

オクノベル錠 150 mg
オクノベル錠 300 mg
オクノベル内用懸濁液 6%

2.5 臨床に関する概括評価

ノーベルファーマ株式会社

目 次

目 次	i
表 一 覧	iv
図 一 覧	vii
略号一覧	viii
用語の定義一覧	xi
開発コード番号の定義一覧	xi
1 製品開発の根拠	1
1.1 薬理学的分類	1
1.2 本剤の目標とする適応症の臨床的／病態生理学的特性	2
1.2.1 てんかんの病態及び診断	2
1.2.2 てんかんに対する現在の治療における問題点	4
1.3 NPC-04 の開発を行った科学的根拠	7
1.4 臨床開発計画	7
1.4.1 外国における開発	7
1.4.2 日本における臨床開発及び外国臨床試験の利用計画	8
1.5 規制当局によるガイダンス及び助言	10
1.6 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守	13
2 生物薬剤学に関する概括評価	14
2.1 絶対バイオアベイラビリティ	15
2.2 市販予定製剤と臨床試験製剤のバイオアベイラビリティ／生物学的同等性	16
2.3 食事の影響	17
2.4 個体内／個体間変動	18
2.5 生物薬剤学の結論	18
3 臨床薬理に関する概括評価	19
3.1 薬物動態	19
3.1.1 薬物動態試験の概略	19
3.1.2 吸収，分布，代謝，排泄	21
3.1.3 特別な集団での薬物動態	24
3.1.4 薬物相互作用	26
3.2 薬力学	29
3.2.1 薬力学試験の概略	29

3.2.2	薬力学データ	29
3.3	臨床薬理の結論	31
4	有効性の概括評価	33
4.1	有効性評価対象となった臨床試験の概略	33
4.2	試験方法の概略	34
4.2.1	併用療法	34
4.2.2	単剤療法	37
4.3	試験結果の概略	41
4.3.1	人口統計学的及び他の基準値の特性	41
4.4	有効性評価結果の概略	47
4.4.1	併用投与試験	47
4.4.2	単剤投与試験	57
4.4.3	部分集団における検討	61
4.4.4	長期投与時の有効性及び耐薬性	64
4.4.5	教科書及びガイドラインにおける本剤の臨床的位置づけ	67
4.5	有効性の結論	71
5	安全性の概括評価	73
5.1	抗てんかん薬の有害事象	73
5.2	安全性評価計画	74
5.2.1	安全性評価の対象となった臨床試験の概略	74
5.2.2	安全性の評価方法	75
5.3	曝露状況及び被験者の人口統計学的特性及びその他の特性	76
5.3.1	曝露状況	76
5.3.2	人口統計学的特性及びその他の特性	79
5.4	有害事象	79
5.4.1	比較的良好にみられる有害事象	79
5.4.2	長期投与時の有害事象	85
5.4.3	併合解析及び部分集団での有害事象の解析	89
5.4.4	死亡，その他の重篤あるいは重要な有害事象	95
5.5	臨床検査及びその他の検査	109
5.5.1	国内の臨床試験	109
5.5.2	外国の臨床試験	109
5.6	バイタルサイン，体重，及び心電図	111

5.6.1	バイタルサイン及び体重.....	111
5.6.2	心電図.....	112
5.7	特別な患者集団での安全性.....	113
5.7.1	内因性及び外因性要因の検討.....	113
5.7.2	薬物相互作用.....	115
5.7.3	妊娠及び授乳時の使用.....	115
5.8	各試験結果の類似性及び相違点，並びに安全性の評価結果に及ぼす影響.....	116
5.8.1	国内外の試験結果の類似性及び相違点.....	116
5.8.2	本剤併用投与時と単剤投与時の試験結果の類似性及び相違点.....	117
5.9	有害事象の予防，軽減，管理方法.....	118
5.10	過量投与，依存性，反跳現象，乱用を誘発する可能性.....	124
5.10.1	過量投与.....	124
5.10.2	離脱症状及び反跳現象.....	124
5.10.3	薬物依存性，乱用.....	124
5.10.4	自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害.....	124
5.11	世界における市販後使用経験.....	125
5.11.1	世界における使用状況.....	125
5.11.2	外国の市販後に報告された重篤な有害事象.....	125
5.12	安全性のまとめ.....	126
6	ベネフィットとリスクに関する結論.....	130
6.1	ベネフィットの要約.....	130
6.2	リスクの要約.....	132
6.3	結論.....	134
7	参考文献.....	137

表 一 覧

Table 1-1	ILAE のてんかん発作型の分類 (1981)	4
Table 1-2	本製造販売承認申請における臨床データパッケージ	9
Table 2-1	生物薬剤学的特性の検討に用いた臨床試験一覧	14
Table 2-2	国内外の臨床試験で使用した製剤一覧	15
Table 3-1	薬物動態の検討に用いた臨床試験の一覧	19
Table 3-2	本剤と他の抗てんかん薬との薬物相互作用の要約	28
Table 3-3	本剤と抗てんかん薬以外の他の薬剤との薬物相互作用の要約	29
Table 4-1	部分発作に対する NPC-04 の有効性を検討した国内外臨床試験	33
Table 4-2	併用投与試験の試験方法一覧 (成人)	34
Table 4-3	併用投与試験の試験方法一覧 (小児)	36
Table 4-4	NPC-04 への切替え投与試験の試験方法一覧	38
Table 4-5	成人単剤投与試験の試験方法一覧	39
Table 4-6	小児単剤投与試験の試験方法一覧	40
Table 4-7	併用投与試験における人口統計学的及び基準値特性	42
Table 4-8	低年齢を含む小児患者の併用投与試験における人口統計学的及び基準値の特性	43
Table 4-9	成人切替え試験における人口統計学的及び基準値特性	45
Table 4-10	成人単剤投与試験における人口統計学的及び基準値特性	45
Table 4-11	フェニトインと比較した単剤投与試験における人口統計学的及びその他の基準値特性	46
Table 4-12	乳児小児に対する単剤投与試験における人口統計学的及び基準値の特性	47
Table 4-13	OT/PE1 試験における部分発作変化率	48
Table 4-14	二重盲検期 28 日あたりの発作回数の前観察期からの変化率	49
Table 4-15	維持期における 28 日あたりの部分発作回数の前観察期からの変化率 (%)	50
Table 4-16	発作型別の 28 日あたりの部分発作回数の変化率 (%)	51
Table 4-17	B1301 試験における 50%レスポンス率	53
Table 4-18	011 試験における部分発作減少率	54
Table 4-19	24 時間あたりの部分発作 (SST1) 回数減少効果	55

Table 4-20	国内 B1301 試験及び外国 011 試験の主要評価項目の結果	55
Table 4-21	国内 B1301 試験, 外国 011 試験における症例のてんかん病因 ..	56
Table 4-22	国内 B1301 試験, 外国 011 試験における併用抗てんかん薬数 ..	56
Table 4-23	成人切替え投与試験結果一覧.....	57
Table 4-24	成人単剤投与試験結果一覧.....	59
Table 4-25	小児単剤投与試験結果一覧.....	60
Table 4-26	併用投与試験における男女別の 28 日あたりの部分発作変化率.....	61
Table 4-27	単剤投与試験における男女別の中止基準に達した症例の割合 (中止率) *	62
Table 4-28	併用投与試験における年齢による 28 日あたりの部分発作変化率.....	62
Table 4-29	単剤投与試験における年齢区分による有効性.....	63
Table 4-30	OT/PE1E 試験における 28 日あたりの部分発作回数の変化率 (%) の推移.....	64
Table 4-31	B1301E1 試験及び 011E 試験の部分発作回数変化率(%)	65
Table 4-32	低年齢を含む小児患者での長期投与試験における投与量, 中止率, 中止理由	66
Table 4-33	長期投与試験における効果不十分による中止率.....	67
Table 4-34	セシル医学書における部分発作に対する抗てんかん薬の選択 ..	68
Table 4-35	新規抗てんかん薬の部分発作治療におけるガイドライン上の評価.....	70
Table 5-1	本剤の安全性評価に使用した臨床試験一覧.....	74
Table 5-2	臨床試験における観察・検査項目一覧.....	75
Table 5-3	OT/PE1 試験における有害事象の概要.....	80
Table 5-4	国内外の小児てんかん患者における併用投与時の有害事象発現率.....	81
Table 5-5	成人切替え試験における有害事象発現率.....	83
Table 5-6	長期投与時の安全性の検討.....	85
Table 5-7	国内 B1301E1 試験及び外国 011E 試験の有害事象発現頻度.....	86
Table 5-8	外国成人単剤長期継続投与試験の有害事象発現頻度.....	88
Table 5-9	外国小児単剤長期継続投与試験の有害事象発現頻度.....	89
Table 5-10	外国 33 試験における有害事象発現率.....	90
Table 5-11	小児患者を対象とした 9 試験における有害事象発現率.....	90

Table 5-12	33 試験における年齢別有害事象発現率.....	91
Table 5-13	小児てんかん患者での 9 試験における年齢別有害事象発現率...	91
Table 5-14	B1301 試験における年齢別有害事象発現率.....	92
Table 5-15	B1301E1 試験における年齢別有害事象発現率.....	92
Table 5-16	33 試験における男女別有害事象発現率.....	92
Table 5-17	小児患者を対象とした 9 試験における男女別有害事象発現率...	93
Table 5-18	B1301 試験における男女別有害事象.....	93
Table 5-19	B1301E1 試験における男女別有害事象.....	93
Table 5-20	難治てんかん患者での 8 試験における用量別有害事象発現率...	94
Table 5-21	未治療患者での単剤療法の 6 試験における用量別有害事象発 現率.....	94
Table 5-22	小児患者を対象とした 2 試験における投与量別有害事象.....	95
Table 5-23	Named Patient Program における死亡例.....	96
Table 5-24	市販後での死亡例(自発レポート報告).....	97
Table 5-25	B1301 試験, B1301E1 試験における重篤な有害事象.....	98
Table 5-26	33 試験の併合解析における重篤な有害事象.....	99
Table 5-27	難治てんかん患者での 8 つの二重盲検比較試験における重篤 な有害事象.....	101
Table 5-28	未治療てんかん患者での 6 つの二重盲検比較試験における重 篤な有害事象.....	103
Table 5-29	低年齢層の小児てんかん患者での 9 試験における年齢層別重 篤な有害事象.....	104
Table 5-30	B1301 試験及び B1301E1 試験における治験薬の投与中止に 至った有害事象.....	106
Table 5-31	33 試験における治験薬の投与中止に至った有害事象.....	107
Table 5-32	難治患者を対象とした 8 試験における投与中止に至った有害 事象.....	108
Table 5-33	本剤と他の抗てんかん薬との薬物相互作用の要約.....	115
Table 5-34	成人患者を対象とした併用投与と単剤投与における有害事象 発現率.....	117
Table 5-35	重篤な有害事象一覧 (PSUR 10).....	125
Table 6-1	新規抗てんかん薬の部分発作治療におけるガイドライン上の 評価 (再掲).....	135
Appendix-1	NPC-04 製造販売承認申請に用いた臨床試験一覧.....	140

図 一 覧

Figure 1-1	てんかんの治療の流れ.....	5
Figure 2-1	市販予定製剤と臨床試験製剤の製剤間における生物学的同等性の関係.....	17
Figure 3-1	日本人健康被験者における血漿中 MHD 濃度推移（単回投与）	21
Figure 3-2	ヒトでの NPC-04 の推定代謝経路.....	23
Figure 4-1	NPC-04 300 mg/日投与群の漸減期における投与量と中止率	58

略号一覧

略号	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日)
Ae	amount excreted in urine	尿中排泄量
Ae0-96h	amount of drug excreted into urine from time 0 to 96 hours after administration	投与後 0～96 時間までの尿中薬物排泄量
Ae0-120h	amount of drug excreted into urine from time 0 to 120 hours after administration	投与後 0～120 時間までの尿中薬物排泄量
Ae240-252h	amount of drug excreted into urine from time 240 to 252 hours after administration	投与後 240～252 時間までの尿中薬物排泄量
AGEP	Acute generalized exanthematous pustulosis	急性汎発性発疹性膿疱症
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT (GPT)	alanine aminotransferase (glutamic pyruvate transaminase)	アラニンアミノトランスフェラーゼ (グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ)
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
AST (GOT)	aspartate aminotransferase (glutamic oxaloacetic transaminase)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ)
AUC	area under the drug plasma (serum/blood) concentration-time curve	血漿 (血清/血液) 中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC0-8h	area under the drug plasma (serum/blood) concentration-time curve (time 0 to 8h)	血漿 (血清/血液) 中薬物濃度-時間曲線下面積 (0～8 時間)
AUC0-12h	area under the drug plasma (serum/blood) concentration-time curve (time 0 to 12h)	血漿 (血清/血液) 中薬物濃度-時間曲線下面積 (0～12 時間)
AUC0-24h	area under the drug plasma (serum/blood) concentration-time curve (time 0 to 24h)	血漿 (血清/血液) 中薬物濃度-時間曲線下面積 (0～24 時間)
AUC0-32h	area under the drug plasma (serum/blood) concentration-time curve (time 0 to 32h)	血漿 (血清/血液) 中薬物濃度-時間曲線下面積 (0～32 時間)
AUC0-48h	area under the drug plasma (serum/blood) concentration-time curve (time 0 to 48h)	血漿 (血清/血液) 中薬物濃度-時間曲線下面積 (0～48 時間)
AUC0-56h	area under the drug plasma (serum/blood) concentration-time curve (time 0 to 56h)	血漿 (血清/血液) 中薬物濃度-時間曲線下面積 (0～56 時間)
AUC0-168h	area under the drug plasma (serum/blood) concentration-time curve (time 0 to 168h)	血漿 (血清/血液) 中薬物濃度-時間曲線下面積 (0～168 時間)
AUCinf	area under the drug plasma (serum/blood) concentration-time curve (time 0 to infinity)	血漿 (血清/血液) 中薬物濃度-時間曲線下面積 (0～無限大)
AUClast	area under the drug plasma (serum/blood) concentration-time curve (time 0 to the last measurable concentration sampling time)	血漿 (血清/血液) 中薬物濃度-時間曲線下面積 (0～最終定量可能時点)
AUCtau	area under the drug plasma concentration-time curve during a dosing interval	投与間隔 (tau) における血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BE	bioequivalence	生物学的同等性
b.i.d.	bis in die / twice a day	1 日 2 回
BUN	blood urea nitrogen	血液尿素窒素
Cav	mean or average steady state drug plasma concentration	定常状態における平均血漿中薬物濃度
Ccr	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス

略号	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日)
CCDS	Company Core Data Sheet	企業中核データシート
CGIC	Clinical Global Impression of Change	—
CI	confidence interval	信頼区間
Cl	chloride	塩素, クロール
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
CLr	renal clearance	腎クリアランス
Cmax	maximal drug plasma (serum/blood) concentration	最高血漿 (血清/血液) 中薬物濃度
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	コクラン・マンテル・ヘンツェル
Cmin	minimum drug plasma (serum/blood) concentration	最小血漿 (血清/血液) 中薬物濃度
CTD	Common Technical Document	国際共通化資料
CV	coefficient of variation	変動係数 (%)
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DBP	diastolic blood pressure	拡張期血圧
DHD	10, 11-dihydroxy derivative	10, 11-ジヒドロキシ誘導体
DRESS	Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms	好酸球増加と全身症状を伴う薬疹
ECG	electrocardiogram	心電図
EEG	electroencephalogram	脳波
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
GABA	γ -aminobutyric acid	γ -アミノ酪酸
GATE	Global Assessment of Therapeutic Effect	—
HLA	Human leukocyte antigen	ヒト白血球抗原
HLGT	High level group term	高位グループ用語
HLT	high level term	高位用語
HPLC-UV	High-performance liquid chromatography with ultraviolet absorbance detection	紫外吸光度検出高速液体クロマトグラフィー
i.v.	intravenous	静脈内
IBE	International Bureau for Epilepsy	国際てんかん協会
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
ILAE	International League Against Epilepsy	国際抗てんかん連盟
ISE	Integrated summary of efficacy	—
ISS	Integrated summary of safety	—
ITT	intention-to-treat	—
kel	elimination rate constant	消失速度定数
Ki	inhibition constant	阻害定数
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LLN	lower limit normal	基準値下限

2.5 臨床に関する概括評価

NPC-04/オクスカルバゼピン

略号	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日)
log P	Partition coefficient	分配係数
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities /Japanese edition	ICH 国際医薬用語集 日本語版
MHD	10-monohydroxy derivative	10-モノヒドロキシ誘導体
NICE	National institute for health and care excellence	—
p.o.	per os	経口
PK	pharmacokinetics	薬物動態 (学)
pKa	acid dissociation constant	解離定数
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PSUR	periodic safety update report	定期的安全性最新報告
PSUR AR	PSUR Addendum Report	—
PT	preferred term	基本語
RAN	randomized population	ランダム化された集団
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SAF	safety analysis population	安全性解析対象集団
SBP	systolic blood pressure	収縮期血圧
SCAR	Severe cutaneous adverse reactions	重症皮膚副作用
SIADH	Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone	抗利尿ホルモン不適合分泌症候群
SJS	Stevens- Johnson syndrome	スティーブンス・ジョンソン症候群
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
SSRI	slective serotonin reuptake inhibitors	選択的セロトニン再取込み阻害薬
T1/2	elimination half life	消失半減期
tau	dosage interval	投与間隔
TBL	total bilirubin	総ビリルビン
TEN	Toxic epidermal necrolysis	中毒性表皮壊死融解症
Tmax	time to reach the maximum drug plasma (serum/blood) concentration following drug administration	最高血漿 (血清/血液) 中薬物濃度到達時間
UGT	uridine glucuronic acid transferase	UDP-グルクロン酸転移酵素
ULN	upper limit normal	基準値上限
Vz/F	apparent distribution volume	見かけの分布容積

用語の定義一覧

用語	定義
小児	国内試験では、国内 B1301 試験の同意取得時に 4 歳～14 歳の被験者を小児と定義した。 外国試験では、外国 011 試験の同意取得時に 4～17 歳の被験者、及び外国 FTRI01 試験の同意取得時に 2～12 歳の被験者を小児と定義した。

開発コード番号の定義一覧

用語	定義
TRI476	ノバルティスファーマ社が定めたオクスカルバゼピンの開発コード番号
NPC-04	ノーベルファーマ社（申請者）が定めたオクスカルバゼピンの開発コード番号

1 製品開発の根拠

NPC-04（オクスカルバゼピン）は、XXXXXXXXXX社（現ノバルティスファーマ社）によってカルバマゼピンの副作用軽減を目的に開発された新規抗てんかん薬であり、外国では現在 90 カ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。本剤は、欧米の治療ガイドラインにおいて、成人及び小児てんかん患者の難治性の部分発作の併用療法、新規に診断された成人及び小児てんかん患者の部分発作に対する単剤療法で標準治療薬として評価されている。本剤の剤形は、錠剤の他に小児用の内用懸濁液があり、小児てんかん患者の負担軽減に寄与できると考えられる。

国内では、2006 年 1 月に厚生労働省が設置した未承認薬使用問題検討会議で「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薬剤」と結論付けられた。今回、国内で健康成人を対象とした臨床薬理試験、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本剤とプラセボの有効性及び安全性を比較した二重盲検比較試験及び長期継続投与試験を実施し、これらの試験成績が得られたことから、外国臨床試験成績とともに臨床データパッケージをまとめ、次の内容で承認申請を行うに至った。

申請区分	(1) 新有効成分含有医薬品
申請品目	オクノベル錠 150 mg, オクノベル錠 300 mg, オクノベル内用懸濁液 6%
効能・効果案	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
薬効分類	113 抗てんかん薬

1.1 薬理学的分類

てんかん発作の生理機構は神経回路網の異常な同期性放電である。同期性放電の生じるメカニズムは現在も不明であるが、細胞内外の電解質（ Na^+ 、 Ca^{2+} 、 Cl^- 、 K^+ ）の不均衡や神経伝達〔グルタミン酸、 γ -aminobutyric acid（GABA）〕のバランス異常に伴う、神経細胞の異常放電によって生じると考えられている（松浦 2004）。そのため、抗てんかん薬は神経細胞の異常な同期性放電によるてんかん発作を抑制することを目的とし、その作用機序としては、① Na^+ チャネル抑制作用や②GABA作動性機構の増強などがある（野沢 2011）。

NPC-04 は主に①に関連し、ナトリウム依存性活動電位の高頻度の持続的反復発火（SRF）を抑制することにより、抗てんかん作用を発揮する〔CTD2.6.2-2.4.1 項〕。同様のナトリウム依存的反応を抑制する薬剤には、カルバマゼピン、フェニトイン、バルプロ酸、ラモトリギン、トピラマート等が知られている（野沢 2011）。また、オクスカルバゼピンには、それに加え高電位活性化型カルシウム電流の低下、カリウムチャネルとの相互作用及びグルタミン酸介在性作用

の抑制によって、神経の過興奮を抑制し、抗けいれん作用を発揮すると考えられている〔CTD2.6.2-2.4.1～4 項〕。

1.2 本剤の目標とする適応症の臨床的／病態生理学的特性

1.2.1 てんかんの病態及び診断

てんかんの定義

てんかんは、大脳神経細胞の過剰放電に基づく反復性の発作を主徴とする慢性の脳疾患である。International League Against Epilepsy (ILAE, 国際抗てんかん連盟) 及び International Bureau for Epilepsy (IBE, 国際てんかん協会) によると、「てんかんは、てんかん発作を引き起こす持続的素因と、神経生物学的、認知的、心理的、社会的な帰結によって特徴付けられる大脳の障害で、少なくとも 1 回以上の発作を認める」と定義されている (Fisher et al. 2005)。また、国内では日本神経学会が、「てんかんとは慢性の脳の病気で、大脳の神経細胞が過剰に興奮するために、脳の症状 (発作) が反復性 (2 回以上) に起こるものである。発作は突然に起こり、普通とは異なる身体症状や意識、運動及び感覚の変化が生じる。明らかなけいれんがあればてんかんの可能性が高い」とわかりやすく定義している (日本神経学会 2010)。

てんかんの背景・先行疾患としては先天異常、精神遅滞及び脳血管障害などが知られ、最近では神経細胞の活動に関わる各種イオンチャネルの遺伝子異常が注目されているが、現在もその原因は明らかになっていない。

てんかんの臨床症状及び予後

てんかんは自覚症状のみの比較的軽度な症状だけでなく、身体の一部の痙攣、意識減損、自動症及び全身性の痙攣なども有する日常生活へ著しい影響を及ぼす疾患である。てんかん発作時には痙攣や意識減損を高頻度に伴うため、てんかん発作自体に伴う転倒などにより外傷を受ける危険性ととともに、発作が起きる状況によっては溺水など生命が危機にさらされることもある。さらにてんかん発作がある程度以上継続するか、意識が回復しないままてんかん発作を繰り返すてんかん重積状態の場合、30 分以上持続すると、非可逆的な脳損傷、特に海馬損傷を生じることが示唆されており、死に至る危険もある (Corsellis JAN 1983, Sloviter RS 1983, Lowenstein DH 1998)。てんかん重積状態の死亡率は、全体で 22%、成人で 26%、小児で 3% と報告されている (DeLorenzo RJ 1996)。死亡以外の予後については、てんかん重積状態に起因する神経学的後遺症が 20～40% 発生することが報告されており、一般に年齢が低いほど後遺症が高率に発現するとされている (DeLorenzo RJ 1996)。

また、てんかん患者は、発作等の臨床症状以外に、てんかんを持つことによる心理的負担も抱えており、成人てんかん患者では、雇用機会に対する影響や運転免許の喪失といった問題が、小児てんかん患者では各種の学校行事への参加が制限されたり、てんかんに対する偏見に伴い

家族が患者に対して過保護となった結果、子供の自立が阻害されるなど、てんかん発作以外のさまざまな二次的影響も問題となる。

てんかんの疫学

2011 年の厚生労働省の患者調査によると、国内のてんかん患者数は約 216,000 人（推定有病率：約 1.7/1,000 人），そのうち 15 歳未満は約 35,000 人と報告され（厚生労働省患者調査 2011），発症年齢は小児で最も高いと報告されている（Hauser WA 1997）。また、岡山県で実施された小児（13 歳未満）を対象とした疫学調査での有病率は 5.3/1,000 人とされている（Oka et al. 2006）。一方、外国での有病率（すべての年齢を対象）は 0.9～14.0/1,000 人と報告間でバラつきがあるものの（Benamer and Grosset 2009, Mac et al. 2007, Forsgren et al. 2005, Khatri et al. 2003），厚生労働省及び岡山県のいずれの調査もこの範囲内に存在している。

てんかん発作型及びてんかん症候群の分類

適切な治療を行うためには、「てんかん発作型の分類」及び「てんかんの診断（分類）」を適切に行うことが重要である。

てんかんの分類としては ILAE の「てんかん発作型の分類（Bancaud et al. 1981）」（以下、「てんかん発作型の分類（1981）」）と「てんかん、てんかん症候群及び関連発作性疾患の分類（Anon 1989）」（以下、「てんかん症候群の分類（1989）」）が広く用いられている。NPC-04 の治療対象となるてんかん患者は「てんかん発作型の分類（1981）」では「部分発作」，「てんかん症候群の分類（1989）」では「局在関連性てんかん」にそれぞれ分類される。

「てんかん発作型」は臨床症状及び脳波所見に基づき主に「部分発作」と「全般発作」に分類される（Table 1-1）。部分発作は片側大脳半球の局所から異常な同期性放電が始まるのに対して、全般発作は両側大脳半球から始まる。さらに部分発作は発作時に意識減損を伴わない「単純部分発作」と意識減損を伴う「複雑部分発作」，「単純部分発作」又は「複雑部分発作」から全般化痙攣へ移行し、意識減損を伴う「二次性全般化発作」の 3 種類に分類される。これらのうち「複雑部分発作」及び「二次性全般化発作」では意識減損を伴う発作や激しい痙攣発作を呈するため、いずれも転倒や溺水などの事故に繋がる危険性があり、「単純部分発作」に比べ臨床的に重要と考えられる。

Table 1-1 ILAE のてんかん発作型の分類（1981）

部分発作	
	A. 単純部分発作（意識減損はない）
	B. 複雑部分発作（意識減損を伴う）
	C. 二次性全般化発作（部分発作から二次性に全般化するもの）
全般発作	
	A. 欠神発作
	B. ミオクロニー発作
	C. 間代発作
	D. 強直発作
	E. 強直間代発作
	F. 脱力発作
未分類のてんかん発作	

てんかん治療ガイドライン 2010 より一部改変

「てんかん症候群の分類（1989）」はてんかんの発作型，発症年齢，脳波，神経学的所見，神経学的画像所見及び経過などを総合して分類される。まず，発作型から「局在関連性（焦点性，局所性，部分性）てんかん」と「全般てんかん」に大きく分類される。さらにその病因（病因となる器質的な基礎疾患の有無）によって「特発性」，「症候性」，及び「潜因性」に分類される。「特発性」は病因となる基礎疾患が認められないてんかん，「症候性」はてんかん発作の誘因となる何らかの基礎疾患があるてんかん，「潜因性」は何らかの基礎疾患を有することが推定されるもののその基礎疾患が特定できないてんかんである。特に「症候性」は「特発性」に比べ再発率及び薬剤抵抗性の割合が高く，寛解率も低いてんかんである（Sillanpää and Schmidt 2006，須貝，日本てんかん学会ガイドライン作成委員会 2010）。

なお，抗てんかん薬の臨床試験に関する EMA のガイドライン（以下，「EMA のガイドライン」）及び岡山県の小児を対象とした疫学調査の結果より，全てんかん患者の約 60%の患者が「部分発作」，75.8%が「局在関連性てんかん」に分類される（EMA 2010，Oka et al. 2006）。

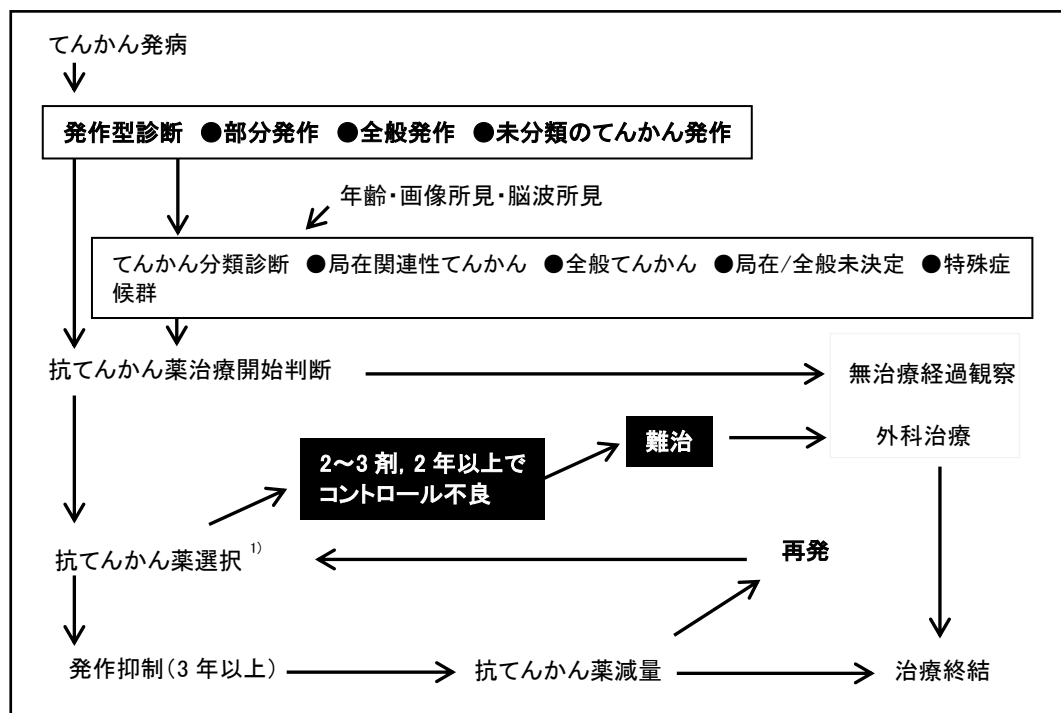
1.2.2 てんかんに対する現在の治療における問題点

てんかん治療の流れ

てんかん治療の流れをFigure 1-1に示す。

てんかん患者の治療で最も重要なことは，早期にてんかん発作を抑制し，発作寛解を維持することである。

Figure 1-1 てんかんの治療の流れ



1): 抗てんかん薬による治療は単剤より始め、可能であれば2~3剤目までは単剤とし、それでも発作が十分にコントロールできない場合は併用療法へ切替える
小児てんかん診療マニュアルより一部改編

現在の治療の問題点

現在、新規の抗てんかん薬を含めさまざまな作用機序の抗てんかん薬が多数存在するにもかかわらず、十分にてんかん発作を抑制できない難治例が多く存在する。Kwan らは、1 剤目でてんかん発作が十分に抑制される患者の割合は 47%，2 剤目で 13%，3 剤目では 4%（単剤療法：1%，併用療法：3%）のみと報告している（Kwan and Brodie 2000）。難治性のてんかんは、適切な 2~3 剤の治療を 2 年以上継続してもてんかん発作が 1 年以上抑制されないてんかん患者と定義され（Figure 1-1），Kwan らの報告から全てんかん患者の 30%~40%程度存在すると推測される。

てんかんが難治化する要因としては、まず脳血管障害などの頭蓋内病変やその他の変性疾患、代謝性疾患の合併などが考えられ、抗てんかん薬を十分に使用しても抑制困難であり、薬物療法を再検討し、新規抗てんかん薬、手術、新しい治療法を検討する必要がある。これとは別にそれ以外にはコンプライアンス不良、副作用などの問題によって十分量まで用量を増量できないなどの治療上の問題点が要因となる見せかけの難治化があり、その要因を取り除くことが重要である（日本神経学会 2010）。特に小児てんかん患者では、てんかん自体による負荷だけで

なく、学校生活や家族を含む周囲の負担も大きい。家族や学校を含む周囲の理解不足や、剤形（小児でも服用が簡便な液剤などの剤形の有無）や服用頻度（就学時間内での服用の要否）の問題からコンプライアンス不良となり、十分な治療効果が期待できないことがある。

従って、てんかんの見せかけの難治化を避けるためには、てんかんの薬物治療において効果の期待できる薬剤を選択し、コンプライアンス不良の改善や副作用の軽減を図ることが重要であり、そのためには、下記のように① 多くの薬剤選択肢があり、適切な薬剤を選択すること、②服用しやすい剤形があること、③用法が患者にとって過度な負担にならないことが重要と考える。

【てんかんに対する薬物治療で大切なこと】

① 多くの薬剤選択肢があり、適切な薬剤を選択すること

てんかんの薬物療法では、抗てんかん薬の作用機序とその相互作用を理解して適切な薬剤を選択する必要があるが、欧米では、既存の抗てんかん薬の持つ安全性の懸念等から、より有効で、安全性の高い薬剤の選択肢を増やすため、1990年代以降、数多くの新規抗てんかん薬が開発され、使用されるようになった。その結果、新規抗てんかん薬の臨床的有用性から、米国又は英国の薬物治療ガイドラインでは既存薬とともに標準的な治療薬として位置付けられ、既存薬と同様に使用できるようになった。

一方、国内でも近年新規抗てんかん薬が承認となり、選択肢が増えてきたが、欧米と比較するとその数は少なく、また投与も併用療法に限定されているため、今後もさらに欧米の標準的な新規抗てんかん薬が導入されるとともに、成人及び小児の併用療法だけでなく、単剤療法にも使用できる欧米と同レベルでの抗てんかん薬治療の実現が望まれている。

② 服用しやすい剤形があること

年齢の低い小児患者では、錠剤を服用することを嫌がるが多いため、家族の負担も大きくなり、コンプライアンス不良の原因にもなるため、服用しやすい散剤、液剤といった剤形が必要と考えられる。

③ 用法等が患者にとって過度の負担にならない

服用回数が多いと、就学時間や業務時間内での服用が必要となり、飲み忘れの原因となりうるため、少ない服用回数とすることが求められる。また、部分発作に対する第一選択薬であるカルバマゼピンなどは治療濃度域が狭いことや、代謝酵素の自己誘導や阻害作用などにより他の抗てんかん薬の血中濃度への影響が大きいことが知られている。そのため、他の抗てんかん薬との併用療法時には、副作用の予防や適切な治療域の濃度を確認するために薬物濃度モニタリングが必要である（日本神経学会 2010）。小児における採血は成人に比べ困難であり、特に小児てんかん治療にとって薬物濃度モニタリングの要否は重要な問題である。

1.3 NPC-04 の開発を行った科学的根拠

NPC-04 はカルバマゼピンの副作用軽減を目的として、カルバマゼピンの化学構造を修飾した化合物である。

NPC-04 は、外国の治療ガイドラインにおいて、成人及び小児てんかん患者の難治性の部分発作に対する併用療法、新規に診断された成人及び小児てんかん患者の部分発作に対する単剤療法で標準治療薬として評価されており、てんかんの部分発作に対して広く使用されている (French et al. 2004)。また、国内の治療ガイドライン (藤原, 日本てんかん学会 2010) でも、他の新規抗てんかん薬と同様に、標準治療薬として評価されている。

本剤は、国内において第一選択薬とされているカルバマゼピンと同等の有効性を有し、忍容性はカルバマゼピンより高いと報告されている (Dam et al. 1989)。また、本剤は、1 日 2 回の投与で効果が期待でき、さらに剤形についても錠剤以外に内用懸濁液を有し、成長に合わせた用量調節も簡便である。

以上のことから、本剤は従来の抗てんかん薬に比べ有効性、安全性及び剤形などの点から、部分発作を有するてんかん患者の治療に貢献できると考えられる。

1.4 臨床開発計画

1.4.1 外国における開発

本剤は、19■ 年に■■■■社 (現ノバルティスファーマ社) により創製された新規抗てんかん薬であり、19■ 年より臨床開発を開始し、部分発作及び全般発作 (強直間代発作) を有するてんかん患者の併用療法として有効性及び安全性が検討され、1990 年にデンマークで最初の承認を取得した。

19■ 年より併用療法だけでなく単剤療法を含めた成人及び小児てんかん患者の部分発作に対する、海外開発が行われ、本剤の錠剤を使用した計 29 の臨床試験が実施された。これらの成績を元に承認申請し、欧州では 1999 年に、成人及び 6 歳以上の小児てんかん患者の部分発作に対する併用療法、単剤療法として承認され、米国では 2000 年に、成人及び 4 歳以上の小児てんかん患者の部分発作に対する併用療法、成人てんかん患者の部分発作に対する単剤療法として承認された。

その後、2001 年には本剤の内用懸濁液が承認となり、2003 年には米国で 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が承認された。さらに 2005 年には、1 ヶ月以上 4 歳未満を含む小児てんかん患者を対象とした臨床試験成績を基に、米国において小児てんかん患者の部分発作に対する併用療法の対象年齢が 2 歳以上に拡大された。現在、EU 諸国、米国、カナダ、オーストラリア、ニュージーランド、ラテンアメリカ諸国を始め 90 カ国以上において承認されている。なお、本剤の市販されている剤形は、150 mg, 300 mg, 600 mg のフィルムコート錠及び 60 mg/mL (6%) 内用懸濁液である。

1.4.2 日本における臨床開発及び外国臨床試験の利用計画

2005 年に日本てんかん学会及び日本てんかん協会から厚生労働省に対して、本剤の部分発作を有するてんかん患者に対する治療薬としての早期開発の要望書が提出され、2006 年 1 月開催の未承認薬使用問題検討会議でその医療上の必要性について検討された。その結果、カルバマゼピンやフェニトインなどと比べ副作用や薬物相互作用の問題が少なく、難治性の部分発作を有するてんかん患者に対する有効性が期待されること、小児が服用しやすい内用懸濁液があることなどから医療上の必要性和有用性が高く、「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薬剤」とされた。

本剤の開発会社であるノバルティスファーマ社（以下「NPKK 社」）は、上記の結果により、国内での開発を決定し、小児てんかんに対して適応を有する新規抗てんかん薬が少なかったこと及び本剤には内用懸濁液があり、小児特有の負担を軽減可能であることを踏まえ、開発の対象を「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」とした。開発にあたり、小児を対象とした他の新規抗てんかん薬における国内臨床試験の多くは非対照、非盲検試験で実施されており、プラセボ対照試験は同意取得などの困難が懸念されたが、NPC-04 の有効性及び安全性を適切に評価するために、プラセボ対照試験を実施することとした。

国内での臨床開発を開始するにあたり、NPKK 社は 20 年 月 日に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「総合機構」）と、及び について医薬品 相談を行った（1.5 項）。

総合機構との相談結果を踏まえ、NPKK 社は日本人健康成人における NPC-04 の薬物動態を検討する国内 B1101 試験（20 年 月～月）を実施した後、部分発作を有する小児てんかん患者を対象とした国内 B1301 試験を実施し（2009 年 9 月～2012 年 10 月）、他の抗てんかん薬との併用療法における有効性、安全性及び忍容性を確認した。国内 B1301 試験を完了した症例のうち、参加同意の得られた症例を対象として長期継続投与試験（国内 B1301E1 試験）を実施し、長期投与時の有効性、安全性及び忍容性を確認した。また、その間には、2 種類の錠剤の生物学的同等性を検討する国内 B1102 試験（20 年 月～月）も実施した。なお、国内 B1301E1 試験は本剤の発売まで継続する予定である。

その後、本剤の日本国内でのライセンスがノーベルファーマ株式会社に譲渡されたため、ノーベルファーマ株式会社（以下、「申請者」）が、本剤の承認申請を行うことになった。申請者は、① 本剤が外国において海外開発後承認されてから既に約 15 年経過し多くの使用実績があること、② 外国の治療ガイドラインで、本剤は成人及び小児てんかん患者の難治性の部分発作に対する併用療法、新規に診断された成人及び小児てんかん患者の部分発作に対する単剤療法において標準治療薬として評価されていること、③ 海外開発で得られた臨床試験成績は各国、地域の承認申請に利用され、承認されていることから、本剤の効能効果、用法・用量は外国においては公知であると考えた。

