所見も認められた（「（iii）毒性試験成績の概要＜提出された資料の概略＞（2）反復投与毒性試験」の項参照）。

その上で、ヒトにおける安全性について、国内臨床試験（5.3.5.1-2: B1301 試験、5.3.5.2-2: B1301E1 試験）では本剤投与により傾眠、運動失調等の有害事象が認められた（「4.（iii）＜審査の概略＞（2）

2) 中枢神経系への影響について」の項参照）。また、国内外短期投与試験⁶⁾における協調運動障害

6) 国内小児患者対象試験: 5.3.5.1-2: B1301 試験、海外小児患者対象試験: 参考 5.3.5.1-3: 011 試験、海外成人患者対象試験: 参考 5.3.5.1-1: OT/PE1 試験

に関連する有害事象⁷⁾の発現状況は表6のとおりであり、本剤投与によって用量依存的に有害事象発現割合が高くなる傾向が認められた。

表6 国内外短期投与試験における協調運動障害に関連する有害事象の発現状況

	B1301 試験		011 試験		OT/PE1 試験			
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群		
						600 mg/日	1200 mg/日	2400 mg/日
評価例数	51	47	129	138	173	168	177	174
協調運動障害関連有害事象	0	4.3 (2)	7.0 (9)	18.8 (26)	9.8 (17)	15.5 (26)	29.9 (53)	48.3 (84)
運動失調	0	4.3 (2)	4.7 (6)	11.6 (16)	4.6 (8)	6.5 (11)	11.9 (21)	27.0 (47)
平衡障害	0	0	0	2.2 (3)	0.6 (1)	3.0 (5)	6.2 (11)	6.3 (11)
小脳症候群	0	0	0	0	0	1.2 (2)	1.7 (3)	2.9 (5)
協調運動異常	0	0	0	1.4 (2)	1.2 (2)	1.2 (2)	2.8 (5)	2.9 (5)
眼振	0	0	2.3 (3)	10.1 (14)	4.6 (8)	6.5 (11)	20.3 (36)	23.0 (40)

発現割合 (%) (発現例数)

以上を踏まえ、本剤投与によりヒトで中枢神経系に対する影響及び協調運動障害が発現する可能性があることから、添付文書において適切に注意喚起を行う。

2) 呼吸系及び心血管系に及ぼす影響について

本薬の安全性薬理試験（呼吸系及び心血管系）はウサギに静脈内投与して実施されているが、ウサギでは静脈内投与時の薬物動態を評価していないため、本薬関連化合物の曝露量は不明である。また、MHDの安全性薬理試験（呼吸系及び心血管系）はイヌに静脈内投与して実施されているが、イヌにMHD 50 mg/kgを静脈内投与したときの本薬及びMHD³⁾のC_{0.5h}⁸⁾は、臨床曝露量⁹⁾のそれぞれ1.0及び1.1倍であったことから、MHDの安全性薬理試験（呼吸系及び心血管系）における本薬の曝露量は臨床曝露量と同程度であった。なお、イヌを用いたMHDの52週間反復経口投与毒性試験(4.2.3.2-10)において心電図評価を実施しており、MHD 300 mg/kg投与時においても心電図への影響は認められておらず、当該試験における本薬及びMHDのC_{max}¹⁰⁾は、臨床曝露量⁹⁾のそれぞれ16及び5.7倍であった。

その上で、ヒトにおける安全性について、国内外短期投与試験⁶⁾における主な心血管系有害事象¹¹⁾及び呼吸器系有害事象¹²⁾の発現状況はそれぞれ表7のとおりであり、心血管系有害事象については、外国人成人の1200 mg/日以上投与時に高血圧及び低血圧の発現割合が高い傾向であったが、呼吸器系有害事象については本剤投与時に発現割合が高い傾向は認められなかった。また、海外製造販売後安全性情報（約32年6ヵ月間、, 640,240 人年¹³⁾）における主な心血管系有害事象¹¹⁾及び呼吸器系有害事象¹²⁾の報告状況は表8のとおりであり、浮動性めまい、高血圧等の事象が成人で、咳嗽、肺炎、口腔咽頭痛等の事象が小児で多く報告されていたものの、認められた有害事象が小児と成人で大きく異なる傾向はなかった。

7) MedDRA HLT「小脳協調性およびバランス障害」に含まれる事象

8) ¹⁴C-MHD 5 mg/kgを単回静脈内投与した試験(4.2.2.2-3)より、本薬について1.35 µg/mL、MHDについて31.7 µg/mLと推定されている。

9) 日本人健康成人に本薬錠剤600 mgを単回経口投与した試験(5.3.3.1-1: B1101 試験)より、本薬1800 mg/日を1日2回に分割して反復投与したときの定常状態における本薬未変化体についてC_{max}: 1.29 µg/mL、AUC_{0-24h}: 10.7 µg・h/mL、MHDについてC_{max}: 29.4 µg/mL、AUC_{0-24h}: 638 µg・h/mLと推定されている(1-コンパートメントモデル)。

10) MHD 150 mg/kgを経口投与した試験(4.2.2.2-5)より、本薬について21.0 µg/mL、MHDについて166.8 µg/mLと推定されている。

11) MedDRA SOC「心臓障害」及び「血管障害」に含まれる事象

12) MedDRA SOC「呼吸器、胸郭および縦隔障害」に含まれる事象

13) 19年月日以降の総投与患者数

表7 国内外短期投与試験における主な心血管系及び呼吸器系有害事象の発現状況

	国内小児患者対象試験		海外小児患者対象試験		海外成人患者対象試験			
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群		
						600 mg/日	1200 mg/日	2400 mg/日
評価例数	51	47	129	138	173	168	177	174
心血管系有害事象	2.1 (1)	0	3.9 (5)	3.6 (5)	2.9 (5)	3.0 (5)	5.1 (9)	5.2 (9)
主な有害事象								
高血圧	0	0	0	0.7 (1)	0	1.2 (2)	1.2 (2)	0.6 (1)
ほてり	0	0	0	0.7 (1)	0	0.6 (1)	0	0
徐脈	0	0	0.8 (1)	0.7 (1)	0	0	0.6 (1)	0
潮紅	2.1 (1)	0	0	0.7 (1)	0	0	0	0
静脈瘤	0	0	0	0.7 (1)	0.6 (1)	0	0	0
低血圧	0	0	0	0	0	0	1.2 (2)	1.7 (3)
頻脈	0	0	0	0	0	1.2 (2)	0	0.6 (1)
呼吸器系有害事象	3.9 (2)	10.6 (5)	14.7 (19)	16.7 (23)	7.5 (13)	8.9 (15)	7.3 (13)	4.6 (8)
主な有害事象								
上気道の炎症	3.9 (2)	4.3 (2)	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	0	2.1 (1)	3.1 (4)	4.3 (6)	2.3 (4)	1.8 (3)	1.1 (2)	0
鼻出血	0	2.1 (1)	2.3 (3)	0.7 (1)	0.6 (1)	0.6 (1)	0.6 (1)	0
アレルギー性鼻炎	0	2.1 (1)	0	0	0	0.6 (1)	1.1 (2)	0.6 (1)
鼻閉	0	0	5.4 (7)	7.2 (10)	1.2 (2)	0.6 (1)	0.6 (1)	1.1 (2)
咳嗽	0	0	7.0 (9)	5.8 (8)	2.9 (5)	4.2 (7)	1.1 (2)	1.7 (3)
鼻漏	0	0	2.3 (3)	2.9 (4)	0	0.6 (1)	0	0
呼吸困難	0	0	0.8 (1)	0.7 (1)	0.6 (1)	0.6 (1)	1.1 (2)	0.6 (1)
気管支痙攣	0	0	0	0	0.6 (1)	1.2 (2)	0.6 (1)	0
喘息	0	0	0	0	0.6 (1)	1.2 (2)	0	0
しゃっくり	0	0	0	0	0	0.6 (1)	0	0

発現割合 (%) (発現例数)

表8 海外製造販売後安全性情報における主な心血管系及び呼吸器系有害事象の報告状況

	小児	成人	年齢不明	全体
全有害事象	11829	30472	7406	49707
心血管系有害事象	5.4 (637)	9.4 (2861)	7.2 (531)	8.1 (4029)
主な有害事象				
浮動性めまい	1.5 (180)	2.8 (865)	3.1 (232)	2.6 (1277)
呼吸困難	0.4 (48)	0.5 (160)	0.2 (18)	0.5 (226)
高血圧	0.1 (8)	0.5 (141)	0.3 (23)	0.3 (172)
失神	0.2 (25)	0.4 (127)	0.2 (17)	0.3 (169)
末梢性浮腫	0.1 (10)	0.2 (72)	0.3 (20)	0.2 (102)
胸痛	0.1 (14)	0.2 (61)	0.1 (9)	0.2 (84)
低血圧	0.1 (6)	0.2 (65)	0.1 (8)	0.2 (79)
頻脈	0.1 (13)	0.2 (61)	0.1 (5)	0.2 (79)
脳血管発作	0.0 (2)	0.2 (62)	0.2 (14)	0.2 (78)
呼吸器系有害事象	5.8 (691)	4.2 (1272)	2.7 (197)	4.3 (2160)
主な有害事象				
呼吸困難	0.4 (48)	0.5 (160)	0.2 (18)	0.5 (226)
咳嗽	0.5 (61)	0.3 (82)	0.2 (13)	0.3 (156)
会話障害	0.3 (39)	0.3 (97)	0.3 (19)	0.3 (155)
肺炎	0.4 (43)	0.2 (68)	0.2 (13)	0.2 (124)
胸痛	0.1 (14)	0.2 (61)	0.1 (9)	0.2 (84)
口腔咽頭痛	0.3 (32)	0.1 (41)	0.1 (7)	0.2 (80)

割合 (%) (報告件数)

以上を踏まえ、現時点で本剤による心血管系及び呼吸器系への影響については臨床上大きな問題とはならないものとするものの、本薬の薬理学的プロファイルはCBZと大きく異ならないと考えることから、添付文書においてCBZと同様にQT/QTc延長リスクに関連する注意喚起を行う（「4. (ii) <審査の概略> (4) 本剤のQT/QTc間隔延長リスクについて」の項参照）。

3) 腎/泌尿器系に及ぼす影響について

本薬及びMHDの安全性薬理試験（腎/泌尿器系）では、いずれも30 mg/kg以上投与したときに腎/泌尿器系への影響（尿比重の低下、尿量の増加、電解質排泄量の増加）が認められており、MHDに

については最低投与量から影響が認められたことから、無影響量は不明である。本薬 10 mg/kg 投与時の本薬及び MHD の $C_{\max}^{14)}$ は臨床曝露量⁹⁾ の 1.0 及び 0.005 倍、 $AUC^{14)}$ は 1.4 及び 0.003 倍であり、臨床曝露量を下回っていた。なお、本薬及び MHD 投与時に認められた腎/泌尿器系への影響について、本薬又は MHD を用いた詳細な機序検討は行われていないものの、CBZ における検討ではパソプレシン V2 受容体を介して影響を生じる可能性が示唆されており (de Braganca AC et al, *Nephrol Dial Transplant*, 25: 3840-3845, 2010)、本薬及び MHD も同様の機序で影響を生じるものと考えられる。

その上で、ヒトにおける安全性について、国内外短期投与試験⁶⁾ における腎/泌尿器系有害事象¹⁵⁾ 及び電解質代謝に関連する有害事象¹⁶⁾ の発現状況は表 9 のとおりであり、本剤投与により低ナトリウム血症の発現割合が高い傾向であった。国内臨床試験 (5.3.5.1-2: B1301 試験、5.3.5.2-2: B1301E1 試験) における血中電解質濃度に異常を認めた患者の割合は表 10 のとおりであり、本剤投与開始後に血清 Na 値、K 値及び Cl 値が基準値を下回った患者の割合は、プラセボ群と比較して本剤群で多かった。なお、血清 Na 値及び Cl 値の低値については、海外臨床試験⁶⁾ でも一貫して認められたが、血清 K 値の低値については試験間で一貫した傾向は認められず、偶発的な事象と考えられる。また、海外製造販売後安全性情報 (約 32 年 6 ヶ月間、■, 640,240 人年¹³⁾) における主な電解質代謝に関連する有害事象¹⁶⁾ の報告状況は表 11 のとおりであり、低ナトリウム血症及び血中ナトリウム減少が多く報告されていたほか、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (以下、「SIADH」) についても報告されていた。小児と比較して成人で低ナトリウム血症、血中ナトリウム減少等の事象が多く報告されていたが、安全性プロファイルが小児と成人で大きく異なる傾向は認められなかった。

表 9 国内外短期投与試験における腎/泌尿器系有害事象及び電解質代謝に関連する有害事象の発現状況

	B1301 試験		011 試験		OT/PE1 試験			
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群		
						600 mg/日	1200 mg/日	2400 mg/日
評価例数	51	47	129	138	173	168	177	174
腎/泌尿器系有害事象	0	0	3.1 (4)	2.9 (4)	0.6 (1)	0.6 (1)	1.1 (2)	0.6 (1)
排尿困難	0	0	1.6 (2)	1.4 (2)	0	0.6 (1)	1.1 (2)	0.6 (1)
血尿	0	0	0	0.7 (1)	0	0	0	0
多尿	0	0	0	0.7 (1)	0	0	0	0
頻尿	0	0	0.8 (1)	0	0	0	0.6 (1)	0
尿失禁	0	0	0.8 (1)	0	0.6 (1)	0	0	0
電解質代謝関連有害事象	0	4.3 (2)	0	2.9 (4)	1.2 (2)	3.0 (5)	0.6 (1)	2.3 (4)
低ナトリウム血症	0	4.3 (2)	0	1.4 (2)	0.6 (1)	3.0 (5)	0.6 (1)	2.3 (4)
脱水	0	0	0	1.4 (2)	0.6 (1)	0	0	0

発現割合 (%) (発現例数)

表 10 国内臨床試験において血中電解質濃度に異常を認めた患者の割合

		B1301 試験		B1301E1 試験	
		プラセボ群	本剤群	プラセボ-本剤	本剤-本剤
Na	高値 (> 147 mEq/L)	0 (0/51)	0 (0/46)	0 (0/49)	0 (0/37)
	低値 (< 136 mEq/L)	3.9 (2/51)	17.4 (8/46)	6.1 (3/49)	16.2 (6/37)
K	高値 (> 5.0 mEq/L)	0 (0/51)	2.2 (1/45)	4.1 (2/49)	2.8 (1/36)
	低値 (< 3.6 mEq/L)	2.0 (1/51)	6.7 (3/45)	8.2 (4/49)	13.9 (5/36)
Cl	高値 (> 109 mEq/L)	12.8 (6/47)	8.5 (4/47)	8.9 (4/45)	10.5 (4/38)
	低値 (< 98 mEq/L)	0 (0/47)	10.6 (5/47)	0 (0/45)	10.5 (4/38)

割合 (%) (該当例数/評価例数)

14) 雄性ラットに本薬 30 mg/kg を単回経口投与した試験 (4.2.2.2-2) より、本薬未変化体について $C_{\max}$: 1.23 µg/mL、 AUC_{last} : 14.8 µg·h/mL、MHD について $C_{\max}$: 0.17 µg/mL、 AUC_{last} : 2.0 µg·h/mL と推定されている。

15) MedDRA SOC 「腎および尿路障害」及び HLGT 「腎尿路系検査および尿検査」に含まれる事象

16) MedDRA HLGT 「電解質および水分バランス異常」及び「水分、電解質および無機質検査」に含まれる事象

表 11 海外製造販売後安全性情報における主な電解質代謝に関連する有害事象の報告状況

	小児	成人	年齢不明	全体
全有害事象	11829	30472	7406	49707
電解質代謝関連有害事象	2.0 (233)	5.7 (1740)	6.4 (474)	4.9 (2447)
主な有害事象				
低ナトリウム血症	1.0 (113)	3.5 (1078)	4.5 (331)	3.1 (1522)
血中ナトリウム減少	0.1 (14)	0.5 (148)	0.9 (64)	0.5 (226)
末梢性浮腫	0.1 (10)	0.2 (72)	0.3 (20)	0.2 (102)
浮腫	0.1 (16)	0.2 (65)	0.1 (5)	0.2 (86)
抗利尿ホルモン不適合分泌	0.1 (9)	0.2 (62)	0.1 (5)	0.2 (76)
脱水	0.2 (19)	0.1 (40)	0.0 (3)	0.1 (62)
低カリウム血症	0.0 (4)	0.1 (33)	0.0 (3)	0.8 (40)
血中クロール減少	0.0 (3)	0.1 (29)	0.0 (1)	0.1 (33)
血中カリウム減少	0.0 (2)	0.1 (24)	0.1 (4)	0.1 (30)
電解質失調	0.0 (1)	0.1 (23)	0.1 (6)	0.1 (30)
血液浸透圧低下	0.0 (1)	0.1 (20)	0.0 (2)	0.1 (23)
高カリウム血症	0.0 (3)	0.1 (15)	0.0 (3)	0.0 (21)
全身性浮腫	0.0 (2)	0.1 (16)	0.0 (2)	0.0 (20)

割合 (%) (報告件数)

なお、本剤と CBZ による低ナトリウム血症について、本剤及び CBZ に関連する 16 報の公表文献をレビューした結果、血清ナトリウム値が基準値 (135 mEq/L) を下回る頻度は CBZ (5~40%; 12 報) と比較して本剤 (23~73%; 4 報) で高くなる傾向があるとの報告 (Van Amelsvoort T et al, *Epilepsia*, 35: 181-188, 1994) もあり、現時点で本剤による低ナトリウム血症の発現リスクが CBZ を上回る可能性は否定できないものとする。

以上を踏まえ、本剤による低ナトリウム血症及び SIADH の発現リスクについては、添付文書において適切に注意喚起を行うとともに、定期的に血中ナトリウム濃度測定等の臨床検査を実施するよう情報提供を行う。

機構は、試験の信頼性のみならず曝露量の観点からも、提出された安全性薬理試験成績から本薬の安全性について評価することには限界があるとする。その上で、臨床試験成績及び海外製造販売後安全性情報について詳細な検討を行った結果、ヒトにおいて本剤投与時に中枢神経系有害事象及び協調運動障害に関連する有害事象並びに低ナトリウム血症及び SIADH のリスクが認められる可能性があると考えられたことから、本剤はこれらのリスクに注意して使用する必要があり、医療現場に対し適切に情報提供を行うことが必要とする。なお機構は、協調運動障害に関連する有害事象並びに低ナトリウム血症及び SIADH 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する。また機構は、中枢神経系、心血管系及び呼吸器系に関連する有害事象について、製造販売後調査において情報収集する必要があるとする。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

マウス、ラット、イヌ、ウサギ及びサルにおける、本薬及び MHD の吸収、分布、代謝及び排泄に関する試験成績が提出された。生体試料中未変化体、代謝物 (MHD 及び DHD) 及びグルクロン酸抱合体濃度は、高速液体クロマトグラフィー/タンデム型質量分析法又は高速液体クロマトグラフィー/紫外吸光法により定量された (定量下限: 0.1 µmol/L)。¹⁴C 標識体 (本薬及び MHD) を用いた試験における放射能は、液体シンチレーションカウンター又は全身オートラジオグラフィー (定量下限: パ

ックグラウンド値の2倍)により測定された。特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されている。

(1) 吸収

雄性ラット (4 例) に ^{14}C 標識体 (本薬) 5 mg/kg を単回静脈内投与したとき、血漿中本薬、MHD 及び DHD の 24 時間時点までの濃度-時間曲線下面積 ($\text{AUC}_{0-24\text{h}}$) は、血漿中総放射能濃度の $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ のそれぞれ 45.6%、3.7%及び 0.7%であった (4.2.2.2-1)。

雄性ラット (4 例) に ^{14}C 標識体 (MHD) 5 mg/kg を単回静脈内投与したとき、血漿中 MHD 濃度は一相性で減少し、消失半減期 ($t_{1/2}$) は 41 分であった。血漿中本薬、MHD 及び DHD 濃度の $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ は、血漿中総放射能濃度の $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ のそれぞれ 17.6%、31.5%及び 13.9%であった (4.2.2.2-3)。

雄性ラット (5 例/群) に本薬 5、30 又は 300 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中本薬及び MHD の薬物動態パラメータは表 12 のとおりであり、300 mg/kg 投与時には血漿中本薬及び MHD の C_{max} 並びに血漿中本薬の $\text{AUC}_{0-\text{last}}$ が用量比を下回って増加した (4.2.2.2-2)。

表 12 雄性ラットに本薬を単回経口投与したときの血漿中未変化体及び MHD の薬物動態パラメータ

測定対象	投与量 (mg/kg)	C_{max} (µg/mL)	t_{max} (h) ^{a)}	$t_{1/2}$ (h)	$\text{AUC}_{\text{last}}^{\text{b)}$ (µg·h/mL)
本薬	5	0.81 ± 0.14	1	4.2 ± 0.1	6.83 ± 1.20
	30	3.71 ± 0.78	2	4.2 ± 0.2	44.38 ± 8.26
	300	14.82 ± 3.29	6	3.8 ± 1.2	312.17 ± 86.5
MHD	5	0.08 ± 0.03	1	21.9 ± 24.1	0.81 ± 0.35
	30	0.52 ± 0.20	4	5.0 ± 0.4	6.10 ± 2.42
	300	3.70 ± 0.96	8	$12.2 \pm 9.1^{\text{c)}$	70.24 ± 25.8

平均値 ± 標準偏差、評価例数: 5 例/群

a) 中央値

b) 5、30 及び 300 mg/kg 投与時に、それぞれ 24、32 及び 48 時間まで測定

c) 4 例

雌雄ラット (3 例/群) に (R)-MHD 又は (S)-MHD 160 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中本薬、(R)-MHD、(S)-MHD 及び DHD の薬物動態パラメータは表 13 のとおりであり、雄に (R)-MHD を投与した場合を除いて、MHD のエナンチオマー間の相互変換はほとんど認められなかった。(R)-MHD を投与したときの (R)-MHD の $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ は、(S)-MHD を投与したときの (S)-MHD の $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ の約 1.8 倍であった。また、MHD の AUC は、雌性ラットでは雄性ラットより約 1.4 倍高値を示した (4.2.2.2-4)。

表 13 雌雄ラットに (R)-MHD 又は (S)-MHD を単回経口投与したときの血漿中本薬及び代謝物の薬物動態パラメータ

被験物質	測定対象	雌				雄			
		C_{max} (µg/mL)	t_{max} (h) ^{a)}	$t_{1/2}$ (h)	$\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ (µg·h/mL)	C_{max} (µg/mL)	t_{max} (h) ^{a)}	$t_{1/2}$ (h)	$\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ (µg·h/mL)
(R)-MHD	本薬	1.01 ± 0.34	10	-	19.6 ± 9.0	7.14 ± 1.11	2	$9.3, 20.4^{\text{b)}$	117 ± 8.6
	(R)-MHD	30.0 ± 4.6	1	$5.9, 7.8^{\text{b)}$	305 ± 114	21.2 ± 1.7	1	$6.1, 8.3^{\text{b)}$	216 ± 38
	(S)-MHD	LOQ	-	-	-	0.60 ± 0.10	4	11.2 ± 2.2	8.09 ± 1.63
	DHD	2.81 ± 0.54	6	-	54.3 ± 10.8	5.41 ± 1.46	2	$9.0, 19.1^{\text{b)}$	79.5 ± 12.7
(S)-MHD	本薬	10.8 ± 0.9	6	-	195 ± 24	9.21 ± 1.06	2	$5.5, 8.3$	133 ± 5.0
	(R)-MHD	LOQ	-	-	-	LOQ	-	-	-
	(S)-MHD	18.8 ± 3.5	2	$6.8^{\text{c)}$	166 ± 13	15.4 ± 2.0	1	5.7 ± 1.7	116 ± 14
	DHD	0.16 ± 0.04	24	-	3.05 ± 0.54	1.07 ± 0.19	2	11.9 ± 7.8	15.0 ± 3.8

平均値 ± 標準偏差、評価例数: 3 例/群、LOQ: 定量下限 (0.4 µmol/L) 未満、-: 算出せず

a) 中央値、b) 2 例、c) 1 例

雄性イヌ (3 例) に ^{14}C 標識体 (本薬) 5 mg/kg を単回静脈内投与又は経口投与したとき、血漿中総放射能濃度の $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ に対する血漿中本薬、MHD 及び DHD 濃度の $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ の割合は、静脈内投与

時にはそれぞれ 14.6%、1.7%及び 0.9%、経口投与時にはそれぞれ 24.6%及び 3.0%並びに 0.01%未満であった。経口投与時の絶対バイオアベイラビリティは 87%であった（4.2.2.2-1）。

雄性イヌ（2 例）に ^{14}C 標識体（MHD）5 mg/kg を単回静脈内投与又は経口投与したとき、血漿中総放射能濃度の $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ に対する血漿中本薬、MHD 及び DHD 濃度の $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ の割合は、静脈内投与時にはそれぞれ 3.8%、34.0%及び 8.1%、経口投与時にはそれぞれ 1.9%、25.0%及び 7.2%であった（4.2.2.2-3）。

雄性イヌ（3 例/群）に本薬 5、30 又は 300 mg/kg を単回経口投与若しくは MHD 5、30 又は 150 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中未変化体及び MHD の薬物動態パラメータは表 14 のとおりであり、高用量投与時に本薬では血漿中本薬の C_{max} 及び $\text{AUC}_{0-48\text{h}}$ が用量比を下回る傾向、MHD 投与時には血漿中 MHD の C_{max} 及び $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ が用量比を上回る傾向が認められた（4.2.2.2-5）。

表 14 雄性イヌに本薬又は MHD を単回経口投与したときの血漿中本薬及び MHD の薬物動態パラメータ

被験物質		本薬				MHD			
投与量 (mg/kg)	測定対象	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max} (h) ^{a)}	$t_{1/2}$ (h)	$\text{AUC}_{0-48\text{h}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max} (h) ^{a)}	$t_{1/2}$ (h)	$\text{AUC}_{0-48\text{h}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)
5	本薬	0.25 ± 0.14	4	3.66 ± 1.98	1.77 ± 0.66	0.21 ± 0.02	1	2.44 ± 0.65	0.84 ± 0.20
	MHD	0.12 ^{b)}	2	-	0.134 ^{b)}	1.47 ± 0.42	1	2.85 ± 2.24	3.61 ± 0.25
30	本薬	1.13 ± 0.55	8	3.57 ^{b)}	9.61 ± 1.43	1.14 ± 0.32	2	2.00 ± 0.29	4.72 ± 0.98
	MHD	0.03 ± 0.03	3	-	0.08 ± 0.06	12.19 ± 5.90	2	2.35 ± 0.73	37.04 ± 9.49
150	本薬					10.54 ± 4.26	4	8.43 ± 3.31	59.62 ± 7.77
	MHD					83.38 ± 5.01	3	5.22 ± 0.33	437.1 ± 38.98
300	本薬	8.12 ± 2.22	4	2.84 ± 1.01	61.9 ± 13.6				
	MHD	0.37 ± 0.06	6	-	2.75 ± 0.68				

平均値 $\pm$ 標準偏差、評価例数: 3 例/群、-: 算出できず

a) 中央値、b) 1 例

雄性イヌ（3 例/群）に (R)-MHD 又は (S)-MHD 50 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中本薬、(R)-MHD、(S)-MHD 及び DHD の薬物動態パラメータは表 15 のとおりであり、イヌの生体内ではエナンチオマー間の相互変換は認められなかった（4.2.2.2-6）。

表 15 雄性イヌに (R)-又は (S)-MHD を単回経口投与したときの血漿中本薬及び代謝物の薬物動態パラメータ

被験物質	(R)-MHD				(S)-MHD			
測定対象	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max} (h) ^{a)}	$t_{1/2}$ (h)	$\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max} (h) ^{a)}	$t_{1/2}$ (h)	$\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)
本薬	1.72 ± 0.62	4	1.71 ± 0.21	10.7 ± 5.0	2.13 ± 0.63	2	3.73 ± 4.29	9.69 ± 3.71
(R)-MHD	31.5 ± 6.9	3	1.39 ± 0.28	134 ± 24	-	-	-	-
(S)-MHD	-	-	-	-	25.1 ± 8.2	2	4.41 ± 3.88	80.4 ± 24.4
DHD	2.61 ± 0.11	6	5.30 ± 1.73	26.8 ± 2.2	0.29 ± 0.05	4	7.17 ± 0.35	2.97 ± 0.65

平均値 $\pm$ 標準偏差、評価例数: 3 例/群、-: 算出できず

a) 中央値

雄性サル 2 例に ^{14}C 標識体（本薬）5 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中 MHD 濃度は 3～24 時間後に C_{max} （0.27 及び 0.24 $\mu\text{g/mL}$ ）に達し、経口投与量（総放射能）の 97%が尿中に排泄された。血漿中総放射能濃度の $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ に対する血漿中本薬、MHD 及び DHD の $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ の割合はそれぞれ 0.01%未満、35.1%及び 0.01%未満であった（4.2.2.2-1）。

雌雄マウス（5 例/時点/群）に本薬 10、40、70 又は 100 mg/kg/日を 24 ヶ月間混餌投与したとき、血漿中未変化体及び MHD 濃度の平均値は投与量比を下回って増加した（4.2.2.2-11）。

雄性ラット（4 例/群）に本薬又は MHD 10、50、100 又は 200 mg/kg を、1 日 1 回 12 日間反復経口投与したとき、血漿中本薬及び MHD の薬物動態パラメータは表 16 のとおりであり、反復投与により低用量投与時を除き、血漿中本薬及び MHD 濃度の AUC は低下した（4.2.2.2-9）。

表 16 雄性ラットに本薬又は MHD を 1 日 1 回 12 日間反復経口投与したときの本薬及び MHD の薬物動態パラメータ

被験物質	投与量 (mg/kg)	測定対象	C _{max} (µg/mL)		t _{max} (h) ^{a)}		t _{1/2} (h)		AUC (µg·h/mL) ^{b)}	
			1 日目	12 日目	1 日目	12 日目	1 日目	12 日目	1 日目	12 日目
本薬	10	本薬	1.99±0.49	2.18±0.94	1	0.75	3.9±0.41	11.0±7.60	12.8±3.60	14.5±2.10
		MHD	0.12±0.04	0.12±0.04	2	1.5	8.4±3.61	14.0±12.4	1.44±0.58	1.44±0.25
	50	本薬	7.58±0.18	3.80±1.04	1	2.5	3.8±0.36	4.4±1.59	83.5±11.1	36.1±2.50
		MHD	0.68±0.16	0.22±0.06	4	3.5	4.2±0.92	11.9 ^{b)}	9.54±2.45	2.57±0.48
	100	本薬	9.56±0.50	6.45±1.91	1	1	5.1±1.46	3.3±0.26	143.0±21.0	58.8±13.4
		MHD	1.09±0.25	0.40±0.15	6	2.5	5.9±1.70	8.1±2.26	19.5±5.00	4.26±1.11
	200	本薬	16.7±2.60	6.47±1.23	7	6	8.3±3.61	5.3 ^{b)}	343.1±48.0	74.2±16.9
		MHD	2.37±0.08	0.34±0.10	8	7	9.0 ^{b)}	7.3 ^{b)}	46.9±9.80	3.81±0.98
MHD	10	本薬	0.91±0.07	0.74±0.24	1	0.5	6.9±1.98	11.1±8.1	7.00±1.20	4.90±1.00
		MHD	2.58±0.32	2.10±0.61	0.5	0.5	4.5±1.66	8.5±6.01	6.90±0.60	5.40±0.80
	50	本薬	4.07±0.77	3.62±2.60	2	2.5	5.6±1.76 ^{c)}	5.8±1.46	53.5±15.4	25.7±11.6
		MHD	11.4±1.80	17.5±16.0	0.5	0.5	3.3±0.73	6.0±0.97	55.7±19.6	38.4±16.8
	100	本薬	4.64±0.43	3.37±1.03	5	1	4.3±0.67	4.9±0.67 ^{c)}	72.2±31.0	39.1±9.30
		MHD	11.2±2.60	8.60±2.18	0.5	0.75	3.6±1.37	4.0±0.57	72.2±31.0	55.7±8.60
	200	本薬	9.57±0.94	8.19±4.72	5	2.5	6.0±1.03	4.7±1.37	205.0±44.0	78.5±22.5
		MHD	26.9±4.20	30.7±32.0	0.5	0.75	5.5±1.81	3.8±0.91	230.0±42.0	155.0±106.0

平均値 ± 標準偏差、評価例数: 4 例/群

a) 中央値

b) 1 日目は AUC_{0-∞}、12 日目は AUC_{0-24h}

c) 3 例、d) 2 例、e) 1 例

雌雄ラット（5 例/時点/群）に本薬 100、300、1000 又は 3000 mg/kg を 1 日 1 回 13 週間反復経口投与したとき、投与 68 日目における血漿中本薬の C_{max}（平均値、雄/雌）は 3.7/6.2、4.2/7.3、7.7/17.4 及び 19.3/（算出不能¹⁷⁾） µg/mL、AUC_{2-24h}（平均値、雄/雌）は 20.1/49.5、40.3/90.4、104.7/268.4 及び 289.7/（算出不能¹⁷⁾） µg·h/mL、血漿中 MHD の C_{max}（平均値、雄/雌）は（算出不能¹⁷⁾）/0.2、雌雄とも算出不能、0.5/1.3 及び 1.1/（算出不能¹⁷⁾） µg/mL、AUC_{2-24h}（平均値、雄/雌）は（算出不能¹⁷⁾）/0.6、雌雄とも算出不能¹⁷⁾、6.1/15.1 及び 13.8/（算出不能¹⁷⁾） µg·h/mL であった（参考 4.2.2.2-13）。

雌雄ラット（5 例/時点/群）に MHD 50、200 及び 600 mg/kg を 1 日 1 回 13 週間反復経口投与したとき、投与 65～66 日目における血漿中本薬の C_{max}（平均値、雄/雌）は 1.7/3.6、2.8/7.8 及び 7.5/17.0 µg/mL、AUC_{24h}（平均値、雄/雌）は 17.5/24.7、45.1/57.6 及び 91.7/128.5 µg·h/mL、血漿中 MHD の C_{max}（平均値、雄/雌）は（算出不能）/2.5、2.2/9.1 及び 8.4/16.3 µg/mL、AUC_{24h}（平均値、雄/雌）は（算出不能）/9.4、31.6/70.3 及び 113.6/232.6 µg·h/mL であった（参考 4.2.2.2-15）。なお、ラットにおいて薬物動態の性差が認められた理由について、MHD の酸化的代謝に関与する酵素においてラット特異的な性差が認められたためであると申請者は考察している。

雄性ラット（5 例/時点）に MHD（ラセミ体）100 mg/kg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したとき、MHD の AUC_{0-8h} は 16.1 µg·h/mL から 6.3 µg·h/mL に低下した。また、投与 1 日目及び 14 日目におけるエナンチオマー間の AUC_{0-8h} の比 ((R)-MHD/(S)-MHD) はそれぞれ 6.8 及び 12.5 であり、(S)-MHD は (R)-MHD と比較して自己誘導の影響を大きく受けることが示唆された（4.2.2.2-10）。

雌雄幼若ラット（2 例/時点/群）に MHD 25、75 又は 150 mg/kg を 1 日 1 回 2 週間反復経口投与したとき、血漿中本薬及び MHD の薬物動態パラメータは表 17 のとおりであり、投与 1 日目における血漿中 MHD 濃度の AUC は投与量比を上回って増加したが、投与 2 週目では投与量比を下回った。投与 1 週目では雌雄の薬物動態は大きく異ならなかったが、投与 2 週目では雄の方が MHD の C_{max} 及び AUC が高く、本薬の C_{max} 及び AUC が低い傾向であった。なお、成熟ラットに MHD を 1 日 1 回 2 週間反復経口投与したときの AUC（表 16）と比較して、幼若ラットの投与 1 日目における血漿中 MHD 濃度の AUC が約 1～4 倍高値を示した理由について、幼若動物では MHD の代謝に関与する CYP 等の代謝酵素が未発達であること

17) 十分な血漿中濃度データが得られなかったため、算出できなかった。

が影響したものと申請者は考察している（4.2.2.2-12）。

表 17 雌雄幼若ラットに MHD を反復経口投与したときの本薬及び MHD の薬物動態パラメータ

性別	投与量 (mg/kg)	測定 対象	C _{max} (µg/mL)		t _{max} (h) ^{a)}		t _{1/2} (h)		AUC _{0-24h} (µg·h/mL)	
			1 日目	2 週目	1 日目	2 週目	1 日目	2 週目	1 日目	2 週目
雄	25	本薬	1.44	-	6	-	-	-	20.5	-
		MHD	5.60	4.16	0.5	0.5	2.8	1.7	35.4	8.66
	75	本薬	9.78	5.53	4	1.5	-	-	75.7	28.1
		MHD	16.9	7.56	1.5	0.5	2.6	-	154.2	10.5
	150	本薬	18.1	5.36	4	1.5	-	-	187.1	34.1
		MHD	37.4	16.0	4	0.5	-	-	439.0	28.1
雌	25	本薬	1.70	-	4	-	-	-	17.9	-
		MHD	6.32	4.79	0.5	0.5	2.0	1.7	28.4	9.22
	75	本薬	6.61	6.58	1.5	1.5	3.1	-	76.5	40.7
		MHD	20.2	3.41	1.5	0.5	2.6	-	179.5	22.3
	150	本薬	19.6	7.50	6	1.5	-	-	269.7	81.2
		MHD	43.0	7.62	1.5	0.5	2.1	-	434.1	15.0

平均値 ± 標準偏差、評価例数: 2 例/時点/群、-: 算出不可

a) 中央値

雌雄イヌ（3例/群）に本薬100、300及び600 mg/kgを2週間反復経口投与したとき、薬物動態に大きな性差は認められず、投与15日目における血漿中本薬のC_{max}は5.89、7.54及び11.9 µg/mL、血漿中MHDのC_{max}は0.17、0.18及び0.35 µg/mLであり、いずれも投与量比を下回って増加した（4.2.2.2-19）。

妊娠ウサギ（7例）にMHD（200 mg/kg）を妊娠16日目から20日目まで5日間反復経口投与したとき、妊娠20日目の血漿中本薬及びMHDのC_{max}は4.2 ± 0.5及び68.4 ± 14.4 µg/mL、AUC_{0-24h}は17.0 ± 2.6及び270 ± 20 µg·h/mLであった（4.2.2.2-18）。

(2) 分布

ラット、ウサギ及びイヌの血清に¹⁴C標識体（本薬）を1～10 µg/mLとなるように添加したとき、*in vitro*血清タンパク結合率（平衡透析法）は、それぞれ57.7 ± 1.4%、63.5 ± 1.6%及び65.6 ± 1.9%であった（参考4.2.2.3-4）。

ラット、ウサギ及びイヌの血清に¹⁴C標識体（MHD）を1～10 µg/mLとなるように添加したとき、*in vitro*血清タンパク結合率（平衡透析法）は、それぞれ27.3 ± 1.8%、27.4 ± 0.9%及び27.8 ± 1.7%であった（参考4.2.2.3-4）。