また、国内で実施された臨床試験と外国で実施された臨床試験の有効性及び安全性の評価に大きく影響を及ぼす可能性のある因子（診断基準、治療法、薬効評価）について国内外の状況を検討し、①てんかんの診断は国内外いずれも国際分類（ILAE）の「てんかん発作型の分類（1981）」及び「てんかん症候群の分類（1989）」に基づいていること、②治療は国内外いずれも抗てんかん薬による薬物治療が主体であること、及び③臨床試験における薬効評価は、国内外いずれも主に部分発作回数をを用いていることから、国内外で大きな違いはないと判断した。

さらに、日本人と外国人の民族差についても、①日本人と外国人の小児てんかん患者において NPC-04 の主代謝物である MHD のクリアランスに違いが認められなかったこと〔国内 B1301 試験、外国 011 試験〕（3.1.3.6 項）、②日本人と外国人の成人健康被験者における MHD の曝露量に大きな違いはなかったこと〔国内 B1101 試験、B1102 試験、外国 027 試験、029 試験、C2101 試験〕（3.1.3.6 項）ことから、評価に影響を及ぼすような大きな違いはないと判断した。

以上のことから、今回の承認申請にあたっては、本剤の部分発作に対する効能効果、用法・用量は外国においては公知であると考えられること及び本剤は外因性並びに内因性要因による影響は受けにくいと考えられ、外国臨床データの利用は可能と判断した。すなわち、国内で実施した小児てんかん患者の部分発作に対する併用療法の臨床試験成績を評価資料とし、外国で実施され、承認申請に利用された成人及び小児てんかん患者の部分発作に対する併用療法、単剤療法の臨床試験成績を参考資料として臨床データパッケージとすることで、小児てんかん患者の部分発作に対する併用療法を目的とした承認申請は可能と考え、国内の承認申請を行うこととした。本申請における臨床データパッケージをTable1-2に示し、本申請に使用した臨床試験一覧はAppendix 1に提示した。

なお、本承認申請では、国内の長期継続投与試験（B1301E1 試験）成績は 6 ヶ月投与の中間成績とし、1 年投与の最終報告は、[REDACTED]中に追加で提出した。

Table 1-2 本製造販売承認申請における臨床データパッケージ

試験の種類		対象患者	国内	外国
生物薬剤学	絶対バイオアベイラビリティ試験	健康被験者	—	013*
	生物学的同等性試験	健康被験者	B1102	C2101, 022*, 027*
	食事の影響試験	健康被験者	B1101	029*
	剤形違いによる比較試験	小児てんかん患者	B1301E1	—
臨床薬理	単回及び反復投与試験	健康被験者	B1101	VP29*, 013*, C2101
		成人てんかん患者	—	OT/PE1*
		小児てんかん患者	B1301	FTR101*, 011*
	特別な患者集団を対象とした試験	腎機能障害者	—	OT/E23*
		肝機能障害者	—	OT/HI1*
		高齢者	—	OT/E22*, NL/OT03*
	薬物相互作用試験	健康被験者	—	OT/E13*, OT/E28*, OT/E14*, 47680 02

試験の種類		対象患者	国内	外国
				009*, NIOC02*, OT/E17*, OT/E18*, OT/E19*, OT/E15*
		健康被験者及びてんかん患者	—	NIOC08*
		てんかん患者	—	NGB90027*
有効性・安全性	無作為化比較試験 併用投与	成人てんかん患者	—	OT/PE1*
		小児てんかん患者	B1301	011*, 2340*
	単剤投与（他剤から切替え）	成人てんかん患者	—	026*, 028*
		小児てんかん患者	—	—
	単剤投与（未治療）	成人てんかん患者	—	004*, 025*, OT/F02*
		小児てんかん患者	—	OT/F04*, 2339*
	長期投与試験	成人てんかん患者	—	OT/PE1E*, 026E*, 028E*, 004E*, 025E*, OT/F02E*, 併合解析
		小児てんかん患者	B1301E1	011E*, 2339E1*, 2340E1*, OT/F04E*, 併合解析

*：参考資料

1.5 規制当局によるガイダンス及び助言

医薬品 XXXXXXXXXXXX 相談

20 年 月 日に医薬品 相談として、1) , 2) , 3) について、総合機構に相談した。本相談議事録〔CTD1.13.1 項〕の主な概要を以下に示した。

① [redacted] について

【相談内容】：[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]

【機構意見1】：[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

■ [REDACTED]

[REDACTED]

■ [REDACTED]

■ [REDACTED]

■ [REDACTED]

[REDACTED]

■ [REDACTED]

[REDACTED]

【機構意見2】 : [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

■ [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

■ [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

■ [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

② [REDACTED] について

【相談内容1】 : [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

【機構意見】 : [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

【相談内容2】 : [REDACTED]

【機構意見】 : [REDACTED]

[REDACTED]

【相談内容3】 : [REDACTED]

【機 構 意 見】 : [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

【相 談 内 容 4】 : [REDACTED]

【機 構 意 見】 : [REDACTED]
[REDACTED]

③ [REDACTED]について

【相 談 内 容1】 : [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

【機 構 意 見】 : [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]面談 ([REDACTED])

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

変更前 : [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]として設定した。

変更後 : [REDACTED]
[REDACTED]

██████████として設定した。

1.6 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守

すべての臨床試験は、ヘルシンキ宣言の精神に基づき、各国の規制要件及び各臨床試験実施時点における GCP を遵守し実施した。

2 生物薬剤学に関する概括評価

本剤の生物薬剤学に関する評価は、成人健康被験者及び小児てんかん患者を対象とした試験で実施した。国内での申請製剤（市販予定製剤）は、長期使用が簡便な含量違いの2種類の錠剤（150 mg 錠及び300 mg 錠）並びに小児患者にとって服用及び用量調整がしやすい懸濁液（内用懸濁液 6%）である。生物薬剤学に関する評価には、市販予定製剤の他に、臨床試験製剤の150 mg 錠及び300 mg 錠、並びに海外市販旧製剤の300 mg 錠及び600 mg 錠を用いた。市販予定製剤と臨床試験製剤の錠剤はともにフィルムコート錠であるが、XXXXXXXXXXが異なる。生物薬剤学試験の一覧をTable 2-1に示した。

Table 2-1 生物薬剤学的特性の検討に用いた臨床試験一覧

試験番号	試験の目的／対象被験者 ^{a)}	例数 ^{b)}	用法及び用量	資料区分	添付資料番号
絶対バイオアベイラビリティ試験					
013	絶対バイオアベイラビリティの検討／健康被験者	12	臨床試験製剤 300 mg 錠 1 錠を単回経口投与及び 10-モノヒドロキシ誘導体 (MHD) ^{c)} 250 mg を静脈内投与	参考	5.3.1.1-1
生物学的同等性試験					
B1102	市販予定製剤 2 用量間(150 mg 錠及び 300 mg 錠) の生物学的同等性の検討／日本人健康被験者	18	150 mg 錠を 2 錠又は 300 mg 錠を 1 錠を単回経口投与	評価	5.3.1.2-1
C2101	市販予定製剤 (300 mg 錠と内用懸濁液 6%) 2 剤形間の生物学的同等性検討／健康被験者	19	300 mg 錠又は内用懸濁液 6% 300 mg を単回経口及び 1 日 2 回反復経口投与	評価	5.3.1.2-2
027	臨床試験製剤 (300 mg 錠) 及び市販予定製剤 (300 mg 錠) の生物学的同等性の検討／健康被験者	12	300 mg 錠を単回経口投与	参考	5.3.1.2-3
022	臨床試験製剤 (300 mg 錠) 及び海外市販旧製剤 (300 mg 錠, 内用懸濁液 6%) の生物学的同等性の検討／健康被験者	12	300 mg 錠又は内用懸濁液 6% 300 mg を単回経口投与	参考	5.3.1.2-4
食事の影響試験					
B1101	市販予定製剤 (内用懸濁液 6%) における食事の影響の検討／日本人健康被験者	12	内用懸濁液 6% 300 mg を空腹時あるいは食後に単回経口投与	評価	5.3.3.1-1
029	海外市販旧製剤 (600 mg 錠) における食事の影響の検討／健康被験者	20	600 mg 錠を空腹時あるいは食後に単回経口及び 1 日 2 回反復経口投与	参考	5.3.1.2-5
小児てんかん患者における剤形違いによる比較					
B1301E1	市販予定製剤 (150 mg 錠及び／又は 300 mg 錠と内用懸濁液 6%) 2 剤形間の定常状態におけるトラフ	16	内用懸濁液又は錠剤を 1 日 2 回反復経口投与	評価	5.3.5.2-2

試験番号	試験の目的／対象被験者 ^{a)}	例数 ^{b)}	用法及び用量	資料区分	添付資料番号
	濃度の比較／日本人小児てんかん患者				

a) 日本人を対象とした試験については日本人と記載し、それ以外は外国人を対象。小児を対象とした試験については小児と記載。

b) 薬物動態の評価例数を記載。

c) NPC-04 の薬理学的に活性のある主代謝物。

本申請のデータパッケージに含まれる臨床試験で使用した製剤をTable 2-2に示した。

これらの臨床試験では、市販予定製剤の内用懸濁液 6%, 150 mg 錠及び 300 mg 錠, 臨床試験製剤の 150 mg 錠, 300 mg 錠及び 600 mg 錠, 並びに海外市販旧製剤の 300 mg 錠及び 600 mg 錠を使用した。また, 食事の影響試験では, 市販予定製剤 (内用懸濁液 6%) 及び海外市販製剤 (600 mg 錠) を用いて, 薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した。海外市販製剤 600 mg 錠は, 市販予定製剤の 300 mg 錠と同一組成比で製造された比例処方 of 製剤である。

本剤の生物薬剤学に関する詳細は「2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要」に示した。

Table 2-2 国内外の臨床試験で使用した製剤一覧

製剤	剤形	試験番号
市販予定製剤	150 mg 錠	B1301E1 試験
	300 mg 錠	B1301E1 試験
	内用懸濁液 6%	B1101 試験, B1301 試験, B1301E1 試験, ■■■ 試験*, ■■■ 試験*, ■■■ 試験*, ■■■ 試験*
臨床試験製剤	150 mg 錠	■■■ 試験*, ■■■ 試験*, ■■■ 試験*, ■■■ 試験*, ■■■ 試験*, ■■■ 試験*
	300 mg 錠	■■■ 試験*, ■■■ 試験*, ■■■ 試験*, ■■■ 試験*, ■■■ 試験*, ■■■ 試験*, ■■■ 試験*, ■■■ 試験*, ■■■ 試験*, ■■■ 試験*
	600 mg 錠	■■■ 試験*, ■■■ 試験*, ■■■ 試験*, ■■■ 試験*, ■■■ 試験*, ■■■ 試験*, ■■■ 試験*, ■■■ 試験*
海外市販旧製剤	300 mg 錠	■■■■ 試験*, ■■■■ 試験*, ■■■■ 試験*
	600 mg 錠	■■■■ 試験*, ■■■■ 試験*, ■■■■ 試験*

*: 参考資料, それ以外は評価資料。

2.1 絶対バイオアベイラビリティ

健康被験者に臨床試験製剤 300 mg 錠 1 錠を単回経口投与及び MHD 250 mg を単回静脈内点滴投与したときの AUC を用いて算出した MHD の絶対バイオアベイラビリティは 99%であり, NPC-04 はほぼ完全に吸収されることが示された [外国 013 試験]。

2.2 市販予定製剤と臨床試験製剤のバイオアベイラビリティ／生物学的同等性

国内の臨床試験に使用された市販予定製剤と、外国の多くの主要臨床試験で使用された臨床試験製剤及び外国の一部の試験で使用された海外市販旧製剤の製剤間における生物学的同等性の関係についてFigure 2-1に要約した。NPC-04 は経口投与後、大部分が薬理学的に活性のある代謝物 10-モノヒドロキシ誘導体 (10-monohydroxy derivative, MHD) に速やかに還元されるため、臨床試験では血漿中 MHD の薬物動態を指標として生物学的同等性を評価した。

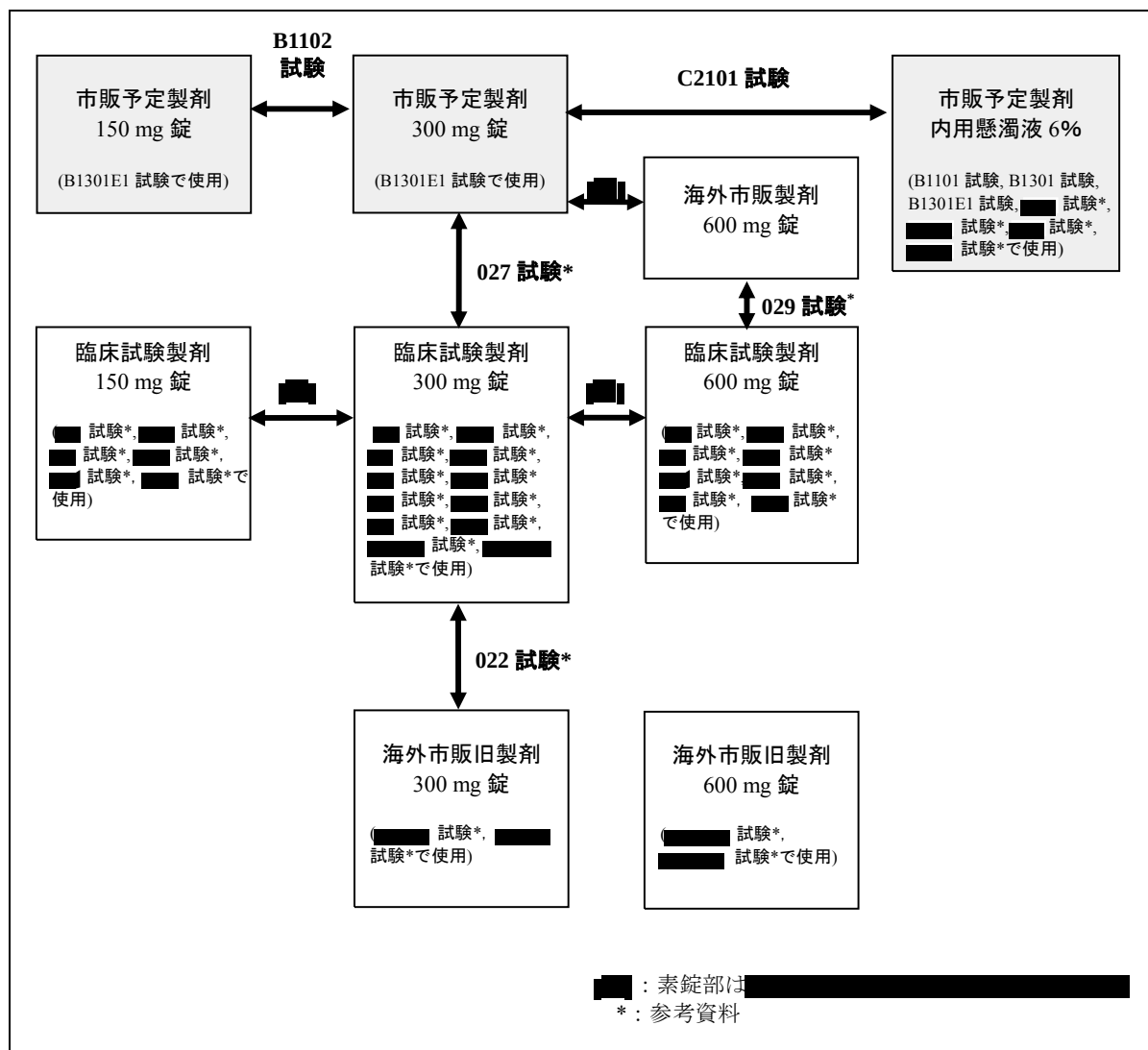
市販予定製剤の 150 mg 錠及び 300 mg 錠は、両製剤間で *in vitro* 溶出挙動の類似性が認められたが、生物学的同等性のガイドラインに従うとき、錠剤からの平均溶出率が 85%未満であったことから難溶性薬物と判断された。従って、生物学的同等性は臨床試験で評価した〔国内 B1102 試験〕。その結果、MHD の C_{max} 及び AUC_{last} いずれも生物学的同等性の基準を満たしたことから、150 mg 錠と 300 mg 錠の市販予定製剤は生物学的に同等であると判断した。

市販予定製剤の 300 mg 錠と内用懸濁液 6%の生物学的同等性は外国 C2101 試験で評価し、単回投与及び反復投与したときの MHD の C_{max} 及び AUC は、いずれも生物学的同等性の基準を満たしたことから、市販予定製剤の 300 mg 錠と内用懸濁液 6%は生物学的に同等であると判断した。また、市販予定製剤の内用懸濁液 6%から錠剤 (150 mg 錠及び 300 mg 錠) に切替えを行った小児てんかん患者における血漿中 MHD のトラフ濃度値を測定した結果、内用懸濁液服用時と錠剤服用時の用量補正した血漿中 MHD 濃度のトラフ値は、ほぼ同程度の値を示した〔国内 B1301E1 試験〕。

臨床試験製剤の 150 mg 錠及び 300 mg 錠の素錠部は、XXXXXXXXXX である (Figure 2-1のXXXXXXXXXX)。臨床試験製剤の 300 mg 錠と市販予定製剤の 300 mg 錠の生物学的同等性は外国 027 試験で評価し、MHD の AUC の平均値の比の 90%信頼区間は同等性の許容範囲を満たした。なお、臨床試験製剤の 300 mg 錠と外国 OT/F04 試験 (小児単剤投与) で使用された外国旧市販製剤の 300 mg 錠の生物学的同等性は外国 022 試験で評価し、MHD の AUC 平均値の比の 90%信頼区間は僅かに許容範囲の下限を外れた (CI: 0.78-0.88) が、臨床的には問題ないと判断された。

食事の影響試験に用いた海外市販製剤 600 mg 錠は、市販予定製剤の 300 mg 錠と同一組成比で製造された比例処方製剤で、溶出試験において溶出率の類似性が確認された (Figure 2-1の (1))。

Figure 2-1 市販予定製剤と臨床試験製剤の製剤間における生物学的同等性の関係



2.3 食事の影響

日本人健康被験者を対象に市販予定製剤（内用懸濁液 6% 300 mg）を単回経口投与したとき、血漿中 MHD の薬物動態に食事の影響は認められなかった〔国内 B1101 試験〕。また、健康被験者に海外市販製剤 600 mg 錠を単回及び反復経口投与したとき、空腹時に対する食後の血漿中 MHD の C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比の 90%信頼区間は、単回投与時及び反復投与時いずれも生物学的に同等の許容範囲内であり、MHD の曝露量に食事の影響は認められなかった〔外国 029 試験〕。

なお、市販予定製剤の 300 mg 錠は海外市販製剤 600 mg 錠と■の製剤であることから、300 mg 錠においても食事の影響はないものと考えられる。市販予定

製剤の 300 mg 錠と 150 mg 錠は生物学的同等性が確認されており，同様に 150 mg 錠においても食事の影響は認められないと考えられる。

以上のことから国内で市販される予定の 150 mg 錠，300 mg 錠，内用懸濁液 6%のすべての製剤で食事の影響は認められないものとする。

2.4 個体内／個体間変動

日本人健康被験者に NPC-04 を単回投与したときの血漿中 MHD の C_{max} 及び AUC の個体間変動 (CV%) はそれぞれ 5.40%及び 10.52%であった。また，血漿中 MHD の C_{max} 及び AUC の個体内変動 (CV%) はそれぞれ 8.68%及び 4.26%であった〔国内 B1102 試験〕。

2.5 生物薬剤学の結論

- 含量の異なる市販予定製剤である 150 mg 錠と 300 mg 錠，並びに剤形の異なる市販予定製剤である内用懸濁液 6%は，いずれも生物学的に同等であると判断された。
- 市販予定製剤の 150 mg 錠，300 mg 錠，内用懸濁液 6%のすべての製剤で，薬物動態に対する食事の影響は認められないものとする。本剤は食事の制限を設けず服用可能である。

健康成人被験者及びてんかん患者を対象とした薬物動態試験では、単回投与時の薬物動態、反復投与時の母集団薬物動態解析により定常状態における薬物動態及び薬物相互作用を検討した。また、特別な集団における薬物動態の検討も行った。ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験では、蛋白結合率、結合する蛋白の種類、血球移行、代謝に寄与する還元酵素、酵素阻害及び酵素誘導作用について評価した。

臨床薬理試験における安全性及び忍容性に関する結果については「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

3.1.1 薬物動態試験の概略

前項の生物薬剤学試験を除く、本申請に際し薬物動態の検討に用いた臨床試験の一覧を Table 3-1に示した。経口投与後の NPC-04 は、大部分が薬理学的に活性のある代謝物 MHD に速やかに還元される。従って、臨床薬理試験では未変化体と MHD、あるいは MHD のみの薬物動態を主要項目として評価した。各薬物動態試験の詳細は「2.7.2 臨床薬理の概要」に示した。

[illegible]

試験番号	試験の目的／被験者 ^{a)}	例数 ^{b)}	用法及び用量	実施国	資料区分	添付資料番号
OT/PE1	反復投与時の薬物動態／てんかん患者	297	開始用量：300 mg/日 (錠剤) 維持用量：600～2400 mg/日 (錠剤)	外国	参考	5.3.5.1-1
特別な集団を対象とした試験						
OT/E23	腎機能障害者での薬物動態／腎機能障害者及び健康被験者	26	300 mg (錠剤) を単回経口投与	外国	参考	5.3.3.3-1
OT/H11	肝機能障害者での薬物動態／肝機能障害者及び健康被験者	19	900 mg (錠剤) を単回経口投与	外国	参考	5.3.3.3-2
OT/E22	健康な男性高齢者での薬物動態／健康被験者 (若年者及び高齢者)	24	300 mg (錠剤) を単回投与及び1日2回反復経口投与	外国	参考	5.3.3.3-3
NL/OT03	健康な女性高齢者での薬物動態／健康被験者 (若年者及び高齢者)	24	600 mg (錠剤) を単回投与及び150～300 mg (錠剤) 1日2回反復経口投与	外国	参考	5.3.3.3-5
薬物相互作用試験						
OT/E13	酵素誘導作用の検討／健康被験者	8	300 mg を単回投与及び600 mg/日で反復経口投与	外国	参考	5.3.3.4-1
OT/E28	酵素誘導作用の検討／健康被験者	24	600 mg を単回投与及び600～1800 mg/日 (漸増) で反復経口投与	外国	参考	5.3.3.4-2
OT/E26	酵素誘導作用の検討／新規てんかん患者		NPC-04 を900～2,700 mg/日で反復投与	外国	参考	5.3.3.4-12
021	内分泌機能に対する影響の検討／てんかん患者		NPC-04 を900 mg/日で反復投与	外国	参考	5.3.3.4-13
NGB 90027	抗てんかん薬との薬物相互作用／てんかん患者	43	NPC-04 を単独あるいはカルバマゼピン、バルプロ酸又はフェニトインと併用で反復経口投与	外国	参考	5.3.3.4-3
NIOC08	抗てんかん薬との薬物相互作用／健康被験者及びてんかん患者	24	NPC-04 を単独あるいはフェノバルビタール及びバルプロ酸と併用で単回経口投与	外国	参考	5.3.3.4-4
OT/E14	経口避妊薬との薬物相互作用／健康被験者	13	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の配合剤) を単独あるいは NPC-04 と併用で反復経口投与	外国	参考	5.3.3.4-5
47680 02 009	経口避妊薬との薬物相互作用／健康被験者	16	NPC-04 又はプラセボと経口避妊薬 (エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの配合剤) を併用で反復経口投与	外国	参考	5.3.3.4-6
NIOC02	カルシウム拮抗剤との薬物相互作用／健康被験者	8	フェロジピン単独あるいは NPC-04 と併用で反復経口投与	外国	参考	5.3.3.4-7
OT/E17	カルシウム拮抗剤との薬物相互作用／健康被験者	10	NPC-04 を単独あるいはベラパミルと併用で反復経口投与	外国	参考	5.3.3.4-8
OT/E18	シメチジンとの薬物相互作用／健康被験者	8	NPC-04 を単独あるいはシメチジンと併用で単回経口投与	外国	参考	5.3.3.4-9
OT/E19	エリスロマイシンとの薬物相互作用／健康被験者	8	NPC-04 を単独あるいはエリスロマイシンと併用で単回経口投与	外国	参考	5.3.3.4-10
OT/E15	ワルファリンとの薬物相互作用／健康被験者	7	ワルファリンを単独あるいは NPC-04 と併用で反復経口投与	外国	参考	5.3.3.4-11

a) 日本人を対象とした試験は日本人と記載し、それ以外は外国人を対象。小児を対象とした試験については小児と記載。

b) 薬物動態の評価例数を記載。

3.1.2 吸収, 分布, 代謝, 排泄

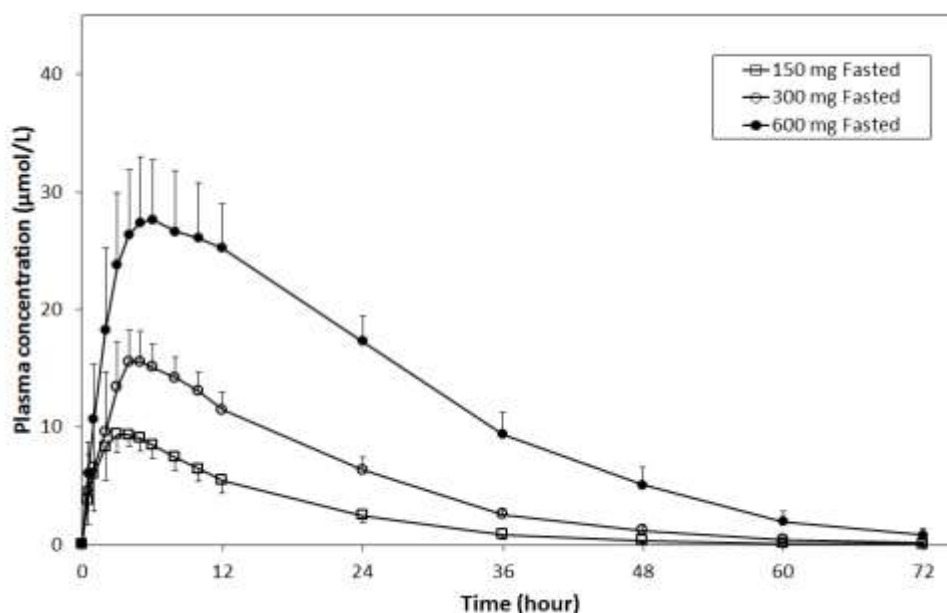
3.1.2.1 吸収

健康被験者に ^{14}C 標識 NPC-04 400 mg を単回経口投与したとき, ^{14}C 標識 NPC-04 はほぼ完全に吸収され, 大部分が薬理学的に活性のある代謝物 MHD に還元的に代謝された。血漿中総放射能に占める未変化体の割合は約 2%のみであり, 約 70%が MHD, 約 4%が薬理学的に活性のない DHD であった〔外国 VP29 試験〕。

日本人健康被験者に NPC-04 150~600 mg 単回経口投与後, NPC-04 は主代謝物 MHD に速やかに還元され, 血漿中未変化体及び MHD の T_{max} (中央値) はそれぞれ 1~1.5 時間及び 3~6 時間であった〔国内 B1101 試験, 国内 B1102 試験〕。血漿中 MHD の C_{max} 及び AUC は, 150~600 mg の用量範囲で, 概ね用量に比例して増加した (Figure 3-1) 〔国内 B1101 試験〕。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成人てんかん患者に NPC-04 を 1 日 2 回反復投与したとき, 600~2400 mg/日の用量範囲で定常状態における血漿中 MHD トラフ濃度は用量に比例して上昇した〔外国 OT/PE1 試験〕。また, 健康被験者に NPC-04 を反復経口投与したとき, AUC より求めた MHD の累積率は約 3 であった。

日本人健康被験者に単回投与したときの MHD の消失半減期の範囲が 6.27~13.1 時間 (平均値: 8.3~9.4 時間) であったことより, 投与後 2~3 日には定常状態に到達すると考えられた。

Figure 3-1 日本人健康被験者における血漿中 MHD 濃度推移 (単回投与)



Source : 5.3.3.1-1-B1101 試験-Table 14.2-1.5
平均値 ± 標準偏差 (N = 12)

3.1.2.2 分布

In vitro において、MHD のヒト血清蛋白結合率は 40%であった。MHD は主にアルブミンに結合し、治療用量範囲内では結合率は濃度に依存しなかった。MHD は α_1 -酸性糖蛋白質に結合しなかった。

日本人健康被験者に NPC-04 150～600 mg を単回投与したときの MHD の見かけの分布容積の平均値は、35.5～46.3 L であった〔国内 B1101 試験〕。

NPC-04 の投与を受けた女性てんかん患者から生まれた新生児における血漿中未変化体及び MHD 濃度は、母体の血漿中濃度と同程度であり、未変化体及び MHD は胎盤を通過することが示唆された (Bülau et al. 1988, Pienimäki et al. 1997)。

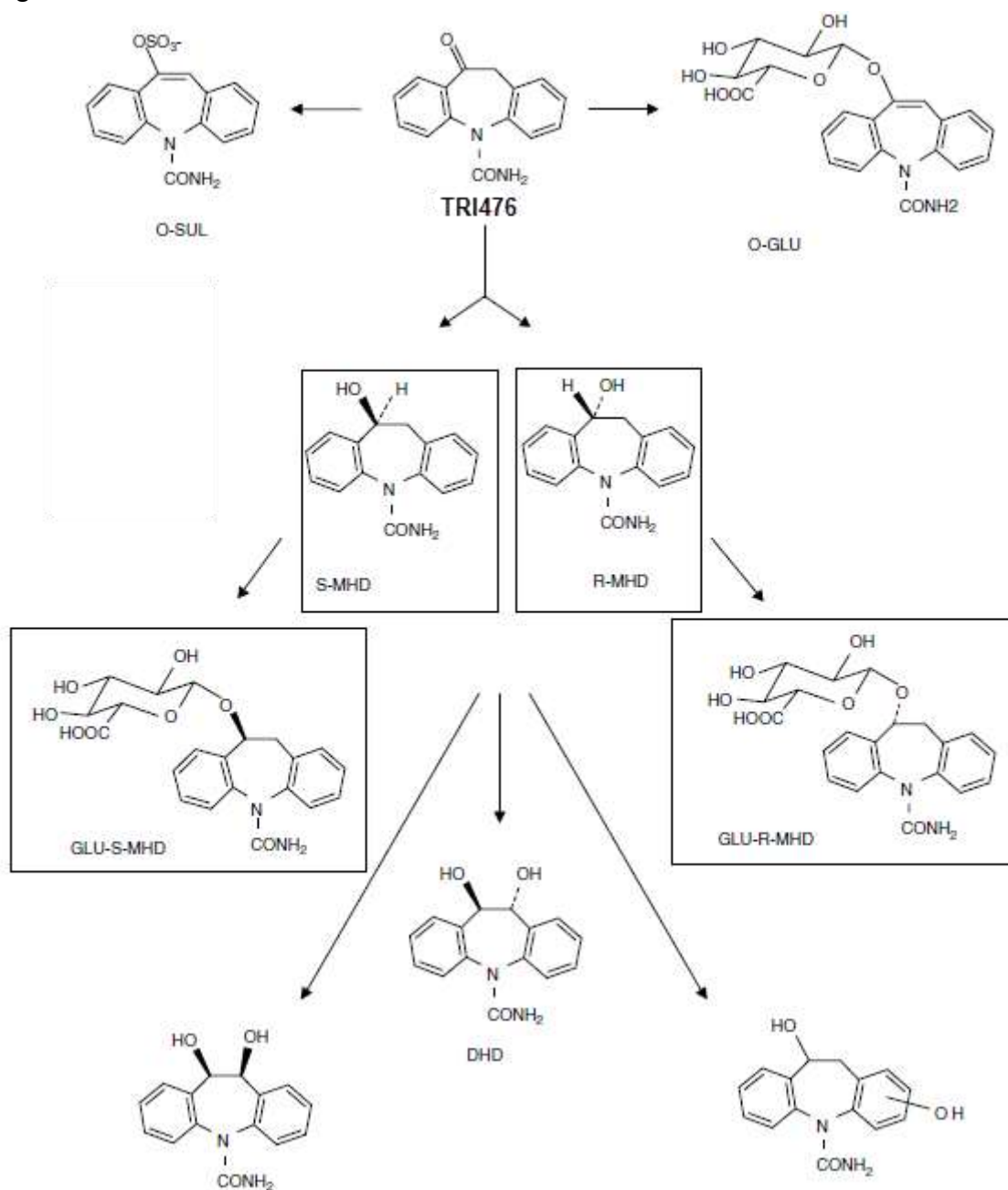
3.1.2.3 代謝

ヒトでの推定代謝経路をFigure 3-2に示す。

経口投与後、NPC-04 はほぼ完全に吸収され、肝サイトゾル画分の酵素によって、大部分が薬理的に活性のある代謝物 MHD に速やかに還元的に代謝される (NPC-04 の三環系ジアリルアゼピン構造の 10 位ケト基が還元される)。MHD はさらに UDP-グルクロン酸転移酵素 (UGT) によりグルクロン酸抱合体に代謝される。MHD の少量は薬理的に不活性である 10, 11-ジヒドロキシ誘導体 (10, 11-dihydroxy derivative, DHD) に酸化される。従って、本剤の代謝における酸化代謝の寄与は小さい。

健康被験者に ^{14}C 標識 NPC-04 を単回経口投与したときの血漿中総放射能に占める未変化体の割合は約 2%のみであり、約 70%が MHD、約 4%が DHD であった〔外国 VP29 試験〕。また、NPC-04 のケト基の還元はエナンチオ特異的である。NPC-04 300 mg を単回投与したとき、S 体 MHD と R 体 MHD の血漿中 AUC の比は 8 : 2 であり、S 体の方が多く血漿中に存在した〔外国 013 試験〕。

Figure 3-2 ヒトでの NPC-04 の推定代謝経路



MHD : 10-モノヒドロキシ誘導体, DHD : 10,11-ジヒドロキシ誘導体, O-SUL : 未変化体の O-硫酸抱合体, O-GLU : 未変化体の O-グルクロン酸抱合体, GLU-S-MHD : S 体 MHD のグルクロン酸抱合体, GLU-R-MHD : R 体 MHD のグルクロン酸抱合体

3.1.2.4 排泄

吸収された NPC-04 は、主に代謝物として尿中に排泄される。健康被験者を対象に、 ^{14}C 標識 NPC-04 を単回経口投与したとき、投与後 144 時間までに投与量の 95%以上が尿中に排泄され、糞中への排泄は投与量の 4%以下であった。尿中に未変化体として排泄されたのは 1%未満であり、投与量の約 70%が MHD のグルクロン酸抱合体 (41%) 又は MHD (27%) として尿中に排

泄された。投与量の約 3%が薬理学的に不活性な代謝物 DHD、投与量の約 10%が未変化体の抱合体（O-グルクロン酸抱合体及び O-硫酸抱合体）として排泄された〔外国 VP29 試験〕（Schütz et al. 1986）。

日本人健康被験者に NPC-04 を単回投与したとき、血漿中 MHD 濃度の消失半減期の平均値は 8.3～9.4 時間であった〔国内 B1101 試験、国内 B1102 試験〕。

成人女性てんかん患者に NPC-04 を経口投与したとき、未変化体及び MHD の乳汁中／母体血漿中濃度の比はいずれも約 0.5 であった（Pedersen 1987）。

3.1.3 特別な集団での薬物動態

3.1.3.1 性別

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外国人小児てんかん患者に NPC-04 を併用投与して得られた血漿中 MHD 濃度を用いて母集団薬物動態解析を行った結果、MHD のクリアランスに性別の影響は認められなかった〔外国 011 試験の母集団薬物動態解析〕。また、健康な男性被験者（若年者及び高齢者）並びに健康な女性被験者（若年者及び高齢者）における血漿中 MHD の薬物動態を比較した結果、性差は認められなかった〔外国 NL/OT3 試験、外国 OT/E22 試験〕。

3.1.3.2 年齢

3.1.3.2.1 小児

他の抗てんかん薬の投与を受けている小児てんかん患者（2～12 歳）に、NPC-04 を 5 mg/kg 及び 15 mg/kg の用量で単回投与したとき、低年齢層（2～5 歳）の患者における用量補正した AUC は、高年齢層（6～12 歳）の患者と比較して 30%低かった〔外国 FTRI01 試験〕。

他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない部分発作を有する小児てんかん患者の血漿中 MHD 濃度を用いて母集団薬物動態解析を実施した結果、体重補正した見かけのクリアランスは、患者の体重が重くなるにつれて減少した〔外国 011 試験及び国内 B1301 試験の母集団薬物動態解析〕。体重 15～25 kg の患者（低年齢層の患者に相当）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（成人患者に相当）よりも 50～80%大きいことが示された〔外国 011 試験の母集団薬物動態解析〕。また、体重あたりの用量で同じ量を投与した場合、MHD の全身曝露量は体重あるいは年齢とともに増加すると考えられる〔外国 011 試験及び国内 B1301 試験の母集団薬物動態解析〕。

3.1.3.2.2 高齢者

健康な高齢者（60～82 歳）及び若年者（18～32 歳）を対象に NPC-04 を単回及び反復経口投与したとき、高齢者における血漿中 MHD の C_{max} と AUC は、若年者に比べて約 30～60%高かった。高齢者と若年者の C_{max} 及び AUC の差は加齢による腎機能の低下によるものと考えられた〔外国 OT/E22 試験，外国 NL/OT03 試験〕。

3.1.3.3 妊婦

妊娠による薬物動態への影響を調べるため、NPC-04 の投与を受けていた女性のがん患者を対象に、妊娠前、妊娠期間中（妊娠初期、妊娠中期、及び妊娠後期）、及び分娩後における血清中 MHD トラフ濃度推移を評価した。その結果、妊娠期間中における用量補正した MHD のトラフ濃度値は、妊娠前と比べて 26～36%低下した。分娩後の用量補正した MHD トラフ濃度は妊娠前と同程度まで上昇した（Christensen et al. 2006）。また、他の NPC-04 の投与を受けていた妊娠中のがん患者を対象に、妊娠期間中（初期、中期、及び後期）及び分娩後の血漿中 MHD トラフ濃度推移を評価した結果、用量補正した MHD のトラフ濃度推移は、妊娠期間中に低下し、分娩後では妊娠後期に比べて 2.3 倍上昇した（Mazzucchelli et al. 2006）。従って、妊娠した患者に NPC-04 を投与する場合、妊娠期間中に血中 MHD 濃度が低下する可能性があるため、臨床症状に応じて用量調節を行う必要があると考えられる。また、妊娠中に投与量が増加された場合は、分娩後に用量調節を行う必要があると考えられる。

3.1.3.4 腎機能障害

腎機能低下が軽度（クレアチニンクリアランス（C_{cr}）：30～80 mL/min）、中等度（C_{cr}：10～30 mL/min）及び重度（C_{cr}：2～10 mL/min）の腎機能障害者並びに健康被験者（C_{cr}：>90 mL/min）に NPC-04 300 mg を単回投与したとき、中等度又は重度腎機能障害者（C_{cr}：30 mL/min 未満）では MHD の薬物動態への影響が認められた。MHD の AUC は、健康被験者に比べて約 2.5 倍高く、消失半減期の平均値は、最大で 19 時間まで延長した（健康被験者における消失半減期の平均値は 10 時間）〔外国 OT/E23 試験〕。従って、C_{cr} が 30 mL/min 未満である腎機能障害患者では、NPC-04 の用量調節を行うことが推奨される。

3.1.3.5 肝機能障害

肝機能低下が軽度（Child-Pugh 分類 A）及び中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害者並びに健康被験者に NPC-04 900 mg を単回投与した結果、軽度から中等度の肝機能障害による MHD の薬物動態への影響は認められなかった〔外国 OT/HI1 試験〕。なお、重度の肝機能障害者での本剤の薬物動態は検討していない。

3.1.3.6 民族的要因

3.1.3.6.1 小児てんかん患者での日本人と外国人の比較

日本人及び外国人小児てんかん患者より得られた血漿中 MHD 濃度の併合データを用いて、母集団薬物動態解析を実施した結果、MHD のクリアランスに及ぼす人種（日本人と外国人）の影響は認められなかった〔外国 011 試験及び国内 B1301 試験の母集団薬物動態解析〕。

3.1.3.6.2 成人健康被験者での日本人と外国人の比較

日本人健康被験者〔国内 B1101 試験及び国内 B1102 試験〕，白人健康被験者〔外国 027 及び外国 029 試験〕，及び中国人健康被験者〔外国 C2101 試験〕において単回投与後の血漿中 MHD の Cmax 及び AUC を比較した結果，日本人の MHD の Cmax 及び AUC は，概ね白人及び中国人の Cmax 及び AUC のばらつきの範囲であり，日本人，白人及び中国人の曝露量は類似していた。

3.1.4 薬物相互作用

3.1.4.1 In vitro

3.1.4.1.1 酵素阻害

ヒト肝ミクロソームを用いて，チトクローム P450（CYP）に対する阻害能を検討した結果，NPC-04 及び MHD は CYP2C19 及び CYP3A4/5 に対して阻害作用を示した。外国人成人てんかん患者に本剤 1800 mg/日を投与した際の，定常状態における MHD の平均血漿中トラフ濃度は，63.5 µmo/L であり，日本人小児てんかん患者に 600～1800 mg/日投与した国内臨床試験における MHD の平均血漿中トラフ濃度及びピーク時付近の濃度は，それぞれ 48.6 µmo/L，87.3 µmo/L であり，CYP3A4/5 阻害における MHD の Ki 値（647 µmol/L）を大きく下回った。しかしながら，日本人小児てんかん患者における MHD の平均血漿中濃度の最高値（87.3 µmo/L）は CYP2C19 阻害の Ki 値（88.3 µmol/L）とほぼ同程度であったことより，本剤と CYP2C19 で代謝される薬剤（フェノバルビタールやフェニトインなど）と併用した場合には，薬物相互作用が生じる可能性が考えられた。

3.1.4.1.2 酵素誘導

ヒト肝細胞を用いて NPC-04 及び MHD の代謝誘導能を検討した結果，NPC-04 と MHD による UGT に対する誘導作用は弱かった。主に UGT により代謝される薬剤（バルプロ酸やラモトリギンなど）に対して本剤が影響を及ぼす可能性は低いと考えられるが，本剤の投与により UGT によって代謝される薬剤の血中濃度を低下させる可能性が考えられる。

3.1.4.2 In vivo

3.1.4.2.1 酵素誘導

健康被験者に酵素誘導のマーカーとしてアンチピリンを投与し、1800 mg/日の NPC-04 を反復投与した場合、唾液中アンチピリンの消失半減期は約 20%短縮した。また、新規てんかん患者にアンチピリンを投与し、900 及び 1,200 mg/日の NPC-04 を反復投与した場合、NPC-04 投与前と比較し、NPC-04 投与中におけるアンチピリンの消失半減期は 25%短縮した。従って、本剤は CYP の誘導作用があることが示された〔外国 OT/E28 試験、外国 OT/E26 試験〕。

本剤の反復投与による血漿中 MHD 濃度の低下はみられず、本剤による代謝酵素の自己誘導は認められていない。また、自己誘導が認められないことに加え、血漿中 MHD 濃度は用量に比例して増加するため、投与量から薬物濃度を予測可能である。ただし、強力に CYP を誘導する薬剤（カルバマゼピン、フェノバルビタール、及びフェニトイン）と本剤を併用投与した場合、本剤の血漿中 MHD 濃度が低下することが知られている（3.1.4.2.2項）。

3.1.4.2.2 他の抗てんかん薬との薬物相互作用

本剤と他の抗てんかん薬との薬物相互作用について、小児てんかん患者並びに成人てんかん患者を対象とした臨床試験並びに母集団薬物動態解析で検討した結果を Table 3-2に要約した〔外国 011 試験の母集団薬物動態解析、外国 011 試験及び国内 B1301 試験の母集団薬物動態解析〕〔外国 NGB90027 試験、外国 NIOC08 試験、外国 OT/PE1 試験〕。

他の抗てんかん薬の薬物動態に対する本剤の影響

本剤とフェニトインを併用投与した場合、フェニトインの定常状態におけるトラフ濃度は本剤の併用投与により、最大で約 40%増加した〔外国 OT/PE1 試験〕。本剤の投与によりフェニトインの代謝に寄与する CYP2C19 が阻害されたためと考えられる。また、本剤と CYP2C19 で代謝されるフェノバルビタールを併用投与した場合にも、フェノバルビタールのトラフ濃度は 14～15%上昇した〔外国 OT/PE1 試験、外国 011 試験の母集団薬物動態解析〕。そのため、多剤併用療法として本剤を投与する場合には、CYP2C19 で代謝される併用薬剤の減量を考慮する必要がある。

本剤とカルバマゼピンを併用投与した場合、血漿中カルバマゼピンのトラフ濃度は 13～22%低下した〔外国 OT/PE1 試験、外国 011 試験の母集団薬物動態解析〕。本剤の投与によりカルバマゼピンの代謝に寄与する CYP3A4/5 が誘導されたためと考えられる。

MHD の薬物動態に対する他のてんかん薬の影響

本剤と CYP を誘導する抗てんかん薬の間に薬物相互作用が認められた（Table 3-2）。強力に CYP を誘導する薬剤（カルバマゼピン、フェノバルビタール、及びフェニトイン）と本剤を併用投与した場合、血漿中 MHD 濃度は 25～40%低下した。

Table 3-2 本剤と他の抗てんかん薬との薬物相互作用の要約

併用した抗てんかん薬	抗てんかん薬濃度に対する本剤の影響	MHD 濃度に対する抗てんかん薬の影響
カルバマゼピン	13～22%低下	31～40%低下
クロバザム	影響なし	影響なし
フェノバルビタール	14～15%上昇	30～34%低下
フェニトイン	0～40%上昇	25～35%低下
バルプロ酸	影響なし	0～18%低下
ガバペンチン	影響なし	影響なし
ラモトリギン	影響なし	影響なし
ジアゼパム	検討せず	影響なし

3.1.4.2.3 他の薬剤との薬物相互作用

本剤と抗てんかん薬以外の薬剤（CYP3A4 の基質である経口避妊薬及びカルシウム拮抗薬，他の抗てんかん薬の代謝阻害を引き起こすシメチジン及びエリスロマイシン，他の抗てんかん薬で代謝酵素が誘導されるワルファリン）との薬物相互作用について，健康被験者を対象とした臨床試験での結果をTable 3-3に要約した。

健康な女性被験者を対象に，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の配合剤）の薬物動態に及ぼす本剤の影響を検討した結果，本剤併用時のエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの血漿中 AUC は，併用なしの場合と比較してそれぞれ約 50% 及び約 30～50%低下した〔外国 47680 02 009 試験，外国 OT/E14 試験〕。本剤の投与によりエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの代謝に寄与する CYP3A4 が誘導されたためと考えられる。従って，本剤と経口避妊薬を併用した場合，避妊効果が低下する可能性があるため，併用には注意する必要がある。

健康被験者を対象にフェロジピンの薬物動態に及ぼす本剤の影響を検討した結果，本剤と併用反復投与したときのフェロジピンの AUC 及び C_{max} は，併用なしの場合と比較してそれぞれ 28%及び 34%低下した〔外国 NIOC02 試験〕。本剤の投与により，フェロジピンの代謝に寄与する CYP3A4/5 が誘導されたためと考えられるが，カルバマゼピンの誘導作用に比べて影響の程度は小さいと考えられる。従って，カルバマゼピン，フェニトイン，及びフェノバルビタールなどの酸化的代謝の寄与が大きく，かつ強力に代謝酵素を誘導する抗てんかん薬と比較して，強い薬物相互作用を引き起こす可能性は本剤では低いと考えられる。

本剤の薬物動態に及ぼすベラパミルの影響を検討した結果，ベラパミルと併用投与したときの血漿中 MHD の C_{max} 及び AUC は，併用なしの場合と比較してそれぞれ 26%及び 20%低下したがその影響の程度は小さいと考えられる〔外国 OT/E17 試験〕。

健康被験者を対象に本剤の薬物動態に及ぼすシメチジン及びエリスロマイシンの影響並びに抗凝固剤であるワルファリンのプロトロンビン時間に及ぼす本剤の影響を検討した結果，シメチジン及びエリスロマイシンは血漿中 MHD の薬物動態に影響を及ぼさず〔外国 OT/E18 試験，

外国 OT/E19 試験〕，また，本剤はワルファリンの抗凝固作用にも影響を及ぼさなかった〔外国 OT/E15 試験〕。

Table 3-3 本剤と抗てんかん薬以外の他の薬剤との薬物相互作用の要約

併用する薬剤	併用薬の AUC に対する本剤の影響	MHD 濃度に対する併用薬の影響
経口避妊薬		
エチニルエストラジオール	約 50% の AUC 低下	検討せず
レボノルゲストレル	約 30～50% の AUC 低下	検討せず
カルシウム拮抗薬		
フェロジピン	28% の AUC 低下	検討せず
ベラパミル	検討せず	20% の AUC 低下
シメチジン	検討せず	影響なし
エリスロマイシン	検討せず	影響なし

なお，シクロスポリン及び他の抗てんかん薬により治療を受けている患者に本剤を併用したとき，併用投与開始後，シクロスポリンのトラフ濃度が低下したことが報告されている（Rösche et al. 2001）。本剤の投与によりシクロスポリンの代謝に寄与する CYP3A4/5 が誘導されたためと考えられる。

3.2 薬力学

3.2.1 薬力学試験の概略

外国人成人てんかん患者を対象とした外国 OT/PE1 試験，外国 026 試験及び外国人小児てんかん患者を対象とした外国 011 試験において，薬物動態と有効性及び薬物動態と安全性との関係について検討した。

3.2.2 薬力学データ

3.2.2.1 薬物動態と有効性との関係

(1) 併用投与

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外国人成人てんかん患者を対象に，定常状態における血漿中 MHD のトラフ濃度を高濃度群（ $> 43.0 \mu\text{mol/L}$ ），中間濃度群（ $> 20.2 \sim < 43.0 \mu\text{mol/L}$ ），低濃度群（ $< 20.2 \mu\text{mol/L}$ ）の 3 つのグループに分け，28 日あたりの発作回数のベースラインからの変化率の関係を検討した結果，MHD の高濃度群は発作回数が大きく減少した〔外国 OT/PE1 試験の母集団薬物動態解析(ISS)〕。

また、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外国人小児てんかん患者を対象に血漿中 MHD のトラフ濃度と 28 日あたりの発作回数のベースラインからの変化率の関係を検討した結果、血漿中 MHD のトラフ濃度が上昇すると、発作回数が減少する傾向が示された〔外国 011 試験の母集団薬物動態解析〕。

(2) 単剤投与

カルバマゼピンの単剤投与で効果不十分な外国人成人てんかん患者を対象とした 026 試験において、本剤の高用量（2400 mg/日）投与群と低用量（300 mg/日）投与群の定常状態における血漿中 MHD のトラフ濃度と、効果不十分により中止基準に達した症例の割合の関係を検討した結果、高用量投与群の血漿中 MHD のトラフ濃度は低用量投与群と比較して高く、効果不十分により中止基準に達した症例の割合が低かった〔外国 026 試験の母集団薬物動態解析(ISS)〕。

3.2.2.2 薬物動態と安全性との関係

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外国人成人てんかん患者の血漿中 MHD 濃度と発現回数が高かった 7 つの主な有害事象（浮動性めまい、複視、頭痛、傾眠、嘔吐、運動失調、及び悪心）、ナトリウム濃度及び白血球数との関係について解析した。血漿中 MHD のトラフ濃度に基づき低濃度群（ $<20.2 \mu\text{mol/L}$ ）、中間濃度群（ $>20.2 \sim <43.0 \mu\text{mol/L}$ ）、高濃度群（ $>43.0 \mu\text{mol/L}$ ）とし、各有害事象の発現率との関係を評価した結果、頭痛と運動失調を除いて、MHD 濃度と有害事象の発現率との間に統計的に有意な相関が認められた

（ $P<0.01$ ）。また、ナトリウム濃度のベースラインから最終来院時までの低下は、統計学的に有意な差が認められたものの（ $P<0.0001$ ）、MHD 高濃度群でプラセボ群と比較してわずかな減少であった。中間濃度群、低濃度群ではプラセボ群と比較して有意な差は認められなかった。白血球数に関しては、プラセボ群との間に統計的な差は認められなかった〔外国 OT/PE1 試験の母集団薬物動態解析（ISS）〕。

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外国人小児てんかん患者の血漿中 MHD トラフ濃度を、低濃度群（ $2.1 \sim 47.7 \mu\text{mol/L}$ ）、中間濃度群（ $47.7 \sim 68.5 \mu\text{mol/L}$ ）、高濃度群（ $68.5 \sim 109.2 \mu\text{mol/L}$ ）の 3 群に分けて、本剤投与で発現回数が高かった有害事象（運動失調、複視、浮動性めまい、頭痛、悪心、傾眠、及び嘔吐）と、臨床検査の「臨床的に注目すべき異常」（AST 高値、ナトリウム低値、白血球数低値）の発現率との関係を検討した。その結果、すべての濃度群で、これら有害事象の発現率はプラセボ群に比べて高く、特に運動失調及び頭痛では、高濃度群で発現率が最も高かった。臨床検査の「臨床的に注目すべき異常」の発現率は、血漿中トラフ濃度との間に関連は認められなかった〔外国 011 試験の母集団薬物動態解析〕。

3.3 臨床薬理の結論

ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

- MHD の血清蛋白結合率は約 40%であった。
- *In vitro* において、MHD は CYP2C19 を阻害した。本剤と CYP2C19 で代謝される薬剤（フェノバルビタールやフェニトインなど）と併用した場合には、薬物相互作用が生じる可能性がある。
- NPC-04 及び MHD は、弱い UGT 誘導作用を示した。

薬物動態

吸収・分布・代謝・排泄

- NPC-04 は経口投与後にほぼ完全に吸収され、肝サイトゾル画分の酵素によって、大部分が薬理的に活性のある代謝物 MHD に速やかに還元的に代謝される。
- 日本人健康被験者に NPC-04 150～600 mg を単回投与したとき、血漿中未変化体及び MHD の T_{max}（中央値）はそれぞれ 1～1.5 時間及び 3～6 時間であり、NPC-04 は速やかに吸収され、主代謝物 MHD に還元された。血漿中 MHD の C_{max} 及び AUC は、150～600 mg の範囲で、概ね用量に比例して増加した。
- 他の抗てんかん薬を投与中の成人てんかん患者に NPC-04 を併用反復投与したとき、定常状態における血漿中 MHD トラフ濃度は、1 日あたり 600～2400 mg の用量範囲で、用量に比例して増大した。
- 吸収された NPC-04 は、主に代謝物として尿中に排泄された（投与後 144 時間までに投与量の 95%以上が尿中に排泄）。尿中には、約 70%は MHD のグルクロン酸抱合体（41%）又は MHD（27%）として排泄され、その他に未変化体（投与量の 1%未満）、未変化体の O-グルクロン酸抱合体及び O-硫酸抱合体（投与量の約 10%）、DHD（投与量の約 3%）が認められた。糞中への排泄は投与量の 4%未満であった。
- 日本人健康被験者に単回経口投与したときの血漿中 MHD 濃度の消失半減期の平均値は約 8～9 時間であった。

部分集団、特別な集団における薬物動態

- 小児てんかん患者における体重補正した MHD の見かけのクリアランスの推定値は、体重あるいは年齢の増加とともに減少すると考えられた。
- クレアチニンクリアランス値が 30 mL/min 未満である中等度又は重度の腎機能障害者では、MHD の消失半減期が延長し、AUC が約 2.5 倍増加した。
- Child-Pugh 分類による軽度（分類 A）から中等度（分類 B）の肝機能障害は MHD の薬物動態に影響しなかった。

民族的要因

- 小児てんかん患者における MHD のクリアランスに人種の影響はないと考えられた。
- 日本人の MHD の C_{max} 及び AUC は、概ね白人及び中国人の C_{max} 及び AUC のばらつきの範囲であり、日本人、白人及び中国人の曝露量は類似していた。

薬物相互作用

- *In vitro* 及び *in vivo* 試験結果に基づき、カルバマゼピン、フェニトイン、及びフェノバルビタールといった強力に代謝酵素を誘導する抗てんかん薬と比較して、本剤が強い薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられる。
- 本剤と CYP を誘導する抗てんかん薬（カルバマゼピン、フェノバルビタール、及びフェニトイン）と併用投与したとき、血漿中 MHD 濃度は 25～40%低下した。
- 本剤の投与による代謝酵素の自己誘導はない。
- 本剤の併用投与により、CYP3A を基質とするカルシウム拮抗剤（フェロジピン）、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の配合剤）、抗てんかん薬（カルバマゼピン）、及び免疫抑制剤（シクロスポリン）の血中濃度が低下した。
- 本剤の投与による代謝酵素の自己誘導はなく、また、定常状態における血漿中 MHD 濃度は用量に比例して増加するが、併用する抗てんかん薬の種類によっては血漿中 MHD 濃度が低下する。

薬物動態と薬力学との関係

- 成人てんかん患者、小児てんかん患者とも血漿中 MHD のトラフ濃度の上昇に伴って、定常状態における 28 日あたりの発作回数が減少する傾向が示された。
- 成人てんかん患者、小児てんかん患者とも本剤投与で高頻度に発現する有害事象は、血漿中 MHD のトラフ濃度の上昇に伴って発現頻度が高くなる傾向が示された。

4 有効性の概括評価

4.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略

NPC-04の部分発作を有するてんかん患者に対する有効性評価に用いた国内外の臨床試験一覧をTable 4-1に示した。

NPC-04の部分発作に対する有効性の評価は、他の抗てんかん薬との併用投与時の有効性と本剤単剤投与時の有効性に分けて行った。

本剤の長期投与時の有効性評価については、主要試験からの長期継続投与試験を用いて行ったが、単剤投与の長期継続投与試験では多くの試験が有効性を評価せず、効果不十分による投与中止率のみであった。そのため、個々の長期継続投与試験の結果は、併用投与で示し、単剤投与における長期の有効性評価は、てんかん患者を対象とした外国の33試験で6ヵ月を超えて本剤が投与された症例を対象とした併合解析に含めて行った。なお、低年齢を含む小児患者については、対象集団の特性から長期継続投与試験を用いて評価した。

国内 B1301E1 試験は本剤の発売まで実施する計画としており、本申請では治験薬投与開始から28週間（約6ヵ月間）のデータでカットオフ（データカットオフ日 20██年██月██日）した中間集計の結果を提示した。また、治験薬投与開始から52週間（約12ヵ月間）のデータでカットオフ（データカットオフ日 20██年██月██日）した第2回中間解析結果も███中に追加で提出した。

Table 4-1 部分発作に対する NPC-04 の有効性を検討した国内外臨床試験

試験区分		対象	国内臨床試験	外国臨床試験
他の抗てんかん薬との併用投与	成人併用投与試験	既存の抗てんかん薬でコントロール不良のてんかん患者	—	OT/PE1 試験*
	小児併用投与試験	同上	B1301 試験 (評価)	011 試験*, 2340 試験*
本剤の単剤投与	成人切替え試験	既存の抗てんかん薬でコントロール不良のてんかん患者	—	026 試験*, 028 試験*
	成人単剤投与試験 (initiation of monotherapy)	未治療てんかん患者	—	004 試験*, 025 試験*, OT/F02 試験*
	小児単剤投与試験 (initiation of monotherapy)	同上	—	OT/F04 試験*, 2339 試験*,**
長期投与試験	成人併用投与試験	既存の抗てんかん薬でコントロール不良のてんかん患者	—	OT/PE1E 試験*
	小児併用投与試験	同上	B1301E1 試験 (評価)	011E 試験*

試験区分		対象	国内臨床試験	外国臨床試験
	・低年齢の小児併用投与試験, ・低年齢の小児単剤投与試験	・既存の抗てんかん薬でコントロール不良のてんかん患者 ・未治療のてんかん患者	—	2339E1 試験* (単剤) 2340E1 試験* (併用)
	併合解析 (33 試験***)	—	—	6 ヶ月を超えて投与された症例(1221 例)を対象とした併合解析

* : 参考資料

** : 2339 試験は, 他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない症例及び未治療の症例を対象としたため, 単剤投与試験 (initiation of monotherapy) として分類した。

*** : Integrated Summary of Safety (ISS) では 21 試験と記載しているが, うち 12 試験は引続き長期継続投与試験を実施しており, 当該長期投与試験成績を含めて解析しているため, 本項では当該長期投与試験を含めて 33 試験とした。

4.2 試験方法の概略

NPC-04 の国内外の臨床試験においては, 主要な試験終了後, 引き続き投与を継続する長期継続投与試験を実施しているため, 該当する場合には両試験を併記した (4.1 項)。

4.2.1 併用療法

4.2.1.1 部分発作を有する成人てんかん患者

外国 OT/PE1 試験, 外国 OT/PE1E 試験

部分発作を有する成人てんかん患者を対象とした二重盲検比較試験〔外国 OT/PE1 試験〕及び当該試験を完了した患者を対象とした非盲検, 非対照の長期継続投与試験〔外国 OT/PE1E 試験〕における試験方法の概略を Table 4-2 に示した。

Table 4-2 併用投与試験の試験方法一覧 (成人)

試験の種類	成人併用投与試験	
国内/ 国外試験	外国試験	
評価/ 参考資料	参考資料 (外国における評価資料)	
試験番号 (添付資料)	Study OT/PE1 (5.3.5.1-1 参)	Study OT/PE1E (5.3.5.2-1 参)
試験の目的	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない難治性の部分発作を有する成人てんかん患者に対する NPC-04 各用量併用投与時の有効性及び安全性を検討する	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない難治性の部分発作を有する成人てんかん患者に対する NPC-04 の長期併用投与時の有効性及び安全性を検討する
デザイン (対照)	多施設共同, 二重盲検, 並行群間比較試験 (プラセボ)	多施設共同, 非対照, 非盲検継続投与試験
対象患者	1~3 種類の他の抗てんかん薬で十分な効果	同左

試験の種類	成人併用投与試験	
	が認められない難治性の部分発作を有する 成人てんかん患者 (年齢 15～65 歳)	
投与量・投与方法 (経口投与)	NPC-04 600 mg/日, 1200 mg/日, 2400 mg/日又は, プラセボ 1 日 2 回	NPC-04 600～3000 mg/日 1 日 2 回
投与期間	28 週間 漸増期: 2 週間, 維持投与期: 24 週間 漸減期: 2 週間	52 週間以上
主要評価項目	28 日あたりの部分発作回数変化率 (投与期 28 日あたりの発作回数－前観察期 28 日あたりの発作回数)/前観察期 28 日あた りの発作回数 x100	有効性の評価項目として ① 最終 3 ヶ月間の発作なしの割合 ② 長期継続投与期 28 日あたりの発作回数 の前観察期からの変化率 ③ 50%レスポnder率
副次的評価項目	① 二重盲検期 28 日あたりの発作回数, ② 二重盲検期 28 日あたりの発作回数が前 観察期 28 日あたりの発作回数から 50% 以上減少した症例 (50%レスポnder ー) の割合, ③ 治験担当医師が治療効果を 4 段階(very good, good, poor, none)で評価する GATE(Global Assessment of Therapeutic Effect)	

4.2.1.2 部分発作を有する小児てんかん患者

**国内 B1301 試験, 国内 B1301E1 試験, 外国 011 試験,
外国 011E 試験, 外国 2340 試験, 外国 2340E1 試験**

他の抗てんかん薬で効果不十分な部分発作を有する小児てんかん患者に対する本剤併用投与の有効性を検討した国内 B1301 試験, 外国 011 試験及び外国 2340 試験並びに各試験の長期継続投与試験の計 6 試験の試験方法の概略を Table 4-3 に示した。

国内で実施された B1301 試験は, 1～2 剤の他の抗てんかん薬で効果不十分な 4～14 歳の部分発作を有する小児てんかん患者を対象として, 二重盲検法で本剤併用投与時の有効性及び安全性をプラセボと比較した。本試験は, 8 週間の前観察期, 8 週間の二重盲検期及び 3～5 週間の後観察期からなり, 二重盲検期はさらに, 2 週間の漸増期及び 6 週間の維持投与期の 2 期で構成された。用法用量は, 米国の添付文書の小児用量を参考として, 初期用量を 8～10 mg/kg/日とし, 維持用量を体重区分ごとに設定した。

有効性の主要評価項目は, 前観察期と比較した 28 日あたりの部分発作回数変化率であり, 副次評価項目として, 部分発作回数の 50%レスポnder率及び全般改善度 (Clinical Global Impression of Change ; CGIC) を採用した。

外国で実施された 011 試験は、国内 1301 試験と試験方法がほぼ同じであったが、対象年齢が 4～17 歳とより年長者が組み入れられたこと、本剤を投与する二重盲検期が 16 週間と国内 1301 試験の 8 週間と比較し長いこと及び有効性の副次評価項目として、国内 B1301 試験に設定されていない二重盲期 28 日あたりの二次性全般化発作回数の部分発作回数に対する比の観察期との差、二重盲検期における 10 回目の部分発作発現までの期間が設定されたことが異なっていた。

Table 4-3 併用投与試験の試験方法一覧（小児）

試験の種類	小児併用投与試験					
国内/ 国外試験	国内試験		外国試験			
評価/ 参考資料	評価資料		参考資料（外国における評価資料）			
試験番号 (添付資料)	B1301 (5.3.5.1-2)	B1301E1 (5.3.5.2-2)	Study 011 (5.3.5.1-3 参)	Study 011E (5.3.5.2-3 参)	Study 2340 (5.3.5.1-4 参)	Study 2340E1 (5.3.5.2-4 参)
試験の目的	下記対象患者に NPC-04 経口懸濁液 8 週間併用投与時の、プラセボに対する優越性を検証する。	NPC-04（経口懸濁液又は錠剤）長期併用投与時の安全性を検討する（B1301 試験からの継続投与）。	下記対象患者に NPC-04 併用投与時の安全性及び有効性をプラセボと比較検討する	NPC-04（経口懸濁液又は錠剤）長期併用投与時の安全性を検討する（011 試験からの継続投与）。	下記対象患者に NPC-04 高用量併用投与時の有効性及び安全性を、低用量投与時と比較検討する	NPC-04（経口懸濁液）長期併用投与時の安全性を検討する（2340 試験からの継続投与）。
デザイン (対照)	多施設共同、二重盲検、並行群間比較試験（プラセボ）	多施設共同、非対照、非盲検継続投与試験	多施設共同、二重盲検、並行群間比較試験（プラセボ）	多施設共同、非対照、非盲検継続投与試験	多施設共同、評価者盲検、並行群間比較試験（用量比較）	多施設共同、非対照、非盲検継続投与試験
対象患者 (年齢範囲)	1～2 剤の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（年齢 4～14 歳）	同左	1～2 剤の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（年齢 4～17 歳）	同左	1～2 剤の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（年齢 1 ヶ月以上 4 歳未満）	同左
投与量・ 投与回数	NPC-04 600 mg/日 b.i.d (15-19.9 kg) , 900 mg/日 b.i.d (20-29 kg) , 1200 mg/日 b.i.d (29.1-39 kg) , 1800 mg/日 b.i.d (39.1-60 kg) 又は プラセボ 1 日 2 回	NPC-04 600-1800 mg/日 1 日 2 回	NPC-04 900 mg/日 b.i.d (20-29 kg) , 1200 mg/日 b.i.d (29.1-39 kg) , 1800 mg/日 b.i.d (39.1-60 kg) 又は プラセボ 1 日 2 回	NPC-04 600-1800 mg/日 1 日 2 回	NPC-04 10 mg/kg/日 , 又は 60 mg/kg/日 1 日 2 回	NPC-04 10 ～ 60 mg/kg/ 日 (患者の状態により 60 mg/kg/日超の投与も可) 1 日 2 回
投与期間	8 週間 漸増期：2 週間 維持期：6 週間	52 週間以上 (承認・発売時まで継続予定)	16 週間 漸増期：2 週間 維持期：14 週間	可能な限り長期間	10 mg/kg/日投与群：9 日間 60 mg/kg/日投与群：35 日間 漸増期：26 日間	24 週間以上

試験の種類	小児併用投与試験					
国内/ 国外試験	国内試験		外国試験			
					維持期：9日間	
主要評価項目	①28日あたりの部分発作回数変化率 (投与期28日あたりの発作回数－前観察期28日あたりの発作回数)/前観察期28日あたりの発作回数x100	有効性の評価項目として ①28日あたりの部分発作回数変化率 ②28日あたりの部分発作回数 ③発作型別の28日あたりの部分発作回数変化率 ④50%レスポonder率 ⑤全般改善度(CGIC)等	①28日あたりの部分発作回数変化率 (投与期28日あたりの発作回数－前観察期28日あたりの発作回数)/前観察期28日あたりの発作回数x100	有効性の評価項目として ①28日あたりの部分発作回数変化率 ②50%レスポonder率 ③期間別発作消失症例の割合	①72時間ビデオ脳波測定における24時間のStudy Seizure Type 1 (SST1)発作回数減少	有効性評価は実施せず
副次的評価項目	②28日あたりの部分発作回数 ③発作型別の28日あたりの部分発作回数変化率 ④50%レスポonder率 ⑤全般改善度(CGIC)		②28日あたりの部分発作回数 ③50%レスポonder率 ④二次性全般化発作回数変化率 ⑤二次性全般化発作回数の部分発作回数における比の前観察期における比との差 ⑥10回目の部分発作発現までの期間等		②主要評価項目の変化率 ③SST1 & SST2発作回数減少 ④SST1発作の50%レスポonder率	

4.2.2 単剤療法

NPC-04の単剤療法を検討した主要な7試験は外国で実施され、いずれの試験も引き続き長期継続投与試験に移行したが、多くの試験では長期投与時の有効性評価が効果不十分による中止率であったため、これらの結果は併合解析として提示した。

4.2.2.1 NPC-04 への切替え投与試験

外国 026 試験, 外国 028 試験

成人てんかん患者を対象とした本剤への切替え試験は、外国で2試験〔026試験, 028試験〕実施され、試験方法概略をTable 4-4に示した。

Table 4-4 NPC-04 への切替え投与試験の試験方法一覧

試験の種類	NPC-04 への切替え投与試験	
国内/ 国外試験	外国試験	
評価/ 参考資料	参考資料（外国における評価資料）	
試験番号 (添付資料)	Study 026 (5.3.5.1-5 参)	Study 028 (5.3.5.1-6 参)
試験の目的	カルバマゼピンの単剤投与で十分な効果が認められない難治性の部分発作を有する成人てんかん患者を対象として、本剤の付加併用投与後に本剤の単剤投与に切替えた際の、本剤高用量と低用量の安全性及び有効性を検討した。	1～2 剤の抗てんかん薬の投与で十分な効果が認められない難治性の部分発作を有する成人てんかん患者を対象として、本剤の付加併用投与後に、本剤に切替えた際の本剤高用量と低用量の安全性及び有効性を検討した。
デザイン (対照)	多施設共同、二重盲検、並行群間比較試験 (用量比較)	多施設共同、二重盲検、並行群間比較試験 (用量比較)
対象患者	カルバマゼピン 800～1600 mg/日の単剤投与で十分な効果が認められない部分発作を有するてんかん患者 (年齢 12 歳以上)	1～2 剤の他の抗てんかん薬投与で十分な効果が認められない部分発作を有するてんかん患者 (年齢 12 歳以上)
投与量・投与方法 (経口投与)	NPC-04（二重盲検期）： 300 mg/日又は 2400 mg/日 1 日 2 回	NPC-04： 300 mg/日又は 2400 mg/日 1 日 2 回
投与期間	切替期(600～2400 mg/日)：4 週間 (カルバマゼピンは 25%ずつ減量し、3 週間で中止する) 2400 mg 投与期：8 週間 二重盲検期：18 週間 (300 mg/日投与群は 42 日かけて 2400 mg/日から漸減する)	18 週間（126 日間） 漸増期：2 週間 維持期：16 週間 (カルバマゼピンは漸増期の開始から 42 日間で中止する)
主要評価項目	中止基準に達するまでの期間 中止基準(いずれかに該当) ① 28 日あたりの発作回数が、前観察期間の発作回数に比べて 2 倍に増加した場合 ② 発作回数の多い 2 日間の連続した発作回数が観察期間に比べて 2 倍に増加した場合 ③ 前観察期間に発生しなかった全般発作が発現した場合 ④ 治験担当医師が、処置が必要と判断した全般化発作時間の遷延化又は頻発化	中止基準に達した症例の割合 中止基準（同左）
副次的評価項目	中止基準に達した症例の割合	中止基準に達するまでの期間

4.2.2.2 単剤投与試験 (initiation of monotherapy)**4.2.2.2.1 部分発作を有する成人てんかん患者****外国 004 試験, 外国 025 試験, 外国 OT/F02 試験**

成人を対象とした 3 つの単剤投与試験は、いずれも二重盲検比較試験であり、2 試験〔004 試験, 025 試験〕はプラセボと比較し、1 試験〔OT/F02 試験〕はフェニトインと比較した。試験方法概略をTable 4-5に示した。

Table 4-5 成人単剤投与試験の試験方法一覧

試験の種類	成人単剤投与試験		
国内/ 国外試験	外国試験		
評価/ 参考資料	参考資料 (外国における評価資料)		
試験番号 (添付資料)	Study 004 (5.3.5.1-7 参)	Study 025 (5.3.5.1-8 参)	Study OT/F02 (5.3.5.1-9 参)
試験の目的	てんかん外科手術前の検査が終了した部分発作を有するてんかん患者に対する NPC-04 の単剤投与時の安全性及び有効性をプラセボと比較検討する。	未治療の部分発作を有するてんかん患者に対する NPC-04 の単剤投与時の安全性及び有効性をプラセボと比較検討する。	未治療の全般発作（強直間代発作）又は部分発作を有するてんかん患者に対する NPC-04 の安全性及び有効性をフェニトインと比較検討する
デザイン (対照)	多施設共同, 二重盲検, 並行群間比較床試験 (プラセボ)	多施設共同, 二重盲検, 並行群間比較床試験 (プラセボ)	多施設共同, 二重盲検, 並行群間比較試験 (フェニトイン)
対象患者	てんかん外科手術前の検査が終了し, 入院中の部分発作を有するてんかん患者 (年齢 12~65 歳)	未治療の部分発作を有するてんかん患者 (年齢 10 歳以上)	・ 未治療の全般発作（強直間代発作）を有するてんかん患者 ・ 未治療の部分発作を有するてんかん患者 (年齢 16~65 歳)
投与量・投与方法 (経口投与)	NPC-04 : 2400 mg/日 プラセボ 1 日 2 回	NPC-04 : 1200 mg/日 プラセボ 1 日 2 回	NPC-04 : 最大 2400 mg/日 フェニトイン : 最大 800 mg/日 1 日 3 回
投与期間	10 日間	91 日間 (13 週間) 漸増期 : 7 日間 維持期 : 84 日間	56 週間 漸増期 : 8 週間 維持期 : 48 週間

試験の種類	成人単剤投与試験		
国内/ 国外試験	外国試験		
評価/ 参考資料	参考資料（外国における評価資料）		
試験番号 (添付資料)	Study 004 (5.3.5.1-7 参)	Study 025 (5.3.5.1-8 参)	Study OT/F02 (5.3.5.1-9 参)
主要評価項目	中止基準に達するまでの期間 中止基準（いずれかに該当） ① 4回の部分発作が発現した場合 ② 二次性全般化発作が新たに2回発現した場合 ③ 連続した発作またはてんかん重積状態が発現した場合	最初の部分発作が発現するまでの日数	維持期に発現した発作回数

4.2.2.2.2 部分発作を有する小児てんかん患者

外国 OT/F04 試験, 外国 2339 試験

小児を対象とした単剤投与試験は2試験〔OT/F04 試験, 2339 試験〕あり、OT/F04 試験はフェニトインを対照薬とした二重盲検比較試験、2339 試験は NPC-04 低用量（10 mg/kg/日）と高用量（40～60 mg/kg/日）の有効性及び安全性を比較した評価者盲検比較試験であった。試験方法概略を Table 4-6 に示した。

Table 4-6 小児単剤投与試験の試験方法一覧

試験の種類	小児単剤投与試験	
国内/ 国外試験	外国試験	
評価/ 参考資料	参考資料（外国における評価資料）	
試験番号 (添付資料)	Study OT/F04 (5.3.5.1-10 参)	Study 2339 (5.3.5.1-11 参)
試験の目的	未治療の小児てんかん患者に対する NPC-04 の安全性及び有効性をフェニトインと比較する。	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、新たに部分発作を認めた新規小児てんかん患者を対象に、NPC-04 高用量と低用量の安全性及び有効性を比較検討する。
デザイン (対照)	多施設共同、二重盲検、並行群間比較試験 (フェニトイン)	多施設共同、評価者盲検、並行群間比較試験 (用量比較)
対象患者	未治療の全般発作（強直間代発作）又は部分発作を有する小児てんかん患者（年齢 5～18 歳）	- 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 - 新たに部分発作が認められた小児てんかん患者

試験の種類	小児単剤投与試験	
国内/ 国外試験	外国試験	
評価/ 参考資料	参考資料（外国における評価資料）	
試験番号 (添付資料)	Study OT/F04 (5.3.5.1-10 参)	Study 2339 (5.3.5.1-11 参)
		(年齢 1 ヶ月～17 歳未満)
投与量・投与方法 (経口投与)	NPC-04：最大 2400 mg/日 フェニトイン：300 ～800 mg/日 1 日 3 回	NPC-04：10 mg/kg/日，又は 40～60 mg/kg/日 1 日 2 回
投与期間	56 週間 漸増期：8 週間 維持期：48 週間	5 日間
主要評価項目	維持期に発現した発作回数	中止基準に達するまでの期間 中止基準（いずれかに該当） ① 3 回の SST1 発作の発現 ② 遷延化した SST1 発作の発現

*：2339 試験は、他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない症例及び未治療の症例が組み入れられたが、単剤投与試験（initiation of monotherapy）として分類した。

4.3 試験結果の概略

4.3.1 人口統計学的及び他の基準値の特性

国内外で実施した臨床試験における有効性解析対象例の人口統計学的及び他の基準値特性を併用投与試験、単剤投与試験の順に以下に示した。

4.3.1.1 併用投与試験

外国 OT/PE1 試験，国内 B1301 試験，外国 011 試験，外国 2340 試験

部分発作を有する成人及び小児てんかん患者を対象とした併用投与試験における人口統計学的及び他の基準値特性を、Table 4-7及びTable 4-8に示した。

男女別の症例比率に関しては、国内外とも小児を対象とした試験でやや男児の比率が高かったが、投与群間では類似していた。また、成人を対象とした OT/PE1 試験では投与群間で多少のばらつきがみられたものの、全体として大きな差異ではなかった。

年齢分布に関しては、成人及び小児試験とも投与群間で類似していた。試験間では、小児試験の国内 B1301 試験と外国 011 試験において、年齢層分布は類似していたが、平均年齢は、対象年齢の上限が低かった B1301 試験で若干低かった。

また、前観察期の部分発作回数又は発作の種類は、各試験とも投与群間で大きな差異はなかったが、小児患者を対象とした国内の B1301 試験における前観察期の部分発作回数及び二次性全般化発作回数は、外国の 011 試験より多く、より重症例が対象となったと考えられた。