雄性白色マウスに¹⁴C標識体（本薬）5 mg/kgを単回静脈内投与したとき、投与1分後には放射能の脳内移行が認められ、組織中放射能濃度は肝臓、胆嚢、ハーダー腺、甲状腺、腎臓及び副腎の順で高値を示した。また、投与2時間後の組織中放射能濃度は胆嚢、腎臓、肝臓及び甲状腺において高値を示した（4.2.2.2-1）。

雄性白色マウスに¹⁴C標識体（MHD）5 mg/kgを単回静脈内投与したとき、放射能は投与後30分にかけて緩徐に脳内に移行した。投与1分後の組織中放射能濃度は胆嚢、肝臓、腎臓、膵臓、ハーダー腺の順で高値を示した。投与後2時間には、胆汁を除くすべての組織で放射能濃度の低下がみられた。また、雄性有色マウスに¹⁴C標識体（MHD）5 mg/kgを単回静脈内投与したときの放射能分布は白色マウスの分布と類似していた（4.2.2.3-2）。

雄性白色ラットに¹⁴C標識体（本薬）5 mg/kgを単回静脈内投与したとき、投与5分後には放射能の脳内移行が認められ、組織中放射能濃度は肝臓、副腎、腎臓及び涙腺の順で高値を示した。また、投与72時間後には全ての組織で放射能濃度の低下が認められ、甲状腺、視神経、肝臓、皮膚及び腎臓の順で高値を示した（4.2.2.2-1）。

雄性白色ラットに ^{14}C 標識体 (MHD) 5 mg/kg を単回静脈内投与したとき、放射能は投与後 30 分にかけて緩徐に脳内に移行した。投与 5 分後の放射能濃度は肝臓、副腎及び腎臓の順で高値を示した。投与 72 時間後には全ての組織で放射能濃度の低下が認められ、動脈、甲状腺及び骨髄の順で高値を示した (4.2.2.2-3)。

雄性イヌに ^{14}C 標識体 (本薬) 5 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 96 時間後の組織中放射能濃度は眼 (網膜及び脈絡膜)、骨髄、肝臓、涙腺、肺、眼 (角膜、強膜、虹彩及び毛様体)、甲状腺並びに腎臓の順で高値を示した (4.2.2.2-1)。

雄性イヌに ^{14}C 標識体 (MHD) 5 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 96 時間後の組織中放射能濃度は眼 (網膜及び脈絡膜)、動脈、肝臓、肺、胆汁及び皮膚の順で高値を示した (4.2.2.3-3)。

妊娠 17 日目のマウスに ^{14}C 標識体 (MHD) 5 mg/kg を単回経口投与したとき、胎児に母動物の血液中と同程度の放射能濃度が認められたことから、本薬又は代謝物の胎盤通過性が示唆された (4.2.2.3-2)。

(3) 代謝

マウス、ハムスター及びラットの肝切片に ^{14}C 標識体 (本薬) を添加して 4 時間インキュベートしたとき、残存した本薬の割合はそれぞれ 61.1%、53.9% 及び 59.1~61.0% であった。同様に MHD を添加してインキュベートしたとき、残存した MHD の割合はそれぞれ 82%、79% 及び 71~75% であった (4.2.2.4-4)。

雄性ラットに ^{14}C 標識体 (本薬) 5 mg/kg を単回経口投与又は静脈内投与したとき、投与 48 時間後までに投与放射能の 40.8~41.8% が尿中に排泄され、尿中の代謝物プロファイルは経口投与時と静脈内投与時で類似していた。尿中に排泄された主要成分は MHD であり、投与量の 10~12% が排泄された。未変化体及び DHD は尿中にそれぞれ投与量の 0.05% 未満及び 7~8% が排泄された (4.2.2.4-1、4.2.2.2-3)。

胆管にカニューレを挿入した雄性ラットに、 ^{14}C 標識体 (本薬) 5 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 24~48 時間後までに投与放射能の 68~74% が胆汁中に、13~14% が尿中に排泄された。胆汁中の主要な代謝物は本薬及び MHD のグルクロン酸抱合体、尿中の主要な代謝物は本薬の硫酸抱合体及び MHD のグルクロン酸抱合体であった (4.2.2.4-1)。

雄性イヌに ^{14}C 標識体 (本薬) 5 mg/kg を単回経口投与又は静脈内投与したとき、尿中に排泄された本薬、MHD 及び DHD はいずれも投与量の 2.5% 未満であり、グルクロン酸抱合体もほとんど認められなかった (4.2.2.2-1)。

雄性イヌに ^{14}C 標識体 (MHD) 5 mg/kg を単回経口投与又は静脈内投与したとき、尿中代謝物プロファイルは経口投与時と静脈内投与時で類似していた。尿中に排泄された主要成分は MHD であり、投与量のそれぞれ 29.0~30.8% が排泄された。未変化体及び DHD は尿中にそれぞれ投与量の 1% 未満及び 6.1~7.2% が排泄された。グルクロン酸抱合体はほとんど認められなかった (4.2.2.2-3)。

雄性サルに ^{14}C 標識体 (本薬) 5 mg/kg を単回経口投与したとき、投与放射能の 97% が尿中に排泄された。尿中の主要代謝物は MHD (投与量の 44.7%) であり、未変化体及び DHD の排泄率は、それぞれ投与量の 1.1 及び 3.0% であった。また、MHD のグルクロン酸抱合体が投与量の 5.6% 認められた (4.2.2.2-1)。

以上の検討結果から、本薬の代謝経路は図1のように推定されている。

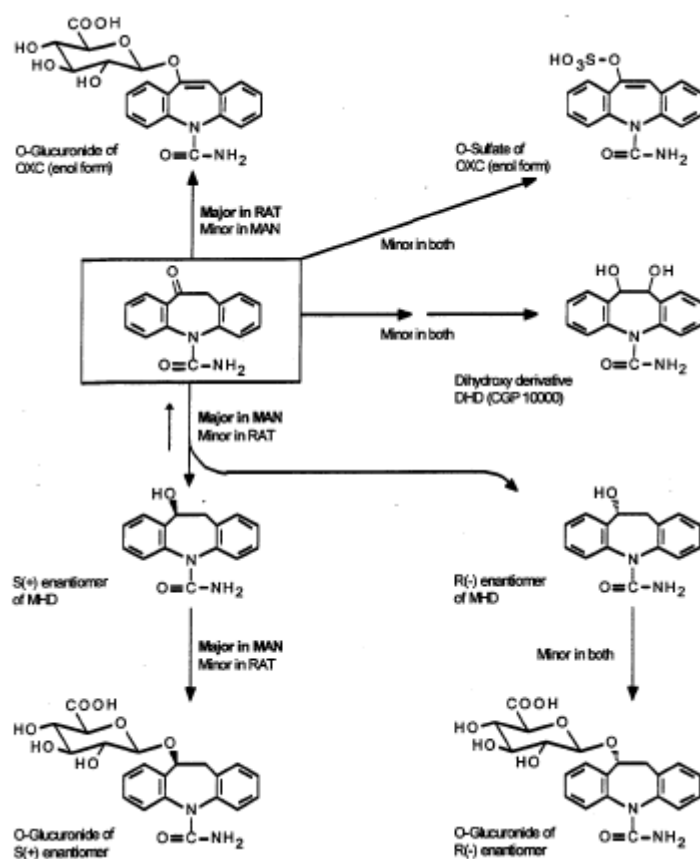


図1 本薬の推定代謝経路

(4) 排泄

雄性ラットに ^{14}C 標識体（本薬）5 mg/kg を経口又は静脈内に単回投与したとき、静脈内投与時には投与後 48 時間までの尿中及び糞中に投与放射能の 41.8 及び 45.3%が、経口投与時には 40.8 及び 40.2%が排泄された（4.2.2.2-1）。

胆管カニューレを施した雄性ラットに ^{14}C 標識体（本薬）5 mg/kg を経口又は静脈内に単回投与したとき、静脈内投与時には投与 24 時間後までの胆汁中に投与放射能の $60.5 \pm 10.2\%$ が、経口投与時には $78.7 \pm 1.7\%$ が排泄された（4.2.2.2-1）。

雄性イヌ（2 例）に ^{14}C 標識体（本薬）5 mg/kg を経口又は静脈内に単回投与したとき、静脈内投与時には投与 48 時間後までの尿中及び糞中に投与放射能の 73.1～68.2%及び 23.5～25.6%が、経口投与時には投与 48 時間後までの尿中及び糞中に投与放射能の 35.6～56.8%及び 47.1～36.8%が排泄された（4.2.2.2-1）。

雄性ラットに ^{14}C 標識体（MHD）5 mg/kg を経口又は静脈内に単回投与したとき、静脈内投与時には投与後 48 時間までの尿中及び糞中に投与放射能の 35.9 及び 58.8%が、経口投与時には 57.0 及び 28.7%が排泄された（4.2.2.2-3）。

胆管カニューレを施した雄性ラットに ^{14}C 標識体（MHD）5 mg/kg を経口又は静脈内に単回投与したとき、静脈内投与時には投与 24 時間後までの胆汁中に投与放射能の $42.2 \pm 8.9\%$ が、経口投与時には $61.5 \pm 3.8\%$ が排泄された（4.2.2.2-3）。

雄性イヌ（2例）に¹⁴C 標識体（MHD）5 mg/kg を経口又は静脈内に単回投与したとき、静脈内投与時には投与 48 時間後までの尿中及び糞中に投与放射能の 72.6～77.5%及び 26.7～21.7%が、経口投与時には 75.8～77.9%及び 22.6～20.8%が排泄された（4.2.2.2-3）。

<審査の概略>

(1) 本薬の組織分布とヒトにおける安全性について

機構は、イヌを用いた分布に関する試験において、眼（網膜及び脈絡膜）に対する放射能の蓄積が認められたことを踏まえて、本薬及び代謝物のメラニン親和性及び高メラニン含有部位における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、本薬及び代謝物のメラニン親和性について、有色マウスを用いた¹⁴C 標識体（MHD）の分布試験ではオートラジオグラムしか取得しておらず、皮膚及び眼部に対する放射能の蓄積は明確には認められていないと考えるものの、イヌを用いた¹⁴C 標識体（本薬）及び¹⁴C 標識体（MHD）の分布試験では眼（網膜及び脈絡膜）において放射能が高濃度で分布したことから、少なくともイヌにおいては、何らかのメラニン親和性が高い代謝物が生じて、眼部に蓄積した可能性があると考えたことを説明した。また申請者は、イヌを用いた分布試験における皮膚への蓄積性について、通常は白色皮膚を用いて実施することとしていたことから、有色皮膚への蓄積性については不明であることを説明した。その上で申請者は、メラニン含有率の高い眼部及び有色皮膚における安全性について、本薬及び MHD の毒性試験では、イヌを用いた 2 週間反復投与毒性試験（4.2.3.2-5）における結膜充血、イヌを用いた 26 及び 52 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-10）における散瞳、流涙及び眼球振盪を除き、眼部及び皮膚における所見・病変は認められていないことを説明した。

そして申請者は、ヒトでの安全性について、国内外短期投与試験⁶⁾における主な眼部に関連する有害事象¹⁸⁾の発現状況は表 18 のとおりであり、国内・海外を問わず本剤投与時には複視及び霧視の発現割合が高い傾向であったこと、重症度が高度の事象についても用量依存的に認められたことを説明した。また申請者は、複視及び霧視は本剤の中枢神経系への影響として認められたものであり、他の抗てんかん薬においても数%の割合で認められていること¹⁹⁾から、眼部に関連する有害事象について添付文書において適切に注意喚起を行うことで、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。さらに申請者は、本剤投与時には薬疹、発疹等の皮膚での有害事象が認められており、特に国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1-2: B1301 試験）では高度の事象が多く認められたことから、添付文書の警告欄において注意喚起を行うことを説明した（「4. (iii) <審査の概略> (2) 1) 皮膚障害について」の項参照）。

18) MedDRA SOC「眼障害」及びHLT「視神経障害 NEC」に含まれる事象

19) CBZ、フェニトイン、バルプロ酸ナトリウム、ラモトリギン、トピラマート、レベチラセタム及びガバペンチンの添付文書参照

表 18 臨床試験における眼部に関連する主な有害事象の発現割合

	B1301 試験		011 試験		OT/PE1 試験			
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群		
						600 mg/日	1200 mg/日	2400 mg/日
評価例数	51	47	129	138	173	168	177	174
眼部関連有害事象	3.9 (2)	12.8 (6)	7.8 (10)	29.7 (41)	12.7 (22)	19.6 (33)	40.7 (72)	51.1 (89)
主な有害事象								
複視	0	4.3 (2)	0.8 (1)	17.4 (24)	4.6 (8)	13.7 (23)	30.5 (54)	39.7 (69)
結膜炎	3.9 (2)	4.3 (2)	2.3 (3)	0.7 (1)	0.6 (1)	0.6 (1)	0	0.6 (1)
眼瞼浮腫	0	2.1 (1)	0	0	0.6 (1)	0	0	1.1 (2)
眼の異常感	0	2.1 (1)	0	0	0	0	0	0
霧視	0	0	0	10.9 (15)	2.3 (4)	4.8 (8)	9.6 (17)	10.9 (19)
視力障害	0	0	1.6 (2)	1.4 (2)	0.6 (1)	1.2 (2)	4.0 (7)	5.7 (10)
眼瞼下垂	0	0	0	1.4 (2)	0	0	0	0
散瞳	0	0	0	1.4 (2)	0	0	0	0
視力低下	0	0	0	0.7 (1)	0	0.6 (1)	0	1.7 (3)
眼の障害	0	0	0.8 (1)	0.7 (1)	0	0	0.6 (1)	1.1 (2)
眼運動障害	0	0	0	0	0.6 (1)	0.6 (1)	0.6 (1)	0.6 (1)
眼痛	0	0	0	0	0.6 (1)	0.6 (1)	1.1 (2)	0
調節障害	0	0	0	0	0	0	0	1.7 (3)
羞明	0	0	0	0	0	0	0.6 (1)	0.6 (1)

発現割合 (%) (発現例数)

機構は、分布に関する試験において放射能が高濃度に分布した肝臓、腎臓、甲状腺、副腎、骨髄及び肺における安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、放射能が高濃度で分布した各組織のうち、肝臓及び腎臓についてはヒトにおけるリスクを否定できないことから、添付文書において適切に注意喚起を行うこと（「(iii) <審査の概略> (1) 非臨床試験の曝露量と安全域について」及び「(i) <審査の概略> (2) 3) 腎/泌尿器系に及ぼす影響について」の項参照）を説明した。また申請者は、甲状腺、副腎、骨髄及び肺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。

- ・ 甲状腺について、ラットを用いた 26 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-4）において甲状腺濾胞上皮の過形成／肥大が認められたものの、その他の本薬及び MHD の毒性試験では影響は認められなかった。また、国内臨床試験（5.3.5.1-2: B1301 試験、5.3.5.2-2: B1301E1 試験）において甲状腺に関連する有害事象²⁰⁾は認められなかったこと、海外小児患者対象試験（参考 5.3.5.1-3: 011 試験）では当該事象は本剤群で 1/138 例（甲状腺腫）、海外成人患者対象試験（参考 5.3.5.1-1: OT/PE1 試験）ではプラセボ群で 1/173 例（甲状腺機能低下症 1 例）、本剤群で 3/519 例（甲状腺機能低下症 2 例、甲状腺障害 1 例）で認められたのみであり、本剤投与によるリスクは示唆されていないものとする。
- ・ 副腎について、イヌを用いた 26 及び 52 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-7）において副腎索状帯の空胞化が認められたものの、その他の本薬及び MHD の毒性試験では影響は認められなかった。また、国内臨床試験（B1301 試験、B1301E1 試験）及び海外短期投与試験（011 試験、OT/PE1 試験）において副腎に関連する有害事象²¹⁾は認められなかったことから、本剤投与によるリスクは示唆されていないものとする。
- ・ 骨髄について、本薬及び MHD の毒性試験では影響は認められなかった。また、国内臨床試験

20) MedDRA HLGT 「甲状腺障害」に含まれる事象

21) MedDRA HLGT 「副腎障害」並びに HLT 「副腎髄質検査」及び「副腎病理組織学的検査」に含まれる事象

(B1301 試験、B1301E1 試験) 及び海外短期投与試験 (011 試験、OT/PE1 試験) において骨髄に関連する有害事象²²⁾ は認められなかったことから、本剤投与によるリスクは示唆されていないものとする。

- ・ 肺について、本薬及び MHD の毒性試験では影響は認められなかった。また、国内外短期投与試験⁶⁾ における呼吸器系有害事象¹²⁾ の発現状況 (表 7) からは、プラセボ群と比較して本剤群で発現割合が高い傾向は認められなかったことから、本剤投与によるリスクは示唆されていないものとする。

機構は、以上について了承するが、本薬が高濃度で蓄積する可能性のある部位のうち、肝臓、腎臓及び眼部における安全性について、適切に医療現場に対して情報提供を行った上で、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、非臨床及び臨床試験成績を踏まえると、甲状腺、副腎及び骨髄に対する影響が臨床上大きな問題となる可能性は小さいものとする。なお機構は、皮膚における安全性については、「4. (iii) <審査の概略> (2) 1) 皮膚障害について」の項で議論することとする。

(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、局所刺激性試験及びその他の毒性試験 (毒性発現の機序に関する試験、依存性試験、不純物の毒性試験) が実施された。なお、本薬を動物に投与した場合、ヒトにおける主要代謝物である MHD の生成量が少ないことから、MHD を直接投与する試験も実施された。

(1) 単回投与毒性試験

1) ラットを用いた単回経口投与毒性試験 (4.2.3.1-3)

ラット (Tif:RAIf、雌雄各 5 例/群) に本薬 0 (溶媒対照) 又は 1800 mg/kg (6%経口懸濁液) を単回経口投与し、投与後 14 日間の観察が行われた。死亡例は認められなかったが、本薬投与群では自発運動の低下、筋緊張低下、横臥位、立毛、歩行失調、呼吸困難、眼瞼下垂、痛覚反応低下、一過性の体重減少が認められた。以上の結果より申請者は、ラットにおける概略の致死量は 1800 mg/kg を超えるものと判断している。

2) イヌを用いた単回経口投与毒性試験 (4.2.3.1-4)

イヌ (ビーグル、雌 1 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、600 又は 1200 mg/kg (6%経口懸濁液) を単回経口投与し、投与後 14 日間の観察が行われた。死亡例は認められなかったが、600 mg/kg 以上の群で嘔吐が、1200 mg/kg 群では体温上昇、頻脈、過呼吸が認められた。なお、嘔吐及び体温上昇は対照群でも認められた。以上の結果より申請者は、イヌにおける概略の致死量は 1200 mg/kg を超えるものと判断している。

22) MedDRA HLT 「骨髄抑制および低形成性貧血」、「多発性骨髄腫」、「骨髄増殖性障害」、「急性骨髄性白血病」、「骨髄異形成症候群」、「骨髄性白血病」、「慢性骨髄性白血病」、「骨髄および免疫組織画像検査」及び「骨髄および免疫組織学的検査」に含まれる事象

(2) 反復投与毒性試験

1) 本薬を用いた反復投与毒性試験

① ラットを用いた反復投与毒性試験

i) ラットを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-2)

ラット (SD、雌雄各 10 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、100、300、1000 又は 3000 mg/kg/日を 13 週間反復経口投与した。対照群と 3000 mg/kg/日群には雌雄各 5 例を追加し、投与後 4 週間の休薬期間を設定した (雌では 3000 mg/kg/日群の生存率低下のため、回復性評価は実施されなかった)。一般状態の悪化により、1000 mg/kg/日群の雌 2/10 例並びに 3000 mg/kg/日群の雄 1/15 例及び雌 14/15 例が安楽殺された。これらの動物では本薬投与に起因する所見が肝臓、腎臓及び胃に認められたが、明確な状態悪化の原因は特定されていない。300 mg/kg/日以上群の雌及び 1000 mg/kg/日以上群の雄で中枢神経系に関連した一般状態の悪化 (歩行失調、眼瞼下垂、自発運動の低下、流涙) が投与開始から 2 週間までに認められ、3000 mg/kg/日群では振戦も認められた。また、1000 mg/kg/日以上群の雌雄で排糞量の低値、会陰部の汚れ並びに本薬代謝物による糞便及び尿の変色が認められた。300 mg/kg/日以上群の雌及び 1000 mg/kg/日以上群の雄で体重増加抑制及び摂餌量の低値が認められた。血液学的検査では、100 mg/kg/日以上群の雌雄で平均赤血球容積及び平均赤血球ヘモグロビン量 (以下、「MCH」) の高値、300 mg/kg/日以上群の雌雄で棘状赤血球数の高値、1000 mg/kg/日以上群の雌雄で網状赤血球数の高値が認められた。血液生化学的検査では、100 mg/kg/日以上群の雌雄で総コレステロールの高値、1000 mg/kg/日以上群の雌雄でガンマグルタミルトランスフェラーゼ (以下、「 γ -GT」) 及び総ビリルビンの高値、3000 mg/kg/日群の雌雄でアラニンアミノトランスフェラーゼ (以下、「ALT」) 及びアルカリホスファターゼ (以下、「ALP」) の高値が認められた。臓器への影響として、100 mg/kg/日以上群の雌雄で肝臓重量の高値及び小葉中心性肝細胞肥大、1000 mg/kg/日以上群の雌雄で肝細胞の空胞変性、壊死及び有糸分裂像の増加が認められた。100 mg/kg/日以上群の雌雄で尿量の高値及び蛋白尿が認められ、これに伴い腎臓重量の高値及び腎症が認められた。また、1000 mg/kg/日以上群の雌及び 3000 mg/kg/日群の雄では前胃の粘膜刺激を示唆する胃病変が認められた。試験で認められた変化については、総ビリルビン及び MCH の高値並びに腎臓に関連した変化を除き、休薬により回復性が認められた。以上の結果より申請者は、本薬の無毒性量は 100 mg/kg 未満と判断している。

ii) ラットを用いた 13 週間反復経口投与追加毒性試験 (4.2.3.2-3)

ラットを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-2) で無毒性量が得られなかったことから、より低用量での追加試験が実施された。ラット (SD、雌雄各 10 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、20、60 又は 300 mg/kg/日を 13 週間反復経口投与した。対照群と 300 mg/kg/日群には雌雄各 5 例を追加し、投与後 4 週間の休薬期間を設定した。死亡例は認められなかった。60 mg/kg/日以上群の雌及び 300 mg/kg/日群の雄で流涎、300 mg/kg/日群の雌で会陰部の汚れが認められた。血液学的検査では、300 mg/kg/日群の雌雄でプロトロンビン時間の短縮、雌で棘状赤血球数の高値が認められた。血液生化学的検査では、20 mg/kg/日以上群の雌及び 60 mg/kg/日以上群の雄でアルブミン及び総蛋白の高値、20 mg/kg/日以上群の雌及び 300 mg/kg/日群の雄でカルシウム濃度の高値、60 mg/kg/日以上群の雌及び 300 mg/kg/日群の雄でグロブリン、総コレステロール及びリン濃度の高値、300 mg/kg/日群の雌で総ビリルビンの高値、20 mg/kg/日以上群で血糖値の低値が認められた。臓器への影響として、

60 mg/kg/日以上以上の群の雌雄で肝臓重量の高値及び小葉中心性肝細胞肥大が認められた。300 mg/kg/日群では雌雄で腎臓重量の高値、雄で蛋白尿及び慢性腎症の発現頻度の高値、雌で飲水量及び尿量の高値が認められた。試験で認められた変化については、総コレステロールの高値、蛋白尿及び腎症を除き、休薬により回復性が認められた。以上の結果より申請者は、本試験における無毒性量は 20 mg/kg/日と判断している。

iii) ラットを用いた 26 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-4)

ラット (SD、雌雄各 15 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、10、45 又は 150 mg/kg/日を 26 週間反復経口投与した。対照群と 150 mg/kg/日群には雌雄各 10 例を追加し、投与後 4 週間の休薬期間を設定した。本薬投与に関連すると考えられる死亡例は認められなかった。45 mg/kg/日以上以上の群の雌で会陰部の汚れ、雄で飲水量の高値、150 mg/kg/日群の雌で摂餌量の低値が認められた。血液生化学的検査では、45 mg/kg/日以上以上の群の雌でグロブリンの高値、45 mg/kg/日以上以上の群の雌及び 150 mg/kg/日群の雄でコレステロールの高値、150 mg/kg/日群の雌でトリグリセリドの低値が認められた。臓器への影響として、45 mg/kg/日以上以上の群の雌及び 150 mg/kg/日群の雄で肝臓重量の高値及び小葉中心性肝細胞肥大、150 mg/kg/日群の雄で甲状腺濾胞上皮の過形成/肥大、腎臓重量の高値が認められた。いずれの変化も休薬により回復性が認められた。以上の結果より申請者は、本試験における無毒性量は 10 mg/kg/日と判断している。無毒性量における投与 12~13 日目の本薬未変化体の C_{2h} 及び AUC²³⁾ は、臨床曝露量⁹⁾ のそれぞれ 0.4/1.5 倍及び 0.4/1.1 倍 (雄/雌) であった。MHD の曝露量は定量限界未満であり、臨床曝露量⁹⁾ に達しなかった。

② イヌを用いた反復投与毒性試験

i) イヌを用いた 2 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-5)

イヌ (ビーグル、雌雄各 3 例/群) に本薬 0 (空カプセル)、100、300 又は 600 mg/kg/日を 2 週間反復経口投与した。死亡例は認められなかった。600 mg/kg/日群の全例で軽度から中等度の鎮静及び運動障害が認められ、雌雄各 2/3 例で散発的に安静時振戦が認められた。100 mg/kg/日以上以上の群の雌雄で薬物混入便、600 mg/kg/日群の雌雄で眼瞼下垂、結膜充血、嘔吐及び流涎が認められたほか、300 mg/kg/日以上以上の群の雌及び 600 mg/kg/日群の雄で摂餌量の低値が認められ、600 mg/kg/日群の雌雄では体重減少を伴っていた。血液生化学的検査では、100 mg/kg/日以上以上の群の雌雄でコレステロール及びトリグリセリドの高値が認められた。臓器への影響として、600 mg/kg/日群の雄 1 例で中等度の小葉中心性肝細胞肥大を伴う肝重量の高値が認められ、別の雄 1 例で軽微な肝細胞空胞化が認められた。600 mg/kg/日群の雌雄ではストレスに起因すると考えられる胸腺萎縮が認められた。心電図検査では、600 mg/kg/日群の雄 2 例で心拍数の減少が認められ、このうち 1 例で第 II 度房室ブロックが認められた。以上の結果より申請者は、本試験における無毒性量は 100 mg/kg/日未満と判断している。

ii) イヌを用いた 26 及び 52 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-7)

イヌ (ビーグル、雌雄各 7 例/群) に本薬 0 (空カプセル)、60、200 又は 600 mg/kg/日を 26 又は 52 週間反復経口投与した。対照群と 600 mg/kg/日群には雌雄各 2 例を追加し、52 週の投与後に 4 週間の休薬期間を設定した。死亡例は認められなかった。60 mg/kg/日以上以上の群の雌雄で薬物混入便、600 mg/kg/日群の雌雄で歩行失調、間代性けいれん、流涎、横臥位、嘔吐の発現頻度増加が認められた。血液生化学的検査では、60 mg/kg/日以上以上の群の雌雄で中等度の総コレステロール高値、60 mg/kg/日

23) ラットに本薬 100 mg/kg を 13 週間反復投与した毒性試験 (4.2.3.2-2、投与 8 日) より、雄: 3.84 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、雌: 11.4 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ と推定されている。

以上の群の雄及び 200 mg/kg/日以上以上の群の雌でトリグリセリドの高値、200 mg/kg/日以上以上の群の雌及び 600 mg/kg/日以上の群の雄で部分トロンボプラスチン時間の延長が認められた。臓器への影響として、26 週間投与後の中間剖検群では 200 mg/kg/日以上以上の群の雌で副腎索状帯の空胞化が認められ、当該所見は、52 週投与後には 60 及び 200 mg/kg/日以上の群の雌で認められた。いずれの変化も休薬により回復性が認められた。以上の結果より申請者は、本試験における無毒性量は 60 mg/kg/日未満と判断している。60 mg/kg/日投与時における本薬未変化体の C_{max} 及び AUC²⁴⁾ は、臨床曝露量⁹⁾ のそれぞれ 3.2/2.3 倍及び 1.8/0.5 倍（雄/雌）であった。本試験における MHD の曝露量は投与 1 及び 6 週を除いて定量限界未満であり、臨床曝露量⁹⁾ に達しなかった。

2) MHD を用いた反復投与毒性試験

① ラットを用いた 26 週間反復経口（混餌）投与毒性試験（4.2.3.2-9）

ラット（Tif:RAIf、雌雄各 30 例/群）に MHD を 0（通常飼料）、1000、3000 又は 10000 ppm の濃度で混餌し、26 週間混餌投与し、投与後 4 週間の休薬期間を設定した。平均投与量は雄で 52、164、549 mg/kg/日、雌で 57、187、606 mg/kg/日であった。MHD 投与に関連すると考えられる死亡例は認められなかった。1000 ppm 以上の群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量の低値が認められた。血液生化学的検査では、1000 ppm 以上の群の雌雄でトロンビン時間の延長、3000 ppm 以上の群の雌で ALT 及び ALP の高値が認められた。体重及び ALP の変化を除き、いずれの変化も休薬により回復性が認められた。以上の結果より申請者は、MHD の無毒性量は 1000 ppm（約 50 mg/kg）未満であると判断している。

② イヌを用いた 26 及び 52 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-10）

イヌ（ビーグル、雌雄各 8 例/群）に MHD 0（空カプセル）、30、100 又は 300/200mg/kg/日²⁵⁾ を 26 又は 52 週間反復経口投与し、52 週の投与後に 4 週間の休薬期間を設定した。MHD 投与に関連すると考えられる死亡例は認められなかった。30 mg/kg/日以上以上の群の雌雄で歩行失調及び振戦、100 mg/kg/日以上以上の群の雌雄で嘔吐、流涎、抑うつ、自発運動の低下、後弓反張、筋硬直、散瞳、流涙及び正向反射の消失、300/200 mg/kg/日以上の群の雌雄で嗜眠、横臥位/虚脱、眼球振盪、削瘦、頭部のけいれん様運動/上下運動及びよろめきが認められた。300/200 mg/kg/日以上の群の雌雄では体重減少が投与初期に認められ、摂餌量の低値も認められた。血液学的検査では、100 mg/kg/日以上以上の群の雌雄で赤血球パラメータ（ヘマトクリット、ヘモグロビン及び赤血球数）の低値が投与 26 週で認められたが、投与 52 週では対照群と同程度であった。網状赤血球数の低値が投与 26 週に 300/200 mg/kg/日以上の群の雌で、投与 52 週では同群の雌雄で認められた。血液生化学的検査では、血清ナトリウムの高値が投与 13 週に 30 mg/kg/日以上以上の群の雌雄で認められたが、投与 26 週以降には認められなかった。100 mg/kg/日以上以上の群で ALP の高値が投与期間を通して認められた。臓器への影響として、投与 26 週及び 52 週に 100 mg/kg/日以上以上の群の雌雄で肝臓重量の高値が認められた。ALP の高値を除き、いずれの変化も休薬により回復性が認められた。以上の結果より申請者は、MHD の無毒性量は 30 mg/kg/日未満であると判断している。

(3) 遺伝毒性試験

24) イヌに本薬 100 mg/kg を 2 週間反復投与した毒性試験（4.2.3.2-5）より、 C_{max} について雄: 4.15 µg/mL、雌: 2.92 µg/mL、AUC について雄: 19.6 µg·h/mL、雌: 4.93 µg·h/mL と推定されている。

25) 重度の一般状態悪化のため、投与 5 週以降 300 mg/kg/日から 200 mg/kg/日に減量された。

1) 本薬を用いた遺伝毒性試験

本薬を用いた遺伝毒性試験は、細菌を用いた復帰突然変異試験（4.2.3.3.1-1、4.2.3.3.1-2）、チャイニーズハムスターV79 細胞を用いた遺伝子突然変異試験（4.2.3.3.1-3）、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた染色体異常試験（4.2.3.3.1-4）、チャイニーズハムスターV79 細胞を用いた染色体異常試験（4.2.3.3.1-5）、ラットを用いた小核試験（4.2.3.3.2-1）が実施された。細菌を用いた復帰突然変異試験の一試験（4.2.3.3.1-1）において、TA100 株の非代謝活性化系で陽性結果が再現性を以て認められたが、認められた変異原性は弱かったこと、別試験（4.2.3.3.1-2）及びチャイニーズハムスターV79 細胞を用いた遺伝子突然変異試験（4.2.3.3.1-3）では陰性であったことから、本薬の *in vitro* 条件下での復帰突然変異誘発能は否定できないものの、ヒトにおいて遺伝毒性に関するリスクが大きな問題になる可能性は低いものと申請者は判断している。また、*in vitro* の染色体異常試験では、2 試験共に代謝活性化系及び非代謝活性化系で染色体異常誘発性（主として数的異常）が示唆されたが、小核試験では陰性結果が得られている。以上の結果より申請者は、本薬が生体内で遺伝毒性を生じる可能性は低いものと判断している。

2) MHD を用いた遺伝毒性試験

MHD を用いた遺伝毒性試験は、細菌を用いた復帰突然変異試験（4.2.3.3.1-6）、チャイニーズハムスターV79 細胞を用いた遺伝子突然変異試験（4.2.3.3.1-7）、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた染色体異常試験（4.2.3.3.1-8）、ラットを用いた小核試験（4.2.3.3.2-2）が実施された。細菌及び培養細胞を用いた突然変異試験はいずれも陰性結果であった。*In vitro* 染色体異常試験では数的異常の誘発性が示唆されたが、小核試験では陰性結果であった。以上の結果より申請者は、MHD が生体内で遺伝毒性を生じる可能性は低いものと判断している。

（4）がん原性試験

1) 本薬を用いたがん原性試験

① マウスを用いた 104 週間がん原性試験（4.2.3.4.1-1）

マウス（Tif:MAGf、雌雄各 80 例/群）に本薬を 0（通常飼料）、10、40、70 又は 100 mg/kg/日になるように 104 週間混餌投与した。100 mg/kg/日投与群の雄で投与 71～74 週に死亡例の増加が認められたが、他の投与群については試験終了時までの死亡率が対照群と異なる傾向は認められなかった。10 mg/kg/日以上以上の群の雌で体重増加抑制が認められた。血液生化学的検査では、40 mg/kg/日以上以上の群の雄で ALT、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）及び ALP の高値が投与期間を通して認められ、投与期間終了時には 10 mg/kg/日群の雄でも AST の高値が認められた。また、100 mg/kg/日群の雄で血糖値の高値が投与 79 週までみられた。臓器への影響として、40 mg/kg/日以上以上の群の雌雄で肝臓重量及び副腎重量の高値、70 mg/kg/日以上以上の群の雄及び 100 mg/kg/日群の雌で肝細胞腺腫の発現割合の高値が認められた。70 mg/kg/日以上以上の群の雄では心筋の出血及び壊死が認められており、当該変化が認められた動物のほとんどは投与 71～74 週の途中死亡/殺処分例であった。以上の結果より申請者は、本薬 70 mg/kg/日以上では発がん性が示唆されたと判断している。本薬 40 mg/kg 投与時における投与 6 ヶ月の本薬未変化体の血漿中濃度は、臨床曝露量⁹⁾の 0.9 倍であった。本試験における MHD の曝露量はほとんどの動物及び時点において定量限界未満であり、臨床曝露量⁹⁾に達しなかった。

② ラットを用いた 104 週間がん原性試験 (4.2.3.4.1-2)

ラット (SD、雌雄各 60 例/群) に本薬を 0 (通常飼料)、25、75 又は 250 mg/kg/日になるように 104 週間混餌投与した。試験終了時の死亡率が対照群と異なる傾向は認められなかった。25 mg/kg/日以上
の群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量の低値が認められた。肝臓では、75 mg/kg/日以上
の群の雌雄で肝臓重量の高値、25 mg/kg/日以上
の群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大、肝細胞の空胞変性及び嚢胞変性が認められ、増殖性変化として、25 mg/kg/日以上
の群の雌雄で肝細胞腺腫、75 mg/kg/日以上
の群の雌で肝細胞癌及び 250 mg/kg/日群の雌雄で変異肝細胞巣の発現割合の高値が認められた。精巣では、250 mg/kg/日群で良性間細胞腫の発現割合の高値が認められた。腎臓では、75 mg/kg/日以上
の群の雌及び 250 mg/kg/日群の雄で腎臓重量の高値、250 mg/kg/日群の雌雄で慢性腎症の発現割合の高値が認められた。以上の結果より申請者は、本薬 25 mg/kg/日以上では発がん性が示唆されており、無影響量は不明であると判断している。

2) MHD を用いたラットの 104 週間がん原性試験 (4.2.3.4.1-3)

ラット (SD、雌雄各 60 例/群) に MHD 0 (溶媒対照)、75、250 又は 600 mg/kg/日を 104 週間反復経口投与した。250 mg/kg/日以上
の群の雌及び 600 mg/kg/日群の雄で試験終了時の生存率が高い傾向が認められた。600 mg/kg/日群で中枢神経系に関連した一般状態の悪化 (歩行失調、筋緊張低下、体温低下及び横臥位) が顕著に認められた。250 mg/kg/日以上
の群の雌及び 600 mg/kg/日群の雄で中等度から重度の体重増加抑制が認められ、600 mg/kg/日群の雌雄では摂餌量の低値がみられた。肝臓では、増殖性変化として、75 mg/kg/日以上
の群で好酸性細胞巣、250 mg/kg/日以上
の群の雌及び 600 mg/kg/日群の雄で肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発現割合の高値が認められ、非増殖性変化として、75 mg/kg/日以上
の群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大、肝細胞の空胞化、出血性壊死及び嚢胞変性が認められた。甲状腺では、600 mg/kg/日群の雌雄で濾胞上皮の過形成/肥大が認められた。精巣では、250 mg/kg/日以上
の群で良性間細胞腫の発現割合の高値が認められ、子宮頸部及び膣では、75 mg/kg/日以上
の群で顆粒細胞腫の発現割合の高値が認められた。また、子宮では 250mg/kg/日以上
の群でポリープの発現割合の高値も認められた。腎臓では、75 mg/kg/日以上
の群の雌雄で慢性腎症の発現割合の高値、600 mg/kg/日群の雌で尿細管上皮色素沈着、雄で腎門部の血栓の発現割合の高値が認められた。以上の結果より申請者は、MHD 75 mg/kg/日以上では発がん性が示唆されており、無影響量は不明であると判断している。

(5) 生殖発生毒性試験

1) 本薬を用いた生殖発生毒性試験

① ラットを用いた受胎能及び一般生殖能試験 (4.2.3.5.1-1)