Table 4-7 併用投与試験における人口統計学的及び基準値特性

国内/ 国外試験		国内試験		外国試験					
評価/ 参考資料		評価資料		参考資料（外国における評価資料）					
小児/成人		小児		小児		成人			
試験番号 (添付資料)		B1301 (5.3.5.1-2)		Study 011 (5.3.5.1-3 参)		Study OT/PE1 (5.3.5.1-1 参)			
投与群		NPC-04	プラセボ	NPC-04	プラセボ	NPC-04 600 mg	NPC-04 1200 mg	NPC-04 2400 mg	プラセボ
症例数 (ITT)		48*	51*	136	126	168	177	174	173
性	男性	26 (54.2)	27 (52.9)	69 (50.7)	71 (55.5)	86 (51.2)	80 (45.2)	98 (56.3)	77 (44.5)
	女性	22 (45.8)	24 (47.1)	67 (49.3)	57 (44.5)	82 (48.8)	97 (54.8)	76 (43.7)	96 (55.5)
年齢	4 - <6 歳	4 (8.3)	6 (11.8)	14 (10.3)	16 (12.5)	0	0	0	0
	6 - <12 歳	27 (56.3)	32 (62.7)	56 (41.2)	50 (39.1)	0	0	0	0
	12 - <18 歳	17 (35.4)	13 (25.5)	66 (48.5)	62 (48.4)	5 (3.0)	6 (3.4)	7 (4.0)	7 (4.0)
	18 - <64 歳	0	0	0	0	162 (96.4)	171 (96.6)	166 (95.4)	165 (95.4)
	65 歳 ≤	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.6)
	平均(範囲)	9.8 (4-14)	9.2 (4-14)	11.0 (3-17)	10.0 (3-17)	34.6 (15-65)	33.8 (16-64)	35.2 (15-66)	34.3 (15-65)
発 作 回 数	28 日あたりの部分発作平均回数(中央値)	70.5 (31.0)	88.1 (29.4)	48.7 (12.5)	38.4 (13.1)	38.4 (9.6)	28.2 (9.8)	25.0 (10.0)	23.9 (8.6)
	28 日あたりの二次性全般化発作回数(中央値)	7.8 (0.0)	5.7 (0.0)	5.8 (0.0)	5.5 (0.0)	2.8 (0.0)	4.6 (0.0)	1.8 (0.0)	1.6 (0.0)

* : 割付症例数

Table 4-8 低年齢を含む小児患者の併用投与試験における人口統計学的及び基準値の特性

国内/ 国外試験		外国試験	
評価/ 参考資料		参考資料（外国における評価資料）	
試験番号 (添付資料)		Study 2340 (5.3.5.1-4 参)	
薬剤・1日投与量		NPC-04 10 mg/kg	NPC-04 60 mg/kg
		N (%)	N (%)
症例数(割付例数)		64	64
性	男性	35 (54.7)	38 (59.4)
	女性	29 (45.3)	26 (40.6)
年 齢	1 - < 6 ヲ月	10 (15.6)	11 (17.2)
	6 - < 12 ヲ月	12 (18.8)	12 (18.8)
	1 - < 2 歳	19 (29.7)	19 (29.7)
	2 - < 4 歳	23 (35.9)	22 (34.4)
	4 - < 8 歳	0	0
	8 - < 17 歳	0	0
発 作 の 種 類	単純部分発作	20 (31.3)	23 (35.9)
	複雑部分発作	46 (71.9)	50 (78.1)
	二次性全般化発作	24 (37.5)	35 (54.7)
	その他	18 (28.1)	22 (34.4)

4.3.1.2 単剤投与試験

外国 026 試験, 外国 028 試験, 外国 004 試験, 外国 025 試験, 外国 OT/F02 試験, 外国 OT/F04 試験, 外国 2339 試験

部分発作を有する成人及び小児てんかん患者を対象とした単剤投与試験の人口統計学的及び基準値特性を、試験デザイン及び評価項目等が類似している試験毎にまとめてTable 4-9, Table 4-10, Table 4-11, Table 4-12に示した。

切替え試験の 2 試験〔外国 026 試験, 外国 028 試験〕では、性別が 028 試験で女性が多かったが、年齢、発作の種類は類似していた。投与群間の比較では、026 試験において男女比が若干異なっていたが、その他は、両試験とも概ね類似していた。

成人患者を対象とした単剤投与試験（initiation of monotherapy）である 004 試験, 025 試験及び OT/F02 試験では、フェニトインと比較した OT/F02 試験が男性患者の比率が高く、平均年齢が他試験と比較するとやや低かった。プラセボと比較した 004 試験と 025 試験は性別、年齢は類似していたが、観察期 28 日あたりの部分発作回数は 025 試験で多かった。この差異は 004 試験ではてんかん外科手術前の検査のために入院している患者を対象とし、二重盲検期前の発作回数が許容できる範囲に維持されるようロラゼパムの投与を可としたためと推測された。各試験とも投与群間では性別、年齢、発作の種類は概ね類似していた。

主として未治療の小児患者に本剤を単剤投与した OT/F04 試験, 2339 試験では、性別は類似していたが、年齢及び発作の種類に関しては対象が異なるために差異がみられた。すなわち、OT/F04 試験では 4 歳以上の小児を対象としたため、1 ヶ月以上 4 歳未満の乳児・小児を対象とした 2339 試験より年齢が高く、発作の種類は、OT/F04 試験が原発性全般化発作も対象としたため約 20%組入れられた。両試験とも投与群間で 2339 試験の性別を除き、年齢、発作の種類に大きな差異は認められなかった。

なお、フェニトインを対照とした成人患者の OT/F02 試験と小児患者を対象とした OT/F04 試験の部分発作の型別の構成比率は類似しており、病態に大きな差異はないと考えられた。

Table 4-9 成人切替え試験における人口統計学的及び基準値特性

国内/ 外国試験		外国試験			
評価/ 参考資料		参考資料（外国における評価資料）			
試験の種類		成人切替え試験			
試験番号 (添付資料)		Study 026 (5.3.5.1-5 参)		Study 028 (5.3.5.1-6 参)	
薬剤・1日投与量		NPC-04 300mg	NPC-04 2400mg	NPC-04 300mg	NPC-04 2400mg
症例数 (ITT)		45	49	46	41
性	男性	24 (53.3)	22 (44.9)	19 (41.3)	15 (36.6)
	女性	21 (46.7)	27 (55.1)	27 (58.7)	26 (63.4)
年齢	6 - 11 歳	0	0	2 (4.3)	0
	12 - 17 歳	0	2 (4.1)	3 (6.5)	4 (9.8)
	18 - 64 歳	45 (100.0)	46 (93.9)	40 (87.0)	37 (90.2)
	65 ≤ 歳	0	1 (2.0)	1 (2.2)	0
	平均 (範囲)	34.6 (18-53)	35.6 (12-65)	36.3 (11-66)	35.1 (13-59)
前 観 察 期 発 作 回 数	28 日あたりの部分発 作平均回数 (中央値)	9.1 (5.5)	10.9 (6.6)	10.5 (6.5)	13.5 (10.5)
	28 日あたりの二次性 全般化発作回数 (中央値)	0.8 (0)	1.3 (0)	0.5 (0)	0.6 (0)

(): 項目に定義のない場合は%

Table 4-10 成人単剤投与試験における人口統計学的及び基準値特性

国内/ 国外試験		外国試験			
評価/ 参考資料		参考資料（外国における評価資料）			
試験の種類		成人単剤投与試験			
試験番号 (添付資料)		Study 004 (5.3.5.1-7 参)		Study 025 (5.3.5.1-8 参)	
薬剤・1日投与量		NPC-04 2400mg	プラセボ	NPC-04 1200mg	プラセボ
症例数 (ITT)		51	51	32	35
性	男性	31 (60.8)	25 (49.0)	16 (50.0)	17 (48.6)
	女性	20 (39.2)	26 (51.0)	16 (50.0)	18 (51.4)
年齢	6 - 11 歳	1 (2.0)	0	2 (6.2)	1 (2.9)
	12 - 17 歳	3 (5.9)	4 (7.8)	6 (18.8)	3 (8.6)
	18 - 64 歳	47 (92.2)	47 (92.2)	24 (75.0)	30 (85.7)
	65 ≤ 歳	0	0	0	1 (2.9)
	平均	33.1	33.7	32.7	36.5

国内/ 国外試験		外国試験			
評価/ 参考資料		参考資料（外国における評価資料）			
試験の種類		成人単剤投与試験			
試験番号 (添付資料)		Study 004 (5.3.5.1-7 参)		Study 025 (5.3.5.1-8 参)	
薬剤・1日投与量		NPC-04 2400mg	プラセボ	NPC-04 1200mg	プラセボ
(範囲)		(11-51)	(14-62)	(8-63)	(10-69)
前 観 察 期 発 作 回 数	28日あたりの 部分発作平均 回数 (中央値)	4.9 (4.0)	4.4 (3.0)	7.4 (5.0)	14.8 (5.5)
	28日あたりの 二次性全般化 発作回数 (中央値)	0.7 (0)	0.6 (0)	0.3 (0)	0.4 (0)

(): 項目に定義のない場合は%

Table 4-11 フェニトインと比較した単剤投与試験における人口統計学的及びその他の基準値特性

国内/ 国外試験		外国試験			
評価/ 参考資料		参考資料（外国における評価資料）			
試験の種類		成人単剤投与試験		小児単剤投与試験	
試験番号 (添付資料)		Study OT/F02 (5.3.5.1-9 参)		Study OT/F04 (5.3.5.1-10 参)	
薬剤・1日投与量		NPC-04 最大 2400mg	フェニトイン 最大 800 mg	NPC-04 最大 2400 mg	フェニトイン 最大 800 mg
症例数(ITT)		118	119	81	77
性 別	男性	69 (58.5)	75 (63.0)	42 (51.9)	41 (53.2)
	女性	49 (41.5)	44 (37.0)	39 (48.1)	36 (46.8)
年 齢	平均：歳 (範囲)	27.2 (16 - 63)	26.7 (15 - 91)	10.4 (5 - 17)	10.6 (6 - 17)
発 作 の 種 類	単純部分発作	17 (14.4)	13 (10.9)	13 (16.0)	12 (15.6)
	複雑部分発作	17 (14.4)	16 (13.4)	16 (19.8)	16 (20.8)
	二次性全般化発作	34 (28.8)	52 (43.7)	33 (40.7)	35 (45.5)
	原発性全般化発作	50 (42.4)	38 (31.9)	17 (21.0)	13 (16.9)
	不明	0	0	2 (2.5)	1 (1.3)

(): 項目に定義のない場合は%

Table 4-12 乳児小児に対する単剤投与試験における人口統計学的及び基準値の特性

国内/ 国外試験		外国試験	
評価/ 参考資料		参考資料（外国における評価資料）	
試験番号 (添付資料)		Study 2339 (5.3.5.1-11 参)	
薬剤・1日投与量		NPC-04 10 mg	NPC-04 40-60 mg
症例数(割付症例数)		46	46
性別	男性	28 (60.9)	21 (45.7)
	女性	18 (39.1)	25 (54.3)
年齢	1 - < 6 ヶ月	4 (8.7)	4 (8.7)
	6 - < 12 ヶ月	7 (15.2)	6 (13.0)
	1 - < 2 歳	6 (13.0)	6 (13.0)
	2 - < 4 歳	9 (19.6)	9 (19.6)
	4 - < 8 歳	10 (21.7)	11 (23.9)
	8 - < 17 歳	10 (21.7)	10 (21.7)
発作の 種類	単純部分発作	13 (28.3)	13 (28.3)
	複雑部分発作	35 (76.1)	35 (76.1)
	二次性全般化発作	22 (47.8)	23 (50.0)
	その他	13 (28.3)	12 (26.1)

4.4 有効性評価結果の概略

4.4.1 併用投与試験

4.4.1.1 部分発作を有する成人てんかん患者

外国 OT/PE1 試験

本試験は、1～3 種類の既存の抗てんかん薬投与で十分な効果が認められない難治性の部分発作を有する成人てんかん患者に対して NPC-04 600 mg, 1200 mg, 又は 2400 mg/日を併用投与した際の安全性及び有効性をプラセボと比較検討した。

主要評価項目は、二重盲検期 28 日あたりの部分発作回数の前観察期からの変化率であり、Table 4-13に示したように、NPC-04 600 mg/日, 1200 mg/日, 2400 mg/日の変化率は、それぞれ-26.5%, -40.2%, -50.0%であり、いずれの投与量群もプラセボ投与群の-7.6%と比較し有意に大きかった (P=0.0001)。また、この変化率は、本剤の用量の増大とともに大きくなり、用量反応性が認められた(P=0.0001)。

副次的評価項目については、「CTD2.7.3-2.1.1 項」に示した。

Table 4-13 OT/PE1 試験における部分発作変化率

投与群	NPC-04			プラセボ
	600 mg/日	1200 mg/日	2400 mg/日	
症例数	168	177	174	173
観 察 期 発 作 回 数 (中央値)	9.6	9.8	10.0	8.6
二重盲検期発作回数 (中央値)	8.2	6.9	4.7	9.3
発作回数変化率 (中央値)	-26.5	-40.2	-50.0	-7.6
検 定	P=0.0001	P=0.0001	P=0.0001	—
	Wilcoxon rank-sum test			
	用量反応性：P=0.0001 (general linear model based on ranks)			

4.4.1.2 部分発作を有する小児てんかん患者

4.4.1.2.1 国内臨床試験

国内 B1301 試験

本試験は、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に対する、NPC-04 併用投与時の安全性及び有効性をプラセボと比較検討した試験であり、有効性の結果を以下に示した。

(1) 主要評価項目

主要評価項目である二重盲検期における部分発作回数の前観察期からの変化率をTable 4-14に示した。

部分発作回数の変化率（中央値）は、NPC-04 群で-15.3%，プラセボ群で 2.4%であり、部分発作回数はプラセボ群で増加していたのに対し NPC-04 では減少したが、投与群間で有意差は認められなかった（ $P = 0.0585$ ）。

一方、事前に計画した前観察期の部分発作回数で調整した補助的解析の結果、プラセボ群と NPC-04 群の投与群間に有意差が認められた（ $P = 0.0492$ ）。これらの違いは、前観察期の発作回数がわずかに異なり、前観察期の部分発作回数と部分発作回数の変化率の間にわずかに関連があったため、調整解析により検出感度が改善したためと考えられた。なお、本剤の維持投与量（中央値）は 28.1 mg/kg/日であった。

Table 4-14 二重盲検期 28 日あたりの発作回数の前観察期からの変化率

	NPC-04 N=47 28.1 mg/kg/日*	プラセボ N=51 —
	平均 (SD) , 中央値, (範囲)	平均 (SD) , 中央値, (範囲)
前観察期	71.3(107.0) 30.5 (3.6, 454.9)	88.1(240.1) 29.4 (4.3, 1718.7)
二重盲検期	55.9 (81.0) 27.5 (2.0, 381.2)	93.7 (286.0) 46.5 (2.5, 2063.5)
前観察期からの変化量	-15.4 (68.0) -3.9 (-319.3, 164.8)	5.7 (58.0) 0.5 (-108.0, 344.8)
前観察期からの変化率	-2.9 (63.5) -15.3 (-89.2, 237.9)	14.8 (73.3) 2.4 (-67.9, 428.4)
投与群間差 推定値	-18.24	
95%CI	(-35.8, 0.7)	
P 値 (検定法)	0.0585 (Wicoxon rank-sum test) 0.0492 (Rank ANCOVA)	

*: 維持投与量中央値

【追加解析】

国内 B1301 試験では、主要評価項目でプラセボに対する優越性を検証できなかった ($P = 0.0585$)。また、国内 B1301 試験で認められた主要評価項目の投与群間差は計画時の投与群間差と比べて小さかった。

そこで、国内 B1301 試験の有効性の結果に対する臨床的な意義を考察するため、B1301 試験では開鍵後に以下の追加解析を実施した。

追加解析 1

投与初期の漸増期では、目標維持用量に達しておらず、NPC-04 の効果が十分に期待できないと考えられた。そこで二重盲検期 (Week 0 - 8) のうち、漸増期 (Week 0 - 2) の影響を除外するため、維持期 (Week 2 - 8) における 28 日あたりの部分発作回数の前観察期からの変化率について追加解析を実施した。投与群間の比較には、主要評価項目の主要解析と同様の解析を用いた。

維持期 (Week 2 - 8) における 28 日あたりの部分発作回数の変化率 (中央値) は、NPC-04 群で -19.6%、プラセボ群で 1.8% であり、投与群間差の推定値は -23.4% (95%CI : -43.0, -2.7) となり投与群間で有意差が認められた ($P = 0.0247$) (Table 4-15)。これは、プラセボ投与群では変化なかったが、本剤投与群では、部分発作回数の変化率 (中央値) が、漸増期を含めた二重盲検期の変化率 -15.3% から、維持用量に達していない漸増期の影響を除外することにより、維持投与期の変化率 -19.6% へとより大きくなったことによると考えられた。

Table 4-15 維持期における 28 日あたりの部分発作回数の前観察期からの変化率 (%)

		NPC-04 N = 47	プラセボ N = 51
前観察期 (回/28 日)	N	41	51
	平均値	65.8	88.1
	標準偏差	100.9	240.1
	中央値	29.8	29.4
	最小値～最大値	3.6～454.9	4.3～1718.7
維持期(回/28 日)	N	41	51
	平均値	47.6	93.8
	標準偏差	75.6	280.3
	中央値	21.2	52.6
	最小値～最大値	2.0～371.6	1.9～2020.7
前観察期からの変化量 (回/28 日)	N	41	51
	平均値	-18.2	5.7
	標準偏差	63.3	54.4
	中央値	-3.7	1.2
	最小値～最大値	-316.9～131.9	-106.4～302.0
前観察期からの変化率 (%)	N	41	51
	平均値	-9.6	18.5
	標準偏差	60.7	89.7
	中央値	-19.6	1.8
	最小値～最大値	-88.0～186.4	-73.2～525.9
投与群間差 (%)	推定値 ^{a)} 95%CI	-23.4 (-43.0, -2.7)	
P 値 (検定法)		0.0247 (Wilcoxon 順位和検定 ^{b)} 0.0179 (Rank ANCOVA ^{c)}	

維持期 = Week 2 - 8

a) Hodges-Lehmann 推定値及びノンパラメトリック 95%CI

b) 前観察期からの変化率の中央値についての比較 有意水準: $p < 0.05$ c) 前観察期の 28 日あたりの部分発作回数を共変量とした。有意水準: $p < 0.05$

追加解析 2

また、部分発作の 3 つの発作型（単純部分発作、複雑部分発作、二次性全般化発作）のうち、複雑部分発作及び二次性全般化発作は意識減損を伴うことから、臨床的に極めて問題となる発作である（1.2.1 項）。そこで、部分発作を有するてんかん患者にとって特に臨床的に重要と考えられる複雑部分発作及び二次性全般化発作を併合した発作回数の前観察期からの変化率について追加解析を実施した。投与群間の比較には、主要評価項目の主要解析と同様の解析を用いた。

二重盲検期における発作型別の 28 日あたりの部分発作回数の変化率をTable 4-16 に示す。

NPC-04 投与群及びプラセボ投与群における発作型別の部分発作回数の変化率（中央値）は、単純部分発作ではそれぞれ-26.6%及び-18.9%，複雑部分発作ではそれぞれ-22.5%及び 5.6%，二次性全般化発作ではそれぞれ-32.8%及び-0.6%であった。いずれの発作型もプラセボ投与群に比べ NPC-04 投与群で大きかった。特に、複雑部分発作及び二次性全般化発作の変化率（中央値）の差は、単純部分発作と比べて大きかった。NPC-04 の部分発作に対する抑制効果は、単純部分発作に比べ臨床的に問題となる複雑部分発作及び二次性全般化発作でより大きいことが示唆された。また、二重盲検期における複雑部分発作及び二次性全般化発作を併合した発作回数の変化率（中央値）は NPC-04 投与群で-17.8%，プラセボ投与群で 3.7%であり、投与群間差（NPC-04 群－プラセボ群）は-27.1%（95%CI：-48.0～-6.9）であり、投与群間で有意差が認められた（ $P = 0.0118$ ）。

Table 4-16 発作型別の 28 日あたりの部分発作回数の変化率（%）

発作型		NPC-04 N = 47	プラセボ N = 51
単純部分発作（%）	n	14	16
	平均値	-9.7	-16.9
	標準偏差	51.3	45.8
	中央値	-26.6	-18.9
	最小値～最大値	-66.5～118.2	-97.8～55.8
複雑部分発作（%）	n	35	42
	平均値	-6.9	30.6
	標準偏差	78.6	91.6
	中央値	-22.5	5.6
	最小値～最大値	-100.0～251.6	-56.2～428.4
二次性全般化発作（%）	n	14	12
	平均値	-29.5	12.1
	標準偏差	64.7	82.9
	中央値	-32.8	-0.6
	最小値～最大値	-100.0～104.9	-83.7～242.9
複雑部分発作及び二次性全般化発作 （%）（追加解析）	n	42	47
	平均値	-7.6	20.8
	標準偏差	68.6	78.9
	中央値	-17.8	3.7
	最小値～最大値	-100.0～237.9	-62.9～428.4
投与群間差 (NPC-04－プラセボ) (%)	推定値 ^{a)}	-27.1	
	95%CI	(-48.0, -6.9)	
Wilcoxon rank-sum test	P 値 ^{b)}	0.0118	

n = 発作型別に前観察期で 1 回以上の当該発作を発現し、かつ治験薬投与開始後のデータがある症例数

a) Hodges-Lehmann 推定値及びノンパラメトリック 95%CI

b) 前観察期からの変化率の中央値についての比較

(2) 本剤の有効性の臨床的意義：国内 B1301 試験で認められた本剤の有効性

国内 B1301 試験で認められた本剤の有効性の臨床的意義を、追加解析の結果及び既存の新規抗てんかん薬との比較により検討した。

1) 複雑部分発作及び二次性全般化発作を併合した発作回数の変化率（追加解析）

上記追加解析 2 で示したように、部分発作の 3 つの発作型である単純部分発作、複雑部分発作及び二次性全般化発作のうち、複雑部分発作及び二次性全般化発作を併合した発作回数の変化率を算出した結果、投与群間差（NPC-04 群－プラセボ群）は-27.1%（95%CI：-47.8～-6.9）であり、投与群間で有意差が認められた。複雑部分発作及び二次性全般化発作は、意識減損を伴わない単純部分発作（いわゆる前兆に代表される）に比べて臨床的に極めて問題となる発作である。NPC-04 は、これらの発作を抑制したことから、臨床的に意義のある有効性を有すると考えられた。

2) 本剤の有効性の臨床的意義：既存の新規抗てんかん薬との比較

次に、国内 B1301 試験で認められた本剤の有効性について、公表論文の報告を基に既存の抗てんかん薬との比較により臨床的意義を評価した。

Pellock らは外国で実施されたプラセボ対照試験を対象に、部分発作を有する小児てんかん患者を対象とした抗てんかん薬（ガバペンチン、ラモトリギン、レベチラセタム、オクスカルバゼピン、トピラマート）の併用療法における有効性を成人の結果と比較し、成人に対する有効性を小児に外挿する妥当性を検討している。この報告では、小児に対する新規抗てんかん薬の部分発作回数の変化率（中央値）のプラセボとの差を-31.2%～-10.5%と推定している。国内 B1301 試験で認められた本剤とプラセボとの中央値の差は-18.2%であり、この範囲に存在した。本剤の部分発作に対する抑制効果は他の新規抗てんかん薬と同様であることから、臨床的に意義のある有効性を有することが支持された（Pellock et al. 2012）。

以上より、国内 B1301 試験における主要評価項目の投与群間差は、国内で承認・市販されている他の新規抗てんかん薬の臨床試験で認められた部分発作回数の変化率の投与群間差と比べて遜色なかった。また、複雑部分発作及び二次性全般化発作を併合した発作回数の変化率及び維持投与期における部分発作回数の変化率の追加解析において、本剤の部分発作の抑制に対する効果が確認できた。さらに、次項で示すように、レスポンス率及び CGIC でも確認できたこと、国内 B1301 試験は外国 011 試験に比べより難治の症例が多く組み入れられたと考えられ、試験間の不均衡が投与群間差の推定値に影響した一因と示唆されたこと（4.4.1.2.3項）から、本剤は外国人での結果と同様、日本人の部分発作を有する小児てんかん患者に対して臨床的に意義のある有効性を有すると結論した。

(3) 副次的評価項目**1) 二重盲検期時期別 28 日あたりの部分発作回数**

本剤投与群及びプラセボ投与群の 28 日あたりの部分発作回数（中央値）は、「Week 0 - 4」では、それぞれ 25.2 回及び 34.0 回、「Week 4 - 8」ではそれぞれ 15.5 回及び 51.5 回であり、いずれの期間においても、本剤投与群がプラセボ群と比較して低かった。

また、部分発作回数（中央値）は、NPC-04 群では「Week 0 - 4」に比べ「Week 4 - 8」で減少していたが、プラセボ群では「Week 0 - 4」に比べ「Week 4 - 8」で増加していた[2.7.3-Table 2-9]。

2) 50%レスポンド率

二重盲検期 28 日あたりの発作回数が前観察期から 50%以上減少した症例の割合（中央値）は、Table 4-17 に示したように、本剤投与で 23.4%（11/47 例）、プラセボ投与で 3.9%（2/51 例）であり、本剤投与で有意に高かった（ $P=0.0157$ ）。

Table 4-17 B1301 試験における 50%レスポンド率

	NPC-04 N = 47	プラセボ N = 51
レスポンド率 - n (%) ^{a)}	11 (23.4)	2 (3.9)
オッズ比 推定値 (95%CI) p 値 ^{b)}	7.05 (1.5, 34.3) 0.0157	

a) 28 日あたりの部分発作回数が前観察期から 50%以上減少した症例の割合

b) 投与群及び性別を因子、年齢及び体重（連続値）を共変量としたロジスティック回帰モデル

3) 医師による改善度評価（CGIC）

最終評価時の CGIC の群間比較で、NPC-04 投与群とプラセボ投与群との間に有意差が認められた（ $p=0.0003$, Wilcoxon 順位和検定）。プラセボ群では約 75%が不変であったのに対し、NPC-04 投与群では軽度改善から著明改善が約 53%であった。また、CGIC が「改善あり」（軽度改善以上）に分類された症例の割合は、NPC-04 投与群で 53.2%（25/47 例）、プラセボ群で 19.6%（10/51 例）であり、プラセボ群に比べ NPC-04 投与群で有意に高かった（ $p=0.0007$, Fisher の正確検定）。

4.4.1.2.2 外国試験

外国 011 試験, 外国 2340 試験

(1) 011 試験

本試験は、国内 B1301 試験とほぼ同じ方法で実施され、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に対する、NPC-04 併用投与時の安全性及び有効性をプラセボと比較検討した。

主要評価項目は、二重盲検期 28 日あたりの部分発作回数の前観察期期からの変化率（中央値）であり、本剤投与群の変化率は-34.8%、プラセボ投与群で-9.4%であり、本剤投与群が有意に大きかった（ $P=0.0001$ ）。その際の本剤投与群の投与量（中央値）は 31.4 mg/kg/日であった（Table4-18）。副次的評価項目の結果は、CTD2.7.3.2.1.2.2 項に示した。

Table 4-18 011 試験における部分発作減少率

投与群	NPC-04 投与群 31.4 mg/kg/日*	プラセボ投与群
症例数	136	126
維持投与量 mg/kg/日（中央値）	31.4	-
観察期発作回数（中央値）	12.5	13.1
二重盲検期発作回数（中央値）	7.9	14.3
発作回数変化率（中央値）	-34.8	-9.4
投与群間差%（95%信頼区間）	-30.5（-44.5, -17.9）	
検定結果	$P=0.0001$ （Wilcoxon rank-sum test）	

*：投与量（中央値）

(2) 2340 試験

本試験は、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に対する、NPC-04 併用投与時の有効性及び安全性を、低用量（10 mg/kg/日）と高用量（60 mg/kg/日）とで比較検討した。

主要評価項目は、72 時間連続ビデオ脳波測定における二重盲検期 24 時間の Study Seizure Type 1（SST1）発作回数の観察期からの減少数であり、Table4-19 に示したように、本剤低用量群では平均 2.8 回（中央値：1.4 回）、高用量投与群で平均 7.6 回（中央値：2.0 回）であった。高用量投与群の SST1 発作回数は低用量投与群と比較し有意に減少した（ $P=0.043$ ）。副次評価項目の結果は、CTD2.7.3.2.1.2.2 項に示した。

Table 4-19 24 時間あたりの部分発作（SST1）回数減少効果

	NPC-04 低用量 N=57	NPC-04 高用量 N=59
観察期平均発作回数（SD）	13.3 (22.3)	10.3 (17.8)
二重盲検期平均発作回数（SD）	10.5 (24.1)	2.7 (4.4)
平均変化量（SD）	-2.8 (16.0)	-7.6 (17.4)
変化量の中央値	-1.4	-2.0
検定結果	P=0.043 (Rank ANCOVA)	

4.4.1.2.3 国内外の試験成績の比較

小児てんかん患者を対象とした国内 B1301 試験と外国 011 試験は、年齢範囲が若干異なるがほぼ同じ対象患者であり、主要評価項目を含めた試験方法もほぼ同じあるため、両試験の有効性を比較した。その結果、主要評価項目である部分発作回数の変化率（中央値）の投与群間差の推定値は、国内 B1301 試験では-18.2%（95%CI：-35.8, 0.7），外国 011 試験では-30.5%（95%CI：-44.5, -17.9）であり、いずれもプラセボ群に比べ NPC-04 群で一貫して部分発作回数の変化率は大きかった。しかしながら、投与群間差は外国 011 試験に比べて国内 B1301 試験で小さく、国内 B1301 試験では、本剤のプラセボに対する有効性を検証できなかった（Table 4-20）。

Table 4-20 国内 B1301 試験及び外国 011 試験の主要評価項目の結果

		国内 B1301 試験		外国 011 試験	
		NPC-04 N = 47	プラセボ N = 51	NPC-04 N = 136	プラセボ N = 128
部分発作回数の前観察期からの変化率（%）	中央値（範囲）	-15.3 (-89.2 - 237.9)	2.4 (-67.9 - 428.4)	-34.8 (-100.0 - 301.0)	-9.4 (-100.0 - 334.5)
	投与群間差 (95%CI)	-18.2 (-35.8, 0.7)		-30.5 (-44.5, -17.9)	
	P 値（検定）	0.0585 (Wicoxon rank-sum test) 0.0492 (Rank ANCOVA)		0.0001 (Wilcoxon rank-sum test)	

そこで、両試験の投与群間差の推定値に差異が認められた要因を、両試験間の疾患特性の違いに着目し検討した。

(1) てんかん病因（症候群）

Table 4-21 に示したとおり、てんかん病因が「症候性」であった症例の割合は国内 B1301 試験全体で 74.7%，外国 011 試験全体で 42.3%であり，国内 B1301 試験で高かった。

症候性てんかんは，特発性てんかんに比べて寛解率が低く，かつ薬剤抵抗性の割合が高いと報告されている（Sillanpää and Schmidt 2006）。また，てんかん病因（症候群）別にみたてんかんの再発率は，症候性てんかん（25%），潜因性てんかん（10%），特発性てんかん（5%）の順に高いと報告されている（須貝，日本てんかん学会ガイドライン作成委員会 2010）。

Table 4-21 国内 B1301 試験，外国 011 試験における症例のてんかん病因

背景因子		国内 B1301 試験			外国 011 試験		
		NPC-04 N = 48	プラセボ N = 51	Total N = 99	NPC-04 N = 138	プラセボ N = 129	Total N = 267
てんかん病因 - n (%)	症候性てんかん	34 (70.8)	40 (78.4)	74 (74.7)	59 (42.8)	54 (41.9) ^{a)}	113 (42.3) ^{a)}
	潜因性てんかん	11 (22.9)	11 (21.6)	22 (22.2)	31 (22.5)	33 (25.6) ^{a)}	64 (24.0) ^{a)}
	特発性てんかん	3 (6.3)	0	3 (3.0)	21 (15.2)	17 (13.2)	38 (14.2)
	該当なし	—	—	—	27 (19.6)	26 (20.2)	53 (19.9)

a) 症候性てんかん及び潜因性てんかんに該当したプラセボ群の 1 例（134/1085）はそれぞれのカテゴリーに含めた。

(2) 併用抗てんかん薬数

Table 4-22 に示したとおり，併用された抗てんかん薬の数が 2 剤であった症例の割合は国内 B1301 試験全体で 77.8%，外国 011 試験全体で 53.8%であり，国内 B1301 試験で高かった。

一般的に抗てんかん薬による治療は単剤から開始し，てんかん発作を抑制できない場合は他剤に切替え，数種類まで単剤療法とし，それでもコントロール不良な場合に併用療法へ移行する。そのため，併用する抗てんかん薬数が 1 剤の症例（ベースライン時：単剤治療）に比べ 2 剤の症例（ベースライン時：併用療法）では，過去に使用した抗てんかん薬数が多い症例と推測される。国内 B1301 試験及び外国 011 試験のいずれも過去の抗てんかん薬の使用歴に関するデータを収集していないことに留意する必要があるものの，国内 B1301 試験では 2 剤を併用していた症例の割合が高かったことから，難治の症例が外国 011 試験に比べて多かったと考えられた。

Table 4-22 国内 B1301 試験，外国 011 試験における併用抗てんかん薬数

背景因子		国内 B1301 試験			外国 011 試験		
		NPC-04 N = 48	プラセボ N = 51	Total N = 99	NPC-04 N = 136	プラセボ N = 128	Total N = 264
併用された抗てんかん薬の数 - n (%) ^{b)}	1 剤	11 (22.9)	11 (21.6)	22 (22.2)	56 (41.2)	56 (43.8)	112 (42.4)
	2 剤	37 (77.1)	40 (78.4)	77 (77.8)	75 (55.1)	67 (52.3)	142 (53.8)
	3 剤以上	—	—	—	5 (3.7)	5 (3.9)	10 (3.8)

以上、てんかん病因及び抗てんかん薬の併用数別の検討結果より、国内 B1301 試験では外国 011 試験に比べてより難治の症例が多く組み入れられたと考えられ、その試験間の不均衡が投与群間差の推定値に影響した一因と示唆された。

4.4.2 単剤投与試験

4.4.2.1 NPC-04 への切替え試験

外国 026 試験, 外国 028 試験

本剤への切替え試験は、成人てんかん患者を対象として外国で 2 試験（026 試験, 028 試験）実施され、026 試験はカルバマゼピンの単剤投与で十分な効果が認められない部分発作を有する成人てんかん患者を対象とし、028 試験は 1～2 剤の抗てんかん薬の投与で十分な効果が認められない部分発作を有する成人てんかん患者を対象とした。

主要評価項目は、026 試験は効果が不十分のために投与中止と判断する中止基準に達するまでの期間であり、028 試験は中止基準のいずれかに達した症例の割合であった。

Table4-23 に示したように、026 試験では、投与中止基準に達するまでの期間が、本剤 2400 mg/日投与群が、300 mg/日投与群と比較し有意に長かった（ $P=0.0001$ ）。また、症例の 50%が中止基準に達した期間（中央値）は、300 mg/日投与群で 28 日であるのに対して 2400 mg/日投与群では 68 日であり、同様に 2400 mg/日投与群で長かった。028 試験では、中止基準のいずれかに達した症例の割合が 300 mg/日投与群で 93.3%（42/45 例）、2400 mg/日投与群で 41.2%（14/34 例）と、2400 mg/日投与群が 300 mg/日投与群と比較し有意に小さかった（ $P<0.0001$ ）。

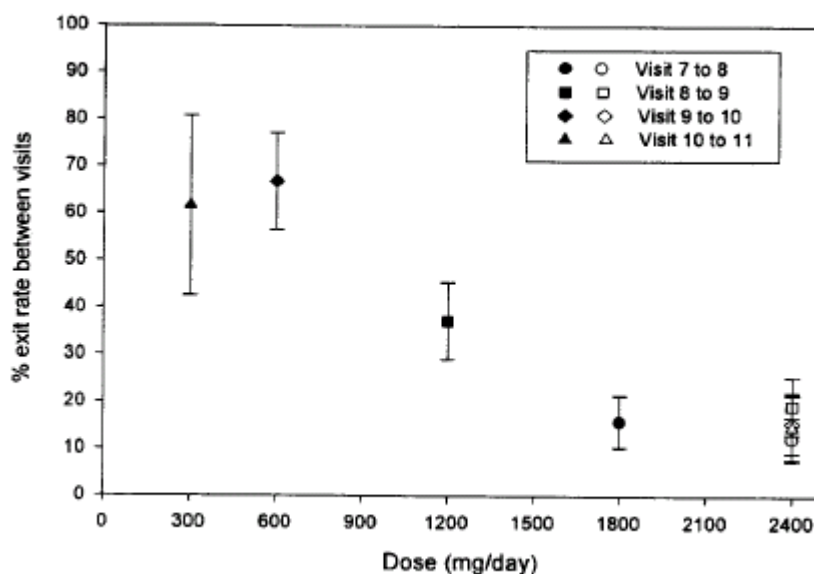
また、副次的評価項目の結果は、「CTD2.7.3-2.2.1 項」に示した。

Table 4-23 成人切替え投与試験結果一覧

試験の種類	成人単剤投与試験	
国内/国外試験	外国試験	
評価/参考資料	参考資料（外国における評価資料）	
試験番号 (添付資料)	Study 026 (5.3.5.1-5 参)	Study 028 (5.3.5.1-6 参)
投与群（1 日量）	• 300 mg • 2400 mg 1 日 2 回投与	• 300 mg • 2400 mg 1 日 2 回投与
症例数（年齢範囲）	300 mg : 45 例 2400 mg : 49 例 (12～65 歳)	300 mg : 45 例 2400 mg : 34 例 (11-66 歳)
有効性の結果（抜粋）		
主要評価項目	【効果不十分のために投与中止を判断する中止基準に達するまでの期間】 300 mg > 2400 mg $P=0.0001$ (Log rank test) 50%の症例が中止基準に達した期間 300 mg : 28 日 2400 mg : 68 日	【中止基準に達した症例の割合】 300 mg : 93.3% (42/45 例) 2400 mg : 41.2% (14/34 例) $P<0.0001$ (Cochran-Mantel-Haenszel test)

なお、026 試験では、全症例が一旦 2400 mg/日を 56 日間投与した後、300 mg/日投与群と 2400 mg/日投与群に割り付けられたため、低用量投与群は 2400 mg/日から 1800, 1200, 600, 300 mg/日へと漸減した。そこで、低用量投与群について漸減期の投与量と中止率の関係を検討したところ、Figure 4-1に示したように 600 mg/日と 1200 mg/日の間に最小有効量が存在することが示唆された。

Figure 4-1 NPC-04 300 mg/日投与群の漸減期における投与量と中止率



4.4.2.2 単剤投与試験 (initiation of monotherapy)

4.4.2.2.1 部分発作を有する成人てんかん患者

外国 004 試験, 外国 025 試験, 外国 OT/F02 試験

外国で実施された、成人てんかん患者を対象とした 3 つの単剤投与試験における主要評価項目は、てんかん外科手術前の検査が終了した患者を対象とした 004 試験では事前に定めた効果不十分による中止基準に達するまでの期間、未治療患者を対象とした 025 試験では最初の部分発作が発現するまでの期間、及び同じく未治療患者を対象とした OT/F02 試験では維持投与期に発現した発作回数であった。

004 試験では、本剤 2400 mg/日投与群の中止基準に達するまでの期間が、プラセボ投与群と比較し有意に長く ($P=0.0001$)、025 試験では、本剤 1200 mg/日投与群における最初の発作が発現する日数が、プラセボ投与群と比較し有意に長かった ($P=0.0457$)。OT/F02 試験では、維持投与期間中に発現した平均発作回数は、本剤投与群 (最大 2400 mg/日) で 3.6 回、フェニトイン投