ラット (Tif:RAIf、雄 15 例/群、雌 30 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、25、75 又は 150 mg/kg/日を雄では交配前 60 日以上、雌では交配前 14 日以上反復経口投与し、交配後、雌については離乳前まで投与を継続した。雌動物の半数は妊娠 21 日に帝王切開を実施し、残りの半数は分娩させた。F1 動物は一部を交配させて、F2 世代まで観察した。F0 雄では本薬投与に関連した変化は認められなかった。F0 雌では、25 mg/kg/日以上
の群で妊娠及び授乳期間を通して軽度の体重増加抑制が認められ、75 mg/kg/日以上
の群では摂餌量の低値が認められた。F1 動物について、75 mg/kg/日以上
の群で F1 胎児の体重低値及び F1 出生児の体重増加抑制が認められたが、催奇形性を示唆する変化は認められな

った。以上の結果より申請者は、無毒性量は F0 雄で一般毒性及び生殖能に対して 150 mg/kg/日、F0 雌の一般毒性に対して 25 mg/kg/日未満、生殖能に対して 150 mg/kg/日、F1 世代に対して 25 mg/kg/日と判断している。本薬 150 mg/kg 投与時における本薬未変化体の C_{max} 及び AUC²⁶⁾ は、臨床曝露量⁹⁾ のそれぞれ 4.5/9.3 倍及び 5.4/16 倍（雄/雌）であった。

② ラットを用いた胚・胎児発生試験（4.2.3.5.2-1）

妊娠ラット（SD、25 例/群）に本薬 0（溶媒対照）、30、300 又は 1000 mg/kg/日を妊娠 6～15 日に反復経口投与し、妊娠 20 日に帝王切開を実施した。母動物では、1000 mg/kg/日群の 1 例で死亡が認められ、300 mg/kg/日以上以上の群で歩行失調、自発運動の低下、排糞量減少、摂餌量の低値を伴う体重の低値、1000 mg/kg/日群で眼瞼下垂、色素涙、自発運動の亢進、ラッセル音、口及び下腹部の汚れ、便の変色、膣出血が認められた。生殖能について、1000 mg/kg/日群で着床後胚死亡率の高値及び吸収胚数の高値、生存胎児数の低値が認められ、胎児体重も低値であった。胎児では、300 mg/kg/日以上以上の群で腹壁破裂、眼球形態異常、脳室拡張、1000 mg/kg/日群で外表異常（無顎、無口及び無舌等の頭蓋顔面異常）、内臓異常（口蓋裂、小眼球、眼球形態異常、心臓の腫大、構造異常、中隔欠損、心室線維化及び総動脈幹、肺の変異、内臓逆位）並びに骨格異常（後頭骨癒合、椎体／椎骨の無発生、癒合又は配列異常）が認められ、催奇形性が示唆された。以上の結果より申請者は、無毒性量は母動物の一般毒性及び生殖能並びに胚・胎児発生に対して 30 mg/kg/日と判断している。本薬 30 mg/kg 投与時における本薬未変化体の C_{max} 及び AUC²⁶⁾ は、臨床曝露量⁹⁾ のそれぞれ 1.9 倍及び 3.2 倍であった。

③ ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験（4.2.3.5.3-1）

妊娠ラット（Tif:RAIf、15 例/群）に本薬 0（溶媒対照）、25、75 又は 150 mg/kg/日を妊娠 15 日から出生児の離乳時（生後 21 日）まで反復経口投与した。母動物では、25 mg/kg/日以上以上の群で体重及び摂餌量の低値が分娩時まで認められた。75 mg/kg/日群の 3 例及び 150 mg/kg/日群の 1 例では分娩直後に F1 出生児全例が死亡した。F1 出生児では、150 mg/kg/日群で体重の低値及び自発運動量の減少が認められた。以上の結果より申請者は、無毒性量は母動物の一般毒性に対して 25 mg/kg/日未満、生殖能に対して 25 mg/kg/日、出生児に対して 75 mg/kg/日と判断している。本薬 25 mg/kg 投与時における本薬未変化体の C_{max} 及び AUC²⁶⁾ は、臨床曝露量⁹⁾ のそれぞれ 1.6 倍及び 2.7 倍であった。

④ 幼若ラットを用いた 10 日間反復経口投与毒性試験（参考 4.2.3.5.4-1）

生後 3～4 週齢のラット（Tif:RAI、雌雄各 10 例/群）に本薬 0（溶媒対照）、300、600 又は 1000 mg/kg/日を 10 日間反復経口投与し、投与後 14 日間の休薬期間を設定した。本薬投与に関連すると考えられる死亡例は認められなかった。300 mg/kg/日以上以上の群の雌雄で自発運動の低下、鎮静、歩行失調、600 mg/kg/日以上以上の群の雌雄で筋緊張低下、硬直運動、呼吸困難、立毛、体重の低値、血糖値の低値が認められた。また、300 mg/kg/日以上以上の群の雌雄で胃粘膜の単発性又は多発性の潰瘍／びらんが認められた。いずれの変化も休薬により回復性が認められた。以上の結果より申請者は、本薬の無毒性量は 300 mg/kg 未満と判断している。

2) MHD を用いた生殖発生毒性試験

① ラットを用いた受胎能及び初期胚発生に関する試験（4.2.3.5.1-2）

ラット（SD、雌雄各 24 例/群）に MHD 0（溶媒対照）、50、150 又は 450 mg/kg/日を、雄では交配前 28 日から剖検まで、雌では交配前 14 日から妊娠 6 日まで反復経口投与し、雌動物は妊娠 13 日に

26) ラットに本薬 100 mg/kg を 13 週間反復投与した毒性試験（4.2.3.2-2、投与 8 日）における本薬未変化体の C_{max} （雄: 3.9 µg/mL、雌: 8.0 µg/mL）及び AUC（雄: 38.4 µg·h/mL、雌: 113.9 µg·h/mL）から推定されている。

帝王切開を実施した。150 mg/kg/日以上群の雌雄で歩行失調及び流産、450 mg/kg/日群の雌雄で体重及び摂餌量の低値が認められた。また、450 mg/kg/日群の雌で性周期の異常並びに黄体数、着床数及び生存胚数の低値が認められた。以上の結果より申請者は、無毒性量は親動物の一般毒性に対して 50 mg/kg/日、親動物の生殖能に対して 150 mg/kg/日、次世代発生に対して 450 mg/kg/日と判断している。MHD 150 mg/kg 投与時における本薬未変化体の C_{max} 及び $AUC^{27)}$ は臨床曝露量⁹⁾のそれぞれ 1.6/4.5 倍及び 3.2/4.0 倍（雄/雌）、MHD の C_{max} 及び $AUC^{27)}$ は臨床曝露量⁹⁾のそれぞれ 0.06/0.2 倍及び 0.04/0.08 倍（雄/雌）であった。

② ラットを用いた胚・胎児発生試験 (4.2.3.5.2-2)

妊娠ラット (Tif:RAIf、25 例/群) に MHD 0 (溶媒対照)、75、250 又は 500 mg/kg/日を妊娠 6～15 日に反復経口投与し、妊娠 21 日に帝王切開を実施した。母動物では、250 mg/kg/日群の 2 例及び 500 mg/kg/日群の 3 例で死亡が認められ、75 mg/kg/日以上群で体重及び摂餌量の低値、500 mg/kg/日群では 5 例で着床部位に出血性変性が認められた。胎児では、250 mg/kg/日以上群で体重の低値及び骨化遅延が認められ、500 mg/kg/日群で生存胎児数の低値傾向が認められたが、催奇形性を示唆する変化は認められなかった。以上の結果より申請者は、無毒性量は母動物の一般毒性に対して 75 mg/kg/日未満、生殖能に対して 250 mg/kg/日、胚・胎児発生に対して 75 mg/kg/日と判断している。MHD 75 mg/kg 投与時における本薬未変化体の C_{max} 及び $AUC^{27)}$ は臨床曝露量⁹⁾のそれぞれ 2.3 倍及び 2.0 倍、MHD の C_{max} 及び $AUC^{27)}$ は臨床曝露量⁹⁾のそれぞれ 0.1 倍及び 0.04 倍であった。

③ ウサギを用いた胚・胎児発生試験 (4.2.3.5.2-4)

妊娠ウサギ (NZW、20 例/群) に MHD 0 (溶媒対照)、20、100 又は 200 mg/kg/日を妊娠 7～19 日に反復経口投与し、妊娠 29 日に帝王切開を実施した。母動物では、200 mg/kg/日群で四肢伸展、四肢けいれん、排糞量減少、軟便、体重及び摂餌量の低値が認められた。200 mg/kg/日群の 1 例で流産が認められた。200 mg/kg/日群では吸収胚数の高値、生存胎児数の低値が認められたが、催奇形性を示唆する変化は認められなかった。以上の結果より申請者は、無毒性量は母動物の一般毒性及び生殖能並びに胚・胎児発生に対していずれも 100 mg/kg/日と判断している。MHD 100 mg/kg 投与時における本薬未変化体の C_{max} 及び $AUC^{28)}$ は臨床曝露量⁹⁾のそれぞれ 1.6 倍及び 0.8 倍、MHD の C_{max} 及び $AUC^{28)}$ は臨床曝露量⁹⁾のそれぞれ 1.2 倍及び 0.2 倍であった。

④ ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験 (4.2.3.5.3-2)

妊娠ラット (SD、25 例/群) に MHD 0 (溶媒対照)、25、75 又は 250 mg/kg/日を妊娠 6 日から分娩 20 日まで反復経口投与した。母動物では、25 mg/kg/日以上群で体重及び摂餌量の低値、75 mg/kg/日以上群で流産及び眼瞼下垂、250 mg/kg/日群でラッセル音、歩行失調及び振戦が認められた。250 mg/kg/日群では妊娠期間の軽度延長が認められた。F1 出生児では、250 mg/kg/日群で体重の低値が認められた。以上の結果より申請者は、無毒性量は母動物の一般毒性に対して 25 mg/kg/日未満、生殖能に対して 75 mg/kg/日、F1 出生児に対して 75 mg/kg/日と判断している。

27) ラットに MHD 200 mg/kg を 13 週間反復投与した毒性試験 (4.2.3.2-8、投与 10 週) における本薬未変化体の C_{max} (雄: 2.8 µg/mL、雌: 7.8 µg/mL) 及び AUC (雄: 45.1 µg·h/mL、雌: 57.6 µg·h/mL) 並びに MHD の C_{max} (雄: 2.2 µg/mL、雌: 9.1 µg/mL) 及び AUC (雄: 31.6 µg·h/mL、雌: 70.3 µg·h/mL) から推定されている。

28) 妊娠ウサギに MHD 200 mg/kg を 5 日間反復投与した試験 (4.2.2.2-18、投与 5 日) より、本薬未変化体について C_{max} : 2.1 µg/mL、 AUC : 8.5 µg·h/mL、MHD について C_{max} : 34.2 µg/mL、 AUC : 135 µg·h/mL と推定されている。

⑤ 幼若ラットを用いた 10 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.5.4-2)

生後 7 日齢のラット (SD、雌雄各 48 例/群) に MHD 0 (溶媒対照)、25、75 又は 150 mg/kg/日を 2～10 週間経口投与し、一部の動物には投与後 4～10 週間の休薬期間を設定した²⁹⁾。離乳前に、75 mg/kg/日群の雄及び 150 mg/kg/日群の雌雄で死亡率の高値が認められ、これらの投与群では自発運動の低下、協調運動失調、正向反射の消失／遅延、旋回、投与前の振戦が認められた。離乳後には、MHD 投与に関連したと考えられる死亡又は一般状態の変化は認められなかったが、75 mg/kg/日以上群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大、75 mg/kg/日以上群の雌及び 150 mg/kg/日群の雄で肝臓重量の高値が認められた。いずれの変化も休薬により回復性が認められた。以上の結果より申請者は、本試験における無毒性量は 25 mg/kg/日と判断している。無毒性量における投与 10 週の本薬未変化体の C_{max} 及び AUC は臨床曝露量⁹⁾ のそれぞれ 2.4/3.0 倍及び 2.5/3.4 倍 (雄/雌)、MHD の C_{max} 及び AUC は臨床曝露量⁹⁾ のそれぞれ 0.1/0.2 倍及び 0.02/0.04 倍 (雄/雌) であった。

(6) 局所刺激性試験

1) ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験 (4.2.3.6-1)

ウサギ (ヒマラヤ、雌雄各 3 例) の背部に本薬 0.5 g を 24 時間塗布して、皮膚反応を評価したとき、軽度の紅斑が 6 例中 2 例で認められたのみであったことから、本薬に皮膚刺激性はないものと申請者は判断している。

2) ウサギを用いた眼一次刺激性試験 (4.2.3.6-2)

ウサギ (ヒマラヤ、雌雄各 3 例/群) の片眼に本薬 0.1 g を単回投与し、投与 1 分後に眼を洗浄した群と洗浄しなかった群で、それぞれ非投与眼を対照として眼刺激性について検討したとき、両群で認められた変化は結膜の充血のみであったことから、本薬に眼刺激性はないものと申請者は判断している。

(7) その他の毒性試験

その他の毒性試験として、毒性発現の機序に関する試験、依存性試験及び不純物 (CGP52118 及び CGP18671) の毒性試験が提出された。なお、本薬の光安全性試験については実施されていないが、太陽光の波長内 (290～700 nm) における光の吸収はわずかであったこと、本薬が高濃度で蓄積する眼部において光毒性を示唆する所見は認められていないことから、光安全性に関する懸念は低いものと申請者は判断している。

1) MHD のラットを用いた毒性発現の機序検討試験 (4.2.3.7.3-1)

MHD のホルモンバランスに対する作用の検討及び肝臓の変化とホルモンの変動との関連性の検討を目的として、ラット (SD、雌雄各 16 例/群) に MHD 0 (溶媒対照) 又は 600 mg/kg/日を 1～27 日間反復経口投与した。その結果、MHD の投与により、黄体形成ホルモン (以下、「LH」) の上昇が認められた。また、肝臓での酵素誘導に伴って、甲状腺の変化 (甲状腺濾胞上皮の肥大) 及び甲状腺ホルモンの変動 (T3、T4 の低値、甲状腺刺激ホルモンの高値) が認められた。

2) 依存性試験

① サルを用いた身体依存性試験 (4.2.3.7.4-2)

29) 各用量について、①2 週間投与群 (休薬期なし)、②2 週間投与後、10 週間休薬群、③10 週間投与群 (休薬期なし)、④10 週間投与後、4 週間休薬群が設定された。

カニクイザル（本薬群：雌雄各 2 例、ジアゼパム群：雌雄各 1 例）に本薬 120 mg/kg/日を 1 日 2 回 2 週間、180 mg/kg/日を 2 週間反復経口投与又はジアゼパム 5.0 mg/kg/日を 3 週間、10.0 mg/kg/日を 1 週間反復経口投与し（24 日目にベンゾジアゼピン拮抗薬を投与）、1 週間休薬したときの退薬症候を観察した（Ⅰ期）。その後、さらに本薬 180 mg/kg/日を 1 日 2 回 2 週間、240 mg/kg/日を 2 週間反復経口投与又はジアゼパム 10.0 mg/kg/日を 2 週間、20.0 mg/kg/日を 2 週間反復経口投与し（Ⅰ期の投薬開始から 50 日目にベンゾジアゼピン拮抗薬を投与）、1 週間休薬したときの退薬症候を観察した（Ⅱ期）。本薬群ではベンゾジアゼピン拮抗薬投与時及び休薬期間中に軽度の退薬症候（不穏、興奮、立毛）が認められ、ジアゼパム群においても中等度の退薬症候が認められたことから、本薬は軽度の身体依存性を有するものと申請者は判断している。

② サルを用いた精神依存性試験（4.2.3.7.4-3）

カニクイザル（雌雄各 2 例）に本薬 12 mg/kg/回を 3 時間毎に 14 日間反復経口投与した後、14 日間の観察期間を設定し、強制投与期間及び観察期間に本薬 12 mg/kg/回を自己投与させて、レバー押し回数を測定した。3 例の動物ではレバー押し回数に変化は認められなかったが、雄動物の 1 例で 12 mg/kg/回の強制投与期間中に自己投与回数の増加が認められたことから、強制投与期間 4 日目に固定比率（FR）を上げたところ、FR3（3 回レバー押しで 1 回薬物投与）で自己投与回数が減少した。当該動物において、観察期間に FR3、FR10 及び FR30 にてそれぞれ 14 日間自己投与させたところ、FR の増加に伴い自己投与は減少し、FR30 にて完全消失が認められた。以上の結果より申請者は、陽性対照群が設定されていないこと、依存性薬物を弁別できるよう訓練されたサルを用いていないこと等の限界はあるものの、本薬の精神依存性は弱いものと考察している。

3) 不純物の毒性試験

① CGP52118 のラットを用いた単回経口投与毒性試験（4.2.3.7.6-1）

ラット（Tif:RAIf、雌雄各 5 例/群）に CGP52118 0（溶媒対照）又は 2000 mg/kg を単回経口投与した。死亡例は認められなかったが、雄の 1 例で軽度の筋弛緩が認められた。以上の結果より申請者は、CGP52118 の概略の致死量は 2000 mg/kg を超えるものと判断している。

② CGP18671 のマウスを用いた単回経口投与毒性試験（参考 4.2.3.1-1）

マウス（Tif:MAGf、雌雄各 5 例/群）に CGP18671 0（溶媒対照）、0.1、1、10、100、300、1000、2000、3000 又は 6000 mg/kg を単回経口投与した。死亡例は認められなかったが、1 mg/kg 以上の群の雌雄で反射亢進及び部分的緊張亢進、10 mg/kg 以上の群の雌雄で自発運動の低下、歩行失調及び呼吸不整が認められた。以上の結果より申請者は、CGP18671 の概略の致死量は 6000 mg/kg を超えるものと判断している。

③ CGP18671 のラットを用いた単回経口投与毒性試験（参考 4.2.3.1-2）

ラット（Tif:RAIf、雌雄各 5 例/群）に CGP18671 0（溶媒対照）、0.1、1、10、100、300、1000、3000 又は 6000 mg/kg を単回経口投与した。死亡例は認められなかったが、1 mg/kg 以上の群の雌雄で過呼吸及び反射亢進、10 mg/kg 以上の群の雌雄で呼吸不整、自発運動の低下、歩行失調、筋緊張低下及び下痢が認められた。以上の結果より申請者は、CGP18671 の概略の致死量は 6000 mg/kg を超えるものと判断している。

<審査の概略>

(1) 非臨床試験の曝露量と安全域について

機構は、ヒトと動物で本薬の代謝様式が異なっており、ヒトにおける主な代謝物である(S)-MHD の安全性評価が特に反復投与毒性試験及びがん原性試験において不足していること、また、最高投与量群において本薬未変化体及び MHD (ラセミ体) の一定の曝露が得られた試験でも、無毒性量における本薬未変化体及び MHD の曝露量は臨床曝露量⁹⁾ の近傍であったことを踏まえ、本薬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、一般的な毒性試験に使用されるマウス、ラット、イヌ及びサル(マーモセット、カニクイザル、ヒヒ)に対して本薬を投与した場合においても十分な MHD 曝露が得られなかったこと、また、本薬の代謝により生じる MHD は多くの動物種で(R)-エナンチオマーが主であったことから、本薬投与によって十分な(S)-MHD の曝露を得ることは困難であったことを説明した。また申請者は、ラット及びイヌにおける MHD (特に(S)-MHD) の消失速度は速く、反復投与時には代謝酵素の誘導によってその消失がさらに速くなると考えられたこと(表 17)、MHD を用いた反復投与毒性試験(4.2.3.2-9、4.2.3.2-10)では低用量から毒性所見が認められており、ヒトの臨床曝露量⁹⁾ を十分に上回る曝露を実現することは困難と考えることを説明し、非臨床試験として実施可能な検討を適切に実施したものと考えることを説明した。

その上で申請者は、一般毒性及びがん原性について、それぞれ以下のとおり説明した。

1) 一般毒性について

一般毒性については、本薬及び MHD (ラセミ体) の毒性試験において臨床曝露量⁹⁾ 近傍までの投与が行われている。本薬及び MHD の主な標的臓器と考えられた中枢神経系、赤血球系、肝臓、腎臓及び消化器系(胃)に関するヒトでの安全性について、中枢神経系、赤血球系、腎臓及び消化器系(胃)に関連する有害事象の発現状況は表 49 (「4. (iii) <審査の概略> (2) 2) 中枢神経系への影響について」の項参照)、表 53 (「4. (iii) <審査の概略> (2) 5) 血液障害について」の項参照)、表 9 (「(i) <審査の概略> (2) 3) 腎/泌尿器系に及ぼす影響について」の項参照)並びに表 51 (「4. (iii) <審査の概略> (2) 3) 消化器系への影響について」の項参照)のとおりであり、ヒトにおいても各器官に対する影響が認められていることから、添付文書において適切に注意喚起を行う。

また、肝臓に対する影響について、小児患者を対象とした国内外臨床試験³⁰⁾における肝臓に関連する有害事象³¹⁾は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(5.3.5.1-2: B1301 試験)において本剤群で 2.1% (1/47 例; 「ALT 増加」及び「AST」)、海外長期継続投与試験(参考 5.3.5.2-3: 011E 試験)において 0.9% (2/232 例; 「ALT 増加」、「AST 増加」及び「血漿蛋白代謝障害」各 1 例)で認められたのみであり、いずれも軽度の事象であった。成人患者における発現状況は小児患者と比較して大きく異ならなかった。さらに、海外製造販売後安全性情報(約32年6ヵ月間、■,640,240 人年¹³⁾)において肝臓に関連する有害事象は 1195 件報告されており、主な事象はγ-GT 増加(180 件)、ALT 増加(173 件)、AST 増加(145 件)、肝酵素上昇(102 件)、トランスアミナーゼ上昇(79 件)等であり、安全性プロファイルが小児と成人で大きく異なる傾向はなかった。したがって、本剤投与によって肝障害が発現するリスクを否定できないことから、添付文書において適切に注意喚起を行うとともに、定期的に肝機能検査を実施するよう情報提供を行う。

30) 国内短期投与試験: 5.3.5.1-2: B1301 試験、国内長期投与試験: 5.3.5.2-2: B1301E1 試験、海外短期投与試験: 参考 5.3.5.1-3: 011 試験、海外長期投与試験: 参考 5.3.5.2-3: 011E 試験

31) MedDRA HLGT 「肝および胆道系障害」、「肝胆道系検査」及び「蛋白代謝障害 NEC」に含まれる事象

2) がん原性について

がん原性について、マウスを用いた本薬のがん原性試験（4.2.3.4.1-1）においては MHD の十分な曝露量が得られなかったこと、ラットを用いた本薬のがん原性試験（4.2.3.4.1-2）及び MHD のがん原性試験（4.2.3.4.1-3）においては無影響量が得られなかったことから、非臨床試験からは、本薬及び MHD における発がんの可能性は否定できないものとする。

その上で、国内外短期投与試験⁶⁾ 及び長期投与試験³²⁾ における発がんに関連する有害事象³³⁾ の発現状況について、国内臨床試験（5.3.5.1-2: B1301 試験、5.3.5.2-2: B1301E1 試験）では発がんに関連する有害事象は認められず、011E 試験では皮膚乳頭腫 0.9%（2/232 例）、海外成人患者対象短期投与試験（参考 5.3.5.1-1: OT/PE1 試験）では本剤群でメラノサイト性母斑 0.2%（1/519 例）、海外成人患者対象長期投与試験（参考 5.3.5.2-1: OT/PE1E 試験）では子宮頸部癌、子宮内膜癌、皮膚乳頭腫及び子宮平滑筋腫各 0.3%（1/292 例）が認められたものの、いずれも本剤との因果関係は否定されている。さらに、海外製造販売後安全性情報（約32年6ヵ月間、640,240 人年¹³⁾）において発がんに関連する有害事象は 254 件報告されており、主な事象は脳新生物（30 件）、乳癌（10 件）、悪性新生物（10 件）、新生物（10 件）等であり、安全性プロファイルが小児と成人で大きく異なる傾向はなかった。

以上を踏まえ、本薬による発がんの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ものの、本薬の非臨床試験成績については添付文書等に記載して適切に注意喚起を行う。

機構は、本剤の代謝様式がヒトと一般的な実験動物とで異なることを踏まえると、本薬の標的臓器（中枢神経系、赤血球系、肝臓、腎臓及び消化器系（胃））に対する安全性及びがん原性について、ヒトにおける安全性データを利用して考察を行うことは許容可能と考える。また機構は、提示されたデータを踏まえると、標的臓器における安全性及び発がん性については、添付文書において適切に注意喚起及び情報提供を行った上で、製造販売後調査において引き続き情報収集することが適切と考える。

(2) 生殖器系への影響について

機構は、MHD のラットを用いた受胎能及び初期胚発生に関する試験（4.2.3.5.1-2）において性周期の延長や黄体数の低値が認められたこと、MHD のラットを用いたがん原性試験（4.2.3.4.1-3）において、雄では精巣の良性間細胞腫、雌では子宮頸部及び膣の顆粒細胞腫、子宮ポリープの発現割合の高値が認められたことから、本薬及び MHD の投与が性ホルモンの変動に影響を与える可能性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、MHD が性ホルモンに与える影響について検討するために実施した機序検討試験（4.2.3.7.3-1）において、LH の上昇は認められているものの、卵胞刺激ホルモン、プロラクチン、プロゲステロン、エストラジオール及びテストステロンに対する影響は認められなかったこと、一方で本薬投与によって血清中テストステロン及び遊離アンドロゲン係数の低下、デヒドロエピアンドロステロン硫酸塩濃度の上昇が認められたとする報告があること（Lofgren E et al, *Epilepsia*, 47: 1441-

32) 国内小児患者対象試験: 5.3.5.2-2: B1301E1 試験、海外小児患者対象試験: 参考 5.3.5.2-3: 011E 試験、海外成人患者対象試験: 参考 5.3.5.2-1: OT/PE1E 試験

33) MedDRA SOC「良性、悪性および詳細不明の新生物」に含まれる事象

1446, 2006) から、詳細な機序は不明であるものの、MHD の投与により視床下部－下垂体－卵巣系のホルモンバランスに影響が生じる可能性があることを説明した。そして申請者は、毒性試験で認められた LH の変動は軽度であったこと、反復投与毒性試験では生殖器に対する明確な組織変化は認められていないことから、生殖器系への影響は大きいものではない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、国内外短期投与試験⁶⁾における主な生殖器系に関連する有害事象³⁴⁾の発現状況は表 19 のとおりであり、本剤投与によって発現割合が高くなる傾向は認められなかったことを説明した。また申請者は、海外製造販売後安全性情報（

約32年6ヵ月間、1,640,240 人年¹³⁾）において生殖器系に関連する有害事象は 516 件報告されており、主な事象は勃起不全（38 件）、月経過多（25 件）、不規則月経（25 件）、無月経（24 件）、月経障害（21 件）、不正子宮出血（20 件）等であったこと、成人において報告数が多くなる傾向が認められたことを説明した。

表 19 国内外短期投与試験における主な生殖器系有害事象の発現状況

	B1301 試験		011 試験		OT/PE1 試験			
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群		
						600 mg/日	1200 mg/日	2400 mg/日
評価例数	51	47	129	138	173	168	177	174
生殖器系有害事象	0	2.1 (1)	2.3 (3)	1.4 (2)	10.4 (18)	7.1 (12)	6.8 (12)	3.5 (6)
主な有害事象								
月経困難症	0	0	1.6 (2)	0	2.9 (5)	3.0 (5)	3.4 (6)	2.9 (5)
不正子宮出血	0	0	0	0	0	0.6 (1)	0.6 (1)	0.6 (1)
月経過多	0	0	0	0	0.6 (1)	0	0.6 (1)	0.6 (1)
月経遅延	0	0	0	0	0	0	0.6 (1)	0.6 (1)
膣分泌物	0	0	0	0	0	0.6 (1)	0.6 (1)	0
外陰腫そう痒症	0	0	0	0.7 (1)	0	0	0.6 (1)	0
乳房痛	0	0	0.8 (1)	0	0	1.2 (2)	0	0
無月経	0	0	0	0.7 (1)	1.2 (2)	0.6 (1)	0	0
亀頭包皮炎	0	2.1 (1)	0	0	0	0	0	0

発現割合（%）（発現例数）

以上を踏まえ申請者は、現時点において本剤による性ホルモンへの影響が臨床上大きな問題となる可能性は低いと考えるものの、非臨床試験において性ホルモン変動が認められたことについては適切に医療現場に情報提供する計画であることを説明した。

機構は、現在提示されているデータからは本薬及び MHD が性ホルモンに影響を与える可能性については完全には否定できないと考えることから、添付文書等において適切に情報提供を行った上で、生殖器系への影響については製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考える。

(3) 妊娠時における毒性の増強について

機構は、本薬のラットを用いた妊娠前及び妊娠初期投与試験（4.2.3.5.1-1）、ラットを用いた周産期及び授乳期投与試験（4.2.3.5.3-1）、MHD のラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験（4.2.3.5.3-2）等では、非妊娠動物と比較して体重や摂餌量の低値等の毒性が低用量から認められる傾向があることから、妊娠時に本薬の毒性が増強する可能性について説明するよう申請者に求めた。

34) MedDRA SOC「生殖系および乳房障害」に含まれる事象

申請者は、生殖発生毒性試験と反復投与毒性試験では用いた動物の週齢、投与方法等の試験条件が異なることから、単純な比較は困難と考えるものの、本薬及び MHD のいずれを用いた場合においても、周産期及び授乳期の投与試験では反復投与毒性試験と比較して毒性が低用量から認められる傾向が共通して認められていることから、周産期及び授乳期の動物において本薬及び MHD の毒性が増強する可能性は否定できないものとするを説明した。したがって申請者は、当該情報を添付文書に記載して注意喚起を行う計画であると説明した。

機構は、妊産婦及び授乳婦における安全性については、添付文書において適切に注意喚起を行った上で、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) 幼若動物における安全性について

機構は、幼若動物において本薬及び MHD の毒性が増強する可能性がないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬の幼若ラットを用いた 10 日間反復投与毒性試験（参考 4.2.3.5.4-1）で認められた毒性所見について、低用量から中枢神経系に関連する一般症状の悪化が認められている点は成獣と共通しているものの、当該試験では無毒性量が得られておらず、本薬による中枢神経抑制作用が幼若動物で増強する可能性は否定できないこと、また、胃粘膜における所見は幼若動物で低用量から発現する傾向が認められたことを説明した。また申請者は、MHD の幼若ラットを用いた 10 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.5.4-2）において、成獣と比較して低用量から協調運動障害や反射消失が認められたこと、離乳前の動物における死亡及び毒性所見の発現が成熟動物に比して低用量から認められたことを説明した。したがって申請者は、幼若動物において本薬及び MHD の毒性が増強する可能性は否定できないと考えることを説明した。

その上で申請者は、海外小児患者対象試験³⁵⁾及び海外成人患者対象試験（5.3.5.1-1: OT/PE1 試験）における主な有害事象の年齢層別の発現状況（表 20）を提示し、4 歳未満の低年齢患者において重篤な有害事象の発現割合や、嘔吐、下痢等の消化器症状、運動失調、易刺激性の発現割合が高い傾向であったことを説明した。そして申請者は、低年齢患者において多く認められた重篤な有害事象はてんかん発作の悪化によるものと感染症であったことから、患者の特性を考慮すると、低年齢患者における安全性が臨床上著しい問題となる可能性は低いと考えることを説明した。以上を踏まえ申請者は、本剤の適応は 4 歳以上の患者ではあるものの、特に低年齢の患者では発育・成長の程度にばらつきが大きいものとすることから、当該情報を医療現場に適切に情報提供する計画であることを説明した。

35) 短期投与試験: 参考 5.3.5.1-4: 2340 試験、参考 5.3.5.1-11: 2339 試験、2338 試験（単剤療法及び併用療法、最大 30 日間投与）、2341 試験（単剤療法、4～5 日間投与）長期投与試験: 参考 5.3.5.2-4: 2340E1 試験、参考 5.3.5.2-11: 2339E1 試験、2337 試験（単剤療法、6 ヶ月間投与）、2338E1 試験（2338 試験の継続長期投与試験、6 ヶ月間投与）、2341E1 試験（2341 試験の継続長期投与試験、6 ヶ月間投与）

表 20 外国人小児患者及び成人患者を対象とした臨床試験における主な有害事象の年齢層別発現状況

	小児患者対象試験 ^{a)}			OT/PE1 試験	
	2 歳未満	2 歳以上 4 歳未満	4 歳以上	プラセボ群	本剤群
評価例数	158	83	96	173	519
全有害事象	84.8 (134)	86.7 (72)	74.0 (71)	76.3 (132)	90.8 (471)
主な有害事象					
発熱	28.5 (45)	22.9 (19)	9.4 (9)	3.5 (6)	3.3 (17)
嘔吐	15.2 (24)	19.3 (16)	10.4 (10)	4.6 (8)	23.9 (124)
傾眠	13.3 (21)	15.7 (13)	13.5 (13)	6.9 (12)	22.5 (117)
上気道感染	19.0 (30)	13.3 (11)	2.1 (2)	1.7 (3)	1.9 (10)
痙攣	15.8 (25)	10.8 (9)	4.2 (4)	2.3 (4)	1.3 (7)
鼻咽頭炎	10.8 (17)	18.1 (15)	5.2 (5)	8.7 (15)	4.0 (21)
咳嗽	10.8 (17)	13.3 (11)	2.1 (2)	2.9 (5)	2.3 (12)
中耳炎	11.4 (18)	8.4 (7)	1.0 (1)	0	0.2 (1)
耳感染	10.1 (16)	9.6 (8)	1.0 (1)	0.6 (1)	0.2 (1)
下痢	8.2 (13)	9.6 (8)	3.1 (3)	5.8 (10)	5.8 (30)
易刺激性	8.9 (14)	7.2 (6)	1.0 (1)	0	1.5 (8)
鼻閉	9.5 (15)	7.2 (6)	0	1.2 (2)	0.8 (4)
肺炎	10.8 (17)	4.8 (4)	0	0	0
運動失調	4.4 (7)	10.8 (9)	4.2 (4)	4.6 (8)	15.2 (79)
気管支炎	5.7 (9)	8.4 (7)	3.1 (3)	2.3 (4)	1.0 (5)
便秘	5.7 (9)	6.0 (5)	3.1 (3)	4.0 (7)	3.1 (16)
発疹	5.1 (8)	2.4 (2)	7.3 (7)	0.6 (1)	2.3 (12)
重篤な有害事象	26.6 (42)	15.7 (13)	7.3 (7)	4.0 (7)	6.9 (36)
主な有害事象					
痙攣	9.5 (15)	4.8 (4)	1.0 (1)	0	0.6 (3)
てんかん重積状態	6.3 (10)	2.4 (2)	1.0 (1)	0	0
肺炎	5.1 (8)	2.4 (2)	0	0	0

発現割合 (%) (発現例数)

a) 2340 試験 (参考 5.3.5.1-4)、2339 試験 (参考 5.3.5.1-11)、2338 試験 (単剤療法及び併用療法、最大 30 日間投与)、2341 試験 (単剤療法、4～5 日間投与)、2340E1 試験 (参考 5.3.5.2-4)、2339E1 試験 (参考 5.3.5.2-11)、2337 試験 (単剤療法、6 ヶ月間投与)、2338E1 試験 (2338 試験の継続長期投与試験、6 ヶ月間投与)、2341E1 試験 (2341 試験の継続長期投与試験、6 ヶ月間投与) ; いずれも本剤群

機構は、現在提示されているデータを踏まえると、特に低年齢の患者において本剤投与時の有害事象発現リスク及び重篤化するリスクを否定できないものと考えことから、添付文書において適切に情報提供を行った上で、年齢層別の安全性については製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考える。

4. 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>

評価資料として、日本人を対象とした生物学的同等性試験 (5.3.1.2-1: B1102 試験) 及び食事の影響に関する試験 (5.3.3.1-1: B1101 試験) 並びに外国人を対象とした生物学的同等性試験 (5.3.1.2-2: C2101 試験) が提出された。また、参考資料として、外国人を対象としたバイオアベイラビリティに関する試験等が提出された。なお、オクスカルバゼピン (以下、「本薬」) は薬理学的に活性のある代謝物 10,11-dihydro-10-hydroxy-5H-dibenz[b,f]azepine-5-carboxamide (以下、「MHD」) に速やかに代謝されることから、本薬未変化体と MHD 又は MHD のみの薬物動態を対象として検討が行われた。

本薬を含有する経口投与製剤 (以下、「本剤」) の主な臨床試験では 6 種類の錠剤と 2 種類の内用懸濁液剤が使用されており、このうち外国人小児患者対象試験 (参考 5.3.5.1-3: 011 試験) 等では市販予定製剤とは異なる処方錠剤が使用されているが、臨床試験成績等を踏まえ、製剤間で吸収速度が著しく異なる可能性は低いと申請者は判断している。

なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータのうち最高血漿中濃度到達時間（以下、「 $t_{\max}$ 」）は中央値で、その他は平均値又は平均値 $\pm$ 標準偏差で示されている。

（1）バイオアベイラビリティ

<外国人における成績>

外国人健康成人（薬物動態評価例数 12 例）を対象に、錠剤（臨床試験用製剤³⁶⁾）300 mg 錠 1 錠を空腹時に単回経口投与又は MHD 250 mg を単回静脈内投与し、交叉比較法にて MHD の絶対バイオアベイラビリティを算出したとき、本剤を単回経口投与及び MHD を単回静脈内投与したときの血漿中 MHD の無限大時間まで外挿した時間-濃度曲線下面積（以下、「 $AUC_{0-\infty}$ 」）はそれぞれ 308.0 ± 66.7 及び $260.6 \pm 51.6 \mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ であり、絶対バイオアベイラビリティは $99 \pm 10\%$ であった（参考 5.3.1.1-1: 013 試験）。

（2）生物学的同等性

<日本人における成績>

日本人健康成人（薬物動態評価例数 17 例）を対象に、錠剤（市販予定製剤）150 mg 錠 2 錠又は 300 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 MHD の最高血漿中濃度（以下、「 $C_{\max}$ 」）及び AUC_t の幾何平均値の比（150 mg 錠/300 mg 錠）とその 90%信頼区間はそれぞれ 1.01 [0.96, 1.07] 及び 1.04 [1.01, 1.06] であった（5.3.1.2-1: B1102 試験）。

<外国人における成績>

外国人健康成人（薬物動態評価例数 19 例）を対象に、錠剤（市販予定製剤）300 mg 錠 1 錠又は内用懸濁液剤（市販予定製剤）300 mg を単回投与又は 1 日 2 回 5.5 日間反復経口投与し、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、単回投与時（空腹時）における血漿中 MHD の $C_{\max}$ 及び AUC_t の幾何平均値の比（内用懸濁液剤/錠剤）とその 90%信頼区間はそれぞれ 0.96 [0.90, 1.02] 及び 0.94 [0.88, 1.01]、投与 5.5 日目（空腹時）における血漿中 MHD の $C_{\max}$ 及び AUC_{τ} の幾何平均値の比（内用懸濁液剤/錠剤）とその 90%信頼区間はそれぞれ 0.96 [0.86, 1.06] 及び 0.95 [0.85, 1.06] であった（5.3.1.2-2: C2101 試験）。

外国人健康成人（薬物動態評価例数 12 例）を対象に、錠剤（市販予定製剤の 2 ロット（a 及び b））300 mg 錠 1 錠又は錠剤（臨床試験用製剤³⁶⁾）300 mg を空腹時に単回経口投与し、製剤間の生物学的同等性を交叉比較法により検討したとき、血漿中 MHD の $C_{\max}$ 及び AUC_t の幾何平均値の比（市販予定製剤/臨床試験用製剤）とその 90%信頼区間は、市販予定製剤ロット a と臨床試験用製剤³⁶⁾ でそれぞれ 1.15 [1.04, 1.27] 及び 1.04 [1.01, 1.07]、市販予定製剤ロット b と臨床試験用製剤³⁶⁾ でそれぞれ 1.27 [1.15, 1.40] 及び 1.05 [1.02, 1.09] であった（参考 5.3.1.2-3: 027 試験）。

36) 臨床試験用製剤 300 mg 錠は、XXXXXXXXXXさせるとともに、市販予定製剤のXXXXXXXXXXをXXXXXXXXXXで置換し、XXXXXXXXXXによるXXXXXXXXXXをXXXXXXXXXX製剤である。

外国人健康成人（薬物動態評価例数 12 例）を対象に、錠剤（外国市販旧製剤³⁷⁾）300 mg 錠 1 錠、錠剤（臨床試験用製剤³⁶⁾）300 mg 錠 1 錠又は内用懸濁液剤（外国市販旧製剤³⁸⁾）300 mg を単回経口投与し、製剤間の生物学的同等性を交叉比較法により検討したとき、血漿中 MHD の C_{max} 及び AUC_{0-72h} の幾何平均値の比とその 90%信頼区間は、錠剤（外国市販旧製剤）と錠剤（臨床試験用製剤）でそれぞれ 0.75 [0.69, 0.82] 及び 0.83 [0.78, 0.88]（外国市販旧製剤/臨床試験用製剤）、内用懸濁液剤（外国市販旧製剤）と錠剤（臨床試験用製剤）でそれぞれ 1.34 [1.23, 1.46] 及び 1.08 [1.02, 1.14]（内用懸濁液剤/錠剤）であった（参考 5.3.1.2-4: 022 試験）。

外国人健康成人（薬物動態評価例数 20 例）を対象に、錠剤（外国市販製剤³⁹⁾）600 mg 錠 1 錠、錠剤（臨床試験用製剤⁴⁰⁾）600 mg 錠 1 錠を 1 日 2 回 5 日間反復経口投与し、製剤間の生物学的同等性を交叉比較法により検討したとき、投与 5 日目（空腹時投与）における血漿中 MHD の C_{max} 及び AUC_t の幾何平均値の比（外国市販製剤/臨床試験用製剤）とその 90%信頼区間はそれぞれ 1.08 [1.03, 1.14] 及び 1.03 [0.99, 1.07] であった（参考 5.3.1.2-5: 029 試験）。

(3) 食事の影響

<日本人における成績>

日本人健康成人（薬物動態評価例数 11 例）を対象に、内用懸濁液剤（市販予定製剤）300 mg を空腹時又は非高脂肪食摂取後に単回経口投与し、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 MHD の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比（食後/空腹時投与）とその 90%信頼区間はそれぞれ 1.11 [1.04, 1.18] 及び 0.99 [0.96, 1.03] であった（5.3.3.1-1: B1101 試験）。

<外国人における成績>

外国人被験者（薬物動態評価例数 20 例）を対象に、錠剤（外国市販製剤³⁹⁾）600 mg を空腹時又は高脂肪食摂取後に単回経口投与し、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 MHD の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比（食後/空腹時投与）とその 90%信頼区間はそれぞれ 1.12 [1.06, 1.18] 及び 0.98 [0.94, 1.02] であった（参考 5.3.1.2-5: 029 試験）。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、日本人健康成人を対象とした第 I 相試験（5.3.3.1-1: B1101 試験）、外国人健康成人を対象とした第 I 相試験（5.3.1.2-2: C2101 試験）、日本人小児てんかん患者を対象とした第 II/III 相試験（5.3.5.1-2: B1301 試験）が提出された。また、参考資料として、特別な集団に関する試験（参考 5.3.3.3-1、参考 5.3.3.3-2、参考 5.3.3.3-3、参考 5.3.3.3-5）、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、参考 5.3.3.4-7、参考 5.3.3.4-8、

37) 外国市販旧製剤 300 mg 錠は、市販予定製剤の [] させ、 [] するとともに、 [] を [] で置換し、 [] による [] を [] 製剤である。

38) 外国市販旧製剤は、市販予定製剤の [] させ、 [] するとともに、 [] を [] 製剤である。

39) 外国市販製剤 600 mg 錠は、 [] が市販予定製剤 [] [] であり、 [] に用いる [] 製剤である。

40) 臨床試験用製剤 600 mg 錠は、 [] が [] [] であり、 [] に用いる [] 製剤である。

参考 5.3.3.4-9、参考 5.3.3.4-10、参考 5.3.3.4-11) 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。特に記載のない限り、薬物動態パラメータ及び薬力学パラメータのうち $t_{\max}$ は中央値で、その他は平均値 $\pm$ 標準偏差で示されている。

(1) ヒト生体試料を用いた試験

ヒト血清に¹⁴C標識体（本薬）又は¹⁴C標識体（MHD）を1～100 µg/mLとなるように添加したとき、*in vitro*血清タンパク結合率（平衡透析法）はそれぞれ62.0～73.4%及び36.0～41.4%であった（参考 4.2.2.3-4）。

ヒト血清に¹⁴C標識体（本薬）0.5～20 µg/mL及び¹⁴C標識体（MHD）10～100 µg/mLを添加したとき、本薬の血清タンパク結合率はそれぞれ59～68%及び29～40%であった（5.3.2.1-1）。

ヒトにMHD（ラセミ体）250 mgを単回静脈内投与して採取した血液検体（参考5.3.1.1-1: 013試験）において、(R)-MHD及び(S)-MHDの血漿タンパク結合率（限外濾過法）は、いずれも25～40%であった（5.3.2.1-2）。

リン酸緩衝液で調製したアルブミン溶液、 α_1 -酸性糖タンパク質溶液又は γ -グロブリン溶液に、¹⁴C標識体（本薬）を0.4～15 µg/mLとなるように添加したとき、*in vitro* タンパク結合率（平衡透析法）は、それぞれ46～64%、0%及び4%未満であった。また、¹⁴C 標識体（MHD）を1～100 µg/mLとなるように添加したときには、*in vitro* タンパク結合率（平衡透析法）は、それぞれ30～36%、2%未満及び5%未満であった（5.3.2.1-1）。

ヒト血液に¹⁴C標識体（本薬）又は¹⁴C標識体（MHD）を、それぞれ1～20 µg/mL又は0.5～25 µg/mLとなるよう添加したとき、*in vitro*における血球移行率はそれぞれ65.0及び64.4%であった（5.3.2.1-1）。

ヒト肝 S9 及びヒト肝ミクロソーム画分を用いて、本薬の代謝酵素について検討したとき、ヒト肝 S9 におけるタンパク質 1 mg あたりの(R)-MHD 及び(S)-MHD の生成量は、ヒト肝ミクロソーム画分 1 mg と比較してそれぞれ 2.1 倍及び 6.7 倍高かったことから、還元酵素は主として肝臓のサイトゾル画分に局在すると考えられた。(R)-MHD への還元活性はピラゾール（アルコール脱水素酵素阻害剤）及びクエルシトリン（カルボニル還元酵素阻害剤）により阻害されたが、フェノバルビタール（アルデヒド還元酵素阻害剤；以下、「PB」）により阻害されなかった。一方、(S)-MHD への還元はクエルシトリンにより阻害されたが、ピラゾール及び PB によっては阻害されなかったことから、本薬から(R)-MHD 及び(S)-MHD への還元は、エナンチオマー間で異なる酵素が関与している可能性が示唆された（参考 5.3.2.2-1）。

CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4/5 及び CYP4A9/11 に対する特異的基質を用いて、ヒト肝ミクロソーム中の各チトクロム P450（以下、「CYP」）分子種に対する本薬及びMHDの阻害活性を検討したとき、本薬及びMHDはCYP2C19(K_i 値: 228 及び 88.3 µmol/L) 及び CYP3A4/5 (K_i 値: 270 及び 647 µmol/L) に対して阻害作用を示した（参考 5.3.2.2-2）。

ヒト肝細胞に、本薬 50～200 µmol/L 又は MHD 50～200 µmol/L を添加し、UDP-グルクロン酸転移酵素（UGT）誘導能を検討したとき、本薬及び MHD は UGT の活性をそれぞれ 36～47%及び 16～22%増加させた（5.3.2.2-3）。

(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 24 例）を対象に、内用懸濁液剤 150～600 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 MHD の薬物動態パラメータは表 21 のとおりであった（5.3.3.1-1: B1101 試験）。

表 21 日本人健康成人に内用懸濁液剤を単回経口投与したときの血漿中未変化体及び MHD の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	未変化体				MHD			
	C _{max} (μmol/L)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (μmol·h/L)	C _{max} (μmol/L)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (μmol·h/L)
150	1.86 ± 0.72	1.0	2.90 ± 2.21	4.69 ± 1.56	10.32 ± 0.83	3.0	8.71 ± 1.26	168.0 ± 23.6
300	3.24 ± 1.08	1.5	3.80 ± 1.57	10.32 ± 1.80	16.18 ± 2.55	4.0	9.36 ± 1.72	349.0 ± 51.3
600	5.20 ± 1.60	1.0	9.86 ± 2.17	27.33 ± 6.81	29.01 ± 5.04	6.0	8.82 ± 1.73	850.9 ± 114.2

平均値 ± 標準偏差

a) 中央値

<外国人における成績>

外国人健康成人（薬物動態評価例数 2 例）を対象に、¹⁴C 標識体（本薬）カプセル 400 mg を単回経口投与したとき、血漿中未変化体及び MHD は投与後 1～4 時間及び 4～6 時間に、両被験者でそれぞれ C_{max} (0.28 及び 0.50 μg eq./mL、3.93 及び 4.96 μg eq./mL) に到達した。血漿中総放射能の AUC_{0-168h} に占める未変化体、MHD 及びジヒドロキシ誘導体（以下、「DHD」）の割合はそれぞれ 1.7 及び 2.3%、68 及び 69%並びに 4.4 及び 8.2%であった。投与 6 日後までに投与放射能の約 95.9%が尿中に排泄され、その主な内訳は、未変化体 7.7 及び 10.9%（グルクロン酸抱合体 7.4 及び 10.1%を含む）、MHD 49.2 及び 60.9%（グルクロン酸抱合体 27.5 及び 27.0%を含む）、DHD 6.7 及び 2.3%（グルクロン酸抱合体 1.8 及び 0.1%を含む）であった（参考 5.3.3.1-2: VP29 試験）。

外国人健康成人（薬物動態評価例数 12 例）を対象に、錠剤 300 mg を空腹時に単回経口投与したとき、未変化体、(S)-MHD、(R)-MHD 及び DHD の薬物動態パラメータは表 22 のとおりであり、(S)-MHD の C_{max} 及び AUC は(R)-MHD と比較して高値を示した。また、尿中における(S)-MHD（グルクロン酸抱合体）及び(R)-MHD（グルクロン酸抱合体）の投与量に対する排泄率は 38.8 ± 6.03%及び 5.62 ± 1.90%であった（参考 5.3.1.1-1: 013 試験）。

表 22 外国人健康成人に錠剤を単回経口投与したときの血漿中未変化体及び代謝物の薬物動態パラメータ

測定対象	C _{max} (μmol/L)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (μmol·h/L)
未変化体	2.0 ± 0.7	1.0	-	6.8 ± 1.9
(R)-MHD	3.0 ± 0.8	3.5	15.8 ± 2.8	63.9 ± 19.5 ^{b)}
(S)-MHD	11.0 ± 2.2	4.0	11.2 ± 1.5	241 ± 54.8 ^{c)}
DHD	0.2 ± 0.2	24 ^{d)}	-	5.4 ± 7.3

平均値 ± 標準偏差、-: 算出せず^{g)}

a) 中央値、b) AUC_{0-56h}、c) AUC_{0-48h}、d) 6 例

外国人健康成人（薬物動態評価例数 19 例）を対象に、錠剤 300 mg を単回経口投与又は 1 日 2 回 5.5 日間反復経口投与したとき、血漿中 MHD 濃度は少なくとも反復投与 4 日後には定常状態に到達し、薬物動態パラメータは表 23 のとおりであった（5.3.1.2-2: C2101 試験）。

表 23 外国人健康成人に錠剤を単回又は反復経口投与したときの血漿中 MHD の薬物動態パラメータ

評価時期	C _{max} (μmol/L)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-12h} (μmol·h/L)	累積率 ^{b)}
単回投与時	18.2 (22)	4.0	7.6 (17)	160 (20)	2.9 (20)
反復投与 5.5 日目	47.3 (14)	4.0	-	468 (15)	

幾何平均値（幾何変動係数（%））、-: 算出せず

a) 中央値

b) 反復投与 5.5 日目の AUC_{0-12h}/単回投与時の AUC_{0-12h}

(3) 患者における検討

<日本人における成績>

日本人小児てんかん患者（4～14歳、薬物動態評価例数 27 例）を対象に、内用懸濁液剤を表 35 の漸増法に従って体重別の目標維持用量（600～1800 mg/日、1 日 2 回投与）まで漸増投与したのち、目標維持用量を 1 日 2 回反復経口投与したときの定常状態における血漿中未変化体及び MHD 濃度を検討したとき、投与後約 4～6 時間で平均最高血漿中 MHD 濃度（ $87.3 \pm 27.2 \mu\text{mol/L}$ ）が得られ（1 日平均投与量: $27.5 \pm 7.2 \text{ mg/kg/日}$ ）、平均血漿中 MHD トラフ濃度は $48.6 \sim 55.6 \mu\text{mol/L}$ であった（5.3.5.1-2: B1301 試験）。

<外国人における成績>

外国人小児てんかん患者（2～12歳、薬物動態評価例数 31 例）を対象に、内用懸濁液剤 5 又は 15 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中未変化体及び MHD の投与量で調整した薬物動態パラメータは表 24 のとおりであり、2～5 歳（低年齢層）の患者における血漿中未変化体及び MHD 濃度の AUC は、6～12 歳（高年齢層）の患者と比較して低値を示した（参考 5.3.3.2-1: FTRI01 試験）。

表 24 外国人小児てんかん患者に内用懸濁液剤を単回経口投与したときの血漿中未変化体及び MHD の薬物動態パラメータ

年齢	投与量 (mg/kg)	評価 例数	未変化体				MHD			
			C_{max} ($\mu\text{mol/L}$) /($\mu\text{mol/kg}$)	t_{max} (h) ^{a)}	$t_{1/2}$ (h)	$\text{AUC}_{0-48\text{h}}$ ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$) /($\mu\text{mol/kg}$)	C_{max} ($\mu\text{mol/L}$) /($\mu\text{mol/kg}$)	t_{max} (h) ^{a)}	$t_{1/2}$ (h)	$\text{AUC}_{0-\infty}$ ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$) /($\mu\text{mol/kg}$)
2～5 歳	5	6	0.12 ± 0.06	1	$3.7 \pm 0.8^{\text{b)}$	0.27 ± 0.13	1.13 ± 0.23	3	4.8 ± 1.6	9.3 ± 1.7
	15	7	0.12 ± 0.08	1	6.3 ± 1.3	0.58 ± 0.25	0.65 ± 0.10	4	6.7 ± 1.3	10.1 ± 12.7
6～12 歳	5	7	0.15 ± 0.06	1	7.9 ± 2.3	0.66 ± 0.24	0.94 ± 0.17	4	7.2 ± 2.0	13.0 ± 3.1
	15	10	0.15 ± 0.11	1	11.0 ± 2.3	0.74 ± 0.48	0.69 ± 0.15	4	9.3 ± 3.6	14.0 ± 5.6

平均値 ± 標準偏差

a) 中央値、b) 3 例

外国人成人てんかん患者（15 歳以上 65 歳以下、薬物動態評価例数 297 例）を対象に、錠剤を 1 日 2 回、600 mg/日から投与を開始し、最大 2 週間かけて 600、1200、1800 又は 2400 mg/日まで増量し、24 週間反復投与したとき、血漿中 MHD のトラフ濃度はそれぞれ 18.4 ± 7.2 、 41.7 ± 16.4 、 63.5 ± 25.0 及び $68.7 \pm 31.3 \mu\text{mol/L}$ であった。また、併用投与された 11 種の抗てんかん薬（カルバマゼピン（以下、「CBZ」）、バルプロ酸ナトリウム（以下、「VPA」）、PB、フェニトイン（以下「PHT」）、ビガバトリン、クロバザム、ラモトリギン、クロナゼパム、プリミドン、ジアゼパム、ガバペンチン）の血漿中 MHD 濃度に対する影響を多重回帰分析により評価したとき、PHT、PB 及び CBZ の 3 剤が血漿中 MHD 濃度に影響を及ぼした。また、定常状態における血漿中 MHD のトラフ濃度を低濃度群（ $20.2 \mu\text{mol/L}$ 以下）、中間濃度群（ $20.2 \mu\text{mol/L}$ 超～ $43.0 \mu\text{mol/L}$ 以下）及び高濃度群（ $43.0 \mu\text{mol/L}$ 超）の 3 つのグループに分け、MHD がこれらの抗てんかん薬の血漿中濃度に与える影響について検討したとき、MHD 高濃度群において、CBZ 濃度の平均値はプラセボ群と比較して 5～13%低下し、PB 及び PHT 濃度の平均値はプラセボ群と比較してそれぞれ 6～15 及び 16～40%増加した（参考 5.3.5.1-1: OT/PE1 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

外国人健康高齢男性（61～82 歳、薬物動態評価例数 12 例）及び外国人健康非高齢男性（20～31 歳、薬物動態評価例数 12 例）を対象に、錠剤 300 mg を単回経口投与又は 1 日 2 回 7.5 日間反復経口投与したとき、血漿中 MHD の薬物動態パラメータは表 25 のとおりであり、高齢男性において $C_{\max}$ 及び AUC は高い傾向であった（参考 5.3.3.3-3: OT/E22 試験）。

表 25 外国人健康高齢男性及び外国人健康非高齢男性に錠剤を投与したときの血漿中 MHD の薬物動態パラメータ

		$C_{\max}$ ($\mu\text{mol/L}$)	$t_{\max}$ (h) ^{a)}	$t_{1/2}$ (h)	$\text{AUC}_{0-\infty}$ ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$)	$\text{AUC}_{0-12\text{h}}$ ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$)
高齢男性	単回投与時	11.3 $\pm$ 1.3	5	19.3 $\pm$ 4.1	334.3 $\pm$ 56.6	-
	反復投与 7.5 日目	47.3 $\pm$ 4.8	4	26.5 $\pm$ 6.7	-	521.8 $\pm$ 58.6
非高齢男性	単回投与時	9.2 $\pm$ 1.5	4	13.9 $\pm$ 3.3	220.6 $\pm$ 53.9	-
	反復投与 7.5 日目	33.4 $\pm$ 7.8	2	14.2 $\pm$ 3.4	-	341.3 $\pm$ 74.7

平均値 $\pm$ 標準偏差、-: 算出せず

a) 中央値

外国人健康高齢女性（60～79 歳、薬物動態評価例数 12 例）及び外国人健康非高齢女性（18～32 歳、薬物動態評価例数 12 例）を対象に、錠剤 600 mg を単回経口投与、又は錠剤 150 mg を 1 日 2 回 1 日間経口投与した後、錠剤 300 mg を 1 日 2 回 5.5 日間反復経口投与したとき、血漿中 MHD の薬物動態パラメータは表 26 のとおりであり、高齢女性において $C_{\max}$ 及び AUC が高い傾向であった（参考 5.3.3.3-5: NL/OT03 試験）。

表 26 外国人健康高齢女性及び外国人健康非高齢女性に錠剤を投与したときの血漿中 MHD の薬物動態パラメータ

		$C_{\max}$ ($\mu\text{mol/L}$)	$t_{\max}$ (h) ^{a)}	$t_{1/2}$ (h)	$\text{AUC}_{0-\infty}$ ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$)	$\text{AUC}_{0-12\text{h}}$ ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$)
高齢女性	単回投与時	28.3 $\pm$ 6.2	5	24.2 $\pm$ 13.8	871.4 $\pm$ 159.7	-
	反復投与 5.5 日目	46.1 $\pm$ 7.7	3	16.5 $\pm$ 2.8	-	479.4 $\pm$ 79.4
非高齢女性	単回投与時	20.3 $\pm$ 3.9	4	16.1 $\pm$ 3.9	532.4 $\pm$ 119.9	-
	反復投与 5.5 日目	36.7 $\pm$ 4.2	3	14.2 $\pm$ 2.6	-	359.8 $\pm$ 46.4

平均値 $\pm$ 標準偏差、-: 算出せず

a) 中央値

2) 肝機能の影響

外国人健康成人（薬物動態評価例数 6 例）及び肝機能障害患者（薬物動態評価例数: 軽度（Child-Pugh 分類 A）: 7 例、中等度（Child-Pugh 分類 B）: 6 例）を対象に、錠剤 900 mg を単回経口投与したとき、血漿中 MHD の薬物動態パラメータは表 27 のとおりであり、軽度及び中等度肝機能障害患者では MHD の薬物動態への影響は認められなかった（参考 5.3.3.3-2: OT/HI1 試験）。

表 27 外国人健康成人及び肝機能障害患者に錠剤を単回経口投与したときの血漿中 MHD の薬物動態パラメータ

	$C_{\max}$ ($\mu\text{mol/L}$)	$t_{\max}$ (h) ^{a)}	$t_{1/2}$ (h)	$\text{AUC}_{0-\infty}$ ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$)
健康成人	41.2 $\pm$ 8.8	8	10.4 $\pm$ 1.8	1113 $\pm$ 273
軽度肝機能障害患者	43.6 $\pm$ 4.4	8	10.5 $\pm$ 1.2	1208 $\pm$ 190
中等度肝機能障害患者	35.8 $\pm$ 3.2	10	12.2 $\pm$ 1.3	1044 $\pm$ 149

平均値 $\pm$ 標準偏差

a) 中央値

3) 腎機能の影響

外国人健康成人（クレアチニンクリアランス（以下、「Ccr」）90 mL/min 超、薬物動態評価例数 6 例）及び腎機能障害患者（薬物動態評価例数: 軽度（Ccr 30～80 mL/min）: 6 例、中等度（Ccr 10～30 mL/min）: 7 例）、重度（Ccr 2～10 mL/min）: 7 例）を対象に、錠剤 300 mg を単回経口投与したとき、血漿中 MHD 及び MHD-グルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータは表 28 のとおりであり、中等度及び重度腎機能障害患者において MHD 及び MHD-グルクロン酸抱合体の $C_{\max}$ 及び $\text{AUC}_{0-168\text{h}}$ の高値と $t_{1/2}$ の延長が認められた（参考 5.3.3.3-1: OT/E23 試験）。

表 28 外国人健康成人及び腎機能障害患者に錠剤を単回経口投与したときの血漿中 MHD の薬物動態パラメータ

	MHD				MHD-グルクロン酸抱合体			
	C _{max} (μmol/L)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-168h} (μmol·h/L)	C _{max} (μmol/L)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-168h} (μmol·h/L)
健康成人	8.6 ± 0.8	4	10 ± 1	203 ± 37	2.1 ± 0.7	8	13 ± 3	48.7 ± 9.9
軽度腎機能障害者	12.1 ± 2.3	6	12 ± 2	337 ± 74	4.4 ± 2.8	10	14 ± 5	176 ± 138
中等度腎機能障害者	13.7 ± 3.4	8	16 ± 5	502 ± 167	10.8 ± 3.4	32	24 ± 9	731 ± 342
重度腎機能障害患者	13.0 ± 2.7	6	19 ± 3	474 ± 88	19.9 ± 6.7	32	42 ± 25	1770 ± 914

平均値 ± 標準偏差

a) 中央値

(4) 薬物相互作用

<外国人における成績>

本剤とニフェジピン⁴¹⁾、アンチピリン⁴¹⁾、CBZ⁴²⁾、VPA⁴²⁾、PHT⁴²⁾、経口避妊薬⁴³⁾、フェロジピン⁴⁴⁾、ベラパミル⁴⁵⁾、シメチジン⁴⁶⁾及びエリスロマイシン⁴⁷⁾との薬物相互作用試験成績は表 29 のとおりであった。

-
- 41) 外国人健康成人（薬物動態評価例数 24 例）を対象に、本薬錠剤 900 mg を 1 日 2 回 16.5 日間反復経口投与し、ニフェジピン 20 mg 又はアンチピリン 600 mg を投与した（参考 5.3.3.4-2; OT/E28 試験）。
- 42) CBZ（400～2000 mg/日、薬物動態評価例数 9 例）、VPA（400～2800 mg/日、薬物動態評価例数 9 例）又は PHT（250～500 mg/日、薬物動態評価例数 11 例）の単独投与を受けている外国人成人てんかん患者及び抗てんかん薬未投与（薬物動態評価例数 7 例）の外国人成人てんかん患者を対象に、本薬錠剤 300 mg を 1 日 3 回 3 週間反復経口投与した（参考 5.3.3.4-3; NGB90027 試験）。
- 43) OT/E14 試験（参考 5.3.3.4-5）：外国人健康成人女性（薬物動態評価例数 13 例）を対象に、月経周期によりエチニルエストラジオール（1～6 日目: 30 μg/日、7～11 日目: 40 μg/日、12～21 日目: 30 μg）とレボノルゲストレル（1～6 日目: 50 μg/日、7～11 日目: 75 μg/日、12～21 日目: 125 μg）1 日 1 回反復投与の後、22～28 日目の休薬を 1 クールとし、3 クールの投与を行い、本薬錠剤 300 mg を第 1 クールの 18 日目以降第 2 クールの 18 日目まで 1 日 3 回反復経口投与した。
- 47680 02 009 試験（参考 5.3.3.4-6）：外国人健康成人女性（薬物動態評価例数 16 例）を対象に、本剤 300～1200 mg/日又はプラセボを 26 日間反復投与し、1～21 日目に経口避妊薬（エチニルエストラジオール 50 μg/日 + レボノルゲストレル 250 μg/日）を反復投与したときの薬物動態を交叉比較法により検討した。
- 44) 外国人健康成人（薬物動態評価例数 7 例）を対象に、フェロジピン徐放性製剤 10 mg を 1 日 1 回 13 日間反復経口投与し、6 日目に錠剤 600 mg を単回経口投与、7～13 日目に錠剤 450 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した（参考 5.3.3.4-7; NIOC02 試験）。
- 45) 外国人健康成人（薬物動態評価例数 9 例）を対象に、本剤 450～900 mg/日を 19 日間反復経口投与し、12 日目にベラパミル 120 mg を単回経口投与、13～19 日目にベラパミル 120 mg を 1 日 2 回 7 日間反復経口投与した（参考 5.3.3.4-8; OT/E17 試験）。
- 46) 外国人健康成人（薬物動態評価例数 8 例）を対象に、錠剤 600 mg を単回経口投与、又はシメチジン 400 mg を 1 日 2 回 7 日間反復経口投与し、7 日目に錠剤 600 mg を単回経口投与した（参考 5.3.3.4-9; OT/E18 試験）。
- 47) 外国人健康成人（薬物動態評価例数 8 例）を対象に、錠剤 600 mg を単回経口投与、又はエリスロマイシン 500 mg を 1 日 2 回 7 日間反復経口投与し、7 日目に錠剤 600 mg を単回経口投与した（参考 5.3.3.4-10; OT/E19 試験）。

表 29 薬物相互作用試験成績の概略

	ニフェジピン		アンチピリン				参考 5.3.3.4-2
	C _{max}	AUC _{0-8h}	C _{max}	AUC _{0-8h}			
併用時/併用前	0.74 [0.50, 1.08]	0.79 [0.62, 0.99]	0.95 [0.91, 1.00]	0.75 [0.70, 0.81]			
併用終了後/併用前	0.81 [0.55, 1.19]	0.92 [0.73, 1.16]	1.00 [0.95, 1.05]	0.91 [0.85, 0.98]			
	MHD ^{b)}		DHD ^{c)}		抗てんかん薬 ^{d)}		参考 5.3.3.4-3
	C _{max}	AUC _{0-8h}	C _{max}	AUC _{0-8h}	C _{max}	AUC _{0-12h}	
CBZ	0.47 [0.32, 0.67]	0.60 [0.43, 0.83]	0.19 [0.10, 0.38]	0.11 [0.06, 0.22]	1.11 [0.89, 1.37]	1.08 [0.90, 1.29]	
CBZ 代謝物 ^{a)}					1.21 [0.86, 1.69]	1.30 [1.01, 1.68]	
VPA	0.62 [0.43, 0.90]	0.82 [0.60, 1.13]	1.35 [0.68, 2.67]	1.05 [0.54, 2.06]	0.99 [0.90, 1.08]	0.92 [0.81, 1.03]	
PHT	0.60 [0.42, 0.85]	0.71 [0.52, 0.97]	0.54 [0.28, 1.04]	0.49 [0.26, 0.93]	1.10 [0.95, 1.27]	1.09 [0.93, 1.27]	
	エチニルエストラジオール		レボノルゲストレル				参考 5.3.3.4-5
	C _{max}	AUC _{0-24h}	C _{max}	AUC _{0-24h}			
併用時/非併用時	0.92 [0.74, 1.15]	0.52 [0.35, 0.77]	0.94 [0.81, 1.09]	0.68 [0.56, 0.83]			
	エチニルエストラジオール		レボノルゲストレル				
	C _{max}	AUC _{0-24h}	C _{max}	AUC _{0-24h}			
併用時/非併用時	0.65 [0.57, 0.75]	0.53 [0.48, 0.58]	0.75 [0.68, 0.84]	0.54 [0.49, 0.59]			参考 5.3.3.4-6
	フェロジピン		ピリジン代謝物				参考 5.3.3.4-7
	C _{max}	AUC _{0-24h}	C _{max}	AUC _{0-24h}			
本剤単回併用/非併用時	1.04 [0.87, 1.23]	1.07 [0.96, 1.18]	0.83 [0.68, 1.01]	0.94 [0.84, 1.05]			
本剤反復併用/非併用時	0.70 [0.58, 0.83]	0.73 [0.66, 0.81]	0.64 [0.52, 0.78]	0.63 [0.56, 0.70]			
	MHD		未変化体		DHD		参考 5.3.3.4-8
	C _{max}	AUC _{0-12h}	C _{max}	AUC _{0-12h}	C _{max}	AUC _{0-12h}	
ベラパミル単回併用/非併用時	0.73 [0.66, 0.82]	0.79 [0.71, 0.89]	1.42 [0.93, 2.17]	1.16 [0.85, 1.57]	1.38 [1.10, 1.74]	1.25 [1.01, 1.56]	
ベラパミル反復併用/非併用時	0.70 [0.63, 0.79]	0.78 [0.70, 0.88]	1.39 [0.91, 2.11]	1.01 [0.74, 1.37]	2.16 [1.72, 2.72]	1.93 [1.55, 2.40]	
	MHD		未変化体		DHD		参考 5.3.3.4-9
	C _{max}	AUC _{0-96h}	C _{max}	AUC _{0-96h}	C _{max}	AUC _{0-96h}	
シメチジン併用/非併用時	1.01 [0.94, 1.07]	1.05 [0.95, 1.15]	1.14 [0.75, 1.73]	1.19 [0.80, 1.79]	0.97 [0.60, 1.57]	0.85 [0.58, 1.26]	参考 5.3.3.4-10
	MHD		未変化体		DHD		
	C _{max}	AUC _{0-24h}	C _{max}	AUC _{0-24h}	C _{max}	AUC _{0-24h}	
エリスロマイシン併用/非併用時	0.92 [0.84, 1.00]	1.02 [0.94, 1.12]	0.93 [0.72, 1.20]	1.04 [0.79, 1.35]	1.38 [0.97, 1.95]	2.24 [1.11, 4.56]	

幾何平均値の比 [90%信頼区間]

a) エボキシンド体、b) 抗てんかん薬併用患者/非併用患者、c) 抗てんかん薬非併用患者/併用患者、d) 本剤併用時/非併用時

PB（100～150 mg/日、薬物動態評価例数 8 例）又は VPA（1000～2000 mg/日、薬物動態評価例数 8 例）の単剤治療を受けている外国人成人てんかん患者及び外国人健康成人（薬物動態評価例数 8 例）を対象に、錠剤 600 mg を単回経口投与したとき、PB の併用により血漿中 MHD の AUC_{0-32h} は低値を示したが、VPA の併用による影響は認められなかった。（参考 5.3.3.4-4: NIOC08 試験）。

外国人健康成人（薬物動態評価例数 7 例）を対象に、ワルファリンを 36 日間反復経口投与し、29～35 日目に錠剤 600 mg を反復経口投与したとき、本剤投与前、本剤初回投与時（29 日目）及び本剤反復投与後（36 日目）のプロトロンビン時間（Quick time（%））はそれぞれ 36.57、38.57 及び 38.14 であり、本剤の併用による影響は認められなかった（参考 5.3.3.4-11: OT/E15 試験）。

（6）母集団薬物動態解析

外国人小児てんかん患者を対象とした 011 試験（参考 5.3.5.1-3）で得られた定常状態における血漿中 MHD 濃度データ（109 例、376 時点）を用いて母集団薬物動態（以下、「PPK」）解析が実施された。見かけのクリアランスに対する共変量として年齢、体表面積、クレアチニークリアランス、性別、身長、人種、28 日間の発作発現頻度、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）、来院時点、体重、CBZ の併用有無、ジアゼパムの併用有無、ガバペンチンの併用有無、ラモトリギンの併用有無、PB の併用有無、PHT の併用有無及び VPA の併用有無が検討され、見かけの分布容積に対して年齢、体表面積、身長及び体重の影響が検討された。その結果、MHD の薬物動態は 1 次吸収過程を有する 1-コンパートメントモデル

により記述され、見かけのクリアランスに対して CBZ の併用有無、PB の併用有無、PHT の併用有無及び体表面積が、見かけの分布容積に対して身長が有意な共変量であった。体重 15～25 kg の患者における体重補正した見かけのクリアランスの推定値は、体重 70 kg の患者と比較して 50～80%高値を示した。CBZ、PB 又は PHT 併用時の MHD の見かけのクリアランスの推定値は、非併用時と比較してそれぞれ 31、33 及び 35%高値を示した。また、本剤群における併用薬の血漿中トラフ濃度は、プラセボ群と比較して CBZ で 15%減少し、PB で 14%増加した（参考 5.3.5.1-3: 011 試験）。

日本人小児てんかん患者を対象とした B1301 試験（5.3.5.1-2、27 例、88 時点）及び外国人小児てんかん患者を対象とした 011 試験（参考 5.3.5.1-3、109 例、376 時点）の血漿中 MHD 濃度データを併合し、PPK 解析を実施した。011 試験に基づいて構築した PPK モデル（参考 5.3.5.1-3）をベースモデルとして採用し、見かけのクリアランス及び分布容積に対する共変量として組み入れられた身長及び体表面積を体重に置換した上で、さらに人種及び臨床検査値（ALT、AST、血清クレアチニン値）の影響を検討した結果、人種及び臨床検査値はいずれも有意な共変量ではなかった。体重 15～25 kg の患者における体重補正した見かけのクリアランスの推定値は、体重 50 kg の患者と比較して 40～70%高値を示した。また、CBZ、PB 又は PHT 併用時の MHD の見かけのクリアランスの推定値は、非併用時と比較してそれぞれ 33、34 及び 25%高値を示した（5.3.3.5-1）。

（7）薬力学解析

1) 薬物動態と有効性の関係

外国人成人てんかん患者を対象とした OT/PE1 試験において、定常状態における血漿中 MHD のトラフ濃度に基づき低濃度群（20.2 $\mu\text{mol/L}$ 以下）、中間濃度群（20.2 $\mu\text{mol/L}$ 超～43.0 $\mu\text{mol/L}$ 以下）及び高濃度群（43.0 $\mu\text{mol/L}$ 超）の 3 つのグループに分け、28 日あたりの発作発現頻度のベースラインからの変化率の関係を検討したとき、プラセボ群、低濃度群、中間濃度群及び高濃度群における変化率はそれぞれ-13.4、-30.0、-33.6 及び-58.1%であり、高濃度群において発作頻度が減少する傾向が示された（参考 5.3.5.1-1: OT/PE1 試験）。

外国人小児てんかん患者を対象とした 011 試験における母集団薬物動態解析より、血漿中 MHD のトラフ濃度に基づき低濃度群（47.7 $\mu\text{mol/L}$ 以下）、中間濃度群（47.7 $\mu\text{mol/L}$ 超～68.5 $\mu\text{mol/L}$ 以下）及び高濃度群（68.5 $\mu\text{mol/L}$ 超）の 3 つのグループに分けて、血漿中 MHD のトラフ濃度の推定値と 28 日あたりの発作発現頻度のベースラインからの変化率との関係を検討したとき、血漿中 MHD のトラフ濃度が上昇すると発作発現頻度の変化率が減少する傾向が示された（参考 5.3.5.1-3: 011 試験）。

2) 薬物動態と安全性の関係

外国人成人てんかん患者を対象とした OT/PE1 試験において、定常状態における血漿中 MHD のトラフ濃度に基づき低濃度群（20.2 $\mu\text{mol/L}$ 以下）、中間濃度群（20.2 $\mu\text{mol/L}$ 超～43.0 $\mu\text{mol/L}$ 以下）及び高濃度群（43.0 $\mu\text{mol/L}$ 超）の 3 つのグループに分け、血漿中 MHD のトラフ濃度と有害事象発現割合との関係を検討したとき、主要な有害事象の発現割合は表 30 のとおりであり、トラフ濃度が高い群ほど発現割合が高い傾向が認められた（参考 5.3.5.1-1: OT/PE1 試験）。

表 30 OT/PE1 試験における定常状態の血漿中 MHD トラフ濃度別の有害事象発現割合

	プラセボ群	低濃度群	中間濃度群	高濃度群
評価例数	173	100	100	100
浮動性めまい	13.3 (23)	19.0 (19)	31.0 (31)	34.0 (34)
傾眠	11.6 (20)	19.0 (19)	24.0 (24)	32.0 (32)
頭痛	23.1 (40)	33.0 (33)	29.0 (29)	30.0 (30)
複視	4.6 (8)	13.0 (13)	26.0 (26)	28.0 (28)
悪心	8.1 (14)	12.0 (12)	20.0 (20)	22.0 (22)
嘔吐	4.6 (8)	12.0 (12)	22.0 (22)	20.0 (20)
運動失調	5.2 (9)	7.0 (7)	12.0 (12)	11.0 (11)

発現割合 (%) (発現例数)