与群（最大 800 mg/日）で 2.1 回であり、有意差は認められなかった（ $P=0.0809$ ）。また、発作が発現しなかった症例の割合は、本剤投与群で 59.3%（70/118 例）、フェニトイン投与群で 58.0%（69/119 例）であり、両群間に有意差は認められなかった（ $P=0.7195$ ）（Table 4-24）。なお、3つの試験における副次的評価項目の結果は、「2.7.3.2.2.1 項」に示した。

Table 4-24 成人単剤投与試験結果一覧

試験の種類	成人単剤投与試験		
国内/ 国外試験	外国試験		
評価/ 参考資料	参考資料（外国における評価資料）		
試験番号 (添付資料)	Study 004 (5.3.5.1-7 参)	Study 025 (5.3.5.1-8 参)	Study OT/F02 (5.3.5.1-9 参)
投与群（1 日投与量）	・本剤 2400 mg ・プラセボ 1 日 2 回	・本剤 1200 mg ・プラセボ 1 日 2 回	・本剤：最大 2400 mg ・PHT*：最大 800 mg 1 日 3 回
症例数 (年齢範囲)	本剤：51 例 プラセボ：51 例 (11-62 歳)	本剤：32 例 プラセボ：35 例 (8-69 歳)	本剤：143 例 PHT：144 例 (15-91 歳)
有効性の結果			
主要評価項目	【効果不十分による中止基準に達するまでの期間】 プラセボ<本剤 $P=0.0001$ (Log rank test)	【最初の部分発作が発現するまでの期間】 プラセボ<本剤 $P=0.0457$ (Log rank test)	【維持投与期の発作回数】 本剤：3.6 回 PHT：2.1 回 $P=0.0809$ (Poisson regression model) 【発作が発現しなかった症例の割合】 本剤：59.3%（70/118 例） PHT：58.0%（69/119 例） $P=0.7195$ (Logistic regression analysis)

*：フェニトイン

4.4.2.2.2 部分発作を有する小児てんかん患者

外国 OT/F04 試験，外国 2339 試験

外国で実施された小児てんかん患者を対象とした 2 つの単剤投与試験の主要評価項目は、未治療の患者を対象とした OT/F04 試験では維持投与期に発現した部分発作回数であり、他の抗てんかん薬で効果が認められない患者又は未治療患者を対象とした 5 日間投与の 2339 試験では中止基準に達するまでの期間であった。Table 4-25 に示したように、OT/F04 試験では、主要評価項目である維持投与期間中に発現した発作回数は、本剤投与群で 2.3 回、フェニトイン投与群で 1.7 回であり、両群間で有意差は認められなかった（ $P=0.3594$ ）。また、維持投与期間中の発作なしの症例の割合は、本剤投与群で 60.5%（49/81 例）、フェニトイン投与群で 59.7%（46/77 例）であり両群間で有意差は認められなかった（ $P=0.9127$ ）。2339 試験では、高用量投与群（40～60 mg/kg/日）と低用量投与群（10 mg/kg/日）で中止基準に達するまでの期間に有意差は認められなかった。この原因として、低用量投与群での血漿中 MHD トラフ濃度（中央値 19.0

μ mol/L) が最小有用量と考えられる成人での 600 mg/日投与時のトラフ濃度 (中央値 17.0 μ mol/L) と同様であったことから本用量で効果が認められたためと考えられる [5.3.5.1-11 参]。そのため、小児てんかん患者に対する本剤単剤投与における最小有効投与量は、8~10 mg/kg/日であると考えられた。副次的評価項目の結果は、「2.7.3.2.2.2.2 項」に示した。

Table 4-25 小児単剤投与試験結果一覧

試験の種類	小児単剤投与試験	
国内/ 国外試験	外国試験	
評価/ 参考資料	参考資料 (外国における評価資料)	
試験番号 (添付資料)	Study OT/F04 (5.3.5.1-10 参)	Study 2339 (5.3.5.1-11 参)
投与群 (1 日投与量)	・ 本剤 : 最大 2400 mg ・ PHT* : 最大 800 mg 1 日 3 回	・ 本剤 10 mg/kg ・ 本剤 40~60 mg/kg 1 日 2 回
症例数 (年齢範囲)	本剤 : 97 例 PHT : 96 例 (5-17 歳)	10 mg/kg : 46 例 40~60 mg/kg : 46 例 (1 ヶ月-16 歳)
有効性の結果 (抜粋)		
主要評価項目	【維持投与期に発現した発作回数】 本剤 : 2.3 回 PHT : 1.7 回 P=0.3594 (Poisson regression model) 【発作が発現しなかった症例の割合】 本剤 : 60.5% (49/81 例) PHT : 59.7% (46/77 例) P=0.9127 (Logistic regression analysis)	【効果不十分による中止基準に達した期間】 10mg/kg ≒ 40~60 mg/kg P=0.904 (Log rank test)

* : フェニトイン

4.4.3 部分集団における検討

国内外の臨床試験における有効性を性別及び年齢で層別した結果を、併用投与試験及び単剤投与試験ごとに以下に示した。

4.4.3.1 性別

4.4.3.1.1 併用投与試験

外国 OT/PE1 試験, 国内 B1301 試験, 外国 011 試験

国内外の成人及び小児の部分発作を有するてんかん患者を対象とした併用投与試験において、主要評価項目として「28 日あたりの部分発作回数変化率」が設定された 3 試験について、男女別の変化率を検討した(Table4-26)。

本剤投与後の「28 日あたりの部分発作回数変化率」は、男性で-18.2~-45.9%，女性で-15.3~-52.3%とほぼ同じであったが、外国の試験において若干女性の変化率が男性より高かったが、大きな差異ではなかった。

Table 4-26 併用投与試験における男女別の 28 日あたりの部分発作変化率

国内/ 国外試験		国内試験		外国試験					
評価/ 参考資料		評価資料		参考資料（外国における評価資料）					
小児/成人		小児		小児		成人			
試験番号 (添付資料)		B1301 (5.3.5.1-2)		Study 011 (5.3.5.1-3 参)		Study OT/PE1 (5.3.5.1-1 参)			
投与群		NPC-04	プラセボ	NPC-04	プラセボ	NPC-04 600 mg	NPC-04 1200 mg	NPC-04 2400 mg	プラセボ
男 性	症例数	26	27	69	71	86	80	98	77
	中央値	-18.2	-13.2	-32.8	-2.8	-24.1	-31.7	-45.9	-7.6
	範囲	-89.2, 237.9	-67.9, 428.4	-100.0, 245.0	-100.0, 223.3	-100.0, 188.1	-100.0, 800.0	-100.0, 221.2	-91.2, 531.8
女 性	症例数	21	24	67	57	82	97	76	96
	中央値	-15.3	13.9	-39.8	-11.2	-29.0	-50.0	-52.3	-8.4
	範囲	-78.8, 141.7	-46.8, 181.8	-100.0, 301.0	-85.0, 334.5	-100.0, 444.0	-100.0, 190.0	-100.0, 460.0	-100.0, 323.6

4.4.3.1.2 単剤投与試験

外国 004 試験, 外国 026 試験, 外国 028 試験

外国で実施された本剤の固定用量を用いた 4 つの単剤投与試験のうち、同じ有効性の評価項目である効果不十分により中止基準に達した症例の割合（中止率）を設定した 3 試験について、性別による効果の差異を検討した。

Table 4-27 に示したように、男女とも本剤の 2400 mg/日の投与で本剤 300 mg/日又はプラセボと比較し効果不十分による中止率が低かった。また、本剤 2400 mg/日投与における中止率は、男性で 39.3～57.1%，女性で 40.0～72.0%であり、性別による差異は認められなかった。

Table 4-27 単剤投与試験における男女別の中止基準に達した症例の割合（中止率）*

国内/ 国外試験		外国試験					
評価/ 参考資料		参考資料（外国における評価資料）					
試験番号 (添付資料)		Study 004* (5.3.5.1-7 参)		Study 026* (5.3.5.1-5 参)		Study 028* (5.3.5.1-6 参)	
薬剤・1 日投 与量		NPC-04 2400mg	プラセボ	NPC-04 2400mg	NPC-04 300mg	NPC-04 2400mg	NPC-04 300mg
男 性	症例数	11/28	20/23	12/21	21/21	6/14	18/18
	%	39.3	87.0	57.1	100.0	42.9	100.0
女 性	症例数	10/20	23/26	18/25	19/19	8/20	24/27
	%	50.0	88.5	72.0	100.0	40.0	88.9

*：効果不十分と定義された中止基準に達した症例の割合（中止率）

4.4.3.2 年齢

4.4.3.2.1 併用投与試験

外国 OT/PE1 試験，国内 B1301 試験，外国 011 試験

国内外の 3 試験について、主要評価項目である 28 日あたりの部分発作変化率を年齢で層別した結果を、Table 4-28 に示した。

成人、小児とも 28 日あたりの部分発作変化率にばらつきがあり、年齢とともに減弱もしくは増強等の一定の傾向は認められなかった。

Table 4-28 併用投与試験における年齢による 28 日あたりの部分発作変化率

国内/ 国外試験		国内試験		外国試験					
評価/ 参考資料		評価資料		参考資料（外国における評価資料）					
小児/成人		小児		小児		成人			
試験番号 (添付資料)		B1301 (5.3.5.1-2)		Study 011 (5.3.5.1-3 参)		Study OT/PE1 (5.3.5.1-1 参)			
投与群		NPC-04	プラセボ	NPC-04	プラセボ	NPC-04 600 mg	NPC-04 1200 mg	NPC-04 2400 mg	プラセボ
6歳未満	症例数	4	6	14	16	-	-	-	-
	中央値	-31.2	-24.9	-53.5	-17.3	-	-	-	-
	範囲	-38.7 83.3	-55.5 428.4	-100.0 36.4	-92.6 100.1	-	-	-	-
6-11歳	症例数	26	32	56	50	-	-	-	-
	中央値	-13.5	5.5	-27.0	-10.0	-	-	-	-
	範囲	-89.2 237.9	-46.8 86.5	-99.7 301.0	-100.0 334.5	-	-	-	-
トータル	症例数	17	13	66	62	5	6	7	7

国内/ 国外試験		国内試験		外国試験					
18-64 歳	中央値	-34.0	12.9	-44.5	-8.0	-4.7	-47.0	-22.2	-22.1
	範囲	-78.8 94.6	-67.9 181.8	-100.0 130.6	-89.0 223.3	-32.5 73.0	-88.8 157.1	-84.6 221.2	-57.0 63.6
	症例数	-	-	-	-	163	171	167	166
	中央値	-	-	-	-	-27.2	-38.9	-50.2	-7.4
	範囲	-	-	-	-	-100.0 444.0	-100.0 800.0	-100.0 460.0	-100.0 531.8

4.4.3.2.2 単剤投与試験

外国 004 試験, 外国 026 試験, 外国 028 試験

同じ有効性の評価項目を設定した外国の 3 試験について、年齢で層別した有効性の結果を Table 4-29 に示した。その結果、極端に症例数が少ない 6～11 歳を除き、12～17 歳における本剤 2400 mg/日投与時の中止基準に達した症例の割合（中止率）は 62.5%（5/8 例），18～64 歳の症例では 50.0%（60/120 例）であり、やや 12～17 歳で中止率が高かった。なお、本剤 300 mg/日又はプラセボ投与時の中止率がそれぞれ 100%（5/5 例），93.0%（118/127 例であり、本剤 2400 mg/日投与時と比較して高かった。

なお、主要評価項目が、ビデオ脳波測定結果に基づく発作回数等から判断された中止基準に達するまでの期間である 1 ヶ月以上 17 歳未満の症例を対象とした 2339 試験では、4 歳未満と 4 歳以上とで中止基準に達するまでの期間に差異は認められなかった〔5.3.5.1-11 参〕。

Table 4-29 単剤投与試験における年齢区分による有効性

国内/ 国外試験		外国試験					
評価/ 参考資料		参考資料（外国における評価資料）					
試験番号 (添付資料)		Study 004* (5.3.5.1-7 参)		Study 026* (5.3.5.1-5 参)		Study 028* (5.3.5.1-6 参)	
薬剤・ 1 日投与量		NPC-04 2400mg	プラセボ	NPC-04 2400mg	NPC-04 300mg	NPC-04 2400mg	NPC-04 300mg
評価項目		中止率*		中止率*		中止率*	
6-11 歳	症例数	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	2/2
	%	-	-	-	-	-	100.0
12-17 歳	症例数	1/2	2/2	2/2	0/0	2/4	3/3
	%	50.0	100.0	100.0	-	50.0	100.0
18-64 歳	症例数	20/46	41/47	28/44	40/40	12/30	37/40
	%	43.5	87.2	63.6	100.0	40.0	92.5

*：効果不十分と定義された中止基準に達した症例の割合（中止率）

**：発作発現を経験した症例の割合

4.4.4 長期投与時の有効性及び耐薬性

4.4.4.1 成人てんかん患者での長期併用投与試験

外国 OT/PE1E 試験

本試験は、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成人てんかん患者を対象とした二重盲検比較試験からの長期継続投与試験であり、二重盲検比較試験での主要評価項目は28日あたりの部分発作回数の前観察期からの変化率であった。

長期投与時における28日あたりの部分発作回数の変化率（中央値）の推移をTable4-30に示したが、NPC-04-NPC-04投与群では、二重盲検期が-44.3%、長期継続期が-51.8%であり、一貫して発作回数の減少が認められた。プラセボ-NPC-04投与群は二重盲検期では-15.4%、長期継続期では-42.2%であり、本剤投与への切替えを反映し発作回数が減少した。

Table 4-30 OT/PE1E 試験における28日あたりの部分発作回数の変化率（%）の推移

		NPC-04-NPC-04 N = 204	プラセボ-NPC-04 N = 88	Total N = 292
二重盲検期における前観察期からの変化率 (%)	n	204	88	—
	Mean	-39.1	-9.3	—
	SD	46.2	50.2	—
	Median	-44.3	-15.4	—
	Min~Max	-100.0~158.2	-92.9~208.9	—
長期継続期における前観察期からの変化率 (%)	n	204	88	292
	Mean	-42.3	-32.5	-39.3
	SD	46.9	67.8	54.1
	Median	-51.8	-42.2	-48.8
	Min~Max	-100.0~156.0	-100.0~484.0	-100.0~484.0

4.4.4.2 小児てんかん患者における国内外の長期併用投与試験

国内 B1301E1 試験, 外国 011E 試験

国内外で実施された2試験は、いずれも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、本剤併用投与時の有効性をプラセボと比較した二重盲検比較試験からの長期継続投与試験であり、二重盲検比較試験における主要評価項目は28日あたりの部分発作回数の前観察期からの変化率であった。

長期投与時の28日あたりの部分発作回数の前観察期からの変化率（中央値）の推移をTable 4-31に示したが、国内 B1301E1 試験では、NPC-04-NPC-04投与群で二重盲検期の-15.3%から長期投与時の-26.1%と推移し、二重盲検期で得られた変化率が長期投与時も維持されていた。プラセボ-NPC-04投与群では2.4%から-25.3%と推移し、二重盲検期以降本剤に切替え後、発作回数が減少した。外国 011E 試験でも、発作回数の変化率が NPC-04-NPC-04投与群で二重盲検期

の-37.9%から長期投与時の-59.2%と推移し、一貫して発作回数の減少が認められた。プラセボ-NPC-04 投与群では-10.6%から-49.2%と推移し、二重盲検期以降本剤に切替え後、発作回数が減少した。

Table 4-31 B1301E1 試験及び 011E 試験の部分発作回数変化率 (%)

		国内 B1301E1 試験		外国 011E 試験	
		NPC-04- NPC-04	プラセボ- NPC-04	NPC-04- NPC-04	プラセボ- NPC-04
二重盲検期における 前観察期からの変化 率 (%)	N	47	51	116	116
	Mean	-2.9	14.8	-33.3	0.1
	SD	63.5	73.3	58.9	65.4
	Median	-15.3	2.4	-37.9	-10.6
	Min~Max	-89.2~237.9	-67.9~428.4	-100.0~245.0	-100.0~223.3
長期投与時における 前観察期からの変化 率 (%)	N	39	49	116	116
	Mean	-15.9	-10.5	-37.1	-22.1
	SD	62.5	75.3	68.9	101.6
	Median	-26.1	-25.3	-59.2	-49.2
	Min~Max	-100.0~158.2	-100.0~332.7	-100.0~300.9	-100.0~643.2

また、国内長期継続投与試験（B1301E1 試験）では、本剤の内用懸濁液から錠剤に切替えた際の有効性及び試験期間中に 15 歳以上となった症例の有効性を検討し以下の結果を得た。

- ① 内用懸濁液から錠剤に切替えた 27 症例における内用懸濁液から錠剤への切替え前後での 28 日あたりの部分発作回数（中央値）は、切替え直前（8.0 回）と切替え直後（8.4 回）で部分発作回数は同程度であったが、最終評価時（15.7 回）では切替え直前に比べて部分発作回数の増加が認められた [2.7.3-Table 2-51]。しかしながら、各症例の部分発作回数の推移を比較すると、多くの症例において発作回数の最大値は切替え以前の期間に認められたため [2.7.3-Appendix1]、切替え以前と切替え以後の有効性に大きな違いはないと考えられた。
- ② 試験期間中に 15 歳以上となった 11 症例において、部分発作回数（中央値）は、15 歳になる直前（8.0 回）及び 15 歳になった直後の Visit（8.4 回）に比べて最終評価時（13.5 回）では増加が認められた [2.7.3-Table 2-52]。しかしながら、いずれの症例も発作回数の最大値は 14 歳以前の期間に認められたため [2.7.3-Appendix1]、14 歳以前と 15 歳以降の有効性に大きな差異はないと考えられた。

4.4.4.3 低年齢を含む小児てんかん患者での長期投与試験

外国 2339E1 試験, 外国 2340E1 試験

4 歳未満の低年齢の小児患者を主な対象として、本剤高用量の有効性を低用量と比較した 2 つの臨床試験のうち、2340 試験は併用投与試験であり、2339 試験は単剤投与試験であった。これら試験から引き続き継続投与した長期継続投与試験では、有効性の評価は実施しなかったが、効果不十分による中止率を検討することにより、有効性に関する情報を示すことができると考えた。

2 つの長期継続投与試験における中止率を Table 4-32 に示したが、本剤を併用投与した 2340E1 試験では、6 ヶ月間の試験期間を終了した継続率は 79.3% (115/145 例)、効果不十分による中止率は 7.6% (11/145 例) であった。なお、本試験における投与量 (中央値) は 41.4 mg/kg/日 であった。また、本剤を単剤投与した 2339E1 試験では、効果不十分による中止率は 11.0% (9/82 例) であり、本試験の投与量 (中央値) は 40.6 mg/kg/日 であった。

以上より、低年齢の小児患者を対象とした 2 つの長期継続投与試験成績より、効果不十分による中止率は 10% 前後であり、多くの症例が本剤を 6 ヶ月間長期投与した場合でも本剤の効果は維持され、その際の投与量は約 40 mg/kg/日 であった。

Table 4-32 低年齢を含む小児患者での長期投与試験における投与量, 中止率, 中止理由

	併用投与試験	単剤投与試験
	2340E1 試験	2339E1 試験
投与量中央値 (範囲)	41.4 mg/kg/日 (3.9 - 69.6)	40.6 mg/kg/日 (2.1 - 78.3)
6 ヶ月間継続率 (%)	115/145 例 (79.3)	59/82 例 (72.0)
中止例数 (%)	30 (20.7)	23 (28.0)
効果不十分 (%)	11 (7.6)	9 (11.0)
有害事象 (%)	12 (8.3)	5 (6.1)
その他 (%)	7 (4.8)	9 ((11.0)

4.4.4.4 外国臨床試験の併合解析

外国で実施された 33 臨床試験のうち、6 ヶ月を超えて本剤を投与した 1221 例を対象として、効果不十分により投与を中止した割合（中止率）を評価した。

Table 4-33 に示したように、6 ヶ月を超えて投与した 1221 例のうち効果不十分のために投与を中止した症例は 185 例で中止率は 15.2%であったが、1 年以上投与した症例では 14.6%，2 年以上投与した症例では 11.9%，3 年以上投与した症例では 10.9%と投与期間が長くなるほど少しずつ低下した。

Table 4-33 長期投与試験における効果不十分による中止率

投与期間（月）	累積投与例数	効果不十分により早期に中止した症例数	
		N	%
6<	1221	185	15.2
12<	840	123	14.6
24<	319	38	11.9
36<	119	13	10.9
48<	54	6	11.1

4.4.5 教科書及びガイドラインにおける本剤の臨床的位置づけ

てんかんの部分発作治療における本剤の臨床的位置づけを、教科書・成書（以下、「教科書」）及び国内外のてんかん治療ガイドラインをもとに評価した。

教科書は、国際的に標準とされる CECIL 医学書（Goldman L, 2007），HARRISON 内科学書（Kasper DL, 2008）及び NELSON 小児科学書（Behrman RE, 2004）を、国内外のてんかん治療ガイドラインとして日本てんかん学会の新規抗てんかん薬を用いたてんかんの薬物治療ガイドライン（藤原，日本てんかん学会 2010），米国神経学アカデミーと米国てんかん学会合同の新規抗てんかん薬のガイドライン（French JA, et al., 2004），英国 NICE のガイドライン（NICE, 2012）及び国際抗てんかん連盟のガイドライン（Glauser TB, et al., 2006）を採用した。また、参考のために米国と英国のエキスパートコンセンサスガイドライン（Karciski S, et al., 2005, Whelness JW, et al., 2007）も併せて記載した。

(1) 教科書・成書

CECIL 医学書では、部分発作に対する単剤療法の第 1 又は第 2 選択薬として、カルバマゼピン、ガバペンチン、ラモトリギン、レベチラセタム、オクスカルバゼピン、フェニトイン、トピラマート、バルプロ酸、ゾニサミドが推奨されている。併用療法では、カルバマゼピン、ラモトリギン、オクスカルバゼピン又はフェニトインのグループからの 1 剤とガバペンチン、レ

ベチラセタム、トピラマート、バルプロ酸又はゾニサミドのグループからの 1 剤の組み合わせによる併用療法が推奨されている (Table 4-34)。

HARRISON 内科学書では、部分発作に対する第 1 選択薬として、フェニトイン、バルプロ酸、カルバマゼピンといった既存の古い薬剤が依然として使用されているとした上で、多くの新しい薬剤は、併用投与や代替薬として使用されているが、最近では、前出の 3 剤に加え、オクスカルバゼピン及びラモトリギンが単剤療法の第 1 選択薬として使用され始め、推奨されている。

NELSON 小児科学書では、抗てんかん薬の選択は発作履歴や EEG で決定された発作型によって行われるとした上で、現在使用されている抗てんかん薬を紹介している。その中で、オクスカルバゼピンについては、カルバマゼピンと作用が類似しており、成人及び小児の部分発作の併用療法として有用である。カルバマゼピンに過敏を示す患者のうち、30%はオクスカルバゼピンにも過敏を示す。また、2.5%の患者で低ナトリウム血症を起こすと紹介されている。

以上より、オクスカルバゼピンは教科書において部分発作の単剤療法では第 1 選択薬として推奨され、また併用療法でも使用薬剤として推奨されている。ただし、安全性については過敏症や低ナトリウム血症に対して注意喚起されている。

Table 4-34 セシル医学書における部分発作に対する抗てんかん薬の選択

単剤療法	併用療法* その他の選択		(単剤又は併用療法)
	A グループ	B グループ	
第 1 選択薬又は第 2 選択薬			
カルバマゼピン, ガバペンチン, ラモトリギン, レベチラセタム, オクスカルバゼピン, フェニトイン, トピラマート, バルプロ酸, ゾニサミド	カルバマゼピン, ラモトリギン, オクスカルバゼピン フェニトイン	ガバペンチン, レベチラセタム, トピラマート, バルプロ酸, ゾニサミド	アセトゾラミド クロラゼパート クロナゼパム フェノバルビタール プリミドン フェブラメート

*: A グループ 1 剤と B グループ 1 剤の併用投与

(2) 治療ガイドライン

1) 成人部分発作

本剤は、Table 4-35 に示したように、成人の部分発作に対する併用療法に関しては、国内の治療ガイドライン及び米国神経学アカデミーと米国てんかん学会合同の治療ガイドライン（以下、「米国治療ガイドライン」）で、本剤は他の新規抗てんかん薬と同様に推奨度 A（行うよう強く勧められる）として位置付けられている。

また、単剤療法に関しては、国内外で評価が分かれているが、国内の治療ガイドラインでは、他の新規抗てんかん薬と同様に推奨度 B とされ、米国治療ガイドラインで他の新規抗てんかん

薬と同様に推奨度 A に、英国 NICE の治療ガイドラインではラモトリギン及びレベチラセタムと同様に第 1 選択薬として位置付けられている。また、国際抗てんかん連盟の治療ガイドラインでは、レベチラセタムを除く他の新規抗てんかん薬と同様に推奨度 C（多分有効性が確立している）と位置付けされているが、US エキスパートコンセンサスガイドラインでは、ラモトリギンとともに第 1 選択薬となっている。

2) 小児部分発作

小児の部分発作に対する併用療法では、国内の治療ガイドラインで推奨度 B（行うよう勧められる）とされ、米国の治療ガイドラインでは他の新規抗てんかん薬と同様に推奨度 A として位置付けられている。また小児の部分発作に対する単剤療法では、国内の治療ガイドラインで推奨度 B、米国の治療ガイドライン、英国 NICE の治療ガイドライン、国際抗てんかん連盟のガイドライン及び EU のエキスパートコンセンサスガイドラインで、推奨度 A もしくは第 1 選択薬と位置付けられている。

以上より、本剤は発売後 15 年以上経過し、教科書及び治療ガイドラインにより成人及び小児の部分発作に対する併用療法、新規に診断された成人及び小児の部分発作に対する単剤療法においてその有効性は確立されており、外国において本剤の効能・効果及び用法・用量は公知と考えられた。

Table 4-35 新規抗てんかん薬の部分発作治療におけるガイドライン上の評価

ガイドライン		新規抗てんかん薬の推奨度				
新規抗てんかん薬		ガバペンチン	トピラマート	ラモトリギン	レベチラセタム	オクスカルバゼピン
主な作用機序		Ca イオンチャネル抑制, 脳内 GABA の増加等	Na イオンチャネル抑制, Ca イオンチャネル抑制等	Na イオンチャネル抑制, グルタミン酸遊離抑制等	脳内シナプス小胞タンパク 2A との結合	Na イオンチャネル抑制, Ca イオンチャネル抑制等
成人部分発作						
併用療法	【日本てんかん学会】 ¹⁾	A	A	A	A	A
	【米国神経学アカデミー & てんかん学会】 ²⁾	A	A	A	A	A
	【英国 NICE】 ³⁾	○	○	○	○	○
単剤療法	【日本てんかん学会】 ¹⁾	B	B	B	B	B
	【米国神経学アカデミー & てんかん学会】 ⁴⁾	A	A	A	—	A
	【英国 NICE】 ³⁾	—	—	第 1 選択薬	第 1 選択薬	第 1 選択薬
	【国際抗てんかん連盟】 ⁵⁾	C	C	C	A	C
	【エキスパートコンセンサスガイドライン】 ⁶⁾	—	—	第 1 選択薬 (妊娠の可能性のある女性)	通常適切な薬剤	第 1 選択薬
小児部分発作						
併用療法	【日本てんかん学会】 ¹⁾	B	B	B	B	B
	【米国神経学アカデミー & てんかん学会】 ²⁾	A	A	A	A	A
	【英国 NICE】 ³⁾	○	○	○	○	○
単剤療法	【日本てんかん学会】 ¹⁾	B	B	B	B	B
	【米国神経学アカデミー & てんかん学会】 ⁴⁾	A	A	A	—	A
	【英国 NICE】 ³⁾	—	—	第 1 選択薬	第 1 選択薬	第 1 選択薬
	【国際抗てんかん連盟】 ⁵⁾	—	C	D	—	A
	【エキスパートコンセンサスガイドライン】 ⁷⁾	—	—	—	—	第 1 選択薬

1) 【日本てんかん学会】：新規抗てんかん薬を用いたてんかんの薬物治療ガイドライン (藤原, 2010 年)^{注1}2) 【米国神経学アカデミー & てんかん学会】：新規抗てんかん薬の有効性と安全性 (難治性てんかん) (French JA, 2004)^{注2}3) 【英国 NICE】：プライマリーケアとセカンダリーケアにおける成人及び小児てんかんの診断と管理(NICE, 2012)^{注3}

NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence

4) 【米国神経学アカデミー & てんかん学会】：新規抗てんかん薬の有効性と安全性 (新規てんかん) (French JA, 2004)^{注2}

5) 【国際抗てんかん連盟】：単剤療法によるてんかんの初期治療(Glauser TB, et al., 2006)^{注4}

6) 【エキスパートコンセンサスガイドライン】：成人てんかんの治療 USA (Karceski S, et al., 2005)

7) 【エキスパートコンセンサスガイドライン】：小児てんかんの治療 EU (Whelness JW, et al., 2007)

注1：推奨度：A. 行うよう強く勧められる, B. 行うよう勧められる, C. 行うよう勧めるだけの根拠が明確でない, D. 行わないよう勧められる, U. 推奨するにはエビデンスが不十分である

注2：Aは有効性が確立している, Bはおそらく確立している (probably), Cはたぶん確立している (possibly), Uはデータが不適切又は矛盾している

注3：NICEにおいて推奨される薬剤として並列に記載されている。なお、新規抗てんかん薬以外にカルバマゼピン、クロバザム、バルプロ酸が記載されている。

注4：Aは有効性が確立している, Bはおそらく確立している (probably), Cはたぶん確立している (possibly), Dは場合によっては確立している (potentially)

4.5 有効性の結論

部分発作を有する成人及び小児てんかん患者を対象として、本剤の併用投与が行われた国内外の臨床試験成績及び本剤の単独投与が行われた外国の臨床試験成績より、以下の結論を得た。

部分発作に対する本剤併用投与時の有効性

- 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成人てんかん患者を対象とした外国 OT/PE1 試験の結果より、本剤の併用投与における有効性が示され、成人患者に対する併用投与時の最小有効量は 600 mg/日、最大有効量は 2400 mg/日と考えられた。
- 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 4 歳以上の小児てんかん患者を対象とした国内 B1301 試験及び外国 011 試験の結果より、本剤の初期用量 8～10 mg/kg/日、維持投与（中央値）約 30 mg/kg/日の併用投与で小児の部分発作に対する有効性が認められた。
- 国内 B1301 試験成績では、本剤のプラセボに対する有効性を検証できなかったが、てんかん病因及び抗てんかん薬の併用数別の検討結果より、国内 B1301 試験では外国 011 試験に比べてより難治の症例が多く組み入れられたと考えられ、その試験間の不均衡が投与群間差の推定値に影響した一因と示唆された。
- 国内 B1301 試験では、外国 011 試験に比べより難治の患者が多く組み入れられたと考えられたにもかかわらず、主要評価項目の投与群間差は、国内で承認・市販されている他の新規抗てんかん薬の臨床試験で認められた部分発作回数の変化率の投与群間差と比べて遜色なく、さらに、50%レスポンス率、CGIC、複雑部分発作及び二次性全般化発作を併合した発作回数の変化率（追加解析）、維持投与期における部分発作回数の変化率（追加解析）、など複数の解析において、本剤の部分発作に対する効果が確認できた。従って、本剤は日本人の部分発作を有する小児てんかん患者に対して臨床的に意義のある有効性を有すると結論した。
- 外国 2340 試験成績より、4 歳未満の小児患者に対する本剤の併用投与時の有効性が確認された。

部分発作に対する本剤への切替え投与時の有効性

- カルバマゼピンや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成人てんかん患者とした外国の 026 試験及び 028 試験の結果より、本剤への切替え投与が有効であることが明らかとなり、本剤単剤投与の最小有効量は 600 mg/日と 1200 mg/日の間にあることが示唆された。

部分発作に対する本剤単剤投与時の有効性

- 本剤は未治療の部分発作を有する成人てんかん患者に単剤投与した場合（025 試験）、発作抑制効果は、1200 mg/日投与でプラセボと比較し有意に優った。また、フェニトインと比較した試験（OT/F02 試験）では、フェニトインと同等な結果を示した。その際の平均投与量は本剤で 1028 mg/日、フェニトインで 313 mg/日であった。
- 本剤は部分発作を有する小児てんかん患者に単剤投与した場合、その発作抑制効果はフェニトインと比較して有意差はなく（OT/F04 試験）、本剤の最小有効投与量は 8～10 mg/kg/日と推察された（2339 試験）。また、4 歳未満の小児患者に対する本剤の単剤投与時の有効性が示唆された。

長期投与時の有効性

- 本剤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成人及び小児てんかん患者に長期併用投与した場合、部分発作の前観察期からの変化率を指標とした抑制効果は、元の試験で認められた抑制効果より劣ることはなく維持された。その際、小児患者を対象とした国内の長期継続試験と外国の長期継続投与試験の効果は類似していた。
- 本剤を 6 ヶ月以上にわたり単剤投与又は併用投与した外国の臨床試験における併合解析において、効果不十分のために投与中止となった中止率を指標として長期投与時の効果を検討すると、本剤の投与期間が長くなるに従い中止率が低くなる傾向が示されたことより、本剤の長期投与による耐薬性はないと考えられた。
- 4 歳未満の低年齢層の小児患者においても、効果不十分のために投与中止となった中止率を指標として、本剤長期投与時の有効性が、単剤投与及び併用投与のいずれでも示された。

以上より、本剤の長期投与時の有効性は、成人及び小児を対象として単剤投与及び併用投与で認められ、耐薬性はないと考えられた。

NPC-04 の臨床的位置付け

- 本剤は発売後 15 年以上経過し、外国の教科書及び国内外の治療ガイドラインにより成人及び小児の部分発作に対する併用療法、新規に診断された成人及び小児の部分発作に対する単剤療法において、ともに標準治療薬と評価され、その有効性は確立されており、また、EU 及び米国の承認申請に使用された臨床試験成績は、他の国の承認申請に利用され、いずれの

国においても承認されていることから、本剤の効能・効果及び用法・用量は、外国においては既に公知であると考えられた。

以上より、本剤はてんかんの部分発作の治療に有効な薬剤であり、効能効果として「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」を設定することは適切であり、国内における当該領域の薬物治療選択肢を広げることのできる薬剤であると判断した。

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」における推奨用法・用量を以下に記載する。なお、本剤の最大投与量は有効性の観点からは 2400 mg/日であったが、安全性の懸念があることから 1800 mg/日とした（5.4.3.2.3項）。

【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日の増量幅用量として 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

5 安全性の概括評価

5.1 抗てんかん薬の有害事象

抗てんかん薬の有害事象は、アレルギー機序が関与する薬剤に対する特異体質による急性期反応、用量依存性の神経系への抑制作用及び長期服用時にみられる慢性期有害事象に大別される（日本神経学会 2010）。

アレルギー機序が関与する薬剤に対する特異体質による急性期反応は、抗てんかん薬だけでなく各種薬剤に共通するもので、比較的頻度が高い皮疹が代表的な有害事象である。まれであ

るが重篤な有害事象として、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、薬剤性過敏性症候群などがある。

用量依存性の神経系への抑制作用は、抗てんかん薬が中枢神経系のニューロンの興奮を抑制する薬理作用から来る特徴的な有害事象であり、傾眠、運動失調、めまい、複視、眼振等がある。

慢性期有害事象はその薬剤の特徴的な有害事象と考えられ、フェニトインの歯肉増殖、バルプロ酸の体重増加等が知られている。

また、難治性のてんかんの場合、抗てんかん薬は通常 2～3 剤を併用して用いられることが多く、これら薬剤間での薬物相互作用に関して注意が必要となる。

5.2 安全性評価計画

5.2.1 安全性評価の対象となった臨床試験の概略

NPC-04 の安全性評価には、本剤の有効性評価に使用した国内外の臨床試験成績及び外国の部分発作を有する成人及び 4 歳以上の小児てんかん患者を対象とした単剤療法の長期継続投与試験を用いた (Table 5-1)。

また、個々の試験とは別に、海外開発時に本剤の投与を受けた全症例 (33 試験, 2191 例) の併合解析 (ISS), 及びその後実際された 4 歳未満を含む小児患者を対象とした臨床試験で本剤の投与を受けた全症例 (9 試験, 337 例) の臨床安全性概要(SCS)の結果についても提示した。

Table 5-1 本剤の安全性評価に使用した臨床試験一覧

分類		対象	国内臨床試験	外国臨床試験
併用投与試験	成人併用投与	既存の抗てんかん薬で十分な効果が認められない部分発作を有する成人てんかん患者		OT/PE1, OT/PE1E
	小児併用投与	既存の抗てんかん薬で十分な効果が認められない部分発作を有する小児てんかん患者	B1301, B1301E1	011, 011E 2340, 2340E1
単剤投与試験	成人切替え投与	既存の抗てんかん薬で十分な効果が認められない部分発作を有する成人てんかん患者		026, 026E* 028, 028E*
	成人単剤投与 (initiation of monotherapy)	成人未治療てんかん患者		004, 004E*, 025, 025E*, OT/F02, OT/F02E*
	小児単剤投与 (initiation of monotherapy)	小児未治療てんかん患者		OT/F04, OT/F04E* 2339, 2339E1

*: 有効性の評価に用いず、安全性の評価に用いた外国臨床試験

5.2.2 安全性の評価方法

(1) 評価項目

本剤の国内外の試験では、Table 5-2に示した項目について評価した。通常の観察・検査の他に、抗てんかん薬の主な有害事象は中枢神経系症状であるため、外国の試験では神経学的検査を実施した。

Table 5-2 臨床試験における観察・検査項目一覧

試験区分	併用投与				単剤投与						
	成人併用	小児併用			成人単剤			成人単剤 (切替え)		小児単剤	
試験番号	OT/PE1 OT/PE1E	B1301 B1301E1	011 011E	2340 2340E1	025 025E	OT/F02 OT/F02E	004 004E	026 026E	028 028E	OT/F04 OT/F04E	2339 2339E1
身体的所見 自覚症状，他覚所見	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
バイタルサイン 血圧，脈拍数，呼吸数，体重	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
神経学的検査	○	—	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血液学的検査 白血球数，白血球分画，リンパ球，好酸球，好中球，好塩基球，赤血球数，ヘモグロビン，ヘマトクリット，血小板	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血液生化学検査 BUN，クレアチニン，Na，K，Cl，アルブミン，総蛋白，LDH，血糖，AST，ALT，ALP，TSH，チロキソン，総ビリルビン，尿酸	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
尿検査 比重，pH，ビリルビン，アセトン/ケトン，糖，細菌，上皮細胞，タンパク質	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
12 誘導心電図	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

○：実施，—：実施せず

(2) 有害事象等の定義

国内外の臨床試験における有害事象，副作用，重篤な有害事象及び重要な有害事象の定義は，CTD2.7.4 項に示した。

なお，有害事象の標準化に際し，国内 B1301 試験では MedDRA version 15.1 を，国内 B1301E1 試験では MedDRA version 16.0 を使用し，外国試験については，MedDRA を使用して有害事象の標準化を行っていないため，MedDRA 以外の辞書を用いた。有害事象名の和訳には，MedDRA/J version 15.1 及び医学辞書を用いた。有害事象は特に記載のない限り PT で記載した。有害事象は，投与群ごとに有害事象の発現率を器官別大分類（system organ class, SOC）別及び PT 別に発現被験者数及び発現率を集計した。外国試験は MedDRA を使用して標準化を行っていないため，body system 別及び PT 別で集計した。

5.3 曝露状況及び被験者の人口統計学的特性及びその他の特性

5.3.1 曝露状況

5.3.1.1 併用投与試験

5.3.1.1.1 部分発作を有する成人てんかん患者

外国 OT/PE1 試験，外国 OT/PE1E 試験

OT/PE1 試験は，二重盲検期 26 週間（漸増期 2 週間，維持投与期 24 週間）のプラセボ対照比較試験であり，NPC-04 600 mg/日投与群 168 例，NPC-04 1200 mg/日投与群 177 例，NPC-04 2400 mg/日投与群 174 例及びプラセボ投与群 173 例に治験薬が投与された。本試験では，投与量が増えるごとに投与期間が短くなり，26 週以上投与された症例の割合は，本剤 600 mg/日投与群で 64.3%（108/168 例），1200 mg/日投与群で 47.5%（84/177 例），2400 mg/日投与群で 23.6%（41/174 例）であり，プラセボ投与群では 59.0%（102/173 例）であった〔2.7.4Table 1.2.1-1〕。