外国人小児てんかん患者を対象とした 011 試験における母集団薬物動態解析に基づき、血漿中 MHD のトラフ濃度に基づき低濃度群 (47.7 $\mu\text{mol/L}$ 以下)、中間濃度群 (47.7 $\mu\text{mol/L}$ 超～68.5 $\mu\text{mol/L}$ 以下) 及び高濃度群 (68.5 $\mu\text{mol/L}$ 超) の 3 つのグループに分け、血漿中 MHD のトラフ濃度の推定値と有害事象発現割合との関係を検討したとき、主要な有害事象の発現割合は表 31 のとおりであり、運動失調及び頭痛について、血漿中 MHD のトラフ濃度が上昇すると発現率が増加する傾向が認められた (参考 5.3.5.1-3: 011 試験)。

表 31 011 試験における定常状態の血漿中 MHD トラフ濃度別の有害事象発現割合

	プラセボ群	低濃度群	中間濃度群	高濃度群
評価例数	128	37	36	36
運動失調	3.9 (5)	8.1 (3)	11.1 (4)	16.7 (6)
複視	0.8 (1)	27.0 (10)	11.1 (4)	11.1 (4)
浮動性めまい	7.0 (9)	32.4 (12)	22.2 (8)	30.6 (11)
頭痛	18.0 (23)	21.6 (8)	38.9 (14)	38.9 (14)
悪心	5.5 (7)	18.9 (7)	19.4 (7)	13.9 (5)
傾眠	14.1 (18)	45.9 (17)	30.6 (11)	27.8 (10)
嘔吐	14.8 (19)	43.2 (16)	38.9 (14)	27.8 (10)

発現割合 (%) (発現例数)

<審査の概略>

(1) 本剤の薬物動態に影響を及ぼす内因性要因について

1) 薬物動態の民族差について

機構は、日本人及び外国人における本剤投与時の薬物動態の異同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カルボニル還元酵素、アルコール脱水素酵素等の還元酵素による MHD への還元と、それに続くグルクロン酸抱合であると考えられることを説明した上で、還元酵素に関する民族差は報告されていないこと、UGT については UGT1A1 に遺伝子多型及び活性の民族差が報告されているものの (澤田純一, *国立衛研報*, 126: 34-50, 2008)、(S)-MHD の抱合には主に UGT2B4 が関与すること (Loureiro AI et al., *Drug Metab Dispos*, 39: 1486-1494, 2011)、遺伝子多型に民族差が報告されている他の UGT 分子種における遺伝子多型と活性との関連性は知られていないことから、本薬の代謝において民族差を生じる可能性は低いと考えることを説明した。また申請者は、本薬及び MHD の排泄に関与する輸送担体として P 糖タンパク (以下、「P-gp」) が想定されるが (Zhang C et al., *Epilepsia*, 52: 1894-1904, 2011)、民族間で発現量が大きく異なる遺伝子多型は認められていないこと (中村任, *薬学雑誌*, 123: 773-779, 2003) を踏まえると、P-gp による輸送において民族差が認められる可能性は低いと考えることを説明した。

その上で申請者は、日本人、白人及び中国人健康成人に本剤を単回経口投与したときの血漿中 MHD の薬物動態パラメータの分布は図 2 のとおりであり、民族間で大きな差異は認められなかったこと

を説明した。さらに申請者は、小児てんかん患者を対象とした国内外臨床試験（5.3.5.1-2: B1301 試験、参考 5.3.5.1-3: 011 試験）において得られた血漿中 MHD 濃度について、CBZ、PB 又は PHT の非併用時及び CBZ、PB 又は PHT のいずれかとの併用時における濃度分布は図 3 のとおりであり、日本人及び白人小児における血漿中 MHD 濃度に大きな差は認められなかったことを説明した。

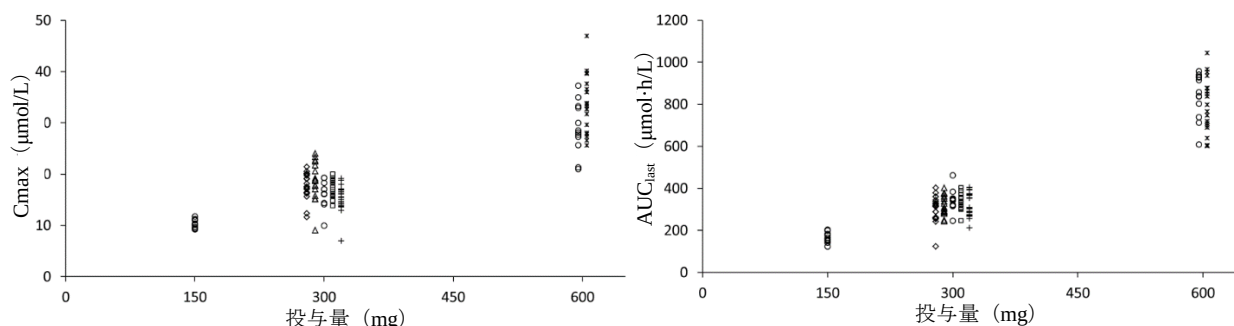


図2 日本人、白人及び中国人健康成人に本剤を単回経口投与したときの血漿中 MHD の薬物動態パラメータ
（日本人: ○: B1101 試験 (5.3.3.1-1)、□: B1102 試験 (5.3.1.2-1)、白人: *: 029 試験 (参考 5.3.1.2-5)、
+: 027 試験 (参考 5.3.1.2-3)、中国人: ◇及び△: C2101 試験 (5.3.1.2-2)）

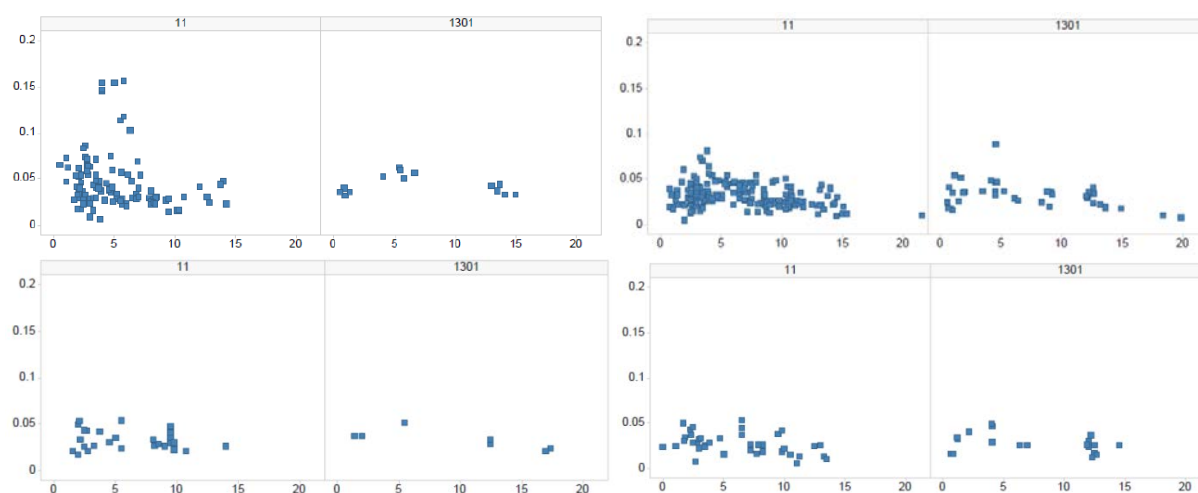


図3 小児てんかん患者を対象とした国内外臨床試験における血漿中 MHD 濃度
（横軸: 投与後時間 (h)、縦軸: 単位投与量あたりの血漿中 MHD 濃度 ($\mu\text{mol/L}$)）
（11: 海外 011 試験 (参考 5.3.5.1-3)、1301: 国内 B1301 試験 (5.3.5.1-2)）
（左上: CBZ、PB 又は PHT の非併用時、右上: CBZ 併用時、左下: PB 併用時、右下: PHT 併用時）

以上を踏まえ申請者は、本剤の薬物動態に明確な民族差は認められないと考えることを説明した。

機構は、提示されたデータを踏まえると、日本人及び外国人において本剤投与時の本薬未変化体及び MHD の薬物動態が著しく異なる可能性は低いと考える。

2) 年齢の影響について

機構は、小児における本剤の薬物動態に年齢が及ぼす影響について説明した上で、年齢に基づく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、日本人小児てんかん患者（4～15 歳）を対象とした B1301 試験（5.3.5.1-2）及び B1301E1 試験（5.3.5.2-2）並びに日本人健康成人を対象とした B1101 試験（5.3.3.1-1）において、小児患者における体重あたりのクリアランスは成人の 1.8 倍であったこと、また、本剤を 2～12 歳の外国人小児に投与したとき、2～5 歳（低年齢層）の患者における血漿中 MHD の AUC_{0-48h} は、6～12 歳（高年齢

層)の患者と比較して28%低値を示したこと(参考5.3.3.2-1、表24)を説明した上で、本剤の消失に関連する肝代謝酵素及び腎機能は2~3歳において成熟していること(加藤隆一、*臨床薬物動態学—臨床薬理学・薬物療法の基礎として—改定第4版*、南江堂、255-263、2010)、低年齢層の患者ほど体重あたりの肝臓及び腎臓の重量は大きいことから、体重当たりのクリアランスが高値を示したものと考えることを説明した。そして申請者は、米国の添付文書においては、4~12歳の患者では成人と比較して1.5倍の投与量が必要であると記載されており、B1301試験(5.3.5.1-2)においても低年齢において本剤の有効性が減弱する傾向が認められているものの(「(iii)＜審査の概略＞(1)3)本剤の有効性に影響を及ぼす因子について」の項参照)、欧州の添付文書では低年齢患者に対する増量の必要性について特に注意喚起されていないこと、本剤では特に日本人患者において高度の薬疹の発現リスクが示唆されていること(「(iii)＜審査の概略＞(2)1)皮膚障害について」の項参照)から、国内B1301試験における設定のとおり、本剤の用法・用量は体重あたり投与量として設定し、低年齢患者に対し高用量投与を許容する規定は設定しないことが適切と考えることを説明した。

機構は、以上について了承するが、用法・用量の適切性については、臨床試験成績を踏まえて判断する必要があると考える(「(iii)＜審査の概略＞(5)用法・用量について」の項参照)。

3) 肝機能障害患者について

機構は、肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験(参考5.3.3.3-2: OT/HI1試験)の成績を踏まえ、肝機能障害患者における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、OT/HI1試験において軽度(Child-Pugh 分類A)及び中等度(Child-Pugh 分類B)の肝機能障害患者に本剤を投与したとき、血漿中MHDの薬物動態パラメータは肝機能正常患者と大きく異ならなかったこと(表27)から、軽度及び中等度の肝機能障害患者において用法・用量を調節する必要はないと考えることを説明した。その上で申請者は、重度(Child-Pugh 分類C)肝機能障害患者について、海外の添付文書においては治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ投与するよう注意喚起されているものの、重度肝機能障害患者における薬物動態については検討されていないこと、公表文献等においても本薬又はMHDを重度肝機能障害患者に投与したとする報告はないこと、本薬未変化体及びMHDは肝代謝により消失することを踏まえ、禁忌に設定することを説明した。

機構は、OT/HI1試験の成績、並びに当該試験においてMHDの消失相が肝機能正常患者と軽度及び中等度肝機能障害患者で類似していることから、肝機能正常患者と軽度及び中等度肝機能障害患者とで血漿中本薬濃度の推移が著しく異なる可能性は高くないことを踏まえると、軽度及び中等度肝機能障害患者において用法・用量の調節を行わないことで、臨床上大きな問題が生じる可能性は低いと考える。また機構は、本剤投与時の薬物動態について検討されておらず、海外における投与経験についても不明である重度肝機能障害患者を禁忌に設定することに、特に大きな問題はないと考える。なお機構は、軽度及び中等度肝機能障害患者における用法・用量、有効性及び安全性については、製造販売後調査において情報収集する必要があると考える。

4) 腎機能障害患者について

機構は、腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験（参考 5.3.3.3-1: OT/E23 試験）の成績を踏まえ、腎機能障害患者における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、OT/E23 試験では、軽度腎機能障害患者（Ccr 30～80 mL/min）において血漿中 MHD の薬物動態パラメータへの影響は認められなかったこと、一方で中等度（Ccr 10～30 mL/min）及び重度（Ccr 2～10 mL/min）腎機能障害患者における血漿中 MHD の AUC_{0-168h} は健康被験者の約 2.5 倍に増加し、 $t_{1/2}$ が延長したこと（表 28）を説明した。さらに申請者は、欧州及び米国の添付文書においてはクレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満の患者に対して 50%の減量が推奨されていることを参考に、本剤を腎機能正常被験者及び軽度腎機能障害患者に対して 1 日 2 回 600 mg/日から投与を開始し、1 週間隔で 600 mg/日ずつ増量し、最高用量として 1800 mg/日としたとき並びに中等度腎機能障害患者及び重度腎機能障害患者に対して 1 日 2 回 300 mg/日から投与を開始し、1 週間隔で 300 mg/日ずつ増量し、最高用量として 900 mg/日としたときの血漿中 MHD 濃度のシミュレーション結果（図 4）を提示し、血漿中 MHD 濃度は軽度腎機能障害患者では腎機能正常患者の約 1.5 倍であったこと、中等度及び重度腎機能障害患者では健康被験者と同程度であったことを説明した。以上を踏まえ申請者は、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項において、中等度及び重度腎機能障害患者における開始用量、増量幅及び最高用量を腎機能正常患者の半分と設定し、より注意深く観察を行うよう注意喚起を行うことを説明した。また申請者は、腎機能障害患者における漸増間隔について、本剤投与時の血漿中 MHD 濃度の消失半減期から投与 1 週間程度で定常状態に達すると考えられること、欧州及び米国の添付文書においても腎機能障害患者で緩徐な漸増が必要とはされていないことから、より緩徐な漸増間隔を設定する意義は低いと考えることを説明した。

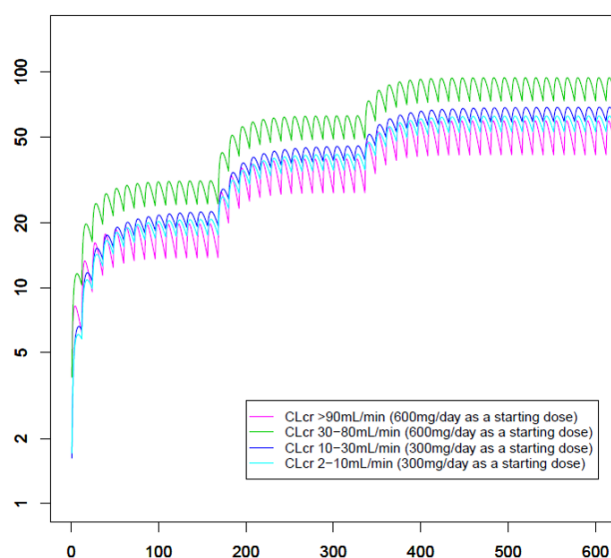


図 4 健康成人及び腎機能障害患者に本剤を反復投与したときの血漿中 MHD 濃度推移のシミュレーション結果
（横軸：時間（h）、縦軸：血漿中 MHD 濃度（ $\mu\text{mol/L}$ ））
（定常状態において、上から軽度腎機能障害患者、中等度腎機能障害患者、重度腎機能障害患者、腎機能正常患者）

機構は、OT/E23 試験の成績を踏まえると、軽度腎機能障害患者において用法・用量の調節を行わないこと、中等度及び重度腎機能障害患者における開始用量、増量幅及び最高用量を腎機能正常患者の半量と設定すること、腎機能障害患者においてより緩徐な漸増間隔を設定しないことに大きな問題はないと考える。なお機構は、腎機能障害患者における用法・用量、有効性及び安全性については、製造販売後調査において情報収集する必要があると考える。

(2) 本剤の薬物動態学的相互作用について

機構は、ヒトにおける本薬及び MHD の代謝経路及び本剤の薬物動態学的相互作用について説明した上で、他の薬剤と併用する場合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、ヒトにおける本薬の代謝について、 ^{14}C 標識体（本薬）を単回経口投与したとき、尿中に MHD 及び MHD-グルクロン酸抱合体が投与放射能の 49.2～60.9%排泄されたこと（参考 5.3.3.1-2）から、本薬は大部分が MHD に代謝されること、この代謝にはカルボニル還元酵素及びアルコール脱水素酵素等の還元酵素が関与すると考えられること（参考 5.3.2.2-1）を説明した。また申請者は、ヒトにおける MHD の代謝について、本薬の推定される代謝経路（図 1）を踏まえると、(i) 還元酵素による本薬の代謝の逆反応と考えられる、MHD から本薬への酸化反応、(ii) UGT による MHD のグルクロン酸抱合体の生成、(iii) CYP 等を介した酸化的代謝による DHD や 10,11-ジオキソベンザゼピン等の生成の 3 つの代謝経路の寄与が考えられ、本薬及び MHD はこれらの機序を介して併用薬による薬物相互作用を受ける可能性があることを説明した。なお申請者は、ラットとは異なり、ヒトにおいては MHD-グルクロン酸抱合体が多く生成され、尿中排泄に占める本薬未変化体及び DHD の割合はそれぞれ 7.7～10.9%及び 2.3～6.7%に限られたこと（参考 5.3.3.1-2）を踏まえると、MHD の主な代謝経路は UGT によるグルクロン酸抱合であり、還元酵素による MHD から本薬への酸化反応及び CYP 等による酸化的代謝の寄与は限られると考えることを説明した。

次に申請者は、本薬及び MHD はヒト肝ミクロソームにおいて CYP2C19 及び CYP3A4/5 を阻害したこと（参考 5.3.2.2-2）、ヒト肝細胞において UGT の活性を増大させたこと（5.3.2.2-3）、本剤とアンチピリンの相互作用試験（参考 5.3.3.4-1、参考 5.3.3.4-2）において本剤との併用時にアンチピリンの消失半減期の短縮が認められており、種々の CYP 分子種等の誘導が示唆されたことを説明し、本薬及び MHD はこれらの機序を介して併用薬の薬物動態に影響する可能性があることを説明した。

その上で申請者は、薬物相互作用試験（参考 5.3.3.4-3: NGB90027 試験及び参考 5.3.3.4-4: NIOC08 試験）、てんかん患者を対象とした試験（5.3.5.1-2: B1301 試験、参考 5.3.5.1-3: 011 試験及び参考 5.3.5.1-1: OT/PE1 試験）及び PPK 解析（5.3.3.5-1 及び参考 5.3.5.1-3）における、本剤と併用抗てんかん薬との薬物動態学的相互作用は表 32 のとおりであり、他の抗てんかん薬との併用に関する注意喚起の必要性について、それぞれ以下のように説明した。

- ・ CBZ との併用投与によって血漿中 CBZ 濃度が低下しており、その要因として本剤による CYP3A4/5 等の代謝酵素誘導が想定される。また、CBZ による CYP3A4/5 等を誘導したことにより、MHD の AUC の低下と CL/F の増加が認められたと想定される。したがって、CBZ との併用については注意喚起が必要と考える。
- ・ 本剤と PB 又は PHT との併用投与によって両薬物の血漿中濃度が増加しており、その要因として本剤による CYP2C19 の阻害が想定される。また、PB 及び PHT が CYP3A4/5 等の誘導により、MHD の AUC の低下と CL/F の増加が認められたと想定される。したがって、PB 又は PHT との併用については注意喚起が必要と考える。
- ・ VPA との併用により MHD 曝露量のわずかな低下が想定されているものの、CBZ 以外の抗てんかん薬の併用によって本剤の有効性は大きな影響を受けなかったこと（「(iii) <審査の概略> (1) 3) 本剤の有効性に影響を及ぼす因子について」の項参照）、B1301 試験及び B1301E1 試験の漸増期に認められた高度の薬疹について、抗てんかん薬の種類はリスク因子ではないと考えられたこ

と（「(iii) <審査の概略> (2) 1) 皮膚障害について」の項参照）を踏まえると、CBZ、PB 又は PHT 以外の抗てんかん薬を併用している患者に対して特に注意喚起を行う必要はない。

表 32 本剤と他の抗てんかん薬との相互作用

併用 抗てんかん薬	本剤による併用抗てんかん薬の 薬物動態への影響	併用抗てんかん薬による MHD の薬物動態への影響
CBZ	本剤 900～1800 mg/日投与時に 15%のトラフ濃度低下 ^{a)} 本剤 600～2400 mg/日投与時に 13%のトラフ濃度低下 ^{b)}	本剤 900～1800 mg/日又は 600～1800 mg/日投与時に 33%の CL/F 増加 ^{c)} 本剤 900～1800 mg/日投与時に 31%の CL/F 増加 ^{d)} 本剤 900 mg/日投与時に 40%の AUC _{0-12h} 低下 ^{e)}
クロバザム	影響なし ^{b)}	影響なし ^{b)}
PB	本剤 900～1800 mg/日投与時に 14%のトラフ濃度増加 ^{a)} 本剤 600～2400 mg/日投与時に 6～15%のトラフ濃度増加 ^{b)}	本剤 900～1800 mg/日又は 600～1800 mg/日投与時に 34%の CL/F 増加 ^{c)} 本剤 900～1800 mg/日投与時に 33%の CL/F 増加 ^{d)} 本剤 600 mg 単回投与時に 30%の AUC _{0-32h} 低下 ^{f)}
PHT	影響なし ^{a)} 本剤 600～2400 mg/日投与時に 16～40%のトラフ濃度増加 ^{b)}	本剤 900～1800 mg/日又は 600～1800 mg/日投与時に 25%の CL/F 増加 ^{c)} 本剤 900～1800 mg/日投与時に 35% の CL/F 増加 ^{d)} 本剤 900 mg/日投与時に 29%の AUC _{0-12h} 低下 ^{e)}
VPA	影響なし ^{a)}	CL/F に対する影響なし ^{d)} AUC _{0-32h} に対する影響なし ^{f)} 本剤 900 mg/日投与時に 18%の AUC _{0-12h} 低下 ^{e)}
ガバペンチン	影響なし ^{a)}	影響なし ^{b), d)}
ラモトリギン	影響なし ^{a), b)}	影響なし ^{b), d)}
ジアゼパム	検討せず	影響なし ^{b), d)}
ビガバトリン	影響なし ^{b)}	検討せず

a) 011 試験に基づく結果、b) OT/PE1 試験に基づく結果

c) PPK 解析（011 試験及び 1301 試験）に基づく結果、d) PPK 解析（011 試験）に基づく結果

e) NGB90027 試験に基づく結果、f) NIOC08 試験に基づく結果

さらに申請者は、抗てんかん薬以外の薬物との薬物動態学的相互作用及び併用に関する注意喚起の必要性について、薬物相互作用試験成績を踏まえ、以下のように説明した。

- ・ CYP3A4/5 によって代謝される薬剤（シクロスポリン、経口避妊薬（エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル）又はフェロジピン）を本剤と併用投与したとき、本剤によって CYP3A4/5 が誘導された結果、併用薬の AUC が低下したことから、CYP3A4/5 によって代謝される薬剤との併用については注意喚起が必要と考える。
- ・ CYP3A4/5 を阻害する薬剤（ベラパミル、エリスロマイシン又はシメチジン；いずれも CYP3A4/5 を阻害する投与量（Ito K et al., *Br J Clin Pharmacol.*, 57: 473-486, 2004））を本剤と併用投与したとき、ベラパミルとの併用投与により血漿中 MHD 及び DHD の AUC が低下し、エリスロマイシンとの併用投与により血漿中 DHD の AUC が低下した。シメチジンとの併用時には、血漿中 MHD 及び DHD 濃度への影響を認めなかった。DHD は本薬及び MHD の酸化的代謝によって生じると考えられることを踏まえると、DHD を生成する代謝経路の阻害によって MHD 及び DHD の AUC が低下した可能性は否定できないと考えるが、ヒトにおいて DHD の尿中排泄は投与量の 2.3～6.7%に限られること（参考 5.3.3.1-2）を踏まえると、CYP3A4/5 を阻害する薬剤一般について特段の注意喚起は不要と考える。なお、ベラパミルとの併用については、併用投与により血漿中 MHD の AUC が低下したことを踏まえると、注意喚起が必要と考える。

機構は、本剤のような抗てんかん薬では他の抗てんかん薬との併用下で有効性及び安全性を確認しながら細やかな用量調節が必要となることを踏まえると、本来であれば、本薬及び MHD の代謝に関与する代謝酵素並びに本薬及び MHD により誘導される代謝酵素を特定し、本剤の薬物相互作用に

ついて十分な検討を行った上で、必要な情報を医療現場に提供すべきであったと考える。また機構は、本薬及び MHD の代謝には酸化的代謝が関与すること、本剤と CBZ、PB 又は PHT との併用により MHD の曝露量が低下すること、CYP3A4/5 の阻害作用を有する薬剤との併用により MHD 及び DHD の曝露量が増加することを踏まえると、本剤が CYP3A4/5 を介した代謝を受ける可能性を否定できない一方で、CYP3A4/5 の阻害に関する影響の検討に用いられた阻害剤は必ずしも十分な特異性と阻害作用を有する薬剤ではなかったことから、本来であれば、本薬及び MHD の代謝に関連する CYP の有無と分子種の特定を行った上で、適切な阻害剤を用いて薬物相互作用の検討を行う必要があったと考える。しかしながら機構は、本剤については海外において長期間にわたる臨床使用実績があることを考慮すると、本剤の薬物相互作用について提出された資料に基づき評価を行った上で、CBZ、PHT 等の強力な CYP3A4/5 誘導作用を有する薬剤との併用については併用注意に設定すること、海外の添付文書における注意喚起内容を参考に本邦においても十分な注意喚起及び情報提供を行うことを前提として、現時点で本剤を上市することは許容可能と考えるが、その適切性については専門協議において検討したいと考える。なお、本剤と併用薬との薬物相互作用並びに併用薬による本剤の有効性及び安全性への影響については、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考える。

(3) 薬物濃度モニタリングの必要性について

機構は、本剤投与時の薬物濃度モニタリング（以下、「TDM」）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、欧州の添付文書では「併用薬剤によっては本剤の TDM が考慮される」と記載されており、本剤と CBZ、PB 又は PHT との併用によって MHD の曝露量が低下することから、薬物相互作用が疑われる場合に血漿中 MHD 濃度が測定されているものの、有害事象が発現するときの血漿中 MHD 濃度には患者間でばらつきが大きく、日常の治療管理のための TDM までは必要ないとされていること（Bring P et al, *Clin Pharmacokinet*, 47: 767-778, 2008）を説明した。また申請者は、血漿中 MHD 濃度を測定する場合の成人における血漿中 MHD の有効治療濃度域は 3～35 µg/mL とされていること（Krasowski M, *Pharmaceuticals*, 3: 1909-1935, 2010）を説明した。その上で申請者は、本邦においても日常の治療管理のための TDM までは必要ないと考えるが、本剤投与時の血漿中 MHD 濃度と部分発作発現頻度及び有害事象発現割合には相関が認められていること（「＜提出された資料の概略＞（7）薬力学解析」の項参照）から、薬物相互作用を生じる薬剤との併用時等には、必要に応じて血漿中 MHD 濃度を測定できるよう、測定機関に依頼して体制を整備することを説明した。

機構は、欧米における TDM の実施状況並びに MHD の薬物動態特性（線形であること、反復投与による自己誘導等が認められないこと）を踏まえると、定期的な TDM の実施は必須ではないと考えるが、本剤投与時の血漿中 MHD 濃度と有効性及び安全性には一定の関係性が認められていることから、薬物相互作用を生じる薬剤との併用時や、肝機能障害患者、腎機能障害患者に本剤を投与する場合等に、必要に応じて血漿中 MHD 濃度を測定できるよう、体制を整備する必要があると考える。

(4) 本剤の QT/QTc 間隔延長リスクについて

機構は、本剤では「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について」（平成 21 年 10 月 23 日付 薬食審査発 1023 第 1 号）に基づくリスク評価が行われていないことを踏まえ、本剤投与時の QT/QTc 間隔の延長及び催不整脈作用に関連するリスクについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬及び MHD の hERG チャンネルに対する作用については、公表文献を含めて検討されておらず、影響については明確になっていないものの、イヌを用いた MHD の 52 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-10）では、MHD 300 mg/kg 投与時に心電図への影響は認められなかったことを説明した。

また申請者は、ヒトでの安全性について、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1-2: B1301 試験）及び長期継続投与試験（5.3.5.2-2: B1301E1 試験）において臨床的に重要な心電図異常は認められなかったこと、両試験では心電図データを収集していなかったためカテゴリカル解析を実施できなかったこと、その他の海外臨床試験については実施時期が古く、心電図測定が行われていない又は心電図データの解析ができない状態であったことを説明した。その上で申請者は、国内外短期投与試験⁶⁾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⁴⁸⁾の発現割合は表 33 のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤群で発現割合が高い傾向はなかったことを説明した。

表 33 国内外短期投与試験における QT/QTc 間隔の延長及び催不整脈作用に関連する有害事象の発現割合

	B1301 試験		011 試験		OT/PE1 試験			
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群		
						600 mg/日	1200 mg/日	2400 mg/日
評価例数	51	47	129	138	173	168	177	174
催不整脈作用関連有害事象	0	2.1 (1)	0.8 (1)	0.7 (1)	2.9 (5)	1.2 (2)	2.8 (5)	2.3 (4)
頻脈	0	0	0	0	0	1.2 (2)	0	0.6 (1)
失神	0	2.1 (1)	0	0	0.6 (1)	0	0.6 (1)	0
徐脈	0	0	0.8 (1)	0.7 (1)	0	0	0.6 (1)	0
房室ブロック	0	0	0	0	0	0	0.6 (1)	0
第一度房室ブロック	0	0	0	0	0	0	0.6 (1)	0
意識消失	0	0	0	0	0	0	0	0.6 (1)
心拍数不整	0	0	0	0	0	0	0.6 (1)	0
期外収縮	0	0	0	0	0.6 (1)	0	0.6 (1)	0
動悸	0	0	0	0	1.2 (2)	0	0	0.6 (1)
洞性不整脈	0	0	0	0	0	0	0	0.6 (1)
不整脈	0	0	0	0	0.6 (1)	0	0	0
突然死	0	0	0	0	0.6 (1)	0	0	0

発現割合 (%) (発現例数)

さらに申請者は、海外製造販売後安全性情報（約32年6ヵ月間、■,640,240 人年¹³⁾）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⁴⁸⁾の報告件数は表 34 のとおりであり、成人で失神、意識消失、頻脈、動悸、徐脈等の報告が多い傾向であったことを説明した。

48) MedDRA SMQ 「不整脈」及び「トルサード ド ポアント/QT 延長」に含まれる事象

表 34 海外製造販売後安全性情報における QT/QTc 間隔の延長及び催不整脈作用に関連する有害事象の報告状況

	小児	成人	年齢不明	全体
全有害事象	11829	30472	7406	49707
催不整脈作用関連有害事象	1.23 (146)	2.17 (660)	1.07 (79)	1.78 (885)
主な事象				
失神	0.21 (25)	0.42 (127)	0.23 (17)	0.34 (169)
意識消失	0.22 (26)	0.34 (103)	0.18 (13)	0.29 (142)
頻脈	0.11 (13)	0.20 (61)	0.07 (5)	0.16 (79)
動悸	0.08 (10)	0.17 (51)	0.12 (9)	0.14 (70)
徐脈	0.05 (6)	0.13 (40)	0.08 (6)	0.10 (52)
心拍数増加	0.11 (13)	0.09 (28)	0.12 (9)	0.10 (50)
心停止	0.04 (5)	0.13 (39)	0	0.09 (44)
不整脈	0.04 (5)	0.11 (34)	0.07 (5)	0.09 (44)
心肺停止	0.03 (4)	0.06 (18)	0.03 (2)	0.05 (24)
突然死	0.03 (3)	0.06 (18)	0	0.04 (21)

割合 (%) (報告件数)

その上で申請者は、本薬及び MHD の化学構造及び作用機序は CBZ と類似していること、本剤及び CBZ は共通の代謝物を有することを踏まえると、本剤でも CBZ と同様に QT 延長及び催不整脈作用に関するリスクを有する可能性を否定できないことから、当該リスクについては CBZ 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、本剤の QT/QTc 間隔延長作用及び催不整脈作用については、非臨床試験及び国内外臨床試験において十分に検討されているとはいえないものの、少なくとも国内臨床試験（B1301 試験、B1301E1 試験）の心電図測定において臨床的に重要な異常は認められていないこと、国内外臨床試験において QT/QTc 間隔の延長及び催不整脈作用に関連する有害事象の発現割合が高い傾向は認められていないこと、海外において長期間にわたる臨床使用実績があることを踏まえると、本剤においても CBZ と同様の注意喚起を行うことで临床上大きな問題となる可能性は低いと考える。なお機構は、本剤の QT/QTc 間隔延長作用及び催不整脈作用に関連する有害事象については、製造販売後調査において情報収集する必要があると考える。

（iii）有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、日本人小児てんかん患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1-2: B1301 試験）及び長期継続投与試験（5.3.5.2-2: B1301E1 試験）の成績が提出され、安全性に関する評価資料として、日本人健康成人を対象とした第Ⅰ相試験（5.3.1.2-1: B1102 試験、5.3.3.1-1: B1101 試験）の成績が提出された。その他、参考資料として、海外で実施された臨床試験成績が提出された。

（1）第Ⅰ相試験

1) 生物学的同等性試験（5.3.1.2-1: B1102 試験<20 年 月～20 年 月>）

日本人健康成人男性（目標症例数 18 例、各群 9 例）を対象に、本剤 150 mg 錠と 300 mg 錠の安全性、薬物動態及び生物学的同等性を検討するため、無作為化非盲検交叉比較試験が実施された（薬物動態については「（i）生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要」の項参照）。

用法・用量は、錠剤（市販予定製剤）150 mg 錠 2 錠又は 300 mg 錠 1 錠を朝空腹時に単回経口投与（Ⅰ群では第Ⅰ期に 300 mg 錠を、Ⅱ群では第Ⅰ期に 150 mg 錠を投与）すると設定され、休薬期間は 7 日以上と設定された。

総投与症例 18 例全例が安全性解析対象集団であった。本試験の中止例は 1 例であり、中止理由は同意撤回であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。また、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、日本人健康成人男性に本剤 300 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) 第Ⅰ相単回投与試験（5.3.3.1-1: B1101 試験＜20 年 月～20 年 月＞）

日本人健康成人男性（目標症例数 24 例、コホートⅠ 12 例、コホートⅡ各群 6 例）を対象に、内用懸濁液剤（150 mg、300 mg 又は 600 mg）の安全性及び薬物動態に対する食事の影響を検討するため、非盲検無作為化交叉比較試験が実施された（薬物動態については「(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要」及び「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）。

用法・用量は、コホートⅠでは、内用懸濁液剤 150 mg を朝空腹時に単回経口投与した後、7 日間以上の休薬期間において内用懸濁液剤 600 mg を朝空腹時に単回経口投与すると設定された。コホートⅡでは、内用懸濁液剤 300 mg を朝空腹時又は朝食後に単回経口投与（Ⅰ群では第Ⅰ期に朝空腹時投与、Ⅱ群では第Ⅰ期に朝食後投与）すると設定され、休薬期間は 7 日間以上と設定された。

総投与症例 24 例全例が安全性解析対象集団であった。本試験の中止例は 2 例であり、中止理由は追跡不能及びプロトコル逸脱（コチニン検査陽性）各 1 例であった。

有害事象は、コホートⅡにおいて内用懸濁液剤 300 mg の朝空腹時投与時に 1 例（アデノウイルス、結膜炎）で認められたが、治験薬との因果関係は否定されている。死亡及びその他重篤な有害事象は認められなかった。

バイタルサイン（体温、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、日本人健康成人男性に本剤 150～600 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) 第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1-2: B1301 試験＜2009 年 9 月～2012 年 10 月＞）

既存の抗てんかん薬で発作の抑制が不十分で、併用抗てんかん薬が 2 剤以内の部分発作を有する日本人小児てんかん患児（目標症例数 98 例、各群 49 例⁴⁹⁾）を対象に、本剤を他の抗てんかん薬と併用したときの有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、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、治験開始前の抗てんかん薬の用法・用量を変更せずに継続し、プラセボ又は本剤（内用懸濁液剤）600～1800 mg/日（目標維持用量）を被験者の体重別に表 35 の漸増法に従い 1 日 2 回に分けて経口投与すると設定され、投与期間（二重盲検期）は漸増期間を含めて 8 週間と設定された。

49) 試験計画立案時は目標症例数 200 例（各群 100 例）として計画されたが、患者登録が難渋したことから、20 年 月目標症例数が変更された（「＜審査の概略＞（1）1）国内第Ⅱ/Ⅲ相試験の試験計画の変更について」の項参照）。

なお、漸増期間においては、患者の忍容性に問題が認められない限り目標維持用量まで増量することと設定され、投与3週目以降の投与期間中は、患者の忍容性及び発作発現状況から治験薬の減量又は増量が必要と判断された場合には、表35の各用量に基づき1段階ずつ減量又は増量することが許容された。また、本試験完了例は、移行期を経て長期継続投与試験（5.3.5.2-2: B1301E1 試験）へ移行、又は減量期間を経て投与終了すると設定された。

表 35 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1-2: B1301 試験）における漸増法

		本剤群
0～2 日目		8～10 mg/kg/日（600 mg/日を超えない）
3～6 日目		16～20 mg/kg/日（1200 mg/日を超えない）
7～10 日目		24～30 mg/kg/日（1800 mg/日を超えない）
11 日目～ （目標維持用量）	15.0 kg 以上、20.0 kg 未満	600 mg/日
	20.0 kg 以上、29.0 kg 以下	900 mg/日
	29.1 kg 以上、39.0 kg 以下	1200 mg/日
	39.1 kg 以上	1800 mg/日

総投与症例 98 例（プラセボ群 51 例、本剤群 47 例）全例が安全性解析対象集団であり、有効性解析対象集団の FAS（Full Analysis Set）であった。本試験の中止例は 10 例（プラセボ群 1 例、本剤群 9 例⁵⁰⁾）であり、主な中止理由は有害事象 9 例（プラセボ群 1 例、本剤群 8 例）等であった。

FAS での治験薬の 1 日平均投与量（平均値 ± 標準偏差（最小値，中央値，最大値））は、プラセボ群 32.3 ± 5.1（17.6, 32.9, 39.1）mg/kg/日、本剤群 27.5 ± 7.2（4.4, 28.1, 38.2）mg/kg/日であった。

主要評価項目である FAS での二重盲検期における前観察期からの 28 日あたりの部分発作発現頻度変化率⁵¹⁾ は表 36 のとおりであり、本剤群のプラセボ群に対する優越性は示されなかったが（ $p = 0.0585$, Wilcoxon 順位和検定）、本剤群において変化率が大きい傾向が認められた。

表 36 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1-2: B1301 試験）における部分発作発現頻度変化率（FAS）

	評価 例数	部分発作発現頻度（回/28 日）		前観察期からの 変化率（%）	群間差 ^{a)} [95%信頼区間]	p 値 ^{b)}
		前観察期	二重盲検期			
プラセボ群	51	29.4 (4.3, 1718.7)	46.5 (2.5, 2063.5)	2.4 (-67.9, 428.4)	-18.2	0.0585
本剤群	47	30.5 (3.6, 454.9)	27.5 (2.0, 381.2)	-15.3 (-89.2, 237.9)	[-35.8, 0.7]	

中央値（最小値，最大値）

a) Hodges-Lehmann 推定値

b) Wilcoxon 順位和検定

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群 60.8%（31/51 例）、本剤群 81.5%（40/47 例）に認められたが、死亡例は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、プラセボ群で気管支肺炎 1 例、本剤群で傾眠 1 例が認められており、本剤群の傾眠については治験薬との因果関係が否定されていない。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群 11.8%（6/51 例）、本剤群 61.7%（29/47 例）に認められ、主な事象は、傾眠（プラセボ群 4 例、本剤群 19 例、以下同順）、発疹（0 例、4 例）、嘔吐（1 例、3 例）等であった。

バイタルサイン（体温、呼吸数、血圧及び脈拍数）について、脈拍数低下（5 例、3 例）、収縮期血圧低下（0 例、1 例）、収縮期血圧上昇（1 例、3 例）、拡張期血圧低下（2 例、1 例）及び拡張期血圧上昇（3 例、0 例）が認められた。心電図検査について、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

50) 無作為化後、本剤投与開始前に中止し、安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団の FAS から除外された 1 例を含む。

51) 発作頻度変化率 = （二重盲検期における発作頻度－前観察期における発作頻度）／前観察期における発作頻度 × 100

以上より申請者は、既存の抗てんかん薬で発作の抑制が不十分な日本人小児てんかん患者の部分発作に対して、本剤 600～1800 mg/日のプラセボに対する優越性は示されなかったものの、副次解析等の結果から総合的に本剤の有効性は示唆されており（「＜審査の概略＞（1）2）国内第Ⅱ/Ⅲ相試験における有効性について」の項参照）、安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

（3）長期継続投与試験（5.3.5.2-2: B1301E1 試験＜2010 年 5 月～継続中（2013 年 10 月データカットオフ）＞）

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1-2: B1301 試験）を完了した被験者を対象に、本剤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、移行期では二重盲検下で先行試験（5.3.5.1-2: B1301 試験）と同一の治験薬及び併用抗てんかん薬を継続投与、調整期では二重盲検下で B1301 試験（5.3.5.1-2）のプラセボ群の患者には本剤を、本剤群の患者にはプラセボを表 35 の漸増法に従い漸増した後、B1301 試験（5.3.5.1-2）の治験薬を減量すると設定され、継続期では非盲検下で体重別の目標維持用量（600～1800 mg/日⁵²⁾）を 1 日 2 回に分けて経口投与すると設定された。投与期間は、移行期について 2～4 週間、調整期について 2 週間と設定された。なお、試験期間を通じて、患者の忍容性及び発作発現状況から治験薬の減量又は増量が必要と判断された場合には、表 35 の各用量に基づき 1 段階ずつ減量又は増量することが許容された。

総投与症例 88 例（プラセボ群からの移行例 49 例、本剤群からの移行例 39 例、以下同順）全例が安全性解析対象集団であり、有効性解析対象集団の FAS であった。投与中止例は 44 例（27 例、17 例）であり、主な中止理由は効果不十分（16 例、12 例）、有害事象（11 例、4 例）等であった。

安全性解析対象集団での本剤の 1 日平均投与量（平均値 ± 標準偏差（最小値，中央値，最大値））は、24.3 ± 10.2（7.4, 24.3, 49.4）mg/日であった。

有効性評価項目である時期別の部分発作発現頻度は表 37 のとおりであった。

52) 目標維持用量については表 35 に従うこととされたが、体重が 15 kg 以上 20 kg 未満の患者については、忍容性に問題が認められない場合に限り、1 週間に 10 mg/kg/日ずつ、900 mg/日まで増量可能とされた。

表 37 国内長期継続投与試験（5.3.5.2-2: B1301E1 試験）における部分発作発現頻度及び変化率（FAS）

	B1301 試験（5.3.5.1-2）での投与群	
	プラセボ群	本剤群
前観察期 （B1301 試験）	49 29.4 (4.3, 1718.7) -	39 29.8 (3.6, 454.9) -
移行期	49 40.0 (0.0, 1870.9) -9.5 (-100.0, 459.3)	39 14.6 (0.0, 438.0) -39.1 (-100.0, 175.0)
0～4 週	49 26.1 (0.0, 2681.8) -22.2 (-100.0, 368.0)	39 13.5 (0.0, 467.0) -22.7 (-100.0, 101.9)
4～8 週	35 16.0 (0.0, 669.0) -30.0 (-100.0, 179.6)	34 13.4 (0.0, 354.0) -46.9 (-100.0, 133.3)
8～12 週	33 16.0 (0.0, 210.0) -37.2 (-100.0, 84.1)	34 17.6 (0.0, 354.0) -33.5 (-100.0, 439.8)
12～16 週	30 13.7 (0.0, 340.0) -29.4 (-100.0, 142.1)	30 10.3 (0.0, 386.0) -38.5 (-100.0, 93.9)
16～28 週	28 13.7 (0.0, 974.6) -42.4 (-100.0, 174.7)	30 15.7 (0.0, 354.6) -28.4 (-100.0, 186.8)
28～40 週	26 17.5 (0.0, 751.4) -40.3 (-100.0, 66.7)	28 10.2 (0.3, 400.4) -43.8 (-95.8, 117.8)
40～52 週	25 17.1 (0.3, 544.8) -40.7 (-97.3, 59.7)	28 11.5 (0.0, 410.1) -43.6 (-100.0, 442.9)

上段: 評価例数

中段: 部分発作発現頻度（中央値（最小値, 最大値））（回/28 日）

下段: B1301 試験（5.3.5.1-2）の前観察期からの変化率（中央値（最小値, 最大値））（%）

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、92.0%（81/88 例）に認められたが、死亡例は認められなかった。その他の重篤な有害事象は移行期で 1 例（気管支肺炎）、継続期で 8 例（マイコプラズマ性肺炎及び薬物過敏症各 2 例、痙攣、嘔吐、肺炎及び脱水各 1 例）に認められ、薬物過敏症 2 例、痙攣及び嘔吐については、本剤との因果関係が否定されていない。

本剤との因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は 47.7%（42/88 例）に認められ、主な事象は傾眠（23 例）、浮動性めまい（6 例）、嘔吐（6 例）、悪心（4 例）等であった。

バイタルサイン（体温、呼吸数、血圧及び脈拍数）について、脈拍数低下（10 例）、脈拍数上昇（1 例）、収縮期血圧低下（3 例）、収縮期血圧上昇（9 例）、拡張期血圧低下（8 例）及び拡張期血圧上昇（5 例）が認められた。心電図検査について、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

以上より申請者は、日本人小児てんかん患者において、本剤 600～1800 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) 本剤の有効性について

1) 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験の試験計画の変更について

機構は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1-2: B1301 試験）において試験計画が変更された経緯を説明した上で、計画変更が試験成績に及ぼした影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、B1301 試験は国内で初めての小児てんかん患者を対象としたプラセボ対照試験として計

画されたことから、医学専門家と協議を重ねた上で実施可能性を考慮し、症例集積を見込める施設を実施医療機関として選択したことを説明した。しかしながら、B1301 試験の開始当時には、第二世代抗てんかん薬（ラモトリギン、ガバペンチン、トピラマート、レベチラセタム）が本邦でも相次いで上市されたこと、他の第二世代抗てんかん薬（ガバペンチン、トピラマート、レベチラセタム）の小児患者を対象とした非盲検試験が同時期に開始されたことから、想定していた症例集積が得られなかったことを説明した。そして申請者は、B1301 試験の開始後 1 年の時点で目標症例数（各群 100 例）の登録を完了するためには更に約 1 年を要すると推定されたことから、試験計画の変更が必要と判断したことを説明した。そして申請者は、B1301 試験の主要評価項目の解析は Wilcoxon 順位和検定を用いることを計画していたが、計画当初の目標症例数は群間差を 30%、標準偏差を 65%と保守的に想定し、t 検定に基づいて算出していたことを説明した上で、B1301 試験の計画変更では、本剤群がプラセボ群に優る割合を 0.665 と想定し、また他の抗てんかん薬の臨床試験も参考に検出力を 90%から 80%に変更し、Wilcoxon 順位和検定に基づいて、目標症例数を各群 49 例に再設定したことを説明した。

その上で申請者は、上記の試験計画変更では目標症例数のみを変更しており、選択・除外基準を含む他の規定は特に変更していなかったこと、また、試験計画の変更後に組み入れられた被験者集団は変更前の被験者集団と比較して、発作頻度が極端に多い被験者が存在し、そして単純部分発作及び複雑部分発作が多く二次性全般化発作が少ない傾向が認められたが、その他の患者背景は大きく異ならなかったことを説明した。また申請者は、部分発作発現頻度の推移及び二重盲検期における前観察期からの 28 日あたりの部分発作発現頻度変化率は、試験計画の変更前後で異なる傾向が認められたこと（表 38）、そして副次評価項目であるレスポonder率⁵³⁾及び最終評価時の CGI-C（Clinical Global Impression of Change）⁵⁴⁾も、試験計画の変更後は本剤群で高い傾向が認められたことを説明した。さらに申請者は、有害事象の発現割合は、試験計画変更前に組み入れられた被験者集団ではプラセボ群で 69.6%（16/23 例）、本剤群で 82.8%（24/29 例）、変更後の被験者集団ではそれぞれ 53.6%（15/28 例）及び 88.9%（16/28 例）であり、変更前後で大きく異ならなかったものの、個別の事象では変更前のみ高度の薬疹、発疹が認められたことを説明した。

表 38 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1-2: B1301 試験）における部分発作発現頻度変化率（FAS）

組入れ 時期	投与群	評価 例数	部分発作発現頻度（回/28 日）		前観察期からの 変化率（%）	群間差 ^{a)} [95%信頼区間]	p 値 ^{b)}
			前観察期	二重盲検期			
変更前	プラセボ群	23	37.0 (4.9, 289.5)	53.0 (2.5, 243.0)	-12.3 (-55.5, 73.2)	-7.4 [-30.8, 19.4]	0.5310
	本剤群	29	35.3 (3.6, 405.4)	27.5 (3.0, 339.0)	-18.4 (-78.8, 237.9)		
変更後	プラセボ群	28	24.0 (4.3, 1718.7)	43.5 (5.0, 2063.5)	11.6 (-67.9, 428.4)	-26.1 [-56.3, 1.6]	0.0543
	本剤群	18	23.4 (4.5, 454.9)	28.6 (2.0, 381.2)	-13.9 (-89.2, 141.7)		

中央値（最小値，最大値）

a) Hodges-Lehmann 推定値

b) Wilcoxon 順位和検定

以上を踏まえ申請者は、試験計画の変更では目標症例数のみを変更していることから、変更が本剤の有効性及び安全性評価に影響した可能性は低いと考えることを説明した。

53) 二重盲検期における部分発作発現頻度が前観察期と比較して 50%以上減少した患者の割合

54) 被験者の状態を著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、軽度悪化、中等度悪化及び著明悪化の 7 段階と評価不能とに評価する指標

機構は、B1301 試験が検証的な位置づけの試験であることを考慮すると、事前に十分な検討を行った上で試験計画を立案する必要があったと考えるが、実施環境の変化から適切な登録期間内での症例登録が困難となったことから、試験計画の変更は致し方なかったと考える。しかし機構は、試験計画の変更前後で選択・除外基準等の変更はないものの、変更前後で実際に登録された患者の背景の一部、そして本剤の有効性及び安全性に異なる傾向が認められたことから、試験計画の変更が本剤の有効性及び安全性の評価に影響した可能性は否定できず、検証的試験として十分な質の試験ではなかったものとする。その上で機構は、試験計画の変更前後でともにプラセボ群よりも本剤群の発作頻度減少率が大きいこと、全体集団において本剤投与によるてんかん発作の改善傾向が有効性評価の各項目で示唆されていることより、追加の検証的試験を実施せずに B1301 試験成績を中心に本剤の有効性及び安全性に関する評価を行うことは可能と考える。

2) 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験における有効性について

機構は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1-2: B1301 試験）の主要評価項目である「二重盲検期における前観察期からの 28 日あたりの部分発作発現頻度変化率」において、本剤群のプラセボ群に対する優越性が示されなかった要因について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、B1301 試験は小児患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1-3: 011 試験）⁵⁵⁾ の成績に基づいて計画したが、B1301 試験の部分発作発現頻度変化率の群間差が想定より小さかったことを説明した。その上で申請者は、B1301 試験の主要評価項目において、本剤群のプラセボ群に対する優越性が示されなかった要因として、以下の点が考えられたことを説明した。

- B1301 試験に組み入れられた症候性てんかんの患者の割合は、011 試験と比較して高かった（011 試験: 42.3%、B1301 試験: 74.7%）が、症候性てんかんの治療反応性は特発性てんかんと比較して不良であると報告（Sillanpää M et al, *Brain*, 129: 617-624, 2006）されている。また、B1301 試験では抗てんかん薬の併用数が 2 剤以上の患者の割合が 011 試験と比較して高かったこと（011 試験: 57.6%、B1301 試験: 77.8%）からも、B1301 試験では治療反応性が不良の患者が多く組み入れられた可能性がある（「(1) 3) 本剤の有効性に影響を及ぼす因子について」の項参照）。
- B1301 試験では、漸増期（投与 2 週まで）に投与中止に至った有害事象（プラセボ群 0 例、本剤群 6 例）が本剤群で多く認められたため、本剤群の部分発作発現頻度変化率が想定よりも小さくなった可能性が考えられた。そこで、漸増期での中止例の影響を除外するために、維持期（投与 3 週～8 週）における 28 日あたりの部分発作発現頻度変化率について検討した結果（表 39）、本剤群における部分発作頻度変化率が大きくなり、プラセボ群と本剤群の間に統計学的な有意差が認められた。以上より、有害事象による早期中止のために目標維持用量に達しなかった患者の存在が有効性評価に影響した可能性がある。

55) 011 試験（参考 5.3.5.1-3）：既存の抗てんかん薬で発作の抑制が不十分で、併用抗てんかん薬が 2 剤以内の部分発作を有するてんかん患児（4 歳以上 17 歳以下）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したプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験。本剤群では、投与 1～2 日目に 10 mg/kg/日、3～6 日目に 20 mg/kg/日、7～10 日目に 30 mg/kg/日、11 日目以降は体重に応じて 900 mg/日（体重 20.0～29.0 kg）、1200 mg/日（体重 29.1～39.0 kg）又は 1800 mg/日（体重 39.1～60.0 kg）が投与された。

表 39 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1-2: B1301 試験）の維持期（投与 3 週～8 週）における部分発作発現頻度変化率

	評価 例数 ^{a)}	部分発作発現頻度（回/28 日）		前観察期からの 変化率（%）	群間差 ^{b)} [95%信頼区間]	p 値 ^{c)}
		前観察期	維持期			
プラセボ群	51	29.40 (4.3, 1718.7)	52.59 (1.9, 2020.7)	1.79 (-73.2, 525.9)	-23.42	0.0247
本剤群	41	29.78 (3.6, 454.9)	21.17 (2.0, 371.6)	-19.56 (-88.0, 186.4)	[-42.96, -2.70]	

中央値（最小値，最大値）

a) FAS のうち治験薬投与 3 週目以降における発作発現頻度のデータがある被験者

b) Hodges-Lehmann 推定値

c) Wilcoxon 順位和検定

機構は、B1301 試験の成績に基づいて、日本人小児てんかん患者に対する本剤の有効性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、B1301 試験における部分発作発現頻度変化率の中央値の群間差 (-18.2%; Hodges-Lehmann 推定値) は、成人てんかん患者の部分発作に対するレベチラセタムの併用療法に係る第Ⅲ相試験におけるプラセボ群とレベチラセタム 3000 mg/日群の群間差 (-14.93; Hodges-Lehmann 推定値、イーケプラ錠審査報告書) を上回っていることから、B1301 試験で認められた群間差には一定の臨床的意義があるものと考えを説明した。そして申請者は、B1301 試験の副次評価項目であるレスポンド率⁵³⁾ 及び最終評価時の CGI-C (Clinical Global Impression of Change)⁵⁴⁾ は表 40 及び表 41 のとおりであり、いずれもプラセボ群と本剤群の間に統計学的な有意差が認められたことを説明した。

表 40 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1-2: B1301 試験）におけるレスポンド率（FAS）

	評価 例数	レスポンド率 ^{a)} (%) (該当例数)	オッズ比 ^{b)} [95%信頼区間]	p 値 ^{b)}
プラセボ群	51	3.9 (2)	7.05 [1.45, 34.32]	0.0157
本剤群	47	23.4 (11)		

a) 二重盲検期における部分発作発現頻度が前観察期と比較して 50%以上減少した患者の割合

b) 投与群と性別を因子、年齢と体重を共変量とするロジスティック回帰分析に基づく

表 41 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1-2: B1301 試験）における最終評価時の CGI-C（FAS）

	プラセボ群	本剤群
評価例数	51	47
著明改善	3.9 (2)	19.1 (9)
中等度改善	3.9 (2)	17.0 (8)
軽度改善	11.8 (6)	17.0 (8)
不変	74.5 (38)	44.7 (21)
軽度悪化	5.9 (3)	2.1 (1)
中等度悪化	0	0
著明悪化	0	0
軽度改善以上の患者の割合	19.6 (10)	53.2 (25)
p 値 ^{a)}	0.0007	

割合 (%) (例数)

a) 「軽度改善以上の患者の割合」に対する Fisher の正確確率検定

以上を踏まえ申請者は、既存治療で効果不十分な部分発作を有する日本人小児てんかん患者に対して、本剤を他の抗てんかん薬と併用した場合の有効性は示されたと考えることを説明した。

機構は、B1301 試験において本剤のプラセボに対する優越性は検証されなかったものの、当該試験では治療反応性が不良の患者や早期中止例が本剤の有効性評価に影響した可能性があり、副次評価項目（レスポンド率及び CGI-C による軽度改善以上の患者の割合）ではプラセボ群と本剤群の比較において統計学的な有意差が認められていること、外国人小児患者を対象とした 011 試験においても有効性が確認されていることから、既存治療で効果不十分な部分発作を有する日本人小児てん

かん患者に対する本剤の有効性は期待できるものと考えるが、最終的には専門協議における議論を踏まえて判断したいと考える。

3) 本剤の有効性に影響を及ぼす因子について

機構は、本剤の有効性に影響を及ぼす因子について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1-2: B1301 試験）の二重盲検期における前観察期からの 28 日あたりの部分発作発現頻度変化率について、患者背景で部分集団解析を行った結果（表 42）を提示し、11 歳以下の集団、男性、体重が 20 kg 未満の集団、ベースラインにおける発作発現頻度が少ない集団、単純部分発作を有する集団において、本剤群とプラセボ群の群間差が小さくなる傾向が認められたことを説明した。

表 42 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1-2: B1301 試験）における患者背景別の部分発作発現頻度変化率（FAS）

		プラセボ群		本剤群		群間差 ^{a)} [95%信頼区間]
		評価 例数	変化率	評価 例数	変化率	
年齢	6 歳未満	6	-24.90 (-55.5, 428.4)	4	-31.16 (-38.7, 83.3)	-5.21 [-465.68, 117.48]
	6～11 歳	32	5.47 (-46.8, 86.5)	26	-13.47 (-89.2, 237.9)	-9.98 [-31.36, 17.28]
	12～17 歳	13	12.93 (-67.9, 181.8)	17	-33.98 (-78.8, 94.6)	-33.36 [-70.42, 10.49]
性別	男性	27	-13.21 (-67.9, 428.4)	26	-18.19 (-89.2, 237.9)	-5.45 [-26.79, 18.21]
	女性	24	13.86 (-46.8, 181.8)	21	-15.30 (-78.8, 141.7)	-32.35 [-61.76, 0.76]
体重	20 kg 未満	9	-16.06 (-55.5, 428.4)	4	-27.87 (-38.7, 83.3)	-6.00 [-111.79, -99.4]
	20 kg 以上	28	9.80 (-46.8, 86.5)	31	-14.43 (-78.8, 237.9)	-18.36 [-37.68, 7.66]
	39 kg 以上	14	2.34 (-67.9, 181.8)	12	-31.20 (-89.2, 104.9)	-28.01 [-58.37, 30.39]
ベースラインにおける 部分発作の発現頻度 ^{b)}	30.14 回未満	26	-1.48 (-55.5, 428.4)	23	5.00 (-89.2, 237.9)	-1.65 [-34.15, 31.94]
	30.14 回以上	25	8.49 (-67.9, 73.1)	24	-21.57 (-78.8, 94.6)	-28.34 [-55.34, -9.99]
発症年齢 ^{b)}	2 歳未満	26	0.09 (-55.5, 428.4)	25	-13.15 (-73.8, 104.9)	-10.15 [-34.50, 18.32]
	2 歳以上	25	9.76 (-67.9, 181.8)	22	-23.58 (-89.2, 237.9)	-28.36 [-52.51, 2.56]
てんかん 病因	症候性てんかん	40	1.41 (-67.9, 428.4)	34	-15.20 (-89.2, 141.7)	-18.90 [-39.86, 3.36]
	潜因性てんかん	11	10.78 (-46.8, 55.8)	10	-23.73 (-77.9, 237.9)	-33.92 [-70.21, 12.36]
	特発性てんかん	0	-	3	38.18 (7.5, 52.0)	-
てんかん発作型	単純部分発作	16	-18.94 (-97.8, 55.8)	14	-26.58 (-66.5, 118.2)	-4.22 [-33.41, 43.82]
	複雑部分発作	42	5.58 (-56.2, 428.4)	35	-22.46 (-100.0, 251.6)	-33.51 [-57.17, -12.02]
	二次性全般化発作	12	-0.63 (-83.7, 242.9)	14	-32.8 (-100.0, 104.9)	-35.17 [-87.50, 16.51]
罹病期間 ^{b)}	6.58 年未満	26	-2.35 (-67.9, 428.4)	23	-21.95 (-78.8, 237.9)	-16.01 [-39.92, 10.34]
	6.58 年以上	25	8.82 (-45.8, 181.8)	24	-12.92 (-89.2, 104.9)	-21.22 [-48.16, 13.62]

中央値（最小値, 最大値）

a) Hodges-Lehmann 推定値

b) 中央値による部分集団解析

その上で申請者は、このような傾向が認められた理由について、以下のとおり説明した。

- 11 歳以下の低年齢患者及び 20 kg 未満の低体重患者では、低年齢層の患者ほど血漿中 MHD のクリアランスが高値を示すこと（「(ii) <審査の概略> (1) 2) 年齢の影響について」の項参照）から、米国の添付文書では、4～12 歳の患者では成人と比較して 1.5 倍の投与量が必要であると添付文書に記載されている。一方で、小児患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1-3: 011 試験）においても同様の傾向が認められたものの、年齢と効果の交互作用は認められていないこと、部分集団解析結果は十分な検出感度を有していないと考えることから、部分集団解析に基づき当該患者集団において本剤の有効性が減弱すると判断することはできないと考える。なお、機構からは他の小児患者対象試験についても年齢層別の部分集団解析を提示した上で、試験間の一貫性について考察するよう求められたが、申請者としては部分集団解析には意義がないと考えるため、結果は提出しない。
- 男性患者について、011 試験においても男性で有効性が減弱する傾向が認められたものの、薬物動

態に明確な性差は認められておらず、影響が認められた理由については不明である。申請者としては、部分集団解析結果は十分な検出感度を有していないと考えることから、部分集団解析に基づき当該患者集団において本剤の有効性が減弱すると判断することはできないと考える。なお、機構からは外国人成人患者を対象とした第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1-1: OT/PE1 試験）についても性別の部分集団解析を提示した上で、試験間の一貫性について考察するよう求められたが、申請者としては部分集団解析には意義がないと考えるため結果は提出しない。

- ベースラインにおける発作発現頻度が少ない患者及び単純部分発作を有する患者について、011 試験においては同様の傾向は認められておらず、試験間で一貫した結果が得られていないことから、偶発的な現象であると考ええる。

以上を踏まえ申請者は、特定の部分集団において本剤の有効性が減弱する可能性はないと考えることを説明した。

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

申請者は、B1301 試験の二重盲検期における前観察期からの 28 日あたりの部分発作発現頻度変化率について、併用抗てんかん薬の数及び種類により部分集団解析を行った結果（表 43）を提示し、併用抗てんかん薬数が多い集団、そして CBZ 併用の集団において群間差が小さくなる傾向が認められたことを説明した。そして申請者は、併用抗てんかん薬数が多い集団で群間差が小さくなったことについて、当該集団には治療反応性が不良である患者が多く存在した可能性があると考えられることと説明した。また申請者は、CBZ を併用している患者では血漿中 MHD 濃度の低下が認められること（表 32; AUC として 40%の低下）から、これらの患者集団での群間差が小さくなったと考えることを説明した。その上で申請者は、併用抗てんかん薬の数及び種類によらず、本剤群の変化率はプラセボ群と比較して大きかったことから、併用抗てんかん薬の違いによる有効性への影響が臨床上大きな問題となる可能性は小さいと考えることを説明した。

表 43 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1-2: B1301 試験）における併用抗てんかん薬の数及び種類別の部分発作発現頻度変化率（FAS）

		投与群	評価例数	変化率	群間差 ^{a)} [95 %信頼区間]
併用抗てんかん薬数	1 剤	プラセボ群	11	0.00 (-55.5, 73.1)	-29.78 [-67.44, 5.83]
		本剤群	11	-33.98 (-78.8, 104.9)	
	2 剤	プラセボ群	40	8.66 (-97.9, 428.4)	-13.06 [-34.59, 10.39]
		本剤群	36	-13.79 (-89.2, 237.9)	
併用抗てんかん薬の種類	CBZ	プラセボ群	24	-6.51 (-41.1, 65.7)	-7.46 [-27.94, 18.05]
		本剤群	22	-18.88 (-67.8, 104.9)	
	VPA	プラセボ群	28	11.57 (-67.9, 428.4)	-30.37 [-64.03, 1.63]
		本剤群	19	-18.43 (-78.8, 237.9)	
	ラモトリギン	プラセボ群	11	8.82 (-67.9, 428.4)	-14.48 [-82.59, 42.57]
		本剤群	9	-14.43 (-73.8, 141.7)	
	PHT	プラセボ群	5	8.82 (-16.1, 12.9)	-41.52 [-86.74, 43.48]
		本剤群	9	-55.34 (-89.2, 94.6)	
	クロバザム	プラセボ群	4	4.55 (-38.9, 45.5)	-29.83 [-98.80, 45.36]
		本剤群	8	-30.89 (-89.2, 90.9)	
	ゾニサミド	プラセボ群	12	11.20 (-45.8, 86.5)	-24.86 [-94.49, 44.77]
		本剤群	3	-18.43 (-38.7, 28.7)	

中央値（最小値，最大値）

a) Hodges-Lehmann 推定値

次に申請者は、B1301 試験は 24 時間以内に複数回の発作が発現し、担当医師により発作のコントロール不能と判断された場合には、ベンゾジアゼピン系薬剤をレスキュー薬として頓用使用が可能と設定されていたことから、二重盲検期における前観察期からの 28 日あたりの部分発作発現頻度変

化率について、レスキュー薬の併用有無で部分集団解析を行った結果（表 44）を提示した上で、レスキュー薬の併用は本剤の有効性に影響を及ぼさなかったと考えることを説明した。

表 44 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1-2: B1301 試験）におけるレスキュー薬の併用有無別の部分発作発現頻度変化率（FAS）

		プラセボ群		本剤群		群間差 ^{a)} [95 %信頼区間]
		評価 例数	変化率	評価 例数	変化率	
レスキュー薬の併用	あり	17	0.38 (-41.1, 73.1)	21	-14.43 (-89.2, 237.9)	-13.74 [-46.54, 35.13]
	なし	34	6.10 (-67.9, 428.4)	26	-16.87 (-67.8, 141.7)	-21.31 [-41.98, -1.22]

中央値（最小値, 最大値）

a) Hodges-Lehmann 推定値

機構は、低年齢患者及び男性患者における有効性については、必ずしも十分に考察されていないものとするが、本剤の薬物動態に関する知見及び提出された試験成績から、低年齢患者及び CBZ を併用している患者については、本剤の有効性が減弱する可能性は否定できないと考える。しかし機構は、日本人てんかん患者における本剤の皮膚障害の発現リスクが欧米人と比較して高い可能性を否定できないことから、臨床試験で検討された投与量以上の用量を推奨することは適切ではなく、低用量から慎重に増量して使用することが適切と考える（「（5）用法・用量について」の項参照）。また機構は、他の患者背景が本剤の有効性に大きな影響を及ぼす可能性は低いと考えるが、患者背景が本剤の有効性に及ぼす影響については、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考える。

（2）本剤の安全性について

1) 皮膚障害について

機構は、本剤による皮膚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、小児てんかん患者における併用療法について検討した国内外臨床試験⁵⁶⁾における皮膚障害関連の有害事象⁵⁷⁾の発現割合は表 45 のとおりであり、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1-2: B1301 試験）及び長期継続投与試験（5.3.5.2-2: B1301E1 試験）における当該事象の発現割合、そして高度の事象の発現割合は、海外第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1-3: 011 試験）と比較して高い傾向が認められたことを説明した。また申請者は、国内臨床試験（B1301 試験、B1301E1 試験）における皮膚障害関連の有害事象は漸増期間（本剤の投与 14 日目まで）での発現が多かったこと、高度の事象は全て漸増期間に発現したことを説明した。

56) 国内: 5.3.5.1-2: B1301 試験及び 5.3.5.2-2: B1301E1 試験、海外: 参考 5.3.5.1-3: 011 試験⁵⁵⁾

57) MedDRA SOC「皮膚および皮下組織障害」に含まれる事象

表 45 国内外臨床試験における皮膚障害関連の有害事象の発現割合

	B1301 試験		B1301E1 試験		011 試験	
投与群	プラセボ群	本剤群	プラセボ-本剤	本剤-本剤	プラセボ群	本剤群
評価例数	51	47	49	39	129	138
皮膚障害関連の有害事象	17.6 (9)	21.3 (10)	34.7 (17)	17.9 (7)	14.0 (18)	14.5 (20)
主な事象						
発疹	3.9 (2)	8.5 (4)	6.1 (3)	0	5.4 (7)	3.6 (5)
薬疹	2.0 (1)	4.3 (2)	4.1 (2)	0	0	0
湿疹	3.9 (2)	4.3 (2)	2.0 (1)	2.6 (1)	0.8 (1)	0
紅色汗疹	0	2.1 (1)	4.1 (2)	0	0	0.7 (1)
ざ瘡	0	2.1 (1)	4.1 (2)	0	0.8 (1)	0.7 (1)
紅斑	0	0	4.1 (2)	0	0	0.7 (1)
接触性皮膚炎	2.0 (1)	0	2.0 (1)	7.7 (3)	0	0
アレルギー性皮膚炎	0	0	2.0 (1)	2.6 (1)	0	0
発汗障害	2.0 (1)	0	2.0 (1)	0	0	0
アトピー性皮膚炎	0	0	2.0 (1)	0	0	0
皮膚剥脱	0	0	2.0 (1)	0	0	0
中毒性皮疹	0	0	2.0 (1)	0	0	0
そう痒症	0	0	0	2.6 (1)	2.3 (3)	0.7 (1)
皮脂欠乏性湿疹	0	0	0	2.6 (1)	0	0
多汗症	0	0	0	0	0	3.6 (5)
丘疹性皮疹	0	0	0	0	0.8 (1)	1.4 (2)
紅斑性皮疹	0	0	0	0	0	1.4 (2)
高度の有害事象	2.0 (1)	10.6 (5)	12.2 (6)	0	0	0
主な事象						
発疹	0	8.5 (4)	6.1 (3)	0	0	0
薬疹	2.0 (1)	4.3 (2)	4.1 (2)	0	0	0

発現割合 (%) (発現例数)

次に申請者は、患者背景（年齢、性別、体重等）の違いによって皮膚障害関連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こと、また、併用抗てんかん薬別の皮膚障害関連の有害事象の発現割合（表 46）には一貫した傾向は認められなかったことから、国内臨床試験（B1301 試験、B1301E1 試験）における皮膚障害関連の有害事象の発現割合が 011 試験と比較して高い傾向であった理由は明らかにならなかったことを説明した。

表 46 国内外臨床試験における併用抗てんかん薬別の皮膚障害関連の有害事象の発現割合

		B1301 試験		B1301E1 試験		011 試験	
投与群		プラセボ群	本剤群	プラセボ-本剤	本剤-本剤	プラセボ群	本剤群
CBZ	あり	37.5 (3/24)	13.6 (3/23)	20.8 (5/24)	21.1 (4/19)	10.9 (6/55)	16.9 (13/77)
	なし	22.2 (6/27)	28.0 (7/25)	48.0 (12/25)	15.0 (3/20)	16.2 (12/74)	11.5 (7/61)
VPA	あり	21.4 (6/28)	21.1 (4/19)	38.5 (10/26)	13.3 (2/15)	17.4 (8/46)	5.1 (2/39)
	なし	13.0 (3/23)	21.4 (6/29)	30.4 (7/23)	20.8 (5/24)	12.0 (10/83)	18.2 (18/99)
ラモトリギン	あり	0 (0/11)	33.3 (3/10)	27.3 (3/11)	12.5 (1/8)	13.8 (4/29)	13.6 (3/22)
	なし	22.5 (9/40)	18.4 (7/38)	36.8 (14/38)	19.4 (6/31)	14.0 (14/100)	14.7 (17/116)
PHT	あり	20.0 (1/5)	11.1 (1/9)	20.0 (1/5)	33.3 (3/9)	18.2 (4/22)	14.3 (3/21)
	なし	17.4 (8/46)	23.7 (9/39)	36.4 (16/44)	13.3 (4/30)	13.1 (14/107)	14.5 (17/117)
クロバザム	あり	0 (0/4)	37.5 (3/8)	25.0 (1/4)	60.0 (3/5)	-	-
	なし	19.1 (9/47)	17.9 (7/40)	35.6 (16/45)	11.8 (4/34)	-	-
ゾニサミド	あり	25.0 (3/12)	33.3 (1/3)	50.0 (6/12)	0 (0/2)	-	-
	なし	15.4 (6/39)	20.5 (9/45)	29.7 (11/37)	18.9 (7/37)	-	-

発現割合 (%) (発現例数/評価例数)

さらに申請者は、海外製造販売後安全性情報（約32年6ヵ月間、1,640,240 人年¹³⁾）における皮膚障害関連の有害事象⁵⁷⁾（重篤な事象）及び皮膚粘膜眼症候群関連の有害事象⁵⁸⁾の報告状況（表 47）を提示し、成人患者と比較して小児患者で報告が多い傾向が認められたことを説明した。また申請者は、皮膚障害関連の有害事象（重篤な事象及び非重篤な事象）の全有害事象報

58) MedDRA PT で「好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応」、「スティーブンス・ジョンソン症候群」、「中毒性表皮壊死融解症」「多形紅斑」、「急性汎発性発疹性膿疱症」及び「皮膚粘膜眼症候群」に該当する事象

告件数に占める割合は、本剤単剤療法では小児及び成人についてそれぞれ 17.2%（1305/7590 件）及び 11.0%（1930/17543 件）、他の抗てんかん薬との併用療法では 12.8%（542/4239 件）及び 8.8%（1139/12929 件）であり、単剤療法における使用時に報告が多い傾向であったことを説明した。そして申請者は、皮膚障害関連の有害事象及び皮膚粘膜眼症候群関連の有害事象について、地域別の報告状況（表 48）を提示し、東南アジア及び中国における報告率が欧州及び北アメリカと比較して高い傾向であったことを説明した。

表 47 海外製造販売後安全性情報における皮膚障害関連及び皮膚粘膜眼症候群関連の有害事象の報告状況

	小児	成人	年齢不明	全体
全有害事象	11829	30472	7406	49707
皮膚障害関連有害事象	8.96 (1060)	5.46 (1663)	5.64 (418)	6.32 (3141)
主な有害事象（重篤な事象）				
発疹	2.75 (325)	1.58 (480)	2.90 (215)	2.05 (1020)
斑状丘疹状皮疹	0.57 (68)	0.24 (74)	0.36 (27)	0.34 (169)
全身性皮疹	0.50 (59)	0.27 (81)	0.32 (24)	0.33 (164)
スティーブンス・ジョンソン症候群	0.58 (69)	0.20 (61)	0.32 (24)	0.31 (154)
そう痒症	0.39 (46)	0.29 (89)	0.14 (10)	0.29 (145)
紅斑性皮疹	0.41 (49)	0.23 (69)	0.31 (23)	0.28 (141)
紅斑	0.23 (27)	0.21 (64)	0.07 (5)	0.19 (96)
蕁麻疹	0.30 (36)	0.14 (42)	0.07 (5)	0.17 (83)
斑状皮疹	0.24 (28)	0.15 (46)	0.08 (6)	0.16 (80)
水疱	0.31 (37)	0.11 (33)	0.07 (5)	0.15 (75)
皮膚剥脱	0.18 (21)	0.14 (42)	0.14 (10)	0.15 (73)
そう痒性皮疹	0.15 (18)	0.13 (40)	0.12 (9)	0.13 (67)
好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	0.16 (19)	0.10 (31)	0.03 (2)	0.10 (52)
皮膚粘膜眼症候群関連有害事象	0.90 (106)	0.41 (126)	0.38 (28)	0.52 (260)
スティーブンス・ジョンソン症候群	0.58 (69)	0.20 (61)	0.32 (24)	0.31 (154)
好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	0.16 (19)	0.10 (31)	0.03 (2)	0.10 (52)
中毒性表皮壊死融解症	0.06 (7)	0.05 (16)	0	0.05 (23)
多形紅斑	0.09 (11)	0.05 (16)	0.03 (2)	0.06 (29)
急性汎発性発疹性膿疱症	0	0.01 (2)	0	0.00 (2)

割合（%）（報告件数）

表 48 海外製造販売後安全性情報における皮膚障害関連及び皮膚粘膜眼症候群関連の有害事象の地域別発現状況

	推定投与患者数 (×1000 人年)	皮膚障害関連 有害事象	皮膚粘膜眼症候群関連 有害事象
中国	173	1.121 (194)	0.052 (9)
東南アジア	121	1.140 (138)	0.281 (34)
その他のアジア	625	0.197 (123)	0.029 (18)
オーストラリア	15	1.333 (20)	0.000 (0)
北アメリカ	1565	0.683 (1069)	0.044 (69)
南アメリカ	758	0.706 (535)	0.024 (18)
欧州	2297	0.622 (1428)	0.051 (118)
アフリカ	86	0.244 (21)	0.047 (4)

1000 人年あたりの報告率（報告件数）

機構は、本剤による皮膚障害の安全管理策について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤及び他の抗てんかん薬による発疹、薬疹及び紅斑の発現割合を比較し、国内臨床試験（B1301 試験、B1301E1 試験）における発現割合（12.8～14.3%）は、レベチラセタム（0～2.7%）、ガバペンチン（1.6～5.6%）、トピラマート（0～7.4%）と比較して高い傾向が認められたが、ラモトリギン（2.3～12.5%）を大きく上回るものではなかったこと（イーケプラ錠、ガバペン錠、トピナ錠及びラミクタール錠の承認申請資料概要）、ラモトリギンでは発疹、薬疹及び紅斑とは別にスティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症等の重度の薬疹が一定数認められること（ラミクタール錠添付文書）から、本剤による皮膚障害に対して適切な安全管理を行うことを前提とすれば、