OT/PE1E 試験は OT/PE1 試験からの継続投与試験であり，OT/PE1E 試験の治験薬投与期間〔中央値（範囲）〕は 350.0 日（3.0～1981.0 日）であった。治験薬を 6 ヶ月超投与された症例は 83.6%（244 / 292 例），12 ヶ月超では 38.4%（112 / 292 例），24 ヶ月超では 14.7%（43 / 292 例）であった。組入れ対象集団 292 例のうち 188 例の平均 1 日用量は 1200 mg/日以下であった〔2.7.4.1.2.1 項〕。

5.3.1.1.2 部分発作を有する小児てんかん患者

国内 B1301 試験，国内 B1301E1 試験，外国 011 試験， 外国 011E 試験，外国 2340 試験，外国 2340E1 試験

B1301 試験は，二重盲検期 8 週間（漸増期 2 週間，維持投与期 6 週間）のプラセボ対照比較試験であり，NPC-04 群 47 例，プラセボ群 51 例に治験薬が投与された。治験薬投与期間の中央値

は、本剤投与群、プラセボ投与群ともに 57.0 日であった。本剤投与群では、漸増の結果、症例の約 80%が投与 2 週までに目標とする維持用量（最大 1 日用量）に達していた。また、8 週以上投与された症例の割合は、本剤投与群が 83.0%（39 / 47 例）、プラセボ群が 96.1%（49/51 例）であった〔2.7.4Table 1.2.1-2〕。

B1301 試験からの継続投与試験である B1301E1 試験（治験薬投与後 52 週のカットオフまでの中間集計）では、88 例に治験薬が投与された。治験薬投与期間（中央値）は 352.0 日、治験薬の平均 1 日用量（平均値 ± 標準偏差）は 24.3 ± 10.2 mg/kg/日であった。最終 1 日用量が 30 mg/kg/日以上であった症例の割合は 64.8%（57 / 88 例）であった。〔2.7.4-1.2.1 項〕。

011 試験は、二重盲検期 16 週間（漸増期 2 週間、維持期 14 週間）のプラセボ対照比較試験であり、NPC-04 群 138 例、プラセボ群 129 例に治験薬が投与された。治験薬投与期間（中央値）は NPC-04 群で 16.3 週、プラセボ群で 16.1 週であった。NPC-04 群での治験薬の平均 1 日用量（平均値 ± 標準偏差）は 30.0 ± 10.5 mg/kg/日であった〔2.7.4Table 1.2.1-4, Table 1.2.1-5〕。

011E 試験では、232 例に治験薬が投与された。治験薬投与期間（中央値）は 618.0 日であった〔2.7.4.1.2.1 項〕。

2340 試験は、治療期 35 日（漸増期 26 日：NPC-04 60 mg/kg/日投与群のみ、維持投与期 9 日）の用量比較試験であり、NPC-04 10 mg/kg/日投与群 64 例、NPC-04 60 mg/kg/日投与群 64 例に治験薬が投与された。治験薬投与期間（中央値）は NPC-04 10 mg/kg/日投与群で 10.5 日、NPC-04 60 mg/kg/日投与群で 37.0 日であった〔2.7.4Table 1.2.1-6〕。

2340E1 試験は、2340 試験を完了した症例のほか、2340 試験で前観察期の発作回数の組み入れ基準に合致しなかった症例も組み入れられたため、145 例が組み入れられうち 115 例が治験を完了した。投与期間（中央値）は 6.5 ヶ月であった。また、平均 1 日投与用量は、過半数の症例で 20-60 mg/kg であった〔2.7.4.1.2.1 項〕。

5.3.1.2 単剤投与試験

5.3.1.2.1 NPC-04 への切替え試験

外国 026 試験, 外国 028 試験

026 試験は、NPC-04 への切替え期 4 週間、NPC-04 2400 mg/日を投与する前観察期 8 週間、二重盲検期 18 週間の用量比較試験であり、NPC-04 300 mg/日投与群 45 例、NPC-04 2400 mg/日投与群 51 例及び無作為化されなかった 47 例に治験薬が投与された。

治験薬投与期間（中央値）は、NPC-04 300 mg/日投与群で 17.1 週、NPC-04 2400 mg/日投与群で 23.8 週であった〔2.7.4 Table 1.2.2-1〕。

026 試験からの長期継続投与試験である 026E 試験で、6 ヶ月以上本剤投与を受けた症例の割合は、73.0%（84/115 例）、投与期間の中央値は 344 日（11.4 ヶ月）であった〔2.7.4.1.2.2 項〕。

028 試験は、二重盲検期 18 週間（漸増期 2 週間、維持投与期 16 週間）の用量比較試験であり、NPC-04 300 mg/日投与群 46 例、NPC-04 2400 mg/日投与群 41 例に治験薬が投与された。治験薬投与期間（中央値）は、NPC-04 300 mg/日投与群で 4.9 週、NPC-04 2400 mg/日投与群で 17.0 週であった〔2.7.4Table 1.2.2-2〕。

028 E 試験で、3 ヶ月以上本剤投与を受けた症例の割合は、全体で 78.6%（11/14 例）であった。また、本剤の単剤投与を受けた症例 13 例（92.9%）における投与期間の中央値は 110 日（3.6 ヶ月）であり、最大投与期間は 160 日（5.3 ヶ月）であった〔2.7.4-1.2.2 項〕。

5.3.1.2.2 単剤投与試験 (initiation of monotherapy)

(1) 部分発作を有する成人てんかん患者

外国 004 試験, 外国 004E 試験, 外国 025 試験,
外国 025E 試験, 外国 OT/F02 試験, 外国 OT/F02E 試験

004 試験は、入院患者を対象とした二重盲検期 10 日間のプラセボ対照比較試験であり、NPC-04 2400 mg/日投与群 51 例、プラセボ投与群 51 例に治験薬が投与された。治験薬投与期間（中央値）は、NPC-04 2400 mg/日投与群で 10 日、プラセボ投与群で 3 日と NPC-04 2400 mg/日投与群で長かった〔2.7.4Table 1.2.2-4〕。この原因としては、本試験では、効果不十分のために発作が発現した場合の投与中止基準を設定しており、プラセボ投与群で中止基準に達した症例が多かったことが考えられた。

004 試験からの継続投与試験である 004E 試験で 6 ヶ月以上本剤が投与された症例の割合は、75.3%（73/97 例）であり、投与期間の中央値は 14.5 ヶ月（435 日）であり、最大投与期間は 32.3 ヶ月（961 日）であった〔CTD2.7.4.1.2.2 項〕。

025 試験は、二重盲検期 13 週間（91 日間：漸増期 7 日間、維持投与期 84 日間）のプラセボ対照比較試験であり、NPC-04 1200 mg/日投与群 32 例、プラセボ投与群 35 例に治験薬が投与された。治験薬投与期間（中央値）は、NPC-04 1200 mg/日投与群で 13.1 週間、プラセボ投与群で 12.9 週間であった〔2.7.4Table 1.2.2-5〕。

025E 試験では、6 ヶ月以上本剤が投与された症例の割合が 33.3%（15/45 例）、投与期間の中央値は 4.1 ヶ月（124 日）であり、最大投与期間は 18.9 ヶ月（567 日）であった〔2.7.4.1.2.2 項〕。

OT/F02 試験は、二重盲検期 56 週（漸増期 8 週間、維持投与期 48 週間）のフェニトインを対照薬とした比較試験であり、NPC-04 投与群 143 例、フェニトイン投与群 144 例に治験薬が投与された。治験薬投与期間（平均値）は、NPC-04 投与群で 44 週間、フェニトイン投与群で 42 週間であった。また、維持投与期における 1 日投与量は、NPC-04 投与群で 450～2250 mg、フェニトイン投与群で 100～900 mg であった〔2.7.4Table-1.2.2-3〕。

OT/F02E 試験では、本剤又はフェニトインが長期継続投与された。52 週以上投与された症例の割合は、本剤投与群で 64.8%（94/145 例）、フェニトイン投与群で 58.3%（84/144 例）であり、

104 週以上では、本剤投与群で 42.8% (62/145 例) , フェニトイン投与群で 40.3% (58/144 例) であった [CTD2.7.4-1.2.2 項] 。

(2) 部分発作を有する小児てんかん患者

外国 OT/F04 試験, 外国 OT/F04E 試験, 外国 2339 試験, 外国 2339E1 試験

OT/F04 試験は、二重盲検期 56 週 (漸増期 8 週間, 維持投与期 48 週間) のフェニトインを対照薬とした比較試験であり、NPC-04 投与群 97 例, フェニトイン投与群 96 例に治験薬が投与された。治験薬投与期間 (中央値) は、NPC-04 投与群で 49.9 週間, フェニトイン投与群で 49.0 週間であった。また、維持投与期における 1 日維持投与量は、NPC-04 投与群で 300~1950 mg/日, フェニトイン投与群で 50~500 mg であった [2.7.4 Table 1.2.2-6] 。

OT/F04E 試験で 52 週以上投与された症例の割合は、本剤投与群で 75.2% (76/101 例) , フェニトイン投与群で 65.6% (63/96 例) であり、104 週以上では、本剤投与群で 54.5% (55/101 例) , フェニトイン投与群で 42.7% (41/96 例) であった [2.7.4.1.2.2 項] 。

2339 試験は、治療期 5 日の短期間投与の用量比較試験であり、NPC-04 10 mg/kg/日投与群 46 例, NPC-04 60 mg/kg/日投与群 46 例に治験薬が投与された。治験薬投与期間 (中央値) は、NPC-04 10 mg/kg/日投与群で 6.0 日, NPC-04 60 mg/kg/日投与群で 6.0 日であった [2.7.4 Table 1.2.2.-7] 。

2339 試験の長期継続投与試験である 2339E1 試験において、NPC-04 が投与された症例は 82 例であり、年齢による大きな差異はみられなく、いずれの年齢層でも投与期間の中央値は 6 ヶ月以上であった。また、各年齢区分別の平均 1 日投与量は 20~60mg/kg/日であった [2.7.4.1.2.2 項] 。

5.3.2 人口統計学的特性及びその他の特性

国内外の臨床試験における人口統計学的特性及びその他の特性は、「4.3.1」項に示した。

5.4 有害事象

5.4.1 比較的良好にみられる有害事象

5.4.1.1 併用投与試験

5.4.1.1.1 部分発作を有する成人てんかん患者

外国 OT/PE1 試験

Table 5-3 に示したように、本剤投与群の有害事象発現率は、プラセボ投与群と比較して高く、また投与量が大きいかほど有害事象発現率が高かった。有害事象の程度は、投与量が大きくなる

ほど高度の有害事象が多くなる傾向を示し、有害事象により投与中止に至った症例についても、同様に用量相関が見られ、特に 2400 mg/日群で中止例が多かった。

症状別の発現状況をみると、本剤投与群では「神経系障害」、「消化管障害」、「特殊感覚障害」が多く、「神経系障害」では頭痛を除き、用量相関がみられ、「消化管障害」では嘔吐及び悪心に用量相関がみられ、「特殊感覚障害」ではいずれも用量相関がみられた。これら用量相関が見られた有害事象発現率は、プラセボ投与群と比較し高く、また、高度の発現率も用量相関が見られ、投与量が増大するに従い高度の有害事象発現率が高くなった〔2.7.4Table 2.1.1.1-2〕。

有害事象を発現時期別にみると、いずれの投与量も投与後 1 週以内に有害事象の 50%以上が発現しており、投与量が大きいほど発現率も高かった。有害事象発現率は、以降漸次減少し、2 週以降は 10%前後で推移した〔2.7.4 Table 2.1.1.1-3〕。男女別の有害事象発現率において、全ての投与量群で同じ傾向を示し、かつ 10%以上の差異が認められた有害事象は、「神経系障害」の浮動性めまい、「消化管系障害」の悪心、及び「特殊感覚障害」の視覚異常であり、いずれも男性より女性に多く発現した〔2.7.4Table 2.1.1.1-4〕。

Table 5-3 OT/PE1 試験における有害事象の概要

	NPC-04 投与群				プラセボ 投与群 N (%)
	600 mg/日 N (%)	1200 mg/日 N (%)	2400 mg/日 N (%)	合計 N (%)	
安全性評価症例数	168 (100)	177 (100)	174 (100)	519 (100)	173 (100)
有害事象発現例数	141 (83.9)	160 (90.4)	170 (97.7)	471 (90.8)	132 (76.3)
軽度	53 (31.5)	42 (23.7)	17 (9.8)	112 (21.6)	59 (34.1)
中等度	59 (35.1)	77 (43.5)	76 (43.7)	212 (40.8)	62 (35.8)
高度	29 (17.3)	41 (23.2)	77 (44.3)	147 (28.3)	11 (6.4)
有害事象による投与中止 例数	20 (11.9)	64 (36.2)	116 (66.7)	200 (38.5)	16 (9.2)

5.4.1.1.2 部分発作を有する小児てんかん患者

国内 B1301 試験, 外国 011 試験, 外国 2340 試験

試験方法がほぼ同じである国内で実施された B1301 試験と外国で実施された 011 試験の有害事象発現率をTable 5-4に示した。

国内で実施された B1301 試験の NPC-04 投与群の有害事象発現率は 85.1% (40/47 例) , プラセボ投与群で 60.8% (31/51 例) と本剤投与群で高かった。外国で実施された 011 試験の有害事

象発現率は NPC-04 投与群で 90.6% (125/138 例) , プラセボ投与群で 82.2% (106/129 例) であり, 本剤投与群での発現率は両試験で類似していた。

本剤投与群の有害事象の程度については, B1301 試験で「中等度」と判定された有害事象が 53.2% (25/47 例) と最も多く, 011 試験でも「中等度」が 44.2% (61/138 例) と最も多く, 高度と判定された有害事象は, 両試験でそれぞれ 19.1% (9/47 例) , 23.2% (32/138 例) とやや 011 試験で多かった。この傾向は, 両試験のプラセボ投与群でも認められた。

本剤投与による有害事象のために投与を中止した症例の割合は, B1301 試験で 17.0% (8/47 例) , 011 試験で 10.1% (14/138 例) と B1301 試験でやや高かった。また, 治験薬との因果関係が否定できないと判定された副作用発現率は, B1301 試験における本剤投与群で 61.7% (29/47 例) , プラセボ投与群で 11.8% (6/51 例) であり, 011 試験ではそれぞれ 75.4% (104/138 例) , 45.7% (59/129 例) と, 011 試験でいずれも高かった。

Table 5-4 国内外の小児てんかん患者における併用投与時の有害事象発現率

区分	国内		外国	
試験	B1301 試験		011 試験	
投与群	NPC-04	プラセボ	NPC-04	プラセボ
安全性評価症例数	47 例	51 例	138 例	129 例
有害事象発現例数 (%)	40 (85.1)	31 (60.8)	125 (90.6)	106 (82.2)
軽度 (%)	6 (12.8)	5 (9.8)	32 (23.2)	58 (45.0)
中等度 (%)	25 (53.2)	25 (49.0)	61 (44.2)	34 (26.4)
高度 (%)	9 (19.1)	1 (2.0)	32 (23.2)	14 (10.9)
有害事象による投与中止例数 (%)	8 (17.0)	1 (2.0)	14 (10.1)	4 (3.1)
副作用発現例数 (%)	29 (61.7)	6 (11.8)	104 (75.4)	59 (45.7)

NPC-04 投与群で発現した有害事象の症状について, まず器官分類別でみると, B1301 試験で「神経系障害」, 「感染症および寄生虫症」及び「胃腸障害」の順で発現頻度が高く [2.7.4Table 2.1.1.1-8] , 011 試験では「神経系障害」, 「消化管障害」及び「一般的全身障害」の順であり [2.7.4Table 2.1.1.1-21] , 両試験とも「神経系障害」と「胃腸障害 (消化管障害)」の発現頻度が高かった。

また, 有害事象の症状 (PT 用語) では, B1301 試験で頻度が高い有害事象は傾眠 (44.7%) , 嘔吐 (10.6%) 及び鼻咽頭炎 (10.6%) の順であり, 011 試験では, 嘔吐 (36.2%) , 傾眠 (34.8%) , 頭痛 (31.9%) の順であり, 両試験とも傾眠及び嘔吐の発現頻度が高かった。これら有害事象のうち鼻咽頭炎を除きプラセボ投与群より高い発現率であった。

35 日投与の比較的短期の外国 2340 試験における有害事象発現率は、NPC-04 10 mg/日投与群で 40.6% (26/64 例) , NPC-04 60 mg/日投与群で 73.4% (47/64 例) と NPC-04 60 mg/日投与群で高かった。有害事象による投与中止例は、NPC-04 10 mg/日投与群で 3.1% (2/64 例) , NPC-04 60 mg/日投与群で 4.7% (3/64 例) と NPC-04 60 mg/日投与群でやや多かった。発現頻度が高かった有害事象の器官分類は、「感染症・寄生虫症」, 「神経系障害」, 「一般的全身障害」及び「消化管障害」であり、いずれも NPC-04 60 mg/日投与群で発現頻度が高かった。また、個々の症状で発現頻度が高かった有害事象は、発熱及び傾眠であり、NPC-04 10 mg/日投与群でそれぞれ 9.4% (6/64 例) , 4.7% (3/64 例) , NPC-04 60 mg/日投与群でそれぞれ 17.2% (11/64 例) , 17.2% (11/64 例) であり、NPC-04 60 mg/日投与群で発現頻度が高かった。

5.4.1.2 単剤投与試験

5.4.1.2.1 NPC-04 への切替え試験

外国 026 試験, 外国 028 試験

外国で実施された、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成人てんかん患者に、本剤を併用投与した後、他の抗てんかん薬を漸減・中止し、本剤の単剤投与に切替えた 2 つの臨床試験 (026 試験, 028 試験) における有害事象発現率を Table 5-5 に示した。

両試験とも、NPC-04 2400 mg/日投与群が、NPC-04 300 mg/日投与群と比較して有害事象発現率が高く用量相関があり、また高度の有害事象も多かった。有害事象による投与中止例は、026 試験では認められなかったが、028 試験では、NPC-04 2400 mg/日投与群が NPC-04 300 mg/日投与群と比較して多かった。

発現した有害事象を器官分類別にみると、026 試験では「神経系障害」及び「消化管障害」が多く、発現頻度が高い症状としては、両投与群共通で頭痛、浮動性めまい及び悪心であり、いずれも高用量投与群で発現頻度が高かった [2.7.4 Table 2.1.1.2-4] 。

028 試験において高頻度で発現した有害事象の器官分類は、「神経系障害」, 「消化管障害」及び「一般的全身障害」であり、発現頻度が高い症状としては、浮動性めまい、疲労、頭痛、傾眠及び悪心であり、いずれも高用量投与群で発現頻度が高く 026 試験と類似した結果であった [2.7.4 Table 2.1.1.2-6] 。

Table 5-5 成人切替え試験における有害事象発現率

試験	外国 026 試験			外国 028 試験		
投与群	NPC-04 300 mg/ 日投与群 N (%)	NPC-04 2400 mg/日投与群 N (%)	合計 N (%)	NPC-04 300 mg/日投与群 N (%)	NPC-04 2400 mg/日投与群 N (%)	計
安全性評価症 例数	45 (100)	51 (100)	96 (100)	46 (100)	41 (100)	87 (100)
有害事象発現 例数	27 (60.0)	39 (76.5)	66 (68.8)	36 (78.3)	38 (92.7)	74 (85.1)
軽度	16 (35.6)	19 (37.3)	35 (36.5)	16 (34.8)	7 (17.1)	23 (31.1)
中等度	7 (15.6)	14 (27.5)	21 (21.9)	15 (32.6)	25 (61.0)	40 (54.1)
高度	4 (8.9)	6 (11.8)	10 (10.4)	5 (10.9)	6 (14.6)	11 (14.9)
有害事象によ る投与中止例 数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	6 (14.6)	7 (9.5)

5.4.1.2.2 単剤投与試験 (initiation of monotherapy)**(1) 部分発作を有する成人てんかん患者****外国 004 試験, 外国 025 試験, 外国 OT/F02 試験**

外国で実施された NPC-04 が単剤投与された 3 つの臨床試験のうち、004 試験と 025 試験はプラセボを対照薬とした二重盲検比較試験であり、有害事象発現率は 004 試験で NPC-04 投与群 74.5% (38/51 例)、プラセボ投与群 56.9% (29/51 例)、025 試験でそれぞれ 78.1% (25/32 例)、85.7% (30/35 例) であり、両試験ともプラセボ投与群と大きな差異は認められなかった。有害事象により投与中止となった症例の割合 (中止率) は、004 試験で NPC-04 投与群 3.9% (2/51)、プラセボ投与群 0%、025 試験でそれぞれ 9.4% (3/32 例)、5.7% (2/35 例) であり、両試験とも本剤投与群での中止率が高かった [2.7.4Table 2.1.1.2-8, Table 2.1.1.2-9]。また、両試験における中止率の差異は、投与期間の違い (004 試験: 10 日間, 025 試験: 91 日間) が一因と考えられた。

有害事象のうち、比較的高頻度 (10%以上) に発現した症状は、004 試験で頭痛 (19.6%)、悪心 (19.6%)、浮動性めまい (17.6%)、そう痒症 (17.6%)、傾眠 (15.7%) 及び複視 (11.8%) であり、025 試験では浮動性めまい (25.0%)、疲労 (21.9%)、頭痛 (15.6%)、悪心 (12.5%)、上気道感染 (12.5%) 及びウイルス感染 (12.5%) であり、有害事象症状は類似していた [2.7.4Table 2.1.1.2-7, Table 2.1.1.2-9]。

フェニトインを対照薬とした OT/F02 試験における有害事象発現率は、NPC-04 投与群で 83.8% (114/136 例) , フェニトイン投与群で 85.9% (122/142 例) でありほぼ同じ発現頻度であったが、高度と判定された有害事象は NPC-04 投与群 22.8% (31/136 例) , フェニトイン投与群で 29.6% (42/142 例) とフェニトイン投与群で多かった。また、有害事象による中止率は、NPC-04 投与群で 3.7% (5/136 例) , フェニトイン投与群で 11.3% (16/142 例) とフェニトイン投与群で多かった。

症状別で頻度が高かった有害事象は、両群とも頭痛、傾眠、浮動性めまい、悪心及びウイルス感染であり、発現頻度もほぼ同じであった。両群で発現頻度に 2 倍以上の差がみられた有害事象は、振戦、眼振、食欲減退、歯肉増殖、神経過敏、集中力欠如、不眠症、複視及び肝機能異常（肝臓関連酵素増加）であり、いずれもフェニトイン投与群で発現頻度が高かった [2.7.4Table 2.1.1.2-10] 。

(2) 部分発作を有する小児てんかん患者

外国 OT/F04 試験, 外国 2339 試験

OT/F04 試験は、部分発作を有する未治療の小児てんかん患者を対象とし、フェニトインと比較した二重盲検比較試験であり、有害事象発現率は、本剤投与群で 82.3% (79/96 例) , フェニトイン投与群で 89.4% (84/94 例) とややフェニトイン投与群で高かった。高度と判定された有害事象発現率は、本剤投与群で 12.5% (12/96 例) , フェニトイン投与群で 38.3% (36/94 例) とフェニトイン投与群で多かった。また、発現頻度が高かった症状としては、頭痛、傾眠、浮動性めまい、ウイルス感染、発熱であり、両投与群で共通していた。両群で発現頻度に 2 倍以上の差がみられた有害事象は、運動失調、嘔吐、下痢、歯肉増殖、上気道感染、咳嗽、胸痛、神経過敏、多毛症、視覚障害、及び γ -GTP 増加であり、下痢及び胸痛を除きいずれもフェニトイン投与群で発現頻度が高かった [2.7.4Table 2.1.1.2-11] 。

2339 試験は、他の抗てんかん薬でコントロール不良又は未治療の部分発作を有する小児てんかん患者を対象として、5 日間の短期投与時の NPC-04 10 mg/kg/日又は NPC-04 40~60 mg/kg/日の安全性及び有効性を比較した試験であった。有害事象発現率は、NPC-04 10 mg/kg/日投与群で 47.8% (22/46 例) , NPC-04 40~60 mg/kg/日投与群で 60.9% (28/46 例) であり、高用量投与群で発現率が高かった。有害事象による中止率は、高用量投与群で 4.3% (2/46 例) , 低用量投与群で 2.2% (1/46 例) と高用量投与群で多かった [2.7.4Table 2.1.1.2-12] 。

発現頻度の高かった有害事象は、高用量投与群では傾眠、浮動性めまい、悪心、嘔吐であり、低用量投与群では嘔吐であった。年齢を 4 歳未満とそれ以上に分けて層別してみると、低用量投与群では年齢層の違いによる差異は認められなかったが、高用量投与群では、発現頻度が高かった有害事象のうち、浮動性めまいは、4 歳以上の症例で高い発現頻度であったが、その他は年齢層の違いによる差異は認められなかった [2.7.4Table 2.1.1.2-13] 。

5.4.2 長期投与時の有害事象

本剤の長期投与時の安全性の検討は、Table 5-6に示したように行った。すなわち、併用投与時の長期安全性の検討では、まず、部分発作を有する成人てんかん患者を対象として、外国で実施された長期継続投与試験における安全性を検討し、ついで、4歳以上の小児患者を対象として、国内で実施された長期継続投与試験の安全性を外国で実施された小児患者での試験結果と比較検討した。単剤投与試験については、成人及び4歳以上の小児患者を対象として、外国で実施された長期継続投与試験結果を検討した。なお、小児患者については外国で4歳未満の低年齢を対象とした臨床試験が実施されているため、併せて提示した。

Table 5-6 長期投与時の安全性の検討

区分	検討項目	試験番号
併用投与（4歳以上）	成人患者での長期投与時の安全性の検討	国内 B1301E1 試験（15歳14例を対象）、外国 OT/PE1E 試験*
	国内外で実施された小児患者での長期投与時の安全性の検討	国内 B1301E1 試験、外国 011E 試験*
単剤投与（4歳以上）	成人患者での長期投与時の安全性の検討	外国 026E 試験*、外国 028E 試験*、外国 004E 試験*、外国 025E 試験*、外国 OT/F02E 試験*
	小児患者での長期投与時の安全性の検討	外国 OT/F04E 試験*
4歳未満の小児患者	4歳未満を含む小児患者での長期併用投与時及び長期単剤投与時の安全性の検討	2340E1 試験*（併用） 2339E1 試験*（単剤）

*：参考資料

5.4.2.1 併用投与試験

5.4.2.1.1 部分発作を有する成人てんかん患者

外国 OT/PE1E 試験

外国で実施された成人患者を対象とした OT/PE1E 試験における有害事象発現率は、81.5%（238/292 例）、高度と判定された有害事象の頻度は、14.4%（42/292 例）、有害事象により投与中止となった中止率は、8.6%（25/292 例）であった。本試験における平均1日投与量は、64.4%（188/292 例）の症例で1200 mg/日以下であったため、長期継続投与移行前の OT/PE1 試験における600 mg/日投与群と比較してみると、600 mg/日投与群の有害事象発現頻度、高度と判定された有害事象発現頻度及び中止率は、それぞれ、83.9%（141/168 例）、17.3%（29/168 例）、11.9%（20/168 例）であり、類似した結果であった〔2.7.4Table 2.1.1.1-5〕。

本試験で10%以上の頻度で発現した有害事象は、頭痛(28.8%)、浮動性めまい(21.6%)、ウイルス感染(20.2%)、複視（17.5%）、腹痛（12.0%）、悪心（11.3%）、嘔吐（11.3%）、傾眠（10.6%）であり、発現頻度は異なるものの、長期継続投与移行前の二重盲検比較試験と同様な結果であった〔2.7.4Table 2.1.1.1-6〕。

5.4.2.1.2 部分発作を有する小児てんかん患者

国内 B1301E1 試験，外国 011E 試験

試験方法が類似している国内の B1301E1 試験と外国の 011E 試験は、いずれも二重盲検比較試験からの長期継続投与試験であり、両試験の有害事象発現率をTable 5-7に示した。

有害事象発現率は、B1301E1 試験で 92.0% (81/88 例)，011E 試験で 96.1% (224/233 例) であり、いずれも二重盲検試験時の有害事象発現率 85.1% (40/47 例)，90.6% (125/138 例) と比較して、やや長期投与時の発現率が高かったが、大きな差異ではなかった。この原因としては投与期間の違いが推察された。

有害事象の程度は、高度の割合が B1301E1 試験で 17.0% (15/88 例)，011E 試験で 28.8% (67/233 例) であり、いずれも二重盲検試験時の高度の割合 19.1% (9/47 例)，23.2% (32/138 例) と類似していた。

有害事象のために投与を中止した症例の割合（有害事象による中止率）は、B1301E1 試験 17.0% (15/88 例)，011E 試験で 7.7% (18/233 例) であり、二重盲検比較試験時の有害事象による中止率 17.0% (8/47 例)，10.1% (14/138 例) と同様であった。

両試験の有害事象発現率、高度の割合及び有害事象による中止率を比較すると、有害事象発現率及び高度の割合については、やや 011E 試験で高かったが、有害事象による中止率は B1301E1 試験で高く、有害事象の程度と逆の結果であった。

最も多く発現した有害事象の症状は、B1301E1 試験で鼻咽頭炎 (30.7%)，傾眠 (29.5%)，嘔吐及び上気道感染 (各 12.5%) の順であり [2.7.4Table 2.1.1.1-15]，011E 試験では頭痛 (39.1%)，嘔吐 (37.8%)，傾眠 (33.9%) の順であり、発現頻度は 011E 試験で高かったが比較的類似していた [2.7.4Table 2.1.1.1-25]。

Table 5-7 国内 B1301E1 試験及び外国 011E 試験の有害事象発現頻度

試験名		国内 B1301E1 試験	外国 011E 試験
安全性評価症例数		N=88	N=233
投与期間 (中央値, 日)		352.0	618.0
有害事象発現例数 (%)		81 (92.0)	224 (96.1)
軽度 (%)		4 (4.5)	44 (18.9)
中等度 (%)		62 (70.5)	113 (48.5)
高度 (%)		15 (17.0)	67 (28.8)
有害事象による投与中止例数 (%)	2 週完了時	8 (9.1)	18 (7.7)
	52 週完了時	7 (8.0)	

4 歳以上の小児を対象とした B1301E1 試験及び 011E 試験より年齢層が低い 1 ヶ月～4 歳未満の小児患者を対象とした 2340E1 試験における有害事象発現率は、84.1% (122/145 例) であり、

有害事象による中止率は、8.3%（12/145 例）であった。本試験における有害事象発現率及び有害事象による中止率は、もとの用量比較試験での 60 mg/kg/日投与群の 73.4%（47/64 例）、4.7%（3/64 例）より高かったが、4 歳以上の小児患者を対象とした B1301E1 試験、011E 試験の結果を上回るものではなかった。もとの用量比較試験より発現頻度が高かった原因としては、投与期間の違いが考えられた〔2.7.4Table 2.1.1.1-28〕。

10%以上の頻度で発現した有害事象の症状としては、発熱（18.6%）、鼻咽頭炎（13.1%）、上気道感染（12.4%）、嘔吐（11.7%）であり、長期継続投与試験移行前の試験と同様であり、長期投与により新たに発現する有害事象は認められなかった〔2.7.4Table 2.1.1.1-29〕。

【国内 B1301E1 試験中に 15 歳となった 14 例の有害事象】

国内で実施された長期継続投与試験中に 15 歳となった 14 例における有害事象発現率は 71.4%（10/14 例）、そのうち高度と判定された有害事象の頻度は 7.1%（1/14 例）であり、有害事象のために投与中止した症例はおらず、全症例での結果を上回るものではなかった。発現率が高かった有害事象は、鼻咽頭炎（28.6%）、胃腸炎（14.3%）及び傾眠（14.3%）であり、15 歳以降に特定の有害事象の発現率が上昇する傾向は認められなかった。

以上、外国の成人患者での長期継続投与試験結果及び例数は少ないが、国内の小児を対象とした長期継続投与試験で継続投与中に 15 歳となった症例の結果より、成人患者に長期投与した場合、長期投与することにより有害事象発現頻度が高くなったり、特定の有害事象が新たに発現、もしくは発現率が高くなる傾向は示されず、また、小児患者と比較して有害事象が発現しやすい傾向は示されなかった。

5.4.2.2 単剤投与試験

5.4.2.2.1 部分発作を有する成人てんかん患者

外国 026E 試験、外国 028E 試験、外国 004E 試験、
外国 025E 試験、外国 OT/F02E 試験

部分発作を有する成人てんかん患者に NPC-04 を長期単剤投与した 5 つの臨床試験における有害事象発現率は、Table 5-8に示したように 71.4%～99.0%であり、004E 試験以外はもとの二重盲検比較試験での有害事象発現率と大きな差異はなかった。004E 試験の元の二重盲検比較試験における有害事象発現率は 74.5%（38/51 例）であり、004E 試験では 99.0%と約 25%発現率が増加したが、その理由として 004 試験における投与期間が 10 日間と短期間であったこと及び長期投与された 004E 試験での 1 日投与量が 1800 mg/日超の症例が 87%であったことが考えられた。

長期継続投与試験で高頻度に発現した有害事象は、頭痛、浮動性めまい、悪心、複視等であり、各試験で類似していた。また、長期投与により新たに発現する有害事象も認められなかった。

Table 5-8 外国成人単剤長期継続投与試験の有害事象発現頻度

試験の種類	切替え投与試験		単剤投与試験		
試験名	026E	028E	004E	025E	OT/F02E
安全性評価症例数	115	14	97	45	85
有害事象発現例数 (%)	97 (84.3)	10 (71.4)	96 (99.0)	38 (84.4)	66 (77.6)
有害事象による投与中止例数 (%)	5 (4.3)	0 (0.0)	14 (14.4)	4 (8.9)	1 (1.2)
有害事象 (PT)	浮動性めまい, 頭痛, 悪心, 視覚異常, ウイルス感染	浮動性めまい, 酩酊感, 悪心, 下痢, 複視	頭痛, 浮動性めまい, 複視, 疲労	頭痛, 浮動性めまい, 悪心, 疲労, ウイルス感染,	頭痛, ウイルス感染, 浮動性めまい

5.4.2.2.2 部分発作を有する小児てんかん患者

外国 OT/F04E 試験, 外国 2339E1 試験

OT/F04E 試験及び 2339E1 試験の有害事象発現状況をTable 5-9に示した。

OT/F04E 試験は, 5～18 歳の未治療の部分発作を有する小児てんかん患者を対象として, NPC-04 の有効性と安全性をフェニトインと比較した二重盲検比較試験からの長期継続投与試験であり, 有害事象発現率は, NPC-04 投与群で 60.3% (44/73 例), フェニトイン投与群で 77.6% (45/58 例) であり, フェニトイン投与群で高かった。また, 有害事象のために投与中止した症例の割合は, NPC-04 投与群ではなく, フェニトイン投与群で 8.6% (5/58 例) とフェニトイン投与群で高かった。

有害事象の症状で, NPC-04 投与群がフェニトイン投与群と比較して発現が高かったものは, ウイルス感染 (15.1%), 発熱 (11.0%), 傾眠 (9.6%) 及び悪心 (8.2%) であったが, 歯肉増殖 (15.5%), 扁桃炎 (15.5%) 及び腹痛 (10.3%) はフェニトイン投与群で多かった。なお, 両投与群とも長期継続投与試験で発現した有害事象は, 長期継続投与移行前の試験と同様なものであった。

2339E1 試験は, 4 歳未満の症例も対象とした単剤投与試験であり, 本試験の有害事象発現率は 84.1% (69/82 例), 有害事象による中止率は 6.1% (5/82 例) であった。また, 比較的高頻度で発現した有害事象は, 発熱 (24.4%), 痙攣 (18.3%), 上気道感染 (17.1%), 嘔吐 (17.1%), 傾眠 (13.4%) であった。有害事象を 4 歳未満と 4 歳以上に層別すると, 4 歳未満の症例では発熱, 上気道感染及び痙攣が多く, 4 歳以上の症例では傾眠, 浮動性めまいが多かったのが特徴的であった [2.7.4Table 2.1.1.2-15]。

Table 5-9 外国小児単剤長期継続投与試験の有害事象発現頻度

試験の種類	単剤投与試験		
試験名	OT/F04E		2339E1
薬剤	NPC-04	フェニトイン	NPC-04
安全性評価症例数	73	58	82
有害事象発現例数 (%)	44 (60.3)	45 (77.6)	69 (84.1)
有害事象による投与中止例数 (%)	0	5 (8.6)	5 (6.1)
有害事象 (PT)	頭痛 (28.8%) , ウイルス感染 (15.1%) 発熱 (11.0%) , 傾眠 (9.6%) , 悪心 (8.2%)	頭痛 (27.6%) , 歯肉増殖 (15.5%) , 扁桃炎 (15.5%) , ウイルス感染 (12.1%) 腹痛 (10.3%)	発熱 (24.4%) , 痙攣 (18.3%) , 上気道感染 (17.1%) , 嘔吐 (17.1%) , 傾眠 (13.4%) ,

5.4.3 併合解析及び部分集団での有害事象の解析

外国で実施されたてんかん患者を対象とした全 33 試験の有害事象を併合解析した結果(ISS)及びその後実施された 4 歳未満を含む小児てんかん患者を対象とした 9 試験の併合解析結果 (SCS) を用いて、本剤の有害事象発現状況を検討し、また、上記併合解析結果及び国内臨床試験成績を用いて性別、年齢別及び用量別の安全性を検討した。

5.4.3.1 併合解析

5.4.3.1.1 てんかん患者を対象とした全 33 試験における有害事象

Table 5-10に示したように、外国で実施された 33 試験において NPC-04 を投与された全 2191 例のうち、有害事象は 1863 例で発現し、発現率は 85.0%であった。有害事象の重症度は、多くが軽度又は中等度であり、高度と判定された症例の割合は 24.6% (540/2191 例)であった。高度の有害事象のうち最も多く発現した症状は、浮動性めまい、頭痛、傾眠、嘔吐、悪心、運動失調であった。また、有害事象による中止率は 18.2% (398/2191 例)であった。

器官分類別では、「神経系障害」、「消化管障害」、「一般的全身障害」、「特殊感覚障害」の発現頻度が高かった。症状別では、頭痛 (30.4%)、浮動性めまい (26.0%)、傾眠 (24.8%)、悪心 (18.0%)、嘔吐 (16.0%)、複視 (14.8%)、ウイルス感染症 (13.6%)、疲労 (13.4%) の順で発現した [2.7.4Table 2.1.1.3-1, Table 2.1.1.3-2]。

Table 5-10 外国 33 試験における有害事象発現率

項目	NPC-04 投与群	
	N	%
安全性評価例数	2191	100.0
有害事象発現例数	1863	85.0
軽度	445	20.3
中等度	878	40.1
高度	540	24.6
有害事象による投与中止例数	398	18.2

5.4.3.1.2 小児患者を対象とした全 9 試験における有害事象

1 ヶ月以上 4 歳未満の低年齢層を含む小児患者を対象とした 9 つの臨床試験における有害事象発現率を、Table 5-11 に示した。有害事象は 82.2% (277/337 例) で認められ、有害事象による中止率は 9.2% (31/337 例) であった。最も多く発現した有害事象の器官分類は、「感染症および寄生虫症」と「神経系障害」であり、個々の症状では発熱 (21.7%)、嘔吐 (14.8%)、傾眠 (13.9%) 及び上気道感染 (12.8%) であった。発熱及び上気道感染が高頻度で発現したことは低年齢を含む小児患者に特徴的であった [2.7.4Table 2.1.1.4-1, Table 2.1.1.4-2]。