皮膚障害が臨床上大きな問題となることはないと考えを説明した。その上で申請者は、本剤による皮膚障害に対する安全管理策として、以下の対応を行うことを説明した。

- 本剤による皮膚障害に関連する有害事象⁵⁹⁾のうち高度の事象は、全て漸増期に認められたこと、また、海外臨床試験成績からは本剤の漸増をより緩徐に行うことで皮膚障害に関連する有害事象の発現割合を低下させられる可能性があること（表 60）を踏まえ、漸増法を B1301 試験より緩徐な、欧州における承認用法・用量と同様の設定に変更する。また、当該漸増法及びさらに緩徐な漸増法を設定した製造販売後臨床試験を実施し、安全性及び適切な漸増法について検討を行う（「(5) 用法・用量について」の項参照）。
- 添付文書において、本剤による皮膚障害のリスクと、臨床症状を十分に評価観察した上で可能な限り緩徐に漸増する必要性について注意喚起する。
- 医療従事者向け情報提供資材及び患者向け情報提供資材を作成して配布し、皮膚障害のリスクについて情報提供を行う。
- 製造販売後臨床試験の結果が得られ、新たに設定した漸増法の安全性が確認されるまでの期間は、高度の皮膚障害が発現した場合に迅速かつ適切な対応が可能となるよう、皮膚科を併設した医療施設、又は皮膚科専門医との連携が可能であることを確認できた医療施設に対してのみ本剤の処方を可とする流通管理を実施する。

機構は、提出された臨床試験成績から日本人てんかん患者における皮膚障害の発現リスクが欧米人と比較して高い可能性を否定できないこと、高度の皮膚障害は致死的な転帰をたどる場合があることを考慮すると、本剤による皮膚障害のリスクに加え、緩徐な漸増と漸増期間中の観察の必要性について添付文書の警告欄に記載し、十分に注意喚起を行う必要があると考える。また機構は、現時点では本剤漸増時の安全性が十分に確立されているとは言い難いことから、速やかに製造販売後臨床試験を実施した上で、用法・用量に設定された漸増法の安全性を確認すること、より安全な漸増法が見いだされた場合には、当該情報を添付文書に記載して医療現場に迅速に提供することが必要であり、少なくとも用法・用量に設定された漸増法の安全性が確認されるまでは、高度の皮膚障害に対して十分な対応が可能な医療機関での使用に制限することが適切と考える。さらに機構は、重度の皮膚障害については早期に発見し、速やかな投与中止と処置が必要となることから、情報提供資材には皮膚障害の初期症状等を含めて十分に情報提供を行う必要があると考える。そして機構は、以上の方策を十分に実施した上で、皮膚障害関連の有害事象及びリスク因子について、製造販売後においても引き続き十分な検討を行うことを前提とすれば、現段階で本剤を医療現場に提供することは許容可能と考えるが、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) 中枢神経系への影響について

機構は、本剤による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、国内臨床試験（5.3.5.1-2: B1301 試験、5.3.5.2-2: B1301E1 試験）における中枢神経系の有害事象⁵⁹⁾の発現状況（表 49）を提示し、認められた事象の多くが軽度又は中等度の事象であり、投与が継続可能であったことを説明した。また申請者は、海外短期投与試験（参考 5.3.5.1-1: OT/PE1 試

59) MedDRA SOC「神経系障害」及び「精神障害」に含まれる事象

験、参考 5.3.5.1-3: 011 試験）では血漿中 MHD 濃度が高い患者に浮動性めまい、傾眠、頭痛、運動失調等の事象の発現割合が高い傾向が認められたこと（表 30 及び表 31）、国内臨床試験においても投与量の増加に伴って中枢神経系有害事象の発現割合が上昇する傾向が認められたことを説明した。さらに申請者は、両試験において中枢神経系の有害事象は投与開始 2 週間後までの発現が多かったこと、本剤の長期投与により発現する有害事象の種類が変化する傾向は認められなかったことを説明した。

表 49 国内臨床試験における中枢神経系有害事象の発現割合

	B1301 試験		B1301E1 試験	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ-本剤	本剤-本剤
評価例数	51	47	49	39
中枢神経系有害事象	9.8 (5)	48.9 (23)	53.1 (26)	33.3 (13)
傾眠	9.8 (5)	44.7 (21)	34.7 (17)	23.1 (9)
運動失調	0	4.3 (2)	0	2.6 (1)
浮動性めまい	0	2.1 (1)	12.2 (6)	5.1 (2)
意識レベルの低下	0	2.1 (1)	0	0
失神	0	2.1 (1)	0	0
不安	0	2.1 (1)	0	0
頭痛	0	0	10.2 (5)	0
振戦	0	0	2.0 (1)	2.6 (1)
痙攣	0	0	0	2.6 (1)
活動性低下	0	0	0	2.6 (1)
不眠症	0	0	0	2.6 (1)
よだれ	0	0	2.0 (1)	0

発現割合 (%) (発現例数)

また申請者は、外国人小児患者を対象とした 011 試験と外国人成人患者を対象とした OT/PE1 試験では認められた中枢神経系の各有害事象の発現割合に大きな差異は認められなかったことを説明した。

機構は、本剤投与時には中枢神経系の有害事象及び協調運動障害に関連する有害事象⁷⁾（表 6）が用量依存的に認められる傾向であったことを踏まえ、本剤投与時の転倒及び外傷に関連するリスクについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外短期投与試験⁶⁾における転倒及び外傷に関連する有害事象⁶⁰⁾の発現割合（表 50）を提示し、国内臨床試験では本剤投与時に発現割合が高い傾向であったこと、B1301E1 試験では、転倒及び外傷に関連する有害事象が 8.0%（7/88 例）で認められたことを説明した。また申請者は、中枢神経系有害事象⁵⁹⁾及び協調運動障害に関連する有害事象⁷⁾の発現有無別の転倒及び外傷に関連する有害事象の発現状況について検討したところ、本剤群における転倒及び外傷に関連する有害事象の発現は中枢神経系の有害事象が併発している患者に偏って認められたことを説明した。

60) MedDRA PT で「転倒」、「挫傷」、「損傷」、「靱帯捻挫」、「裂傷」及び「骨折」に該当する事象

表 50 国内外短期投与試験における転倒及び外傷に関連する有害事象の発現割合

		1301 試験		011 試験		OT/PE1 試験			
		プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群		
							600 mg/日	1200 mg/日	2400 mg/日
評価例数		51	47	129	138	173	168	177	174
転倒・外傷関連有害事象		0	6.4 (3)	10.1 (13)	6.5 (9)	4.0 (7)	3.0 (5)	5.1 (9)	3.4 (6)
挫傷		0	4.3 (2)	2.3 (3)	4.3 (6)	1.2 (2)	0.6 (1)	0.6 (1)	1.1 (2)
転倒		0	2.1 (1)	0	0	0.6 (1)	0	0	0.6 (1)
靱帯捻挫		0	2.1 (1)	3.1 (4)	0.7 (1)	1.7 (3)	0	2.3 (4)	1.1 (2)
裂傷		0	0	3.9 (5)	2.9 (4)	0	1.8 (3)	1.7 (3)	0
損傷		0	0	2.3 (3)	0	1.2 (2)	0.6 (1)	1.1 (2)	0.6 (1)
中枢神経系 有害事象の併発 ^{a)}	あり	0 (0/5)	13.0 (3/23)	7.6 (5/66)	7.7 (8/104)	6.7 (6/90)	4.7 (5/107)	6.5 (9/139)	4.0 (6/149)
	なし	0 (0/46)	0 (0/24)	12.7 (8/63)	2.9 (1/34)	1.2 (1/83)	0 (0/61)	0 (0/38)	0 (0/25)
協調運動障害関連 有害事象の併発 ^{a)}	あり	0 (0/0)	0 (0/2)	11.1 (1/9)	7.7 (2/26)	5.9 (1/17)	3.8 (1/26)	9.4 (5/53)	4.8 (4/84)
	なし	0 (0/51)	6.7 (3/45)	10.0 (12/120)	6.3 (7/112)	3.8 (6/156)	2.8 (4/142)	3.2 (4/124)	2.2 (2/90)

発現割合 (%) (発現例数)

a) 発現割合 (%) (発現例数/評価例数)

以上を踏まえ申請者は、本剤による中枢神経系有害事象及び転倒・外傷の発現リスクについて、添付文書において注意喚起することを説明した。

機構は、本剤投与時に認められた中枢神経系有害事象については、多くが軽度又は中等度の事象であり、投与初期に認められているものの、転倒・外傷のリスク因子となっていることを踏まえると、慎重な観察を行うよう添付文書において注意喚起が必要と考える。なお、本剤による中枢神経系有害事象及び転倒・外傷の発現状況は、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) 消化器系への影響について

機構は、本剤による消化器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、国内臨床試験（5.3.5.1-2: B1301 試験及び 5.3.5.2-2: B1301E1 試験）における消化器系の有害事象⁶¹⁾の発現割合（表 51）を提示し、認められた事象の多くが軽度又は中等度の事象であり、投与が継続可能であったことを説明した。また申請者は、海外短期投与試験（参考 5.3.5.1-1: OT/PE1 試験及び参考 5.3.5.1-3: 011 試験）では、血漿中 MHD 濃度が高い患者で悪心、嘔吐の発現割合が高い傾向が認められたこと（表 30 及び表 31）、国内臨床試験においても投与量の増加に伴って消化器系の有害事象の発現割合が上昇する傾向が認められたことを説明した。さらに申請者は、両試験において消化器系の有害事象は投与開始 2 週間後までの発現が多かったこと、本剤の長期投与により発現する有害事象の種類が変化する傾向は認められなかったことを説明した。

61) MedDRA SOC「胃腸障害」に含まれる事象

表 51 国内臨床試験における消化器系有害事象の発現割合

	B1301 試験		B1301E1 試験	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ-本剤	本剤-本剤
評価例数	51	47	49	39
消化器系有害事象	11.8 (6)	23.4 (11)	34.7 (17)	33.3 (13)
嘔吐	5.9 (3)	10.6 (5)	16.3 (8)	7.7 (3)
便秘	0	6.4 (3)	2.0 (1)	7.7 (3)
悪心	5.9 (3)	4.3 (2)	4.1 (2)	7.7 (3)
口内炎	0	2.1 (1)	6.1 (3)	0
腸炎	2.0 (1)	2.1 (1)	0	0
下痢	0	2.1 (1)	4.1 (2)	5.1 (2)
齦歯	0	0	2.0 (1)	7.7 (3)
腹痛	0	0	6.1 (3)	2.6 (1)
口唇炎	0	0	2.0 (1)	2.6 (1)
歯痛	0	0	4.1 (2)	0
消化不良	0	0	2.0 (1)	0
口唇腫脹	0	0	2.0 (1)	0

発現割合 (%) (発現例数)

また申請者は、外国人小児患者を対象とした 011 試験と外国人成人患者を対象とした OT/PE1 試験では認められた消化器系の各有害事象の発現割合に大きな差異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、本剤による消化器系の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を説明した。

機構は、提出された試験成績から、本剤投与によって便秘、悪心及び嘔吐等の消化器症状が認められたことから、これらの有害事象が小児患者の成長に及ぼす影響について「4) 成長への影響について」の項で検討することとする。なお機構は、本剤による消化器系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。

4) 成長への影響について

機構は、本剤が小児の成長に及ぼす影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験（5.3.5.1-2: B1301 試験、5.3.5.2-2: B1301E1 試験）における体重のベースラインからの変化とその内訳（表 52）を提示し、B1301 試験では本剤群における体重変化はプラセボ群と同程度であったこと、体重減少（7%以上減少、7～0%減少）が認められた被験者の割合についても本剤群でプラセボ群を上回ることにはなかったこと、身長については評価を行わなかったことを説明した。また申請者は、B1301E1 試験において体重減少が認められた被験者の割合は、B1301 試験と比較して低かったことを説明した。なお申請者は、海外成人患者対象試験（参考 5.3.5.1-1: OT/PE1 試験）において有害事象として報告された体重減少及び体重増加の割合は同程度であったことを説明した。

表 52 国内臨床試験におけるベースラインからの体重変化

		B1301 試験		B1301E1 試験	
		プラセボ群	本剤群	プラセボ-本剤	本剤-本剤
評価例数		51	47	48	38
変化量 (kg) (平均値 ± 標準偏差)		1.13 ± 1.58	1.47 ± 1.48	3.05 ± 3.44	4.91 ± 3.53
体重変化の 区分	≤ -7%	0	0	0	0
	> -7%, ≤ 0%	31.4 (16)	15.9 (7)	14.6 (7)	5.3 (2)
	> 0%, < 7%	51.0 (26)	57.4 (27)	31.3 (15)	18.4 (7)
	≥ 7%	17.6 (9)	27.7 (13)	54.2 (26)	76.3 (29)

割合 (%) (該当例数)

次に申請者は、国内臨床試験（B1301 試験、B1301E1 試験）における本剤投与期間中の体重の変化について、日本人小児における標準成長曲線（<http://jspe.umin.jp/medical/taikaku.html>）を基にパーセントイル値を算出した結果（図 5）を提示し、投与開始時点から標準体重と比較してやや低い傾向が認められたものの、本剤投与によって体重の減少傾向は認められなかったことを説明した。

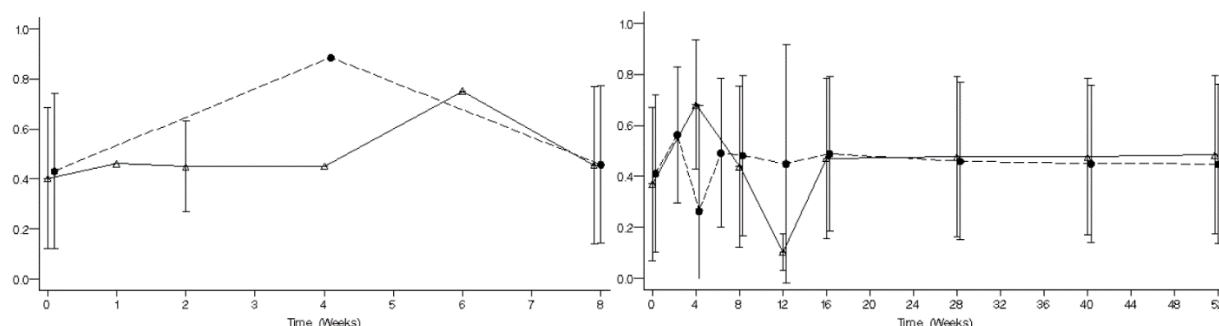


図 5 B1301 試験（左図）及び B1301E1 試験（右図）における体重の推移
（OC、横軸：投与期間（週）、縦軸：パーセントイル [平均値 ± 標準偏差]
左図：●：プラセボ群、△：本剤群、右図：●：プラセボ-本剤、△：本剤-本剤

機構は、本剤による消化器系の有害事象が成長に及ぼす影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、B1301 試験において体重減少（7%以上減少、7～0%減少）が認められた患者の割合は、プラセボ群では消化器系有害事象⁶¹ がある集団で 33.3%（2/6 例）、なしの集団で 24.4%（11/45 例）であり、本剤群ではそれぞれ 18.2%（2/11 例）及び 5.6%（2/36 例）であったことを説明した。さらに申請者は、B1301E1 試験において体重減少（7%以上減少、7～0%減少）を認めた患者の割合について、B1301 試験のプラセボ群からの移行例では、消化器系有害事象ありの集団で 17.6%（3/17 例）、なしの集団で 6.3%（2/32 例）、B1301 試験の本剤群からの移行例では、それぞれ 7.7%（1/13 例）及び 3.8%（1/26 例）であったことを説明した。以上を踏まえて申請者は、限られた患者数での検討ではあるものの、本剤による消化器系の有害事象は体重減少の原因となる可能性は否定できないと考えることを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本剤投与による成長への影響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、提出された試験成績から、限られた被験者数での検討ではあるが、本剤の成長への影響は大きくないものとする。また機構は、B1301 試験及び B1301E1 試験において消化器系有害事象発現患者において体重減少を認めた患者の割合が高かったことを踏まえると、消化器系の有害事象が患者の成長に影響を与える可能性を否定できないことから、医療現場に対し適切に注意喚起及び情報提供を行う必要がある。なお機構は、本剤投与による成長への影響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。

5) 血液障害について

機構は、本剤による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、国内外短期投与試験⁶⁾における血液障害に関連する有害事象⁶²⁾の発現割合(表 53)を提示し、本剤投与時に発現割合が高い傾向は認められなかったこと、長期継続投与試験(5.3.5.2-2: B1301E1 試験)における血液障害に関連する有害事象は、白血球減少症が1例で認められたのみであり、長期投与によって安全性プロファイルが変化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、海外製造販売後安全性情報(約32年6ヵ月間、1,640,240 人年¹³⁾)における血液障害に関連する有害事象の報告状況(表 54)を提示し、小児と比較して成人で白血球減少症が多く報告されていたが、安全性プロファイルが小児と成人で大きく異なる傾向はなかったことを説明した。

表 53 国内外短期投与試験における血液障害関連有害事象の発現割合

	B1301 試験		011 試験		OT/PE1 試験			
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群		
						600 mg/日	1200 mg/日	2400 mg/日
評価例数	51	47	129	138	173	168	177	174
血液障害関連有害事象	0	4.3 (2)	0.8 (1)	0	0.6 (1)	1.2 (2)	2.8 (5)	0.6 (1)
白血球減少症	0	4.3 (2)	0.8 (1)	0	0	0.6 (1)	0	0
貧血	0	0	0	0	0.6 (1)	0.6 (1)	2.3 (4)	0.6 (1)
血小板減少症	0	0	0	0	0	0	0.6 (1)	0

発現割合 (%) (発現例数)

表 54 海外製造販売後安全性情報における主な血液障害関連有害事象の報告状況

	小児	成人	年齢不明	全体
全有害事象の報告例数	11829	30472	7406	49707
血液障害関連有害事象	1.66 (196)	2.08 (633)	2.09 (155)	1.98 (984)
主な有害事象				
白血球減少症	0.27 (32)	0.43 (130)	0.55 (41)	0.41 (203)
血小板減少症	0.28 (33)	0.25 (77)	0.15 (11)	0.24 (121)
白血球数減少	0.19 (22)	0.17 (51)	0.27 (20)	0.19 (93)
好中球減少症	0.13 (15)	0.20 (60)	0.20 (15)	0.18 (90)
貧血	0.17 (20)	0.18 (56)	0.11 (8)	0.17 (84)
ヘモグロビン減少	0.11 (13)	0.15 (46)	0.08 (6)	0.13 (65)
血小板数減少	0.14 (17)	0.11 (32)	0.15 (11)	0.12 (60)
ヘマトクリット減少	0.04 (5)	0.08 (25)	0.05 (4)	0.07 (34)
赤血球数減少	0.05 (6)	0.06 (18)	0.08 (6)	0.06 (30)
汎血球減少症	0.02 (2)	0.06 (19)	0.11 (8)	0.06 (29)
好中球数減少	0.06 (7)	0.04 (13)	0.09 (7)	0.05 (27)

割合 (%) (報告例数)

さらに申請者は、本剤による血液障害について、血小板減少症の発現割合が CBZ と同程度であったとする報告(Tutor-Crespo MJ et al, *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 151: 91-94, 2007)があること、他の血液障害については他の抗てんかん薬との比較は行われていないことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本剤による血液障害の発現リスク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、国内外臨床試験において血液障害に関連する有害事象の発現割合が本剤群で高い傾向は認められていないものの、血液障害については海外製造販売後安全性情報において一定数の報告があることを踏まえ、添付文書において適切に注意喚起を行った上で、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。

62) MedDRA SMQ「造血器障害による血球減少症」に含まれる事象

6) 自殺関連有害事象及び敵意・攻撃性関連の有害事象について

① 自殺に関連する有害事象について

機構は、抗てんかん薬投与時には自殺リスクが上昇するとの報告があり、他の抗てんかん薬において注意喚起が行われていることを踏まえ、本剤による自殺関連事象の発現リスクについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外臨床試験における自殺関連の有害事象⁶³⁾の発現状況について、国内臨床試験（5.3.5.1-2: B1301 試験、5.3.5.2-2: B1301E1 試験）では認められなかったこと、海外臨床試験においても、小児患者対象臨床試験（参考 5.3.5.1-3: 011 試験）の本剤群及び成人患者対象長期継続投与試験（参考 5.3.5.2-1: OT/PE1E 試験）においてそれぞれ自殺企図が 1 例、そして成人患者を対象とした 026 試験（参考 5.3.5.1-5）の本剤投与時において自殺念慮が 1 例認められたのみ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（約32年6ヵ月間、1,640,240 人年¹³⁾）における自殺関連の有害事象の報告状況（表 55）を提示し、安全性プロファイルが小児と成人で大きく異なる傾向はなかったことを説明した。

表 55 海外製造販売後安全性情報における自殺関連の有害事象の報告状況

	小児	成人	年齢不明	全体
全有害事象の報告件数	11829	30472	7406	49707
自殺関連有害事象	0.46 (55)	0.51 (156)	0.43 (32)	0.49 (243)
自殺企図	0.10 (12)	0.16 (50)	0.05 (4)	0.13 (66)
自殺念慮	0.10 (12)	0.13 (40)	0.15 (11)	0.13 (63)
企図的過量投与	0.11 (13)	0.14 (43)	0.08 (6)	0.12 (62)
自傷行動	0.06 (7)	0.01 (4)	0.05 (4)	0.03 (15)
故意の自傷行為	0.03 (4)	0.02 (7)	0.01 (1)	0.02 (12)
自殺既遂	0.02 (2)	0.02 (6)	0.04 (3)	0.02 (11)
自殺行為	0.01 (1)	0.01 (3)	0.03 (2)	0.01 (6)
自傷念慮	0.03 (3)	0.01 (2)	0	0.01 (5)
希死念慮を有するうつ病	0.01 (1)	0.00 (1)	0.01 (1)	0.01 (3)

割合 (%) (報告件数)

その上で申請者は、米国食品医薬品局（以下、「FDA」）が行った本剤を含む 11 種類の抗てんかん薬における自殺リスクに関するメタ解析（Food and Drug Administration, *Statistical Review And Evaluation Antiepileptic Drugs And Suicidality*, 2008）⁶⁴⁾の結果（表 56）において、本剤の「自殺念慮」又は「自殺行為」のプラセボに対するオッズ比は他の抗てんかん薬と比較して高くはなかったことから、本剤による自殺関連のリスクは既承認の他の抗てんかん薬を上回るものではないと考えることを説明した。

63) MedDRA SMQ「自殺/自傷」に含まれる事象

64) てんかん及び精神疾患、その他の疾患を対象としたプラセボ対照試験 199 試験、43892 例（抗てんかん薬群 27863 例、プラセボ群 16029 例）のデータに基づき解析

表 56 抗てんかん薬別の「自殺行為」又は「自殺念慮」のプラセボに対するオッズ比及び推定発現割合^{a)}

薬剤名	オッズ比 [95%信頼区間]	推定発現割合 ^{a)} [95%信頼区間]
本剤	1.91 [0.15, 56.33]	1.99 [0.15, 58.71]
CBZ	0.65 [0.08, 4.42]	0.64 [0.08, 4.30]
VPA	0.72 [0.29, 1.84]	0.64 [0.26, 1.63]
Felbamate	ND [ND, ND]	ND [ND, ND]
ガバペンチン	1.57 [0.12, 47.66]	1.49 [0.11, 44.82]
ラモトリギン	2.08 [1.03, 4.40]	2.14 [1.07, 4.52]
レベチラセタム	2.75 [0.62, 19.36]	2.84 [0.64, 19.93]
プレガバリン	1.88 [0.41, 13.58]	1.95 [0.42, 14.07]
Tiagabine	inf [0.20, inf]	inf [0.22, inf]
トピラマート	2.53 [1.21, 5.85]	2.61 [1.25, 6.03]
ゾニサミド	2.52 [0.26, 67.94]	2.66 [0.28, 71.03]
全体	1.80 [1.24, 2.66]	1.82 [1.25, 2.68]

ND: 算出不能、inf: 無限大

a) 治療期間の差を補正した解析、期間不明又は期間ゼロの 18 例を除く。

以上を踏まえ申請者は、本剤による自殺関連のリスクについて、添付文書において注意喚起を行うことで、他の抗てんかん薬と比較して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。

② 敵意・攻撃性に関連する有害事象について

機構は、本剤による敵意・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、国内外短期投与試験⁶⁾における敵意・攻撃性関連の有害事象⁶⁵⁾の発現割合(表 57)を提示し、本剤群においてプラセボ群を上回るリスクは認められなかったこと、外国人小児患者(011 試験)ではプラセボ群と本剤群の両方で外国人成人患者(OT/PE1 試験)と比較して敵意・攻撃性関連の有害事象の発現割合が高い傾向であったことを説明した。また申請者は、外国人小児患者での単剤療法についてフェニトインを対象に検討した OT/F04 試験(参考 5.3.5.1-10)における敵意・攻撃性関連の有害事象の発現割合は本剤群で 11.3% (11/97 例)であり、フェニトイン群の 17.7% (17/96 例)と比較して低かったことを説明した。

表 57 国内外短期投与試験における敵意・攻撃性関連の有害事象の発現割合

	B1301 試験		011 試験		OT/PE1 試験			
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群		
						600 mg/日	1200 mg/日	2400 mg/日
評価例数	51	47	129	138	173	168	177	174
敵意・攻撃性関連有害事象	0	2.1 (1)	19.4 (25)	17.4 (24)	8.1 (14)	10.7 (18)	10.7 (19)	6.9 (12)
不安	0	2.1 (1)	0	0.7 (1)	3.5 (6)	3.0 (5)	2.8 (5)	1.7 (3)
易刺激性	0	0	4.7 (6)	5.1 (7)	0	1.2 (2)	2.3 (4)	1.1 (2)
不眠症	0	0	2.3 (3)	2.9 (4)	1.7 (3)	3.6 (6)	1.1 (2)	2.3 (4)
裂傷	0	0	3.9 (5)	2.9 (4)	0	1.8 (3)	1.7 (3)	0
異常行動	0	0	2.3 (3)	2.9 (4)	0	0	0	0
感情不安定	0	0	0	2.2 (3)	0.6 (1)	0	1.1 (2)	0.6 (1)
攻撃性	0	0	3.9 (5)	2.2 (3)	0	0	0.6 (1)	1.1 (2)
激越	0	0	0.8 (1)	1.4 (2)	0.6 (1)	1.2 (2)	1.1 (2)	1.1 (2)
怒り	0	0	0.8 (1)	1.4 (2)	0.6 (1)	0.6 (1)	0.6 (1)	0
精神運動亢進	0	0	1.6 (2)	0.7 (1)	0	0	0.6 (1)	0.6 (1)
損傷	0	0	2.3 (3)	0	1.2 (2)	0.6 (1)	1.1 (2)	0.6 (1)
妄想症	0	0	0	0	0	0.6 (1)	0	0
パニック発作	0	0	2.3 (3)	0	0	0	0	0
銃創	0	0	0.8 (1)	0	0	0	0	0
人格障害	0	0	0.8 (1)	0	0	0	0	0

発現割合 (%) (発現例数)

65) MedDRA SMQ「敵意/攻撃性」並びに PT で「不安」、「パニック発作」、「不眠症」及び「アカシジア」に該当する事象

次に申請者は、海外製造販売後安全性情報（約32年6ヵ月間、1,640,240 人年¹³⁾）における敵意・攻撃性関連の有害事象の報告状況（表 58）を提示し、激越、攻撃性、易刺激性等の事象については小児患者において多い傾向であったことを説明した。

表 58 海外製造販売後安全性情報における主な敵意・攻撃性関連の有害事象の報告状況

	小児	成人	年齢不明	全体
全有害事象の報告例数	11829	30472	7406	49707
敵意・攻撃性関連有害事象	4.84 (573)	3.12 (950)	3.24 (240)	3.55 (1763)
主な有害事象				
不眠症	0.51 (60)	0.61 (185)	0.46 (34)	0.56 (279)
不安	0.36 (42)	0.56 (170)	0.43 (32)	0.49 (244)
激越	0.68 (81)	0.33 (102)	0.42 (31)	0.43 (214)
攻撃性	0.78 (92)	0.28 (84)	0.32 (24)	0.40 (200)
易刺激性	0.59 (70)	0.22 (67)	0.18 (13)	0.30 (150)
異常行動	0.52 (62)	0.19 (57)	0.36 (27)	0.29 (146)
精神運動亢進	0.41 (48)	0.06 (17)	0.16 (12)	0.15 (77)
精神病性障害	0.09 (11)	0.20 (60)	0.05 (4)	0.15 (75)
怒り	0.19 (22)	0.07 (22)	0.18 (13)	0.11 (57)
双極性障害	0.08 (10)	0.09 (26)	0.05 (4)	0.08 (40)
躁病	0.05 (6)	0.09 (27)	0.09 (7)	0.08 (40)
感情不安定	0.04 (5)	0.07 (21)	0.08 (6)	0.06 (32)
損傷	0.05 (6)	0.07 (21)	0.05 (4)	0.06 (31)
パニック発作	0.02 (2)	0.07 (20)	0.09 (7)	0.06 (29)
絶叫	0.12 (14)	0.01 (4)	0.04 (3)	0.04 (21)

割合 (%) (報告例数)

その上で申請者は、本剤における敵意・攻撃性に関連するリスクについて、他の抗てんかん薬と精神・行動関連副作用⁶⁶⁾の発現割合を比較した結果、レベチラセタム (15.7%) 及びゾニサミド (9.9%) で高く、本剤 (5.6%) はトピラマート (6.3%)、ラモトリギン (4.8%) と同程度であったとする報告があること (Weintraub D et al, *Epilepsy Behav*, 10: 105-110, 2007) を説明し、本剤におけるリスクが既存の抗てんかん薬を大きく上回る可能性は低いと考えることを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本剤による敵意・攻撃性のリスクについて、添付文書において注意喚起を行うことで、他の抗てんかん薬と比較して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、以上について了承するが、本剤による自殺関連のリスク及び敵意・攻撃性のリスクについては添付文書において適切に注意喚起を行った上で、自殺関連有害事象及び敵意・攻撃性関連有害事象の発現状況について、製造販売後調査において引き続き検討が必要と考える。

7) 乱用・依存性について

機構は、本剤では非臨床試験において身体依存性が認められていること (4.2.3.7.4-2) を踏まえ、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、国内外臨床試験における乱用・依存性関連の有害事象⁶⁷⁾の発現状況について、国内臨床試験 (5.3.5.1-2: B1301 試験、5.3.5.2-2: B1301E1 試験) では認められなかったこと、海外臨床試験においても、薬物濃度増加が小児患者対象臨床試験 (参考 5.3.5.1-3: 011 試験) の本剤群で 1 例、小児患者対象長期継続投与試験 (参考 5.3.5.2-3: 011E 試験) で 2 例、成人患者対象臨床試験 (参考 5.3.5.1-1:

66) 易刺激性、うつ病、不安、行動変化及び精神病

67) MedDRA SMQ「薬物乱用、依存および離脱」に含まれる事象

OT/PE1 試験) で 1 例認められたのみ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 (約32年6ヵ月間 、 1,640,240 人年¹³⁾) における乱用・依存性関連の有害事象の発現状況 (表 59) を提示し、過量投与、偶発的過量投与及び薬物濃度増加が小児患者において多い傾向であったものの、成人患者と小児患者のいずれかで乱用・依存性に関するリスクが高い傾向は示唆されなかったことを説明した。

表 59 海外製造販売後安全性情報における主な乱用・依存性関連の有害事象の報告状況

	小児	成人	年齢不明	全体
全有害事象の報告件数	11829	30472	7406	49707
乱用・依存性関連有害事象	0.98 (116)	0.70 (214)	0.95 (70)	0.80 (400)
主な事象				
過量投与	0.21 (25)	0.13 (40)	0.34 (25)	0.18 (90)
企図的過量投与	0.11 (13)	0.14 (43)	0.08 (6)	0.12 (62)
各種物質毒性	0.15 (18)	0.11 (35)	0.07 (5)	0.12 (58)
偶発的過量投与	0.20 (24)	0.05 (16)	0.09 (7)	0.09 (47)
薬物濃度増加	0.14 (16)	0.08 (24)	0.09 (7)	0.09 (47)
離脱症候群	0.03 (4)	0.02 (6)	0.12 (9)	0.04 (19)
薬物依存	0.02 (2)	0.02 (7)	0.07 (5)	0.03 (14)
薬物乱用	0.01 (1)	0.03 (9)	0.03 (2)	0.02 (12)
薬物離脱症候群	0.02 (2)	0.03 (9)	0.01 (1)	0.02 (12)

割合 (%) (報告件数)

以上を踏まえ申請者は、本剤による乱用・依存性関連の有害事象の発現は限られており、当該事象が臨床上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、以上について了承するが、非臨床試験において身体依存性が認められていることを踏まえ、本剤による乱用・依存性関連の有害事象の発現状況は、製造販売後において引き続き情報収集が必要と考える。

(3) 効能・効果について

機構は、本剤の申請時の効能・効果は「成人てんかん患者及び4歳以上の小児てんかん患者の部分発作に対する単剤療法または多剤併用療法」とされているが、本剤の開発会社であるノバルティスファーマ株式会社は「他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない小児てんかん患者の部分発作に対する抗てんかん薬との併用療法」を対象として開発を行っていたこと、そのため本剤の日本人てんかん患者を対象とした臨床試験は小児患者での併用療法に関する試験しか実施されていないことを踏まえ、単剤療法を効能・効果に含める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、本剤の申請時の効能・効果について、(i) 本剤の単剤療法に対する有効性は外国人小児及び成人てんかん患者を対象とした臨床試験において確認されていたこと、(ii) 本剤は海外の教科書及び治療ガイドラインにおいて、てんかん部分発作の単剤療法及び併用療法に対して有効とされ、標準治療薬として位置付けられていること (「(6) 本剤の臨床的位置付けについて」の項参照)、(iii) 本剤は海外で発売後 15 年以上経過していることから、本剤のてんかん部分発作の単剤療法に係る効能・効果は海外では広く知られており、本邦においても効能・効果に含めることは可能ではないかと考えたことを説明した。

その上で申請者は、(i) 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (5.3.5.1-2: B1301 試験) において高度の皮膚障害が多く患者で認められており、現時点では日本人と外国人で本剤の安全性プロファイルが類似しているとは判断できないこと、(ii) 設定された漸増法における日本人患者での安全性が確認されてい

いこと（「(5) 用法・用量について」の項参照）、(iii) 海外製造販売後安全性情報からは、併用療法と比較して単剤療法で皮膚障害の報告が多い傾向が認められたこと（「(2) 1) 皮膚障害について」の項参照）等を踏まえて再考した結果、単剤療法を効能・効果に含めることは適切ではないとの結論に至ったことを説明した。なお申請者は、本剤の申請時効能・効果については欧米の添付文書における効能・効果を参考に設定したが、本邦における類薬の効能・効果を参考に再度検討した結果、効能・効果に対象患者の年齢を明示する必要はないと考えたこと、「多剤併用療法」は「併用療法」と記載することが適切と考えたことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、効能・効果を以下のように変更することが適切と考えることを説明した。

[効能・効果]

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

機構は、提示された効能・効果の変更案に特に大きな問題はないものと考えているが、専門協議における検討を踏まえて最終的に判断することとしたい。なお機構は、本剤の適応対象に成人患者を含めることの適切性については、「(4) 成人患者に対する投与について」の項で検討することとする。

(4) 成人患者に対する投与について

機構は、成人てんかん患者に対する本剤の投与について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤の成人てんかん患者に対する投与について、本剤の開発会社であるノバルティスファーマ株式会社は、その必要性を認識していたものの、開発時に小児患者に対する適応を有するいわゆる第二世代の抗てんかん薬はなかったこと等の理由から、「他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない小児てんかん患者の部分発作に対する抗てんかん薬との併用療法」のみを開発対象として、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1-2: B1301 試験）を実施したことを説明した。そして申請者は、本剤の成人てんかん患者の部分発作に係る効能・効果は、海外において広く知られていたことから、成人てんかん患者を効能・効果に含めることは妥当と判断したことを説明した。

さらに申請者は、成人てんかん患者における本剤の有効性及び安全性について、以下のとおり考えることを説明した。

- B1301 試験は 4 歳以上 14 歳以下の患者を対象としていたが、長期継続投与試験（5.3.5.2-2: B1301E1 試験）の実施中に 15 歳以上となった患者については投与継続を許容していた。該当した 14 例の患者では 15 歳になる前後 3 ヶ月間で部分発作発現頻度が大きく変化する傾向は認められなかった。また、成人患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1-1: OT/PE1 試験）の二重盲検期間における前観察期からの 28 日あたりの部分発作発現頻度変化率（%、中央値）はプラセボ群で-7.6、本剤 600 mg/日群で-26.5、1200 mg/日群で-40.2、2400 mg/日群で-50.0 であり、外国人小児てんかん患者（参考 5.3.5.1-3: 011 試験、プラセボ群で-9.4、本剤 600～1800 mg/日群で-34.8）と大きく異ならなかったことから、小児てんかん患者と同様に、成人てんかん患者の部分発作においても有効性が期待できるものとする。
- B1301E1 試験の実施中に 15 歳以上となった患者での有害事象の発現割合は 71.4%（10/14 例）であり、全集団での有害事象の発現割合（88.6%（78/88 例））を大きく上回るものではなかった。15

歳以上の患者において発現割合が著しく高い事象は認められなかった。また、外国人小児患者³⁵⁾と成人患者（参考 5.3.5.1-1: OT/PE1 試験）を対象とした臨床試験では、本剤の安全性プロファイルについて小児患者と成人患者で大きな差異は認められておらず（表 20）、小児患者と比較して成人患者で特に発現割合が高い事象についても認められなかった（「3. (i) <審査の概略> (2) 本剤の安全性について」、「3. (ii) <審査の概略> (1) 本剤の組織分布とヒトにおける安全性について」、「3. (iii) <審査の概略> (1) 非臨床試験の曝露量と安全域について及び (2) 生殖器系への影響について」、「(ii) <審査の概略> (4) 本剤の QT/QTc 間隔延長リスクについて」並びに「(2) 本剤の安全性について」の項参照）。

その上で申請者は、国内臨床試験（B1301 試験、B1301E1 試験）の成績より、日本人てんかん患者における皮膚障害の発現リスクは欧米人と比較して高い可能性を否定できないことから、製造販売後には流通管理を実施すること等が必要と判断していること（「(2) 1) 皮膚障害について」の項参照）を考慮すると、本剤の有効性及び安全性が検討されていない日本人成人てんかん患者への本剤の投与を積極的に推奨することは適切ではないと考えることを説明した。したがって申請者は、小児期から本剤を投与されている患者に対してのみ継続投与することを可とし、成人期からの投与開始は許容しないことが適切と考えることを説明した。なお申請者は、本剤の成人患者を対象とした臨床試験を承認取得後早期に実施し、医療現場に有効性及び安全性に関する情報を提供する予定であることを説明した。

機構は、てんかんに対する薬物治療は小児期に限って行われるものではないこと、海外診療ガイドラインでは、本剤は小児患者及び成人患者に対して推奨され使用されていることから、本来であれば、開発開始の時点から小児患者と並行して成人患者でも開発を行うべきであったと考える。また機構は、提出された臨床試験成績から本剤の安全性プロファイルの民族差は否定できず、日本人での用法・用量（案）では、検証的な位置づけとして実施された B1301 試験より緩徐な漸増法の設定が必要となっていることを踏まえると、本来であれば新たに設定された用法・用量での臨床試験を実施し、日本人成人患者における有効性及び安全性が確認された段階で、成人を効能・効果に追加することが適切と考える。

しかしながら機構は、てんかんに対する薬物治療は小児期から成人期に継続されることも多く、小児期から本剤の投与が行われ有効性と忍容性が認められている患者に対し、成人期以降は本剤の投与を一律に中止するような制限を設けることは臨床的に適切ではないと考える。このため機構は、日本人成人てんかん患者における本剤の有効性及び安全性を検討するための臨床試験を速やかに実施すること、小児期に本剤の投与を開始し、成人期以降も継続投与する場合は、個別の患者での有効性及び安全性を定期的に確認しながら慎重に投与するよう注意喚起を行うこと、そして当該患者集団における有効性及び安全性について製造販売後調査において十分に検討することを前提とすれば、小児期からの継続使用に限って成人てんかん患者に対する本剤の使用を許容することは可能と考える。なお機構は、成人てんかん患者に対する本剤の投与については、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。

(5) 用法・用量について

1) 開始用量と漸増法について

機構は、申請用法・用量における開始用量及び漸増法の設定根拠を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、健康成人を対象とした臨床薬理試験成績より、本剤の薬物動態に明確な民族差は認められないと考えられたこと（「(ii) <審査の概略> (1) 1) 薬物動態の民族差について」の項参照）から、国内臨床試験（5.3.5.1-2: B1301 試験、5.3.5.2-2: B1301E1 試験）の開始用量、漸増間隔及び漸増幅は、外国人小児てんかん患者における併用療法について検討した海外臨床試験（参考 5.3.5.1-3: 011 試験、参考 5.3.5.2-3: 011E 試験）における用法・用量を参考として設定（表 35）したことを説明した。そして申請者は、国内臨床試験における開始用量、漸増間隔及び漸増幅を、申請用法・用量として設定したことを説明した。

その上で申請者は、国内臨床試験における高度の皮膚障害に関連する有害事象⁵⁷⁾は、全て本剤の漸増中に認められていること、また、海外臨床試験では漸増期間の短縮に伴って皮膚障害に関連する有害事象（14 日以内に認められた事象及び中等度以上の事象）の増加傾向が認められおり（表 60）、本剤の短期間で増量は皮膚障害のリスクを高める可能性があること（「(2) 1) 皮膚障害について」の項参照）を説明した。以上を踏まえ申請者は、本剤の小児てんかん患者に対する用法・用量（案）について再検討し、本剤の漸増法は、欧州での承認用法・用量と同様に、1 週間以上の間隔をあけて 10 mg/kg/日（ただし 600 mg/日を超えない）ずつ増量する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、1 週間以上の間隔をあけて 10 mg/kg/日（ただし 600 mg/日を超えない）ずつ増量した場合の日本人患者における安全性及び有効性については現時点で明確になっていないことから、当該漸増法及びより緩徐な漸増法を設定した製造販売後臨床試験を実施し、日本人患者における適切な漸増法について更なる検討を行う計画であることを説明した。

表 60 海外臨床試験における皮膚傷害関連有害事象の発現状況

試験番号	試験の種類	投与群	漸増期間 ^{a)}	評価例数	投与 14 日目までに認められた事象	中等度以上の事象
2339 (参考 5.3.5.1-11)	小児 単剤療法	本剤 10 mg/kg 群	0 日	46	10.9 (5) ^{b)}	0
		本剤 60 mg/kg 群	3 日	46	2.2 (1) ^{b)}	0
011 (参考 5.3.5.1-3)	小児 併用療法	プラセボ群	-	129	2.3 (3)	3.1 (4)
		本剤 30～46 mg/kg 群	10 日	138	9.4 (13)	6.5 (9)
2340 (参考 5.3.5.1-4)	小児 併用療法	本剤 10 mg/kg 群	0 日	64	6.3 (4)	0
		本剤 60 mg/kg 群	25 日	64	1.6 (1)	0
004 (参考 5.3.5.1-7)	成人 単剤療法	プラセボ群	-	51	17.6 (9) ^{c)}	3.9 (2)
		本剤 2400 mg 群	1 日	51	23.5 (12) ^{c)}	9.8 (5)
025 (参考 5.3.5.1-8)	成人 単剤療法	プラセボ群	-	35	2.9 (1)	2.9 (1)
		本剤 1200 mg 群	4 日	32	6.3 (2)	3.1 (1)
OT/PE1 (参考 5.3.5.1-1)	成人 併用療法	プラセボ群	-	173	1.7 (3)	2.9 (5)
		本剤 600 mg 群	1 日	168	1.8 (3)	1.2 (2)
		本剤 1200 mg 群	5 日	177	5.1 (9)	4.0 (7)
		本剤 2400 mg 群	13 日	174	4.6 (8)	5.2 (9)

発現割合 (%) (発現例数)

a) 維持用量投与開始までの投与期間

b) 投与期間: 5 日、c) 投与期間: 10 日

次に申請者は、開始用量投与時に認められた高度の皮膚障害は B1301 試験における発疹 1 例のみであったこと、また、ほとんどの患者で忍容性に問題は認められておらず、投与を継続できていること（表 61）から、本剤の開始用量を 8～10 mg/kg/日（ただし 600 mg/日を超えない）と設定することは可能と考えることを説明した。

表 61 国内臨床試験における有害事象発現時の投与量分布

	投与群	投与量 (mg/kg/日)	重篤な有害 事象	中止に至っ た有害事象	高度の有害 事象	減量に至っ た有害事象
B1301 試験	プラセボ群	-	2.0 (1/51)	2.0 (1/51)	2.0 (1/51)	9.8 (5/51)
	本剤群	<10	0 (0/47)	4.3 (2/47)	2.1 (1/47)	2.1 (1/47)
		≥10, <20	0 (0/46)	0 (0/46)	4.3 (2/46)	0 (0/45)
		≥20, <30	2.2 (1/46)	6.5 (3/46)	8.7 (4/46)	17.8 (8/46)
		≥30, <40	0 (0/33)	9.1 (3/33)	9.1 (3/33)	23.1 (6/26)
		≥40	0 (0/11)	0 (0/11)	0 (0/11)	27.3 (3/11)
B1301E1 試験	プラセボ-本剤	<10	2.0 (1/49)	4.1 (2/49)	6.1 (3/49)	2.0 (1/49)
		≥10, <20	0 (0/49)	10.2 (5/49)	4.1 (2/49)	10.4 (5/49)
		≥20, <30	2.2 (1/45)	4.4 (2/45)	13.3 (6/45)	9.8 (4/41)
		≥30, <40	3.2 (1/31)	3.2 (1/31)	3.2 (1/31)	12.0 (3/25)
		≥40	4.8 (1/21)	4.8 (1/21)	4.8 (1/21)	15.0 (3/20)

発現割合 (%) (発現例数/評価例数)

2) 維持用量及び最高用量について

機構は、申請用法・用量における維持用量及び最高用量の設定根拠を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験（5.3.5.1-2: B1301 試験、5.3.5.2-2: B1301E1 試験）は、小児患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1-3: 011 試験）及び海外の承認用法・用量を参考に、体重区分別の維持用量（体重 20.0～29.0 kg: 900 mg/日、体重 29.1～39.0 kg: 1200 mg/日、体重 39.1 kg 以上: 1800 mg/日；表 35）を設定したことを説明した。そして申請者は、本剤の併用療法に関する海外での維持用量及び最高用量は、以下のように設定されたことを説明した。

- 成人患者における維持用量及び最高用量について、成人患者を対象とした海外プラセボ対照試験（参考 5.3.5.1-1: OT/PE1 試験）において、本剤 600、1200 及び 2400 mg/日群のプラセボ群に対する優越性が認められたことから、欧州では維持用量として 600～2400 mg/日、最高用量として 2400 mg/日と設定された。米国では、600 mg/日は開始用量として位置付けられたため、維持用量から除外され、2400 mg/日は中枢神経系に対する影響等により忍容性がない（有害事象による中止例の割合: 66.7%（116/174 例））と判断されたことから、維持用量として 1200 mg/日のみが設定された。
- 成人における維持用量より、4 歳以上の小児で本剤の有効性が期待できる用量範囲は 30～45 mg/kg/日と考えられたことから、小児患者を対象とした海外プラセボ対照試験（参考 5.3.5.1-3: 011 試験）の維持用量は、体重区分別に本剤 900、1200 又は 1800 mg/日（30～46 mg/kg/日に相当）と設定した。そして、承認用法・用量は、欧州では維持用量として 30 mg/kg/日、最高用量として 46 mg/kg/日、米国では維持用量として体重区分別に 900、1200 又は 1800 mg/日（30～46 mg/kg/日に相当）と設定された。

さらに申請者は、本剤の国内開発の開始にあたり、本剤の対象年齢を考慮して体重 20 kg 未満の患者の用量を設定することが適切と考えたことから、体重 15.0 kg 以上 20.0 kg 未満の患者に対する維持用量として、B1301 試験では 600 mg/日、B1301E1 試験では 600～900 mg/日を追加設定したことを説明した。

その上で申請者は、B1301 試験において本剤の有効性は示唆されたと考えること（「(1) 本剤の有効性について」の項参照）、B1301 試験における最終投与量及び B1301E1 試験における最頻投与量の分布は表 62 のとおりであり、半数以上の患者で 30 mg/kg/日以上以上の投与が行われていたことから、維持用量は B1301 試験と同じ用量設定（表 35）とすることは可能と考えることを説明した。なお申請者は、B1301E1 試験では体重 15.0 kg 以上～20.0 kg 未満の患者に対する維持用量として 600～900 mg/日と設定していたものの、最頻投与量として 600 mg/日を超える投与量が選択された患者は

2/11 例とわずかであったこと、日本人てんかん患者における皮膚障害の発現リスクが欧米人と比較して高い可能性を否定できず、低体重の小児患者に対して高用量投与を推奨することは適切ではないと考えたことから、申請用法・用量では体重 15.0 kg 以上～20.0 kg 未満の患者に対する維持用量は 600 mg/日と設定したことを説明した。

表 62 B1301 試験における最終投与量及び B1301E1 試験における最頻投与量の分布

		B1301 試験 ^{a)}	B1301E1 試験 ^{b)}	
			プラセボ-本剤	本剤-本剤
評価例数		47	49	39
投与量 (mg/kg/日)	10 未満	6.4 (3)	4.1 (2)	2.6 (1)
	10 以上、20 未満	6.4 (3)	16.3 (8)	10.3 (4)
	20 以上、30 未満	36.2 (17)	16.3 (8)	25.6 (10)
	30 以上、40 未満	38.3 (18)	32.7 (16)	43.6 (17)
	40 以上、50 未満	12.8 (6)	28.6 (14)	17.9 (7)
	50 以上、60 未満	0	2.0 (1)	0
	60 以上	0	0	0

割合 (%) (該当例数)

a) 本剤群の最終投与量の分布

b) 最頻投与量の分布

次に申請者は、最高用量について、外国人小児てんかん患者（4 歳未満）を対象に本剤 40～60 mg/kg/日群が設定された本剤低用量群対照試験（参考 5.3.5.1-4: 2340 試験）に基づき、米国では 2 歳以上 4 歳未満の患者に対して 60 mg/kg/日が最高用量として設定されていること、また、国内臨床試験（B1301 試験、B1301E1 試験）では体重 39.1 kg 以上の患者に対して 1800 mg/日を維持用量に設定していたことを踏まえ、申請用法・用量では最高用量として 60 mg/kg/日又は 1800 mg/日のいずれか低い方と設定したことを説明した。その上で申請者は、臨床試験成績からは日本人てんかん患者における皮膚障害の発現リスクが欧米人と比較して高い可能性を否定できないことを踏まえて再考した結果、国内臨床試験における検討範囲を超える用量を最高用量として設定することは適切ではないと考えられたことから、最高用量については国内臨床試験における維持用量と設定することが適切と考えることを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本剤の維持用量及び最高用量については、国内臨床試験（B1301 試験、B1301E1 試験）と同様に、体重区分により規定（体重 20.0 kg 未満: 600 mg/日、体重 20.0 kg 以上～29.0 kg 以下: 900 mg/日、体重 29.1 kg 以上～39.0 kg 以下: 1200 mg/日、体重 39.1 kg 以上: 1800 mg/日）することが適切と考えることを説明した。なお申請者は、本剤の成人に対する投与に係る議論を踏まえ、申請用法・用量における成人に対する明示的な用法・用量を削除し、以下のように整備することが適切と考えることを説明した。

[用法・用量]

通常、4 歳以上の患者には、オクスカルバゼピンとして 8～10 mg/kg/日（体重 60 kg 未満）、又は 600mg/日（体重 60 kg 以上）を開始用量とし、1 日 2 回に分けて経口投与する。以後、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 10 mg/kg/日以下（体重 60 kg 未満）ずつ、又は 600 mg/日以下（体重 60 kg 以上）ずつ増量する。1 日最高投与量は、体重により以下のとおりとする。

体重別 1 日最高投与量

体重	1 日最高投与量
20 kg 未満	600 mg/日
20 kg 以上 29.0 kg 以下	900 mg/日
29.1 kg 以上 39.0 kg 以下	1,200 mg/日
39.1 kg 以上	1,800 mg/日

機構は、現在提示されているデータからは短期的な本剤の増量により皮膚障害のリスクを高める可能性が示唆されていること、欧州では 011 試験及び国内臨床試験より緩徐な漸増法が設定されていることを考慮すると、現時点では、欧州の用法・用量に合わせて、1 週間以上の増量間隔をあけること、また、1 回増量幅として 10 mg/kg/日又は 600 mg/日のいずれか少ない方と規定することは許容可能と考えるが、当該漸増法及びさらに緩徐な漸増法における安全性及び有効性については、製造販売後臨床試験を速やかに実施した上で、得られた結果を速やかに医療現場に対してフィードバックする必要があると考える。また機構は、開始用量、維持用量及び最高用量について、申請者から提示された考え方に大きな問題はないものとする。なお機構は、本剤の用法・用量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。

(6) 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、本剤は海外では 90 ヶ国以上において成人又は小児てんかん患者の部分発作に対する治療薬として承認されており、15 年以上の使用経験を有していること、また、成人又は小児てんかん患者の部分発作に対する併用療法に対して、米国神経学会及び米国てんかん学会におけるガイドライン (French JA et al, *Neurology*, 62: 1261-1273, 2004) において推奨度 A⁶⁸⁾、英国のガイドライン (National Institute for Health and Care Excellence, *The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care*, 2012) において第一選択薬としてそれぞれ推奨されていることを説明した。その上で申請者は、国内臨床試験 (5.3.5.1-2: B1301 試験及び 5.3.5.2-2: B1301E1 試験) において本剤漸増期間中に高度の皮膚障害が多く認められているものの、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (B1301 試験) において本剤の有効性は示唆されていること、80%以上の患者で投与を完了できていることを踏まえると、皮膚障害について十分な注意喚起を行うことで、本剤は本邦においても小児てんかん患者における部分発作 (二次性全般化発作を含む) に対する他の抗てんかん薬との併用療法において有用な選択肢となり得ると考えることを説明した。

機構は、以上について了承し、本剤は小児てんかん患者における部分発作 (二次性全般化発作を含む) に対する他の抗てんかん薬との併用療法に対して新たな選択肢を提供するものであると考えるが、皮膚障害のリスクについて十分な安全管理策を講じる必要があると考える (「(2) 1) 皮膚障害について」の項参照)。

(7) 製造販売後の検討事項について

機構は、国内臨床試験 (5.3.5.1-2: B1301 試験、5.3.5.2-2: B1301E1 試験) において本剤漸増期間中に高度の皮膚障害が多く認められたこと、用法・用量における漸増法が国内臨床試験より緩徐なものに変更されたことを踏まえ、最終的な用法・用量に設定された漸増法及びさらに緩徐な漸増法で本剤を漸増した場合の安全性について確認すること、また、日本人成人患者における本剤の有効性及び安全性について確認することを目的とした臨床試験を速やかに実施する必要があると考える。

68) 推奨度 A: 有効性が確立している、推奨度 B: おそらく有効、推奨度 C: 有効かもしれない、推奨度 D: データが不適切又は矛盾している

また機構は、本剤の臨床試験成績等を踏まえると、協調運動障害に関連する有害事象、低ナトリウム血症及び抗利尿ホルモン不適合分泌症候群、皮膚障害関連の有害事象及びそのリスク因子、中枢神経系有害事象、転倒・外傷、消化器系有害事象、成長への影響、血液障害、自殺関連有害事象、敵意・攻撃性関連有害事象、乱用・依存性関連の有害事象並びに小児期に本剤の投与を開始して成人期まで本剤を継続使用する場合の有効性及び安全性については、製造販売後調査において検討する必要があると考える。そして機構は、製造販売後調査においては、心血管系及び呼吸器系に関連する有害事象、肝臓、腎臓、眼部、赤血球系及び消化器系における安全性、発がん性、生殖器系への影響、妊産婦及び授乳婦における安全性、低年齢患者における安全性、肝機能障害患者及び腎機能障害患者における用法・用量、有効性及び安全性、本剤と併用薬との薬物相互作用並びに併用薬による本剤の有効性及び安全性への影響並びに QT/QTc 間隔延長作用及び催不整脈作用についても併せて情報収集する必要があると考える。

なお申請者からは、本剤の製造販売後臨床試験については、1週間ごとに8～10 mg/kg/日（600 mg/日を超えないこと）ずつ増量する群と、4～5 mg/kg/日（300 mg/日を超えないこと）ずつ増量する群（ただし、最初の2週間は8～10 mg/kg/日を投与）を設定した非盲検試験（前観察期8週間、投与期12週間（漸増期を含む）、後観察期2週間、目標症例数：小児患者：各群30例、成人患者：130例及び30例）として実施し、成人患者における有効性については、本剤の海外臨床試験及び他の抗てんかん薬における臨床試験成績を踏まえて設定した有効性判定基準との比較により検討を行う計画であると説明されている。また申請者からは、本剤の製造販売後調査として、他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない小児てんかん患者の部分発作に対する併用療法の患者（15歳を超えて継続投与されている患者を含む）を対象に、目標症例数300例、1症例あたりの観察期間を最小1年（最大2年）とする使用成績調査を実施する予定であることが説明されている。

機構は、これらの対応の適切性については、専門協議における議論を踏まえ最終的に判断したいと考える。

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

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1-2、5.3.5.2-2）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、全体としては治験がGCPに従って行われていたと認められたことから、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。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関及び治験依頼者において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長及び申請者（治験依頼者）に改善すべき事項として各々通知した。

<改善すべき事項>

実施医療機関

- ・ 治験の実施に係る業務の一部委託に関する契約書の記載事項の不備
- ・ 治験実施計画書からの逸脱（規定外のレスキュー薬の使用）

治験依頼者

- ・ 治験実施計画書からの逸脱（規定外のレスキュー薬の使用）に関するモニタリングの不備

IV. 総合評価

提出された資料から、本剤の他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法に関する有効性は示され、皮膚障害に対する安全管理策を徹底することを前提とすれば、認められたベネフィットに対し安全性は許容可能と考える。本剤はてんかん患者に対して新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義はあると考える。なお、本剤の有効性、皮膚障害に対する安全管理策の十分性、効能・効果及び用法・用量の適切性、成人てんかん患者に対する投与、本剤の薬物動態学的相互作用に関する検討の十分性等については、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 4 月 1 日

I. 申請品目

[販 売 名]	オクノベル錠 150 mg、同錠 300 mg、同内用懸濁液 6%
[一 般 名]	オクスカルバゼピン
[申 請 者]	ノーベルファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 6 月 4 日

II. 審査内容

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

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

(1) 皮膚障害リスクについて

専門協議では、オクスカルバゼピン（以下、「本薬」）を含有する経口投与製剤（以下、「本剤」）の臨床的位置付け及び必要性も踏まえて、本剤による皮膚障害のリスクと、安全対策について議論され、専門委員から以下の意見が示された。

- ・ 本薬はカルバマゼピンの中枢神経系等の有害事象の低減を期待して創製された抗てんかん薬であり、海外のガイドラインにおいて第一選択薬として位置付けられていることから、本邦への導入が望まれていた薬剤である。
- ・ 国内臨床試験（5.3.5.1-2: B1301 試験及び 5.3.5.2-2: B1301E1 試験）では皮膚障害関連の有害事象⁵⁷⁾が多く認められ、高度の有害事象の発現によって投与中止に至った症例が一定数存在したことから、海外と同様の位置付けで使用することは難しいが、既存の薬剤で十分な効果が認められない患者は一定数存在している。国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（B1301 試験）では、薬理学的プロファイルが比較的類似したカルバマゼピン（以下、「CBZ」）で十分な効果が認められない患者においても、一定の有効性を示唆する結果が得られていること（表 43）を考慮すると、現時点でも本剤は医療上必要な薬剤と考える。

以上の意見を踏まえ、専門協議では以下を確実に実施することを前提として、本剤を承認することは可能とする機構の判断は支持された。

- ・ 添付文書及び情報提供資料における十分な注意喚起
- ・ 皮膚科を併設した医療施設、又は皮膚科専門医との連携が可能であることを確認できた医療施設でのみ本剤の処方を可とする流通管理の徹底（「(2) 本剤の流通管理について」の項参照）
- ・ 設定された漸増法及びさらに緩徐な漸増法で漸増した場合の安全性及び有効性について確認

するための製造販売後臨床試験の実施

機構は、本剤による日本人患者での皮膚障害リスクについて、薬理学的プロファイルが類似している CBZ の情報も含めて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 本剤の薬物動態に明確な民族差は示唆されておらず、日本人小児てんかん患者に本剤を投与したときの曝露量が、外国人てんかん患者の曝露量を大きく上回る可能性は低いと考えること（審査報告（1）の「II. 4. (ii) <審査の概略> (1) 1) 薬物動態の民族差について」の項参照）。
- 本剤及び CBZ の国内外製造販売後安全性情報（本剤: 約33年5ヵ月間、
■,271,468 人年¹³⁾、CBZ: 約33年5ヵ月間、■,0,004,626 人年¹³⁾）における MedDRA SOC「皮膚および皮下組織障害」に含まれる有害事象の発現状況は表 63 のとおりであり、各人種とも CBZ と比較して本剤で全有害事象に対する報告割合は一貫して低い傾向であった。また、CBZ における MedDRA SOC「皮膚および皮下組織障害」に含まれる有害事象の全有害事象に対する報告割合は、アジア人、日本人、白人の順で高く、本剤でも白人よりアジア人で高い傾向が認められている。本薬と CBZ の化学構造及び薬理学的プロファイルの類似性を考慮すると、日本人に本剤を投与したときの皮膚障害リスクは、本剤又は CBZ をアジア人に投与した場合の皮膚障害リスクを大きく上回る可能性は低いと考えられること。

表 63 本剤及び CBZ の国内外製造販売後安全性情報における MedDRA SOC「皮膚および皮下組織障害」の発現状況

	本剤		CBZ		
	白人	アジア人	日本人	白人	アジア人
全有害事象報告件数	49926 (100)	2946 (100)	37142	130055	14500
SOC「皮膚および皮下組織障害」	4211 (8.4)	770 (26.1)	8009 (21.6)	16854 (13.0)	4745 (32.7)
主な事象					
ステイーブンス・ジョンソン症候群	105 (0.2)	64 (2.2)	390 (1.1)	748 (0.6)	674 (4.6)
中毒性表皮壊死融解症	25 (0.1)	1 (0.0)	113 (0.3)	389 (0.3)	142 (1.0)
多形紅斑	31 (0.1)	2 (0.1)	274 (0.7)	231 (0.2)	128 (0.9)
発疹	843 (1.7)	248 (8.4)	1257 (3.4)	3040 (2.3)	833 (5.7)
斑状丘疹状皮疹	99 (0.2)	80 (2.7)	50 (0.1)	779 (0.6)	290 (2.0)
そう痒症	385 (0.8)	62 (2.1)	408 (1.1)	1393 (1.1)	369 (2.5)
全身性皮疹	133 (0.3)	34 (1.2)	321 (0.9)	387 (0.3)	124 (0.9)
紅斑	245 (0.5)	32 (1.1)	696 (1.9)	640 (0.5)	288 (2.0)
紅斑性皮疹	111 (0.2)	32 (1.1)	76 (0.2)	506 (0.4)	117 (0.8)
蕁麻疹	218 (0.4)	24 (0.8)	88 (0.2)	649 (0.5)	50 (0.3)
水疱	67 (0.1)	17 (0.6)	150 (0.4)	243 (0.2)	204 (1.4)
脱毛症	245 (0.5)	11 (0.4)	93 (0.3)	811 (0.6)	18 (0.1)
薬疹	36 (0.1)	9 (0.3)	1066 (2.9)	124 (0.1)	118 (0.8)
好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	59 (0.1)	8 (0.3)	954 (2.6)	494 (0.4)	151 (1.0)

報告件数（全有害事象に対する割合）

- CBZ と比較して本剤で皮膚障害に関連する副作用の発現割合が低いとする報告（Iorio ML et al, *Eur J Clin Pharmacol*, 63: 409-415, 2007）があり、本剤投与時の皮膚障害リスクが CBZ を大きく上回る可能性は低いと考えられること。
- CBZ では、日本人において、HLA-A*3101 アレルの保有者が皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症、過敏症症候群等の重症薬疹報告例に多く含まれていたとの報告（Ozeki T et al, *Hum Mol Genet*, 20: 1034-1041, 2011）、漢民族を祖先にもつ患者において、皮膚粘膜眼症候群及び中毒性表皮壊死融解症を発症した患者のほぼ全例が HLA-B*1502 アレルの保有者であったとの報告（Chung WH et al, *Nature*, 428: 486, 2004、Hung SI et al, *Pharmacogenet Genomics*, 16: 297-306,

2006) がある。本剤では、限られた検討結果ではあるものの、皮膚粘膜眼症候群及び中毒性表皮壊死融解症を発症した患者 4 例全例が *HLA-B*1502* アレルの保有者であったとの報告 (Lv YD et al, *BMC Neurology*, 13: 75, 2013)、皮膚粘膜眼症候群を発症した患者 3 例全例が *HLA-B*1502* アレルの保有者であったとの報告 (Hung SI et al, *Pharmacogenomics*, 11: 349-356, 2010) があること、本薬と CBZ は化学構造が類似しており、交差反応性のリスクが 25~30%あるとの報告 (Schmidt D et al, *Epilepsy Behav*, 5: 627-635, 2004) があることを踏まえると、本剤においても、*HLA-A*3101* アレル又は *HLA-B*1502* アレルの保有者において皮膚粘膜眼症候群関連の有害事象⁵⁸⁾ の発現リスクが高くなる可能性を否定できないと考える。したがって、これらの情報は CBZ と同様に添付文書に記載し、注意喚起を行うとともに、製造販売後調査では HLA アレルの測定が行われた患者では HLA アレルを記録し、皮膚障害の関連性について検討を行う予定であること。

機構は、現時点で本剤の日本人小児てんかん患者における皮膚障害発現リスクが必ずしも明確にはなっていないと考えるものの、本剤及び CBZ のアジア人での投与経験を考慮すると、添付文書及び情報提供資料における十分な注意喚起、並びに皮膚科を併設した医療施設、又は皮膚科専門医との連携が可能であることを確認できた医療施設でのみ本剤の処方を可とする流通管理の徹底 (「(2) 本剤の流通管理について」の項参照) を前提とすれば、本剤の日本人小児てんかん患者における皮膚障害リスクが臨床で大きな問題となる可能性は低いと考える。また機構は、国内臨床試験 (5.3.5.1-2: B1301 試験及び 5.3.5.2-2: B1301E1 試験) より緩徐な漸増法を用法・用量に設定することを踏まえ、当該漸増法の安全性及び設定された漸増法で漸増した場合の有効性を確認するための製造販売後臨床試験を速やかに実施し、結果を医療現場に提供する必要があると考えることから、以下の事項を承認条件として付すことが適切と判断した。

[承認条件]

設定された用法及び用量における安全性及び有効性の確認を目的として、製造販売後臨床試験を速やかに実施し、結果を報告すること。

(2) 本剤の流通管理について

専門協議では、本剤投与によって高度の皮膚障害が発現した場合に迅速かつ適切な対応が可能となるよう、皮膚科を併設した医療施設、又は皮膚科専門医との連携が可能であることを確認できた医療施設に対してのみ本剤の処方を可とする流通管理を行うことの必要性、並びに製造販売後臨床試験 (表 67) の結果が得られ、設定された漸増法の適切性が確認されるまでの期間は当該流通管理を継続し、当該試験の結果を踏まえて流通管理の継続の可否を判断することについて、専門委員から支持された。また、皮膚科を併設した医療施設、又は皮膚科専門医との連携が可能であることを確認できた医療施設及び医師並びに皮膚科専門医を登録すること、登録医療施設・医師リストを確認の上で薬局にて調剤を行うこと、申請者が皮膚科専門医と処方医の連携状況を定期的に確認すること等の流通管理の骨子についても、専門委員から支持された。

以上を踏まえ機構は、本剤の流通管理に係る運用手順等を適切に策定するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。なお機構は、本剤による流通管理が適切に遂行されるよう、以下の事項を承認条件として付すことが適切と判断した。

[承認条件]

本剤による重篤な皮膚障害に対して、他の医療機関との連携も含めて十分に対応できる体制が確認できた医療機関・薬局において、てんかんの診断、治療に精通し、本剤の適正使用について十分に理解している医師によって処方が行われるよう、製造販売にあたって本剤に関する管理者の設置も含め必要な措置を講じること。

(3) 用法・用量について

専門協議では、開始用量、漸増法、維持用量及び最高用量について、申請者から提示された考え方に大きな問題はないとの機構の判断は支持された。なお、申請者から提示された用法・用量案では維持用量が明確ではないこと、開始用量以降の投与方法が明示されていないこと等を踏まえ、機構は、本剤の用法・用量を以下のように整備するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

[用法・用量]

通常、4歳以上の小児には、オクスカルバゼピンとして1日8～10 mg/kg 又は 600 mg のいずれか低い方の用量で投与を開始する。増量は1週間以上の間隔をあけて、1日の増量幅として10 mg/kg 又は 600 mg のいずれか低い方を超えない範囲で行う。維持用量は下表のとおりとするが、症状により適宜減量すること。なお、いずれも1日2回に分けて経口投与すること。

体重別の維持用量

体重	維持用量
15.0 kg 以上 20.0 kg 未満	1日 600 mg
20.0 kg 以上 29.0 kg 以下	1日 900 mg
29.1 kg 以上 39.0 kg 以下	1日 1200 mg
39.1 kg 以上	1日 1800 mg

(4) 効能・効果及び成人患者に対する投与について

専門協議では、審査報告(1)に記載した機構の判断は支持された。また、成人患者に対する投与について、小児期からの継続使用に限り成人てんかん患者に本剤の使用を許容することは可能とされたが、専門委員からは、日本人成人てんかん患者における有効性及び安全性が確立されているとは言い難いことから、速やかに日本人成人てんかん患者を対象とした治験を実施すべきであるとの意見が示された。

以上を踏まえ機構は、日本人成人てんかん患者を対象とした治験が速やかに実施されることを前提として、小児期からの継続使用に限り本剤の使用が可能となるよう、添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意として以下の記載を追加するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

[効能・効果に関連する使用上の注意]

15 歳以上の患者における有効性及び安全性については確立していないため、15 歳以上の患者には本剤の新規投与は行わないこと。また、15 歳未満で本剤の治療を開始した患者において、15 歳以降も継続して本剤を使用する場合には、患者の状態を十分観察し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

(5) 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＞（7）製造販売後の検討事項について」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、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）として、表 64 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 65 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 64 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
・ 中毒性表皮壊死融解症・皮膚粘膜眼症候群・急性汎発性発疹性膿疱症・多形紅斑 ・ アナフィラキシー ・ 薬剤性過敏症症候群 ・ 再生不良性貧血・汎血球減少症・無顆粒球症・好中球減少症・血小板減少症・白血球減少症 ・ 低ナトリウム血症 ・ 甲状腺機能低下症 ・ 肝機能障害 ・ 骨粗鬆症・骨塩の減少・骨折 ・ うっ血性心不全・房室ブロック・洞機能不全・徐脈 ・ 協調運動障害（運動失調・平衡障害・小脳症候群） ・ 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群	・ 催奇形性 ・ 自殺行動・自殺念慮 ・ 生殖器系への影響 ・ 離脱症状・反跳現象 ・ 攻撃性	・ 発がん性 ・ 成長への影響 ・ 小児期に投与を開始した患者における、成人期まで本剤を継続使用した場合の安全性
有効性に関する検討事項		
・ 使用実態下における有効性 ・ 日本人患者における有効性		

表 65 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 ・ 使用成績調査 ・ 製造販売後臨床試験 ・ 製造販売後臨床試験（小児てんかん患者の継続試験）	・ 市販直後調査 ・ 情報提供資料による情報提供 ・ 医薬品の使用条件の設定

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及び製造販売後臨床試験を実施するよう申請者に求めた。

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部分発作を有する小児てんかん患者を対象として、表 66 に示す使用成績調査及び表 67 に示す製造販売後臨床試験を実施することを説明した。

表 66 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における安全性及び有効性の把握
調査方法	中央登録方式
対象患者	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない部分発作を有する小児てんかん患者
観察期間	24 週間（ただし、小児患者 300 例については、最短 1 年間、最長 2 年間の観察を行う）
予定症例数	24 週間観察症例として 3000 例 ^{a)}
主な調査項目	- 患者背景（性別、生年月日、身長、体重、アレルギー歴、カルバマゼピン過敏症の既往歴、既往歴、合併症、罹病期間、HLA アレル（測定された場合）等） - 本剤の投与状況（1 日投与量、1 日投与回数、中止理由等） - 併用薬・併用療法（薬剤名・療法名、1 日投与量、投与期間・実施期間、使用理由等） - 本剤及び他の抗てんかん薬の血中濃度 - 発作頻度、全般改善度 - 有害事象の発現状況 - 臨床検査値

a) 1～2 年観察症例として 300 例を含む。

表 67 製造販売後臨床試験計画の骨子（案）

目的	他の抗てんかん薬治療で十分な効果が認められない部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する 4 歳以上の日本人小児てんかん患者を対象に、本剤を他の抗てんかん薬と併用投与したときの有効性及び安全性を多施設共同オープンラベル試験により検討する。												
試験デザイン	非盲検試験												
対象患者	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない部分発作を有する小児てんかん患者												
評価期間	前観察期：8 週間 漸増期：A 群：4 週間、B 群：8 週間 維持投与期間：A 群：8 週間、B 群：4 週間												
投与方法	A 群：1 日 8～10 mg/kg（600 mg を超えないこと）から投与を開始し、1 週間ごとに 8～10 mg/kg（600 mg を超えないこと）ずつ、下表の維持用量まで漸増する。 B 群：1 日 8～10 mg/kg（600 mg を超えないこと）から投与を開始し、1 週間ごとに 4～5 mg/kg（300 mg を超えないこと）ずつ、下表の維持用量まで漸増する。 体重別の維持用量 <table><tr><th>体重</th><th>維持用量</th></tr><tr><td>15.0 kg 以上 20.0 kg 未満</td><td>1 日 600 mg</td></tr><tr><td>20.0 kg 以上 29.0 kg 以下</td><td>1 日 900 mg</td></tr><tr><td>29.1 kg 以上 39.0 kg 以下</td><td>1 日 1200 mg</td></tr><tr><td>39.1 kg 以上</td><td>1 日 1800 mg</td></tr></table>			体重	維持用量	15.0 kg 以上 20.0 kg 未満	1 日 600 mg	20.0 kg 以上 29.0 kg 以下	1 日 900 mg	29.1 kg 以上 39.0 kg 以下	1 日 1200 mg	39.1 kg 以上	1 日 1800 mg
体重	維持用量												
15.0 kg 以上 20.0 kg 未満	1 日 600 mg												
20.0 kg 以上 29.0 kg 以下	1 日 900 mg												
29.1 kg 以上 39.0 kg 以下	1 日 1200 mg												
39.1 kg 以上	1 日 1800 mg												
主要評価項目	前観察期からの 28 日あたりの部分発作発現頻度変化率												
予定症例数	各群 30 例												

機構は、以上について了承するが、使用成績調査及び製造販売後臨床試験を速やかに実施し、得られた結果について、適切に医療現場に情報提供する必要があると考える。

（6）現在継続中の国内長期投与試験の最新の状況について

機構は、現在継続中の国内長期継続投与試験（5.3.5.2-2: B1301E1 試験）における有害事象の発現状況について、最新の状況を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、20 年 月 日のデータカットオフ以降 20 年 月 日までに収集された有害事象として、死亡は認められなかったこと、その他の重篤な有害事象は 11 例（てんかん 3 例、てんかん重積状態及び胃腸炎各 2 例、中耳炎、気管支炎、白内障及び扁桃肥大各 1 例）に認められたが、てんかん重積状態の 1 例を除き、本剤との因果関係は否定されていること、転帰はいずれも回復又は軽快であったことを説明した。

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

Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、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する。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、生物由来製品又は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部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法

[用法・用量] 通常、4歳以上の小児には、オクスカルバゼピンとして1日8～10 mg/kg又は600 mgのいずれか低い方の用量で投与を開始する。増量は1週間以上の間隔をあけて、1日の増量幅として10 mg/kg又は600 mgのいずれか低い方を超えない範囲で行う。維持用量は下表のとおりとするが、症状により適宜減量すること。なお、いずれも1日2回に分けて経口投与すること。

体重別の維持用量

体重	維持用量
15.0 kg 以上 20.0 kg 未満	1 日 600 mg
20.0 kg 以上 29.0 kg 以下	1 日 900 mg
29.1 kg 以上 39.0 kg 以下	1 日 1200 mg
39.1 kg 以上	1 日 1800 mg

[承認条件] 1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 設定された用法及び用量における安全性及び有効性の確認を目的として、製造販売後臨床試験を速やかに実施し、結果を報告すること。
3. 本剤による重篤な皮膚障害に対して、他の医療機関との連携も含めて十分に対応できる体制が確認できた医療機関・薬局において、てんかんの診断、治療に精通し、本剤の適正使用について十分に理解している医師によって処方が行われるよう、製造販売にあたって本剤に関する管理者の設置も含め必要な措置を講じること。