Table 5-11 小児患者を対象とした 9 試験における有害事象発現率

	計	
	N	%
安全性評価例数	337	100.0
有害事象発現例数	277	82.2
有害事象による投与中止例数	31	9.2

5.4.3.2 部分集団における有害事象**5.4.3.2.1 年齢別有害事象****(1) てんかん患者を対象とした全 33 試験**

外国で実施された 33 試験における年齢別有害事象を Table 5-12 に示した。

年齢別有害事象発現率は、12～17 歳及び 18～64 歳で若干高かったが、小児で高くなったり、高齢者で高くなったりする一定の傾向は示されなかった。

症状別では、発熱は 6 歳未満で発現率が高く、悪心、腹痛、浮動性めまいおよび頭痛は、逆に 12 歳以上で発現率が高くなる傾向を示した [2.7.4Table 7-29]。発熱に関しては、一般的に低年齢層で発熱しやすい傾向と一致しており、悪心、腹痛、浮動性めまいおよび頭痛については、低年齢層では自覚症状を訴える言語能力の未発達によることが一因として考えられた。

Table 5-12 33 試験における年齢別有害事象発現率

	<6 歳		6～11 歳		12～17 歳		18～64 歳		≥65 歳	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
安全性評価例数	87	100.0	247	100.0	231	100.0	1574	100.0	52	100.0
有害事象発現例数	64	73.6	191	77.3	205	88.7	1361	86.5	42	80.8

(2) 小児患者を対象とした 9 試験

1 ヶ月以上 17 歳未満の小児てんかん患者を対象とした 9 試験における有害事象発現状況を、4 歳未満と 4 歳以上に層別し、4 歳未満を更に 2 歳未満と 2 歳以上 4 歳未満に層別して Table 5-13 に示した。

年齢区分別の有害事象の発現率は、4 歳未満 85.5% (206/241 例)、4 歳以上 74.0% (71/96 例) であり、4 歳未満での発現率がやや高かった。4 歳未満をさらに 2 歳未満と 2 歳以上 4 歳未満に層別した場合の有害事象発現率は、それぞれ 84.8% (134 / 158 例)、86.7% (72 / 83 例) と差異はなかった。

有害事象の器官分類をみると、「感染症および寄生虫症」、「胃腸障害」及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」が 4 歳未満で発現率が高いことを除き、4 歳未満と 4 歳以上で発現率に差異はみられなかった。2 歳未満と 2 歳以上 4 歳未満では、器官分類ごとの発現率に大きな差異はみられなかった [2.7.4 Table 2.1.1.4-1]。個々の症状では、4 歳以上と 4 歳未満で比較してみると、発熱、上気道感染及び痙攣は 4 歳未満の発現率が 4 歳以上より高く、頭痛、浮動性めまい及び疲労は 4 歳以上で高かった [2.7.4 Table 2.1.1.4-2]。

Table 5-13 小児てんかん患者での 9 試験における年齢別有害事象発現率

	2 歳未満		2 歳以上 4 歳未満		4 歳未満		4 歳以上		計	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
安全性評価例数	158	100.0	83	100.0	241	100.0	96	100.0	337	100.0
有害事象発現例数	134	84.8	72	86.7	206	85.5	71	74.0	277	82.2

(3) 国内で実施された小児患者を対象とした臨床試験における年齢別有害事象

二重盲検比較試験である B1301 試験における年齢区分別の有害事象の発現率は、Table 5-14 に示したように、例数は少なかったものの、本剤投与群で 6 歳未満 100.0% (4 / 4 例)、6 歳以上 12 歳未満 88.5% (23 / 26 例)、12 歳以上 76.5% (13 / 17 例) であり、プラセボ投与群ではそれぞれ 66.7% (4 / 6 例)、65.6% (21 / 32 例)、46.2% (6 / 13 例) であった。本剤投与群及びプラセボ投与群とも年齢が高くなるほど有害事象発現率は低くなる傾向を示したが、いずれの年齢カテゴリー別でもプラセボ投与群に比べて本剤投与群が発現率は高かった。

Table 5-14 B1301 試験における年齢別有害事象発現率

年齢区分	NPC-04		プラセボ	
	対象例数	発現例数 (%)	対象例数	発現例数 (%)
6 歳未満	4	4 (100.0)	6	4 (66.7)
6～12 歳未満	26	23 (88.5)	32	21 (65.6)
12 歳以上	17	13 (76.5)	13	6 (46.2)

B1301 試験からの長期継続投与試験である B1301E1 試験における年齢カテゴリー別の有害事象発現率は、Table 5-15に示したように 6 歳未満の症例で 75.0% (6/8 例) , 6 歳以上 12 歳未満で 92.5% (49/53 例) , 12 歳以上で 96.3% (26/27 例) であり、年齢による一定の傾向は認められなかった。

Table 5-15 B1301E1 試験における年齢別有害事象発現率

年齢区分	NPC-04	
	対象例数	発現例数 (%)
6 歳未満	8	6 (75.0)
6～12 歳未満	53	49 (92.5)
12 歳以上	27	26 (96.3)

5.4.3.2.2 男女別有害事象

(1) てんかん患者を対象とした全 33 試験

33 試験で NPC-04 を投与された全症例について男女別の有害事象発現状況をTable 5-16に示した。

男性患者の有害事象発現率は 83.0% (915/1102 例) , 女性患者では 87.1% (948/1089 例) であり、大きな差異は見られなかった。器官分類では、「消化管障害」及び「泌尿器・生殖器障害」が女性での発現率が高く、特に「泌尿器・生殖器障害」の発現率が 15.2%と男性の 5.2%と比較し顕著であった。これは、一般的に女性は男性と比較し泌尿器・生殖器関連のトラブルが多いことと関連していると推察された。それ以外の副作用症状では、女性での悪心の発現率が男性と比較して 2 倍高かったが、その他の症状については性別による大きな差異は認められなかった [2.7.4Table 7-30] 。

Table 5-16 33 試験における男女別有害事象発現率

	男性		女性	
	N	%	N	%
安全性評価例数	1102	100.0	1089	100.0
有害事象発現例数	915	83.0	948	87.1

(2) 小児患者を対象とした 9 試験

小児患者を対象とした 9 試験において、4 歳未満の症例の男女別有害事象発現率をTable 5-17 に示した。男児の有害事象発現率は 83.3% (110/132 例) , 女児は 88.1% (96/109 例) であり差異は認められなかった。個々の有害事象の発現傾向も類似しており、最も発現頻度が高かった有害事象は発熱であった〔2.7.4Table 7-32〕。

Table 5-17 小児患者を対象とした 9 試験における男女別有害事象発現率

	男児		女児	
	N	%	N	%
安全性評価例数	132	100.0	109	100.0
有害事象発現例数	110	83.3	96	88.1

(3) 国内で実施された小児患者を対象とした臨床試験

二重盲検比較試験である B1301 試験における男女別有害事象発現率は、NPC-04 投与群で男児 88.5% (23/26 例) , 女児 81.0% (17/21 例) であり、大きな差異は認められなかった。また、男児、女児とも NPC-04 投与群での有害事象発現率はプラセボ投与群より高かった(Table 5-18)。

Table 5-18 B1301 試験における男女別有害事象

	NPC-04		プラセボ	
	対象例数	発現例数 (%)	対象例数	発現例数 (%)
男性	26	23 (88.5)	27	14 (51.9)
女性	21	17 (81.0)	24	17 (70.8)

B1301 試験からの長期継続投与試験である B1301E1 試験における男女別有害事象発現率は、男性 93.5% (43/46 例) , 女性 90.5% (38/42 例) であり性別による差異は認められなかった。

Table 5-19 B1301E1 試験における男女別有害事象

	男性		女性	
	n	%	n	%
安全性評価例数	46	100.0	42	100.0
有害事象発現例数	43	93.5	38	90.5

5.4.3.2.3 用量別有害事象**(1) 外国で実施された全 33 試験における用量別有害事象**

用量別の有害事象は、難治性の部分発作を有するてんかん患者を対象とした 8 試験と未治療のてんかん患者を対象とした 6 試験で検討した。

1) 難治てんかん患者を対象とした 8 つの二重盲検比較試験

難治てんかん患者を対象とした NPC-04 の併用療法又は切替え単剤療法の 8 試験の併合解析の結果、NPC-04 の用量を「 $\leq 600\text{mg/日}$ 」, 「 $>600\text{-}1200\text{mg/日}$ 」, 「 $>1200\text{-}1800\text{mg/日}$ 」及び「 $>1800\text{mg/日}$ 」に層別した有害事象発現率は、それぞれ 84.1% (211/251 例), 83.9% (370/441 例), 85.3% (174/204 例), 91.2% (343/376 例) であり、1800 mg/日を超える用量での発現率が高かった(Table 5-20)。

有害事象の器官分類では、「特殊感覚障害」は用量と正の相関関係が認められ、「神経系障害」, 「消化管障害」, 「一般的全身障害」で 1800 mg/日を超える用量が、他の用量より発現頻度が高かった [2.7.4Table 2.1.1.3-5]。

Table 5-20 難治てんかん患者での 8 試験における用量別有害事象発現率

	$\leq 600\text{mg/日}$		$>600\text{-}1200\text{mg/日}$		$>1200\text{-}1800\text{mg/日}$		$>1800\text{mg/日}$		計	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
安全性評価例数	251	100.0	441	100.0	204	100.0	376	100.0	1272	100.0
有害事象発現例数	211	84.1	370	83.9	174	85.3	343	91.2	1098	86.3

2) 未治療のてんかん患者を対象とした 6 つの二重盲検比較試験

未治療患者を対象とした NPC-04 単剤療法の 6 試験の併合解析の結果、投与量を「 $\leq 600\text{mg/日}$ 」, 「 $>600\text{-}1200\text{mg/日}$ 」, 「 $>1200\text{-}1800\text{mg/日}$ 」及び「 $>1800\text{mg/日}$ 」に層別した際の有害事象発現率は、それぞれ 75.0% (72/96 例), 83.5% (248/297 例), 90.9% (40/44 例), 100.0% (3/3 例) であり、用量が大きいほど有害事象発現率は高かった(Table 5-21)。また、有害事象の器官分類別発現状況は、症例数が 3 例と少なかった 1800 mg/日を超えた用量を除き、いずれの投与量でも「神経系障害」, 「消化管障害」, 「一般的全身障害」及び「皮膚・皮膚付属器官障害」の順で多く発現し、用量が大きいほど発現率が高かった [2.7.4Table 2.1.1.3-7]。

Table 5-21 未治療患者での単剤療法の 6 試験における用量別有害事象発現率

	$\leq 600\text{mg/日}$		$>600\text{-}1200\text{mg/日}$		$>1200\text{-}1800\text{mg/日}$		$>1800\text{mg/日}$		計	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
安全性評価例数	96	100.0	297	100.0	44	100.0	3	100.0	440	100.0
有害事象発現例数	72	75.0	248	83.5	40	90.9	3	100.0	363	82.5

(2) 外国で実施された小児患者を対象とした 9 試験

4 歳未満の年齢層を含む小児患者を対象として NPC-04 を単剤投与又は併用投与した 9 試験のうち、本剤の低用量（10 mg/kg/日）と高用量（40～60 mg/kg/日）の安全性及び有効性を比較した 2 つの評価者盲検試験における有害事象発現状況を Table 5-22 に示した。本剤の投与量別有害事象発現率は、低用量投与群で 43.6%（48/110 例）、高用量投与群で 68.2%（75/110 例）であり、高用量投与群で発現率が高かった。また、比較的高頻度で発現した有害事象は、全体として傾眠（10.0%）、発熱（9.1%）、嘔吐（8.2%）であり、いずれも高用量投与群の発現率が高かった。高用量投与群と低用量投与群で 5% 以上の差がみられた有害事象は、傾眠、痙攣、運動失調、浮動性めまい及び悪心であり、いずれも高用量投与群で高かった〔2.7.4 Table 2.1.1.4-4〕。

Table 5-22 小児患者を対象とした 2 試験における投与量別有害事象

	低用量 10mg/kg/日 N (%)	高用量 40～60mg/kg/日 N (%)	計 N (%)
安全性評価例数	110 (100.0)	110 (100.0)	220 (100.0)
有害事象発現例数	48 (43.6)	75 (68.2)	123 (55.9)

(3) 国内で実施された小児患者を対象とした臨床試験

B1301 試験における有害事象発現率を、「10 mg/kg/日未満」、「10 mg/kg/日以上 20 mg/kg/日未満」、「20 mg/kg/日以上 30 mg/kg/日未満」及び「30 mg/kg/日以上」の用量で層別した場合、有害事象発現率と用量との間に正の相関は認められなかった〔2.7.4 Table 7-25〕。個別症状に関しては、低ナトリウム血症が NPC-04 群の 30 mg/kg/日以上でのみ 8.3%（2/24 例）に発現した。いずれも軽度かつ処置を要さなかった。また、いずれも治験薬との関連は否定できないと判断された。

また、B1301E1 試験における有害事象の発現率は、B1301 試験と同様に用量相関は認められなかった。

5.4.4 死亡、その他の重篤あるいは重要な有害事象

死亡、その他の重篤あるいは重要な有害事象の要約を以下に示した。

5.4.4.1 死亡**5.4.4.1.1 国内外の臨床試験**

国内の臨床試験（B1301 試験、B1301E1 試験）において死亡例は認められなかった。外国の臨床試験では、てんかん患者を対象とした 33 試験を含む海外開発時に実施された全 41 試験において、28 例の死亡例が報告された。内訳は 21 例が本剤投与の症例、5 例が対照薬投与の症例、

残り 2 例は試験終了後の治験薬投与を受けていない症例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。本剤投与例の死亡原因としては、てんかん発作 7 例、てんかん以外の医学的事象 9 例、突然死 1 例、事故死 4 例であった。

その後実施された 4 歳未満の低年齢を含む小児てんかん患者を対象とした 9 つの臨床試験では、5 例の死亡例が報告され 3 例は本剤投与中に死亡し、2 例は本剤投与終了後に死亡した。いずれの症例も本剤との因果関係は否定されている。

5.4.4.1.2 GCP 適用前の臨床試験

本剤の海外開発前に実施された GCP 適用前の 62 試験において、本剤が投与された全 1999 例中 1 例 (0.05%) で死亡例(心肺停止)が報告されたが、本剤との因果関係は否定されている〔2.7.4Table 2.1.2.3-1〕。

5.4.4.1.3 Named Patient Program

Named Patient Program で本剤の投与を受けた 2886 例中 17 例 (0.59%) で死亡が報告され、詳細をTable 5-23に示した。17 例のうち 14 例について、死亡はいずれも合併症に起因するもので治験薬との因果関係はないと判断され、3 例は多分ないと判断された。

Table 5-23 Named Patient Program における死亡例

症例番号	年齢	性別	投与量(日)	死亡に至った有害事象	因果関係	死亡までの投与期間
■/01	27	女性	1500mg	低酸素症, 発作	なし	2 年
■/9999	18	男性	900mg	ミトコンドリア細胞症 てんかん重積状態	多分なし	280 日
■/9999	1	男性	120mg	おそらくウイルス性脳炎	なし	9 日
■/22	24	男性	600mg	肺炎, 呼吸不全, 心血管虚脱	多分なし	1 ヶ月
■/23	2	女性	360mg	肺炎	なし	15 日
■/24	1	女性	420mg	呼吸不全	なし	195 日
■/73	74	男性	900mg	パーキンソン病合併症の悪化	なし	129 日
■/70054	75	男性	1500mg	直腸腺癌	なし	10 年
■/01	17	男性	900mg	肺炎	なし	37 ヶ月
■/6	74	男性	1500mg	肺がん	なし	25 ヶ月
■/16	6	女性	600mg	肺炎	なし	16 ヶ月
■/98	56	男性	2400mg	脳血栓症	多分なし	3 日
■/124	55	女性	1500mg	肺炎	なし	2 年
■/4	84	男性	2400mg	急性肺水腫	なし	58 ヶ月
■/22	42	男性	1500mg	虚血性冠動脈疾患	なし	54 ヶ月
■/3	72	男性	1800mg	気管閉塞	なし	8 年
■/2501	68	女性	300mg	おそらく心臓起因の死	なし	不明

5.4.4.1.4 市販後の使用経験 (海外開発時)

海外開発時、既に市販されている国において 19■ 年 ■ 月 ■ 日までに報告された死亡例は 8 例あり、Table 5-24に示した。8 例のうち 1 例はてんかん重積状態により、5 例はてんかん発作以

外の医学的事象により、残り 2 例は原因不明の突然死であった。このうち突発性脳浮腫後の突然死の症例については、医師により本剤投与との因果関係があるかもしれないと判断され、肝機能障害で死亡した症例については多分ありと判断された。また突然死の 1 例は、データが不十分のため因果関係の評価は不能と判断された。

Table 5-24 市販後での死亡例(自発レポート報告)

症例番号	年齢	性別	死亡の原因	NPC-04 投与量(日)	死亡までの投与期間	因果関係
■■■■■	29	女性	てんかん重積状態	死亡 3 日前 19■■■ 年 6 月 1 日に投与中止	不明	なし
■■■■■	不明	男性	非ホジキンリンパ腫	不明	不明	なし
■■■■■	26	女性	突然死；突発性脳浮腫による二次的なもの	2100mg	75 日	あるかもしれない
■■■■■	63	女性	肝機能障害	900mg	43 日	多分あり
■■■■■	36	男性	大動脈弁狭窄症、心停止	不明	37 日	多分なし
■■■■■	82	女性	心臓ブロック	600mg	3 ヶ月	記載なし
■■■■■	34	女性	突然死	600mg	210 日	評価不能 (データ不十分)
■■■■■	26	男性	突然死	2400mg	不明	多分なし

5.4.4.2 その他の重篤な有害事象

5.4.4.2.1 国内外の臨床試験

(1) 国内の臨床試験

国内臨床試験で発現した重篤な有害事象一覧をTable 5-25に示した。

プラセボを対照とした二重盲検比較試験の B1301 試験で発現した重篤な有害事象は、NPC-04 投与群で 1 例（傾眠）、プラセボ投与群で 1 例（気管支肺炎）に認められたが、いずれの症例も回復している。NPC-04 投与群の傾眠は、治験薬との関連を否定できないと判定された。

引き続き本剤が長期継続投与された B1301E1 試験では、11.4%（10/88 例）に重篤な有害事象が発現したが、うち 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、薬物過敏症（2 例）及びマイコプラズマ性肺炎（3 例）であった。薬物過敏症の 2 例は、B1301 試験でプラセボを投与され長期継続投与試験（B1301E1 試験）で NPC-04 を投与されたが、NPC-04 投与後 1 日又は 10 日で発現した。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、薬物過敏症（2 例）、嘔吐（1 例）及び痙攣（1 例）であった。重篤な有害事象が発現した 10 例は、投与中止の処置により、又は投与継続のまま回復した。

Table 5-25 B1301 試験, B1301E1 試験における重篤な有害事象

症例 番号	年齢	性別	投与群 投与量 (日)	有害事象発 生までの投 与期間(日)	有害事象	転帰	因果関係	中止
B1301 試験								
■/00002	9	男性	NPC-04 22.3mg/kg	10	傾眠	回復	関連を 否定できない	有
■/00004	6	女性	プラセボ	55	気管支肺炎	回復	関連を 否定できる	無
B1301E1 試験								
■/00004	6	女性	プラセボ- NPC-04 -	-21	気管支肺炎	回復	なし	無
■/00005	5	男性	NPC-04 26.7mg/kg	61	嘔吐	回復	関連を 否定できない	有
■/00006	11	男性	プラセボ- NPC-04 8.9mg/kg	129	マイコプラズマ性肺炎	回復	関連を 否定できる	無
■/00001	10	男性	プラセボ- NPC-04 9.4mg/kg	1	薬物過敏症	回復	関連を 否定できない	有
■/00006	12	男性	プラセボ- NPC-04 27.0mg/kg	10	薬物過敏症	回復	関連を 否定できない	有
■/00007	10	女性	プラセボ- NPC-04 40.0mg/kg	29	マイコプラズマ性肺炎	回復	関連を 否定できる	無
■/00014	5	男性	プラセボ- NPC-04 37.5mg/kg	21	肺炎	回復	関連を 否定できる	無
■/00003	9	女性	NPC-04 41.2mg/kg	223	痙攣	回復	関連を 否定できない	無
■/00010	13	女性	NPC-04 35.3mg/kg	526	脱水	回復	関連を 否定できる	無
■/00003	13	女性	NPC-04 39.2mg/kg	257	マイコプラズマ性肺炎	回復	関連を 否定できる	無

(2) 外国の臨床試験

外国の臨床試験で発現した重篤な有害事象については、てんかん患者を対象とした全 33 試験、33 試験のうち難治てんかん患者を対象とした 8 試験、33 試験のうち未治療のてんかん患者を対象とした 6 試験、及び低年齢を含む小児てんかん患者を対象とした 9 試験の結果を示した。

1) 外国で実施された全 33 試験における重篤な有害事象

33 試験において本剤の投与を受けた全 2191 例で発現した重篤な有害事象をTable 5-26に示した。

260 例（11.9%）で 296 件の重篤な有害事象が発現し、このうち 71 件は本剤との因果関係が否定できないと判定された。

最も多くみられた重篤な有害事象の器官分類は、「神経系障害」124 件、「一般的全身障害」52 件、「精神障害」32 件、「消化管障害」20 件及び「代謝・栄養障害」14 件の順であった。このうち「神経系障害」28 / 124 件、「一般的全身障害」2 / 52 件、「精神障害」9 / 32 件、「消化管障害」3 / 20 件、「代謝・栄養障害」10 / 14 件が本剤との因果関係が否定できないと判断された。因果関係が否定できない重篤な有害事象で最も多くみられた症状は、浮動性めまい、回転性めまい及び運動失調であった。また「精神障害」で因果関係が否定できないと判定されたものは、ほとんどが鎮静、精神疾患又はうつ症状であり、「代謝・栄養障害」で本剤との因果関係が否定できなかった 10 件の重篤な有害事象は低ナトリウム血症であった。

Table 5-26 33 試験の併合解析における重篤な有害事象

		重篤な有害事象で 因果関係ありの件数	重篤な有害事象の 件数
重篤な有害事象の全例数		71	296
皮膚・皮膚付属器官障害	発疹	6	8
	皮膚炎・湿疹	4	5
	皮膚アレルギー反応	1	1
	皮膚アレルギー反応	1	1
	歯・粘膜障害	0	1
筋・骨格系障害		0	3
	関節障害	0	3
中枢・末梢神経系障害		28	124
	頭痛	1	2
	平衡・歩行・協調運動障害*	15	18
	麻痺症状	0	2
	痙攣性疾患	8	80
	抹消・脳神経障害	0	1
	不随意運動・運動障害	1	1
	意識・精神障害、局所的脳障害	3	7
視覚障害	頭蓋内脊髄障害	0	13
		2	2
精神障害		9	32
	興奮	1	5
	鎮静	2	3
	情動障害	2	8
	精神錯乱・精神病性徴候	4	10
	行動・人格障害	0	5
	その他	0	1
消化管障害		3	20
	胃・十二指腸潰瘍	0	1
	下部腸管障害	0	1
	食道障害	0	1
	その他	3	17
肝臓・胆汁系障害		3	5
	黄疸を伴う肝炎・胆汁うっ滞性肝	2	2

		重篤な有害事象で 因果関係ありの件数	重篤な有害事象の 件数
	炎		
	肝機能障害	1	1
	その他	0	2
代謝・栄養障害		10	14
	電解質障害	10	14
心・血管障害		0	4
	血圧変化	0	4
心筋・心内膜・ 心膜障害、弁障害		1	5
	心筋虚血	1	5
心拍・リズム障害		0	2
血管障害		0	3
	末梢血管障害	0	2
	静脈血栓症・静脈塞栓症	0	1
呼吸器系障害		0	3
	咽頭，喉頭，気管，鼻部障害	0	1
	気管支・下気道障害	0	1
	肺実質障害	0	1
白血球障害		1	1
	白血球減少症，顆粒球減少症	1	1
血小板・出血・ 凝固障害		0	2
	凝固・止血障害	0	2
血液・リンパ管・ 網内皮系障害		0	1
	汎血球減少	0	1
泌尿系障害		0	1
	その他	0	1
男性生殖器障害		1	1
	性機能障害	1	1
女性生殖器障害		1	3
	女性生殖器障害	0	1
	妊娠，母乳保育障害	0	1
	避妊の失敗	1	1
腫瘍		0	5
	良性	0	2
	悪性	0	2
	不特定	0	1
一般的全身障害		2	52
	不特定の障害	1	3
	体温変化	0	1
	感染症，敗血症関連の影響	0	16
	突然死	0	1
	治療での悪化，有効性欠如，基礎 疾患の悪化	1	1
	付随的，潜在的な病気の悪化	0	9
	副作用以外	0	18
	その他，分類なし	0	3
耐性機能障害		3	4
	アナフィラキシー反応	1	2
	その他	2	2

	重篤な有害事象で 因果関係ありの件数	重篤な有害事象の 件数
臨床・機器・身体検査所見	1	1

*：浮動性めまい、回転性めまい及び運動失調が含まれる

① 難治てんかん患者を対象とした 8 つの二重盲検比較試験における重篤な有害事象

てんかん患者を対象とした 33 試験のうち難治のてんかん患者を対象とした 8 試験における重篤な有害事象をTable 5-27に示した。本剤投与群では 1272 例中 122 例(9.6%)に 137 件の重篤な有害事象が認められ、うち 39 件が本剤との因果関係が否定できないと判定された。因果関係が否定できない重篤な有害事象で最も多く見られたものは、平衡・歩行・協調運動障害（浮動性めまい、回転性めまい及び運動失調）と低ナトリウム血症であった。

プラセボ投与群では 353 例中 17 例 (4.8%)に 18 件認められ、うち 1 件が治験薬との因果関係が否定できないと判定された。また、カルバマゼピン投与群では 134 例中 15 例(11.2%)に 15 件認められ、うち 5 件で因果関係が否定できないと判定された。フェノバルビタール投与群 52 例では、重篤な有害事象の発現はなかった。

Table 5-27 難治てんかん患者での 8 つの二重盲検比較試験における重篤な有害事象

		プラセボ	CBZ	NPC-04	PB
安全性評価例数		353	134	1272	52
因果関係が否定できない SAE 件数 /全 SAE 件数(全 SAE 例数)		1/18 (17)	5/15 (15)	39/137 (122)	0/0 (0)
皮膚・皮膚付属器官 障害		0	0/1	1/3	0
	発疹	0	0	1/2	0
	皮膚・外皮の出血	0	0/1	0	0
	歯・粘膜障害	0	0	0/1	0
	筋骨格系障害	0	0	0/2	0
	関節障害	0	0	0/2	0
中枢・末梢神経系 障害		0/8	1/5	21/66	0
	頭痛	0	0/1	1/1	0
	平衡・歩行・協調運動障害*	0	0/1	14/14	0
	麻痺症状	0	0	0/1	0
	痙攣性疾患	0/8	1/3	3/44	0
	不随意運動・運動障害	0	0	1/1	0
	意識・精神障害, 局所的脳障害	0	0	2/3	0
	頭蓋内脊髄障害	0	0	0/2	0
精神障害		1/2	0/1	5/14	0
	興奮	0	0	1/3	0
	鎮静	0	0	1/1	0
	情動障害	0/1	0	0/2	0
	精神錯乱・精神病性徴候	0	0	3/5	0
	行動・人格障害	1/1	0/1	0/2	0
	その他	0	0	0/1	0
消化管障害		0/1	3/3	1/9	0
	胃潰瘍	0	0	0/1	0
	下部腸管障害	0	0	0/1	0

		プラセボ	CBZ	NPC-04	PB
安全性評価例数		353	134	1272	52
	食道障害	0	0	0/1	0
	その他	0/1	3/3	1/6	0
肝臓・胆汁系障害		0	1/1	2/3	0
	黄疸を伴わない肝炎・中毒性肝炎・薬物性肝炎・肝毒性	0	0	1/1	0
	肝機能障害	0	1/1	1/1	0
	その他	0	0	0/1	0
代謝・栄養障害		0/1	0	5/7	0
	糖尿病, 炭水化物代謝障害	0/1	0	0	0
	電解質障害	0	0	5/7	0
心・血管障害		0	0/1	0/4	0
	血圧変化	0	0/1	0/4	0
心筋・心内膜・心膜障害, 弁障害		0/1	0	0/1	0
	心筋虚血	0	0	0/1	0
	心筋抑制	0/1	0	0	0
血管障害		0	0	0/3	0
	抹消血管障害	0	0	0/2	0
	静脈血栓症・静脈塞栓症	0	0	0/1	0
白血球障害		1/1	0	1/1	0
	白血球減少症, 顆粒球減少症	1/1	0	1/1	0
泌尿系障害		0	0	0/1	0
	その他	0	0	0/1	0
女性生殖器障害		0	0	0/1	0
	女性生殖器障害	0	0	0/1	0
腫瘍		0	0	0/2	0
	良性	0	0	0/1	0
	悪性	0	0	0/1	0
一般的全身障害		0/4	0/3	1/17	0
	不特定の障害	0/1	0/1	1/2	0
	体温変化	0	0	0/1	0
	感染症, 敗血症関連の影響	0/1	0/1	0/8	0
	突然死	0	0	0/1	0
	副作用以外	0/2	0	0/4	0
	その他, 分類なし	0	0/1	0/1	0
耐性機能障害		0	0/1	2/3	0
	アナフィラキシー反応	0	0	1/2	0
	不特定のアレルギー反応	0	0/1	0	0
	その他	0	0	1/1	0

*：浮動性めまい，回転性めまい及び運動失調が含まれる

SAE：重篤な有害事象，CBZ：カルバマゼピン，PB：フェノバルビタール

② 未治療のてんかん患者を対象とした6つの二重盲検比較試験における重篤な有害事象

未治療患者を対象とした6つの二重盲検比較試験における重篤な有害事象をTable 5-28に示した。

本剤投与群では440例中35例（8.0%）に43件の重篤な有害事象が認められ，うち10件が治験薬との因果関係が否定できないと判定された。本剤との因果関係が否定できないと判定され

た重篤な有害事象の中で、最も多く見られたものは「皮膚・皮膚付属器障害」の発疹（2例）及びアレルギー性皮膚反応（1例）であった。

プラセボ投与群では 66 例中 5 例(7.6%)に 5 件認められ、うち 2 件は治験薬との因果関係が否定できないと判定された。フェニトイン投与群では 240 例中 14 例(5.8%)に 15 件認められ、うち 9 件が治験薬との因果関係が否定できないと判定された。この因果関係が否定できない 9 件の中で最も多く見られた重篤な有害事象の器官分類は、「皮膚・皮膚付属器障害」5 件であった。また、バルプロ酸投与群では 121 例中 12 例(9.9%)に 12 件の重篤な有害事象が認められ、うち 1 件が治験薬との因果関係が否定できないと判定された。

Table 5-28 未治療てんかん患者での 6 つの二重盲検比較試験における重篤な有害事象

	プラセボ	フェニトイン	バルプロ酸	NPC-04
安全性評価例数	66	240	121	440
重篤な有害事象発現例数	5	14	12	35
因果関係ありの SAE 件数 / SAE 総件数	2/5	9/15	1/12	10/43
皮膚・皮膚付属器障害	0	5/5	0	3/3
筋・骨格系障害	0	0/1	0	0
中枢・末梢神経系障害	0/3	2/4	1/3	3/12
視覚障害	0	0	0/1	
精神障害	0	0	0/1	0/6
消化管障害	1/1	0/1	0/1	0/2
肝臓・胆汁系障害	1/1	1/2	0	0
代謝・栄養障害	0	0	0	1/2
心筋・心内膜・心膜障害、弁障害	0	0	0	1/1
心拍・リズム障害	0	0	0	0/1
血管障害	0	0	0/1	0
呼吸器系障害	0	0	0/1	0/1
血液・リンパ管・網内皮系障害	0	0	0	0/1
男性生殖器障害	0	0	0	1/1
女性生殖器障害	0	0	0/2	0
腫瘍	0	0	0/1	0
一般的全身障害	0	0/1	0/1	1/3
耐性機能障害	0	1/1	0	1/1

2) 外国で実施された小児患者を対象とした 9 試験における年齢層別重篤な有害事象

低年齢を含む小児てんかん患者を対象とした 9 試験で発現した重篤な有害事象を Table 5-29 に示した。重篤な有害事象発現率は 18.4% (62/337 例) であったが、「4 歳未満」と「4 歳以上」で層別すると、「4 歳未満」で 22.8% (55/241 例) , 「4 歳以上」で 7.3% (7/96 例) と「4 歳未満」での発現率が著しく高かった。さらに「4 歳未満」を「2 歳未満」と「2 歳以上 4 歳未満」で層別すると、「2 歳未満」で 26.6% (42/158 例) , 「2 歳以上 4 歳未満」で 15.7% (13/83 例) と「2 歳未満」で高く、「2 歳未満」の症例が重篤な有害事象発現例の約 7 割を占めていた。

最も高頻度で発現した重篤な有害事象の器官分類は、「神経系障害」（10.1%）と「感染症・寄生虫症」（8.0%）であった。発現頻度を年齢で層別すると、両器官分類とも「4 歳未満」が「4 歳以上」と比較して高く、「2 歳未満」が「2 歳以上 4 歳未満」と比較して高かった。

また、最も高頻度で発現した重篤な有害事象は、痙攣(5.9%)、てんかん重積状態(3.9%)、肺炎(3.0%)であり、年齢で層別すると器官分類と同様な傾向を示した〔2.7.4Table 2.1.3.4-2〕。

Table 5-29 低年齢層の小児てんかん患者での 9 試験における年齢層別重篤な有害事象

	2 歳未満		2 歳以上 4 歳未満		4 歳未満		4 歳以上		計	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
安全性評価例数	158	100.0	83	100.0	241	100.0	96	100.0	337	100.0
重篤な有害事象発現例数	42	26.6	13	15.7	55	22.8	7	7.3	62	18.4
感染症および寄生虫症	19	12.0	7	8.4	26	10.8	1	1.0	27	8.0
神経系障害	25	15.8	6	7.2	31	12.9	3	3.1	34	10.1
胃腸障害	3	1.9	2	2.4	5	2.1	0	0.0	5	1.5
一般・全身障害および投与部位の状態	6	3.8	1	1.2	7	2.9	0	0.0	7	2.1
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	5	3.2	2	2.4	7	2.9	0	0.0	7	2.1
精神障害	1	0.6	0	0.0	1	0.4	0	0.0	1	0.3
皮膚および皮下組織障害	1	0.6	1	1.2	2	0.8	0	0.0	2	0.6
代謝および栄養障害	3	1.9	2	2.4	5	2.1	0	0.0	5	1.5
臨床検査	3	1.9	0	0.0	3	1.2	1	1.0	4	1.2
障害、中毒および処置合併症	0	0.0	1	1.2	1	0.4	1	1.0	2	0.6
血液およびリンパ系障害	0	0.0	1	1.2	1	0.4	1	1.0	2	0.6
心臓障害	1	0.6	0	0.0	1	0.4	0	0.0	1	0.3
血管障害	1	0.6	0	0.0	1	0.4	0	0.0	1	0.3
外科及び内科処置	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	1	0.3

(3) GCP 適用前の臨床試験

GCP 適用前 62 試験において、1999 例中 1 例(0.05%)で本剤投与 20 ヶ月後に重篤な有害事象である汎血球減少症を伴う肺炎が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

5.4.4.2.2 Named Patient Program

Named Patient Program に登録された 2886 例中 54 例(1.9%)で重篤な有害事象が認められ、そのうち 26 例が本剤との因果関係が否定できないと判定された。

本剤と関連する重篤な有害事象は、多発性硬化症の症状悪化(3 例)、錯乱状態(2 例)、徐脈(2 例)、スティーブンス・ジョンソン症候群 (1 例)、急性虚血性脳卒中 (1 例)、結腸炎 (1 例)、肝臓トランスアミラーゼ増加 (1 例)、高度の難治性下痢 (1 例)、膵炎 (1 例)、異常高熱 (1 例)、全身性蕁麻疹 (1 例)、高カルシウム血症 (1 例)、背部痛 (1 例)、消化不良 (1 例)、体重増加 (1 例)、皮膚乾燥 (1 例)、不眠症 (1 例)、好中球減少症 (1 例) 等であった。

5.4.4.2.3 市販後の使用経験 (海外開発時)

19 年 月 日までの市販後使用経験から、92 件の重篤な有害事象報告を入手した。

頻度の高い重篤な有害事象は、「代謝・栄養障害」21 件、「耐性機構系障害」11 件、「神経系障害」10 件及び「皮膚・皮膚付属器官障害」10 件の 4 つであった。

5.4.4.3 その他の重要な有害事象 (治験薬の投与中止)

5.4.4.3.1 国内の臨床試験

国内臨床試験で発現した有害事象による投与中止例一覧をTable 5-30に示した。

投与中止に至った有害事象の発現率は、本剤投与群で 17.0% (8/47 例)、プラセボ投与群で 2.0% (1/51 例) であり、プラセボ投与群と比較し本剤投与群で高かった。

高頻度に認められた投与中止に至った有害事象は、本剤投与群では傾眠 6.4% (3/47 例)、発疹 6.4% (3/47 例) 及び薬疹 4.3% (2/47 例) の順であり、プラセボ投与群では薬疹が 2.0% (1/51 例) のみに発現した。両投与群で認められた投与中止に至った有害事象はいずれも高度で、すべて治験薬との関連を否定できないと判断された。また、これら有害事象は、1 例の回転性めまい (高度) を除き、すべて本剤投与開始 2 週以内、すなわち漸増期中に発現し、多くは当該事象の発現から 2 週以内に消失した。漸増期間中に発現した傾眠のうち 1 例 (症例番号 /00002) は重篤な有害事象として報告された。

B1301E1 試験移行後に認められた事象は、17.0% (15/88 例) であり、このうち NPC-04-NPC-04 投与群で 10.3% (4/39 例)、プラセボ-NPC-04 投与群で 22.4% (11/49 例) であり、プラセボ-NPC-04 投与群で多かった。

投与中止に至った有害事象の重症度はいずれも高度で、発疹の 1 例を除き、いずれも治験薬との関連は否定できないと判断された。プラセボ-NPC-04 投与群で投与中止に至った有害事象は、1 例の疲労を除きすべて NPC-04 投与開始 2 週以内に発現し、その多くは 2 週間以内に消失した。

Table 5-30 B1301 試験及び B1301E1 試験における治験薬の投与中止に至った有害事象

症例番号	年齢	性別	投与群 投与量 (日)	有害事象発 生までの投 与期間(日)	有害事象	転 帰	因果関係
B1301 試験							
■/00003	14	男性	NPC-04 17.8mg/kg	6 6	浮動性めまい 傾眠	回復	関連あり
■/00002	9	男性	NPC-04 22.3mg/kg	10	傾眠	回復	関連あり
■/00003	12	女性	NPC-04 32.3mg/kg	12	薬疹	回復	関連あり
■/00007	13	女性	NPC-04 4.4mg/kg	1 1 1	眼瞼浮腫 発疹 潮紅	回復	関連あり
■/00002	6	男性	NPC-04 17.7mg/kg 39.1mg/kg	4 12	傾眠 発疹	回復	関連あり
■/00001	9	男性	NPC-04 26.9mg/kg	9	発疹	回復	関連あり
■/00003	4	男性	NPC-04 26.6mg/kg	8	薬疹	継続	関連あり
■/00008	7	男性	NPC-04 26.6mg/kg	34	回転性めまい	回復	関連あり
■/00004	4	男性	プラセボ 32.6mg/kg	16	薬疹	回復	関連あり
B1301E1 試験							
■/00004	13	男性	NPC-04- NPC-04 32.6mg/kg	78	傾眠	回復	関連あり
■/00005	5	男性	NPC-04- NPC-04 26.7mg/kg	61	嘔吐	回復	関連あり
■/00001	11	女性	NPC-04- NPC-04 26.9mg/kg	16	複視, 傾眠	回復	関連あり
■/00005	9	女性	NPC-04- NPC-04 18.0mg/kg	14	運動失調, 悪心	回復	関連あり
■/00001	10	男性	プラセボ- NPC-04 9.4mg/kg	1	薬物過敏症	回復	関連あり
■/00005	13	男性	プラセボ- NPC-04 24.0mg/kg	92	疲労	回復	関連あり
■/00002	11	女性	プラセボ- NPC-04 26.7mg/kg	8	薬疹	回復	関連あり
■/00002	11	男性	プラセボ- NPC-04 37.0mg/kg	12	発疹	回復	関連あり
■/00006	12	男	プラセボ-	10	薬物過敏症	回	関連あり

症例番号	年齢	性別	投与群 投与量 (日)	有害事象発 生までの投 与期間(日)	有害事象	転 帰	因果関係
		性	NPC-04 27.0mg/kg			復	
■/00009	8	女性	プラセボ- NPC-04 18.0mg/kg	8	発疹	回復	関連なし
■/00005	14	男性	プラセボ- NPC-04 8.9mg/kg 17.8mg/kg 8.9mg/kg	2 5 6	浮動性めまい, 悪心 頭痛, 嘔吐 腹痛	回復	関連あり
■/00001	12	男性	プラセボ- NPC-04 27.2mg/kg	8	発疹	回復	関連あり
■/00005	10	女性	プラセボ- NPC-04 26.8mg/kg	8	薬疹	回復	関連あり
■/00006	7	男性	プラセボ- NPC-04 26.7mg/kg 44.6mg/kg	10 11	傾眠 腹痛, 嘔吐	回復	関連あり
■/00001	10	男性	プラセボ- NPC-04 9.0mg/kg	14	紅斑	回復	関連あり

5.4.4.3.2 外国の臨床試験

1) 外国で実施された全 33 試験

33 試験で本剤の投与を受けた 2191 例中 398 例(18.2%)が有害事象により治験薬の投与を中止した (Table 5-31)。

発現頻度が高い有害事象の器官分類は、神経系障害 (12.5%)、消化管障害 (6.7%) 及び特殊感覚障害 (6.3%) であった。具体的な症状としては、浮動性めまい (4.7%)、複視 (4.1%)、運動失調 (3.9%)、嘔吐 (3.9%) 等であり、NPC-04 投与で高頻度で発現する有害事象が最も多い投与中止の原因ともなった。なお、これ以外に 14 例が有害事象以外の臨床検査値異常のために投与を中止した。

Table 5-31 33 試験における治験薬の投与中止に至った有害事象

	NPC-04 投与群 N (%)
安全性評価対象例数	2191
有害事象による治験薬の投与中止に至った例数	398 (18.2)
神経系障害	274 (12.5)
消化管障害	146 (6.7)
特殊感覚障害	139 (6.3)
一般的全身障害	64 (2.9)

	NPC-04 投与群 N (%)
皮膚・皮膚付属器障害	57 (2.6)

① 難治患者を対象とした 8 つの二重盲検比較試験

難治てんかん患者を対象とした 8 つの臨床試験において有害事象による中止率は、NPC-04 投与群で 21.9% (278/1272 例)、プラセボ投与群で 5.4% (19/353 例)、カルバマゼピン投与群で 11.9% (16/134 例)、フェノバルビタール投与群で 5.8% (3/52 例) であった。

本剤の中止例を投与量別にみると、1800mg/日を超えた症例の早期中止率は 27.0%であり、1800mg/日以下の症例（600mg/日以下:9.6%、600～1200mg/日:13.1%、1200～1800mg/日:12.1%）よりも高かった。従って、本剤投与群の中止率が対照薬と比較して高かったのは、1800 mg/日超の投与症例において有害事象による投与中止例が多かったためであったと考えられた。

Table 5-32 難治患者を対象とした 8 試験における投与中止に至った有害事象

	NPC-04					プラセボ	カルバマゼピン	フェノバルビタール
投与量 (mg/日)	≤600	>600-1200	>1200-1800	>1800	計			
安全性評価対象例数	251	429	181	411	1272	353	134	52
有害事象による中止例数 (%)	24 (9.6)	56 (13.1)	22 (12.1)	111 (27.0)	278 (21.9)	19 (5.4)	16 (11.9)	3 (5.8)

② 未治療患者を対象とした 6 つの二重盲検比較試験

未治療のてんかん患者を対象とした単剤療法の 6 つの二重盲検比較試験において、有害事象による中止率は、NPC-04 投与群で 9.1% (40/440 例)、プラセボ投与群で 7.6% (5/66 例)、フェニトイン投与群で 14.2% (34/240 例) 及びバルプロ酸投与群で 9.9% (12/121 例) であった。この単剤療法による 6 つ二重盲検比較試験では、本剤の用量の増大に伴う早期中止率の増加はみられなかった。1%を超えて発現した投与中止に至った有害事象は、発疹、浮動性めまい及び悪心であった。

2) 外国で実施された小児患者を対象とした 9 試験

低年齢層を含む小児てんかん患者を対象とした臨床試験において、有害事象による中止率は、9.2% (31/337 例) であり、最も多く発現した有害事象は、神経系障害の痙攣 3.0% (10/337 例) であった。また、有害事象による早期中止率を年齢で層別すると、「4 歳未満」で 11.2% (27/241 例)、「4 歳以上」で 4.2% (4/96 例) であり、4 歳未満の患児で高かった。さらに、4 歳未満の症例を「2 歳未満」と「2 歳以上 4 歳未満」に層別した場合、差異は認められなかった。

また、本剤の用量を比較した 2 つの二重盲検比較試験において、中止率を用量で比較すると、本剤 40-60 mg/日投与群の有害事象による中止率は 4.5% (5/110 例)、10 mg/日投与群では 2.7% (3/110 例) であり、高用量で高かった。

5.5 臨床検査及びその他の検査

5.5.1 国内の臨床試験

プラセボと比較した二重盲検比較試験である B1301 試験において、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査は、NPC-04 及びプラセボのどちらの投与群も投与前後で大きな変動はみられなかった。また、有害事象と判断された検査値異常は、本剤投与群の白血球数減少 2 例、血中ナトリウム減少 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定できないと判断された。

長期継続投与試験である B1301E1 試験における、臨床検査値の推移は、B1301 試験と同様、投与前後で大きな変動はみられず、また、有害事象と判断された臨床検査値異常は、白血球数減少 2 例であったが、いずれの症例も B1301 試験時に発現しており、長期継続投与時に継続又は再度発現したものであった。従って、本剤の長期投与に伴い臨床検査値異常が増加する傾向は認められなかった。

5.5.2 外国の臨床試験

(1) 外国で実施された全 33 試験

外国で実施された 33 試験では、多くの試験で血中 T4 値、血中ナトリウム値及び血中尿酸値の異常が報告されていることから、本検査項目の投与前後の変化量について投与量及び投与期間で層別して併合解析を行った〔2.7.4Table 7-45〕。その際、甲状腺機能評価のために T3 及び TSH も併せて検討した。血中 T4 値は、600 mg/日以下、600 mg 超 1200 mg/日以下、1200 mg 超 1800 mg/日以下、1800 mg/日超の全ての用量群で投与後に減少したが、投与量の増大に伴い変化量が大きくなる傾向は示されなかった。投与期間については投与期間が長くなるに従いわずかに変化量が大きくなる傾向を示した。この減少は、T3 と TSH の変化と関連しておらず臨床的意義は小さいものと考えられた。血中尿酸値については全ての用量群で投与後に減少し、投与量の増大とともに変化量も大きくなる用量相関の傾向が認められた。投与期間については、一定の傾向は示されなかった。血中ナトリウム値については、全ての用量群で投与後に減少し、投与量の増大とともに変化量も大きくなる用量相関の傾向がみられたが、投与期間による変化量に大きな差異はみられなかった。

33 試験においてあらかじめ規定した基準値を逸脱した臨床検査値異常で、10%以上の発現頻度があった項目は、血中 T4、血中尿酸、血中コレステロールであった。

T4 値は、11.1% (123/1107 例) で T4 の基準値を逸脱した減少が認められ、本剤の投与量の増加に伴い T4 異常値の発現頻度も 5.7%から 16.7%へと増加した。なお、TSH の変化はほとんどなく、T3 値が変化する頻度も低かった。

尿酸値は、22.9% (201/878 例)で尿酸値の減少が認められ、本剤の投与量の増加に伴い、発現頻度は 14.4%から 29.0%に増加した。血中コレステロール値は、10.2% (10/98 例)で正常範囲を超えるコレステロールの増加が認められた。

なお、血中ナトリウム値については、投与前値が正常であった 1819 例のうち、165 例 (9.1%) が投与後に施設正常範囲 (local laboratory range) から低下したが、本剤投与量増加に伴った発現頻度の増加は明確ではなかった。また、本剤の投与前後に血中ナトリウム値が測定された 1966 例のうち、血中ナトリウム低下 (<125 mmol/L) が 54 例 (2.7%) に認められ、年齢で層別すると 17 歳以下での発現率は 0.5%以下 (2/498 例) であり小児での発現率は低く、18 歳～64 歳では 3.4% (49/1427 例) , 65 歳以上では 7.3% (3/41 例) であった。

1) 難治患者を対象とした 8 つの二重盲検比較試験

33 試験のうち難治のてんかん患者を対象とした 8 つの二重盲検比較試験で、血中ナトリウム値、血中尿酸値及び血中 T4 値について投与前からの平均変化量を検討した [2.7.4Table 7-47]。

血中ナトリウムは、プラセボ投与群で低下は認められなかったが、本剤投与群では低下が認められた。本剤投与群でみられた低下は、投与量が増大するに従い大きくなる用量相関が若干みられたが、投与期間とは相関しなかった。

血中尿酸値は、プラセボ投与群では増加したが、本剤投与群ではいずれの投与量でも減少した。本剤投与群での血中尿酸値の減少は、用量相関が見られたが、投与期間とは相関しなかった。血中 T4 値は、プラセボ投与群で経時的に減少し、本剤投与群でも全ての用量群で経時的に減少する傾向がみられ、変化量もプラセボ投与群より大きかったが、用量相関は認められなかった。TSH 値は本剤投与群でわずかな減少がみられたが、T3 値は変化なく、甲状腺機能に顕著な変化は認められなかったと考えられた。

本剤投与により 10%以上の発現頻度であった臨床的に注目すべき検査値異常は、血中 T4 値減少、血中尿酸値減少及び血中ナトリウム値減少であり、血中 T4 値減少の発現頻度に用量相関は認められなかったが、血中尿酸値減少及び血中ナトリウム値減少については、投与量増加に伴って増加した。

2) 未治療患者を対象とした 6 つの二重盲検比較試験

未治療のてんかん患者を対象とした単剤療法の 6 つの二重盲検比較試験における投与期間別、1 日平均投与量別の血中ナトリウム値、血中尿酸値及び血中 T4 値について投与前からの平均変化量を検討した [2.7.4Table 7-49]。なお、甲状腺機能評価のために T3 及び TSH も併せて示した。

本剤投与群の血中ナトリウム値の減少はプラセボ投与群と同程度であり、用量及び投与期間との明確な関連性は認められなかった。血中尿酸値については、プラセボ投与群と比較し本剤投与群でより大きな減少が認められ、投与期間が長くなるほど、減少量も大きくなった。血中 T4 値については、プラセボ投与群と比較し、本剤投与群で減少の程度は大きく、また、本剤投与群での減少は、用量相関が認められたが、投与期間との相関はみられなかった。血中 T4 値の変化量は血中 T3 値及び血中 TSH 値の変化量と関連していなかった。

本剤投与による臨床検査値異常発現率は、血中 TSH 値を除きプラセボ投与群より高かったが、用量相関が見られず、臨床的意義については不明であった。

(2) 外国で実施された小児患者を対象とした 9 試験

低年齢層を含む小児てんかん患者を対象とした 9 試験における併合解析では、あらかじめ定めた基準を逸脱した臨床検査値異常の発現状況を検討した。

10%以上の頻度で発現した臨床検査値異常は、リンパ球数の増加、好中球数の減少、血中カリウム値の増加、血中 ALP 値の増加、血中ナトリウム値の減少 (135 mEq/L 未満) 及び総ビリルビンの減少であり、「4 歳未満」と「4 歳以上」に層別すると「4 歳未満」での発現頻度が高く、さらに 4 歳未満を「2 歳未満」と「2 歳以上 4 歳未満」に層別すると、「2 歳未満」で発現頻度が高い傾向を示した。「2 歳未満」で高い理由としては、リンパ球数の増加についてはウイルス感染のためと考えられ、血中カリウム値の増加については 2 歳未満の小児の採血技術に関連した溶血のためと考えられ、血中 ALP 値の増加は小児の急成長期に患児で一般的にみられる事象であると考えられた。

5.6 バイタルサイン、体重、及び心電図

5.6.1 バイタルサイン及び体重

5.6.1.1 国内の臨床試験

B1301 試験において、バイタルサイン及び体重は、いずれの項目も治験薬投与開始後の前観察期からの平均変化量に大きな変動はみられなかった。また、有害事象の発現も認められなかった。

B1301 試験からの長期継続投与試験である B1301E1 試験でもバイタルサインは、本剤の継続投与後の前観察期からの平均変化量に大きな変動はみられず、有害事象も認められなかった。体重は、全体でベースラインの 33.1 kg から最終評価時の 38.3 kg に増加したが、成長期における自然変動と考えられた。なお、有害事象として体重減少が 1 例認められたが、本剤との因果関係は否定された。

5.6.1.2 外国の臨床試験

(1) 外国で実施された全 33 試験

33 試験におけるバイタルサインと体重の異常変動発現率を年齢で層別すると、11 歳以下の小児患者での脈拍数減少の異常変動発現頻度が他の年齢層より高く、年齢によるものと考えられた。また、全ての年齢層で体重増加及び減少が認められ、特に小児患者で体重増加の発現頻度が最も高かった。

1) 難治患者を対象とした 8 つの二重盲検比較試験

難治てんかん患者を対象とした併用療法又は単剤療法の 8 つの二重盲検比較試験におけるバイタルサインと体重の異常変動発現率を、「12 歳未満」と「12 歳以上」で層別し、NPC-04 投与群とプラセボ投与群で比較すると、各年齢層とも投与群間の差異は認められなかった。

2) 未治療患者を対象とした 6 つの二重盲検比較試験

未治療のてんかん患者を対象とした単剤療法の 6 つの二重盲検比較試験におけるバイタルサイン及び体重の異常変動発現率を、「12 歳未満」と「12 歳以上」で層別し、NPC-04 投与群とプラセボ投与群で比較すると、各年齢層とも投与群間の差異は認められなかった。

(2) 外国で実施された小児患者を対象とした 9 試験

低年齢を含む小児てんかん患者を対象とした 9 試験におけるバイタルサインと体重の年齢層別異常変動発現率を「4 歳未満」と「4 歳以上」に、「4 歳未満」をさらに「2 歳未満」と「2 歳以上 4 歳未満」に層別して検討した。

バイタルサインと体重で最も多く発現した異常変動は、どの年齢層も拡張期血圧の上昇及び収縮期血圧の上昇であり、いずれも 4 歳未満が 4 歳以上と比較して発現率が高かった。これは、測定時に泣く事の影響と考えられた。

5.6.2 心電図

5.6.2.1 国内の臨床試験

B1301 試験においてベースライン時に「正常」と判定され、最終評価時に「臨床的に問題となる異常」と判定された症例は、いずれの投与群でも認められなかった。

B1301E1 試験においてベースライン時に「正常」と判定され、最終評価時に「臨床的に問題となる異常」と判定された心電図異常は、プラセボ- NPC-04 投与群の 1 例でみられた心電図 QT 延長であり、有害事象として報告されたが、治験薬との因果関係は否定された。

5.6.2.2 外国の臨床試験

(1) 外国で実施された全 33 試験

33 試験の中で投与前後に心電図測定を行った 13 試験において、まれに心電図の異常が認められたが、一貫した変化のパターンは認められず、NPC-04 の投与中止を要する臨床的に重要な異常は認められなかった。

(2) 外国で実施された小児患者を対象とした 9 試験

低年齢を含む小児患者を対象とした NPC-04 の低用量と高用量を比較した 2 試験（2339 試験, 2340 試験）において、4 例で臨床上有意な心電図異常が認められ、単剤投与の 2339 試験の低用量投与群で 2 例、併用投与の 2340 試験の高用量投与群で 2 例であった。

2339 試験の 2 例に発現した心電図異常は、QT 間隔延長でいずれも有害事象とされ、うち 1 例は本剤との因果関係は否定できないと判定された。2340 試験の 2 例は、QTc 延長と洞性頻脈、右軸偏位であったが、有害事象と判断されなかった。QTc 延長の 1 例は、約 3 週間後に回復した（420→500→409 msec）。洞性頻脈、右軸偏位の 1 例は、同時に低ナトリウム血症、肺炎及び発作の再発がみられた。

なお、本 2 試験の継続投与試験では、心電図上の有意な異常は発現しなかった。

5.7 特別な患者集団での安全性

5.7.1 内因性及び外因性要因の検討

5.7.1.1 内因性要因

特別な患者集団として、腎機能障害患者及び肝機能障害患者を対象とした臨床試験を実施しており、これら試験結果から、本剤の安全性を検討した。

腎機能障害患者

種々の程度の腎機能障害患者 21 名並びに健康被験者 6 名に NPC-04 300 mg を単回投与したとき、クレチニクリアランス（Ccr）が 30 mL/min 未満の腎機能障害患者 3 名に、高血圧クリーゼ、軽度の眠気又は嘔吐が発現し、眠気及び嘔吐は本剤との因果関係は否定できない副作用と判定された。また、薬物動態の検討では、クレチニクリアランスが 30 mL/min 未満の腎機能障害患者では、MHD の AUC は増大し、消失半減期は延長した（3.1.3.4 項）。

以上のことから、Ccr が 30 mL/min 未満の腎機能障害患者では、NPC-04 の用量調節を行う必要があると考えた。

肝機能障害患者

健康成人 12 名，肝機能障害患者(軽度肝障害患者，中等度肝障害患者)14 名に NPC-04 900 mg を単回投与したとき，肝機能障害患者 4 名(28.6%)，健康成人 5 名(41.7%)に軽度な有害事象が認められた。最もよく報告された有害事象は，消化管障害と神経系障害であり，NPC-04 投与との因果関係が否定できない有害事象は，健康被験者 3 名で発現した口内乾燥，浮動性めまい及び傾眠であり，肝機能障害を有する被験者では認められなかった。

なお，軽度から中等度の肝機能障害による MHD の薬物動態への影響は認められなかった(3.1.3.5項)。

5.7.1.2 外因性要因

併用投与試験における併用抗てんかん薬の影響

成人又は小児を対象とした NPC-04 併用投与におけるプラセボ対照二重盲検比較試験 (OT/PE1 試験，B1301 試験，011 試験)における併用抗てんかん薬の影響を検討した。

成人てんかん患者を対象とした併用投与試験 (OT/PE1 試験)では，併用された抗てんかん薬の種類により有害事象の発現率が異なる傾向は認められなかった。しかし，併用される抗てんかん薬数が増えるに従い，早期中止に至った有害事象発現率が上昇した [2.7.4Table 5.2-1]。

小児てんかん患者を対象とした併用投与試験 (B1301 試験，011 試験)でも同様な結果が得られ，併用抗てんかん薬の種類による有害事象発生率への明らかな影響はなかったが，011 試験においては，複数の抗てんかん薬の投与を受けている症例では，1 剤の抗てんかん薬の投与を受けている症例より発生率が高い傾向が示された [2.7.4Table 5.2-5]。

内用懸濁液から錠剤へ切替え

B1301E1 試験において，NPC-04 内用懸濁液から錠剤へ切替えた後の有害事象発現率は 96.4% (27/28 例)であった [2.7.4Table 5.3.1]。

症状別にみると，発現率が高かった有害事象は，「感染症および寄生虫症」(85.7%)，「神経系障害」(39.3%)，「胃腸障害」(28.6%)及び「傷害，中毒および処置合併症」(28.6%)であった。このうち発現率が最も高かった有害事象は，鼻咽頭炎(57.1%)であり，次いで傾眠(32.1%)，インフルエンザ(28.6%)，挫傷(14.3%)，浮動性めまい(14.3%)の順であった。錠剤に切替えた後に発現した有害事象で特に特徴的なものはみられなかった。

なお，錠剤切替え後に発現した重篤な有害事象は，痙攣 1 例のみであり，治験薬の投与を中止した有害事象は，傾眠 1 例のみであった。

5.7.2 薬物相互作用

NPC-04 には、薬物代謝酵素の CYP2C19 に対する阻害作用及び CYP3A4/5 に対する誘導作用が認められているため、Table 5-33に示したように他の抗てんかん薬との併用で薬物濃度に関する相互作用が認められている。

Table 5-33 本剤と他の抗てんかん薬との薬物相互作用の要約

併用する抗てんかん薬	抗てんかん薬濃度に対する本剤の影響	MHD 濃度に対する抗てんかん薬の影響
カルバマゼピン	13～22%低下	31～40%低下
クロバザム	影響なし	影響なし
フェノバルビタール	14～15%上昇	30～34%低下
フェニトイン	0～40%上昇	25～35%低下
バルプロ酸	影響なし	0～18%低下
ガバペンチン	影響なし	影響なし
ラモトリギン	影響なし	影響なし
ジアゼパム	検討せず	影響なし

定常状態における血漿中 MHD トラフ濃度 (C_{min}) と安全性との関係を、4つの臨床試験 (011 試験, 025 試験, 026 試験, OT/PE1 試験) で検討した。MHD クリアランスは、体格、クレアチニンクリアランス及び他の抗てんかん薬 (カルバマゼピン, フェノバルビタール及びフェニトイン) 併用投与で増加した。

4つの臨床試験では、本剤投与で高頻度に発現することが知られている7つの有害事象 (運動失調, 複視, 浮動性めまい, 頭痛, 悪心, 傾眠又は嘔吐) のうち、本剤投与群で 10%を超える頻度で発現が認められた有害事象と血漿中濃度の関係を検討した。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を対象とした本剤併用投与の 011 試験では、発現頻度の高い7つの有害事象すべてが C_{min} 値と有意な関連性があり、成人てんかん患者を対象として同様に検討した OT/PE1 試験では発現頻度の高い7つの有害事象のうち頭痛と悪心以外について C_{min} 値と有意な関連性が認められた。しかし、本剤単剤投与の 025 試験及び 026 試験では、浮動性めまい、頭痛及び悪心が発現頻度 10%超の基準を満たしたが、 C_{min} と有意な関連性を示したのは、浮動性めまいのみであった [2.7.4.5.4 項]。

5.7.3 妊娠及び授乳時の使用

5.7.3.1 妊娠中の影響

オクスカルバゼピンは FDA の「胎児危険度分類 C」に分類されている。器官形成期に投与した非臨床試験において、本剤の母体毒性量 (1000 mg/kg) をラットに投与したときのみ催奇形性が認められたが、マウスに母体非毒性量 (1100 mg/kg) を投与した試験では催奇形性は認め

られなかった。動物試験結果から、本剤の催奇形性リスクは他の抗てんかん薬と比較して高くはないと考えられ、特に本剤の主要代謝物である MHD に催奇形性がなかった。

臨床では、海外開発時に報告のあった 23 例の妊娠症例の結果は、正常出産 10 例、人工妊娠中絶 7 例、流産 1 例、転帰不明 5 例（データ締切り時妊娠中の 1 例を含む）であった。

GCP 適用前治験では妊娠の報告はなかったが、Named Patient Program で 1 例が本剤投与期間中に妊娠したが、本剤 600mg 投与中に妊娠が判明、投与を中止した後、女兒を正常出産した。製造販売後調査で 16 例の妊娠が報告され、その内訳は正常出産 5 例、自然流産 2 例、流産 1 例、奇形 5 例、低出生体重児 2 例、転帰不明 1 例であった。

オクスカルバゼピンは催奇性を示すカルバマゼピン（胎児危険度分類 D）と構造が似ており、また、本剤の動物試験結果で催奇形性が認められていること、製造販売後調査でも奇形児の報告があることを考慮すると、本剤は他の抗てんかん薬と比較して催奇形性リスクは高くはないとしても、ヒトに対しても催奇形性を発現する物質であると考えられる。そのため、妊娠中に本剤を投与する場合には、治療上の利益と胎児へのリスクを十分検討し、判断しなければならないと考える。

5.7.3.2 授乳への影響

オクスカルバゼピン及びその主要代謝物である MHD はヒト母乳中に排泄され、血漿中濃度に対する母乳中濃度の比が 0.5 であることが知られている。そのため、授乳婦に本剤を投与することにより授乳中の乳児に対する重篤な有害事象発現の可能性があり、授乳婦に対する本剤の重要性を考慮して授乳を中止するか、本剤の投与を中止するか決定しなければならない。

5.8 各試験結果の類似性及び相違点、並びに安全性の評価結果に及ぼす影響

5.8.1 国内外の試験結果の類似性及び相違点

小児てんかん患者を対象として国内で実施された臨床試験は、本剤併用投与時の有効性及び安全性をプラセボと比較した二重盲検比較試験（B1301 試験）及び引き続き本剤が継続投与された長期継続投与試験（B1301E1 試験）の 2 試験であり、ほぼ同じ試験方法で実施された外国の 011 試験及び 011E 試験の成績と比較した。

二重盲検比較試験の NPC-04 投与群の有害事象発現率は国内外で類似しており、有害事象の程度は高度と判定された割合が外国試験でやや高く、有害事象による投与中止した症例の割合は逆に国内試験で高かったが、全体として大きな差異はないと考えられた。また、発現した有害事象は両試験で、傾眠及び嘔吐が多く共通していた。なお、外国試験での発現率が高かった高度の有害事象については、プラセボ投与群間の比較でも外国試験で高かった。従って、国内外の試験での有害事象発現状況は類似していたと考えられた（5.4.1.1.2 項）。

二重盲検比較試験からの長期継続投与試験における有害事象発現率、高度の有害事象発現率及び有害事象による中止率は、二重盲検比較試験と同様、国内外の試験で類似していた（5.4.2.1.2 項）。

成人てんかん患者を対象とした国内臨床試験は実施されなかったが、本剤併用投与の長期継続投与試験（1301E1 試験）において、試験中に 15 歳になった症例がいることから、当該症例における安全性を外国で実施された成人を対象とした長期継続投与試験（OT/PE1E 試験）と比較した（5.4.2 (1)項）。例数は少なかったものの、国内試験の 15 歳の 14 例における有害事象発現率、高度の有害事象発現率及び有害事象による中止率は、外国の試験を下回っており、発現した有害事象は類似していることから、日本人成人患者に対する本剤投与時の安全性は、外国人での安全性と比較し、特別な注意を要することはないと推察された。

以上より、国内外の臨床試験における本剤併用投与時の安全性に関しては、成人及び小児とも大きな差異はないと考えられた。

5.8.2 本剤併用投与時と単剤投与時の試験結果の類似性及び相違点

NPC-04 の最大投与量が 2400 mg/日と同じである成人患者を対象とした本剤併用投与の OT/PE1 試験と単剤投与の OT/F02 試験成績を比較した結果、Table 5-34に示したように、有害事象発現率、高度と判定された有害事象の割合及び有害事象による中止率は、併用投与の OT/PE1 試験でそれぞれ 90.8%、28.3%、38.5%であり、単剤投与の OT/F02 試験ではそれぞれ 83.8%、22.8%、3.7%であり、いずれも併用投与で高く、特に有害事象による中止率の差が顕著であった。この原因としては、他の抗てんかん薬が多剤併用された影響及び本剤の投与量の差が考えられた。投与量の差に関しては、併用投与試験において本剤の投与量が 2400 mg/日であった症例が 33.5%であったのに対して、単剤投与試験では平均投与量が 1097 mg/日（最終の 8 週間）であった。発現した有害事象は両試験とも「神経系障害」及び「消化管障害」が多く類似していた。

Table 5-34 成人患者を対象とした併用投与と単剤投与における有害事象発現率

試験名	外国 OT/PE1 試験	外国 OT/F02 試験
投与形態	併用投与	単剤投与
安全性評価症例数	N=519	N=136
有害事象発現例数 (%)	471 (90.8)	114 (83.8)
高度 (%)	147 (28.3)	31 (22.8)
有害事象による投与中止例数 (%)	200 (38.5)	5 (3.7)

さらに、外国のてんかん患者を対象とした 33 試験のうち、難治患者を対象とした 8 つの二重盲検比較試験と、未治療のてんかん患者を対象とした 6 つの二重盲検比較試験における有害事象発現率、重篤な有害事象発現率及び有害事象による中止率を比較した。

有害事象発現率は、難治てんかん患者を対象とした 8 試験の併合解析で 86.3% (1098/1272 例)、未治療のてんかん患者を対象とした 6 試験で 82.5% (363/440 例) と難治てんかん患者で高かった〔2.7.4Table 2.1.1.3-4, Table 2.1.1.3-6〕。重篤な有害事象の発現率は、難治てんかん患者で 9.6% (122/1272 例)、未治療のてんかん患者で 8.0% (35/440 例) と難治てんかん患者で高く〔2.7.4Table 2.1.3.3-2, Table 2.1.3.3-3〕、有害事象による中止率も、難治てんかん患者で 21.9% (278/1272 例)、未治療のてんかん患者で 9.1% (40/440 例) と難治てんかん患者で高かった〔2.7.4.2.1.4.1.3.1 項〕。高頻度に発現した有害事象の器官分類では、難治てんかん患者、未治療のてんかん患者とも「神経系障害」、「消化管障害」、「特殊感覚障害」及び「一般的全身障害」の順であり共通していた。

以上より、本剤の併用投与と単剤投与で安全性を比較すると、発現する有害事象は同じであるが、有害事象発現率、有害事象の程度又は重篤度及び有害事象による中止率はいずれも併用投与で高く、相違がみられた。この相違の原因として、併用投与における本剤の投与量が未治療患者への単剤投与における投与量より多いこと、また併用投与時における他の抗てんかん薬との薬物相互作用が考えられた。

5.9 有害事象の予防、軽減、管理方法

本剤の使用による有害事象を予防、軽減するためには、これまでの臨床試験成績及び製造販売後に得られた情報から作成されている企業中核データシート及びそれを基に作成されている添付文書等により適切に管理することが重要であると考ええる。

本剤の企業中核データシート (20 年 月改訂) では、使用上の注意として以下の項目が提示されている〔抜粋, CTD1.6〕。

【禁忌】

オクスカルバゼピンあるいは添加物のいずれかに対して過敏症を有することが知られている患者

【重要な警告と使用上の注意】

【過敏症】過敏症反応を示唆する徴候や症状が現れた場合には、本剤の投与を直ちに中止すること。

- 市販後に発疹、そう痒症、蕁麻疹、血管浮腫、アナフィラキシーなどを含むクラス 1 (即時性) の過敏症反応が報告されている。
- カルバマゼピンに対して過敏症反応の既往のある患者には、約 25～30% で本剤に対する過敏症反応が出る可能性がある。

- 多臓器過敏症反応を含む過敏症反応はカルバマゼピンに対する過敏症の既往のない患者でも発現することがある。

【皮膚に対する影響】患者が本剤に対し皮膚反応を呈したときは本剤の投与を中止し、他の抗てんかん薬の処方を考慮すること。

- スティーブンス-ジョンソン症候群（SJS）、中毒性表皮壊死融解症（ライエル症候群、TEN）、多形紅斑を含む重篤な皮膚反応がごくまれに本剤の使用に関連して報告されている。
- 重篤な皮膚反応を呈した患者は、これらの症状が生命を脅かす場合や、ごくまれにはあるが致命的な場合があるため、入院を必要とすることがある。
- 本剤に関連して発生したケースは成人にも小児にもみられている。
- 発生までの時間の中央値は19日である。
- 本剤を再投与した場合に重篤な皮膚反応を再発したケースが数例報告されている。

【HLA-B・1502 との関連性】① 遺伝的にリスクのある集団を祖先に持つ患者では、本剤投与の開始前に HLA-B・1502 対立遺伝子の有無を確認する検査を検討すること。

② HLA-B・1502 の検査結果が陽性の患者には、明らかにベネフィットがリスクを上回る場合を除き本剤の使用を避けること。

③ 同等に受け入れ可能な代替療法が存在するならば、HLA-B・1502 対立遺伝子陽性患者には SJS/TEN を誘発する他剤の使用を避けるよう配慮すること。

- 皮膚反応を発症しやすい患者では、異なるヒト白血球抗原（HLA）対立遺伝子の関与がみられるとのエビデンスの蓄積が進んでいる。オクスカルバゼピンの化学構造はカルバマゼピンの化学構造に類似するため、HLA-B・1502 対立遺伝子を保有する患者におけるオクスカルバゼピンによる SJS/TEN などの皮膚反応のリスク増加が懸念される。
- HLA-B・1502 の対立遺伝子頻度は漢民族集団で 2%～12%、タイ人集団で 8%、フィリピン人集団及び一部のマレーシア人集団で 15%超であった。また、韓国では最高で約 2%、インドでは最高で約 6%であった。ヨーロッパ系の子孫、一部のアフリカ人集団、米国の先住民、ヒスパニック系集団及び日本人において、HLA-B*1502 の対立遺伝子頻度は極めて低かった（1%未満）。
- SJS/TEN のリスクは概して投与開始後の数ヵ月間に限定されているため、HLA-B*1502 の頻度が低い集団の患者並びに現在本剤を使用している患者では、HLA-B*1502 の保有状況によらず遺伝子スクリーニングは通常推奨されない。

【HLA-A*3101 との関連性】SJS/TEN、AGEP、DRESS、及び斑状丘疹状皮疹のリスクは概して投与開始後の数ヵ月間に限定されていることから、現在本剤を使用し

ている患者では、HLA-A*3101 の保有状況によらず、通常遺伝子スクリーニングは推奨されない

- オクスカルバゼピン投与開始前に HLA-A*3101 対立遺伝子の有無を確認する検査を推奨するには、十分なデータがない。
- ヒト白血球抗原（HLA）-A*3101 は、SJS、TEN、好酸球増加と全身症状を伴う薬疹（DRESS）、急性汎発性発疹性膿疱症（AGEP）、及び斑状丘疹状皮疹などの皮膚副作用発現の危険因子となり得る。
- HLA-A*3101 対立遺伝子頻度は民族集団間で大きく異なり、欧州集団で約 2%～5%、日本人集団で約 10%である。オーストラリア、アジア、アフリカ、及び北米の民族集団では大半で 5%未満と推定されるものの、一部例外的な民族集団では 5%～12%である。南米（アルゼンチン及びブラジル）、北米（米国のナバホ族とスー族、メキシコソノラ州のセリ族）、及びインド南部（タミル・ナードゥ州）の民族集団の一部では 15%超と推定されるが、同地域の他の先住民族集団では 10%～15%と推定される。
- SJS、TEN、DRESS、あるいは重症度はやや軽度の AGEP 及び斑状丘疹状皮疹などの、カルバマゼピンによって誘発される皮膚反応のリスク増加に対する HLA-A*3101 の関与を示唆するデータがある。

【発作の悪化】発作が悪化した場合には、本剤の投与を中止すること

- 発作の悪化リスクがあることが本剤で知られている
- 発作の悪化リスクは特に小児でみられるが、成人で起こる可能性も否定できない。

- 【低ナトリウム血症】① 既に低ナトリウム値を示す腎状態である患者、又はナトリウム値の低下を起こす薬物（利尿剤など）を併用している患者は、本剤による治療を開始する前に血清ナトリウム値の測定が必要である。その後は約 2 週間後に血清ナトリウム値を測定し、それ以降は、治療期間中の最初の 3 ヶ月間は 1 ヶ月ごとに、又は臨床上の必要性に応じて測定を行うこと。
- ② 本剤で治療中の患者がナトリウム値の低下を起こす薬剤の併用を開始する際には、上記と同様の方法でナトリウム値の検査を行うこと。
- ③ 原則として本剤治療中に低ナトリウム血症を示唆する症状が発現した場合、血清ナトリウム値の測定を考慮すること。
- ④ 心機能不全や二次的な心不全のある患者はすべて定期的に体重測定を行い、体液貯留の有無を確認すること。体液貯留や心疾患の悪化が認められた場合は血清ナトリウム値を測定すること。

- ⑤ オクスカルバゼピンは極めてまれに心臓伝導障害を引き起こすことがあるので、心臓伝導障害（房室ブロック、不整脈など）を当初から有する患者は注意深く観察する必要がある。

- 本剤で治療した患者の最高 2.7%に、通常無症候性で治療を要しないものであったが、血清ナトリウム値が 125 mmol/L 未満に下がったケースが観察されている。
- 臨床試験での経験では本剤の用量の減量、投与中止あるいは患者を保存療法下におく（水分摂取の制限など）ことにより、血清ナトリウム値は正常値に回復している。
- 低ナトリウム血症が認められた場合は、水分摂取制限が重要な対症療法である。

【甲状腺機能低下症】① 出生後の小児の成長に甲状腺ホルモンは重要であるため、小児、特に 2 歳以下の小児に対して本剤投与を始める前に甲状腺機能検査を実施することが推奨される。

② 甲状腺機能の観察は、本剤治療中の小児患者に対して推奨される。

- 甲状腺機能低下症は oxcarbazepine のまれな副作用である。

【肝機能】肝炎が疑われる場合には、本剤の中止を検討すること

- 極めてまれに肝炎が報告されているが、ほとんどの症例は良好な回復がみられたこと。

【腎機能】クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満の腎機能障害患者に対して、本剤の初期用量投与及び増量を行う際には注意を払うこと

【血液学的影響】骨髓抑制の徴候が見られたときには本剤の中止を検討すること。

- 本剤での治療を受けている患者に極めてまれに無顆粒球症、再生不良性貧血及び汎血球減少症が市販後の経験でみられている。しかしながら、発生頻度が極めて低いことや交絡因子（たとえば、基礎疾患、併用薬など）などが絡んでいることから因果関係は確認されていない。

【自殺念慮と自殺行為】① 患者に対して自殺念慮、自殺行為の徴候をしっかりと観察する必要がある、適切な治療を行うこと。

② 患者（及びその介護人）には、自殺念慮、自殺行為発現の徴候が認められた場合には医師の診察を受けるように指示すること。

- 抗てんかん薬服用中の患者において、自殺念慮、自殺行為が報告されている。
- 抗てんかん薬のプラセボ対照臨床試験のメタアナリシスによって、自殺念慮、自殺行為のリスクのわずかな増加が認められた。このリスクの機序は不明である。

【ホルモン系避妊薬】① 妊娠可能な年齢の女性には本剤とホルモン系避妊薬を併用した場合、この種の避妊薬の作用が無効となる場合があることを警告すること。

② 本剤使用中は非ホルモン系の避妊法の追加が推奨されること。

【アルコール】本剤での治療中にアルコールを摂取する場合は、相加的な鎮静効果を生じる可能性があるため、注意が必要であること。

【離脱症状】すべての抗てんかん薬と同様に、発作回数が増加する可能性を最低限に抑えるため、本剤は徐々に用量を減らし終了すること。

【自動車運転と機械操作に及ぼす影響】患者は、自動車運転又は機械操作時には、注意が必要である。

- 本剤の使用時、特に、服用開始時又は用量調整中（漸増期）において、浮動性めまい、傾眠、運動失調、複視、霧視、視力障害、低ナトリウム血症及び意識レベルの低下のような有害事象が報告されている。

【酵素阻害】多剤併用療法で本剤を1日1200 mgを超える用量で投与する場合は、フェニトインの用量を減らすことも必要と考えられること。

- 本剤とその薬理的に活性のある代謝物（モノヒドロキシ誘導体、MHD）は、CYP2C19を抑制することが示された。
- 高用量の本剤とCYP2C19で代謝される薬物（たとえば、フェノバルビタール、フェニトインなど）を併用する場合、相互作用がみられる可能性がある。
- 本剤を1日1,200 mgを超えて投与した場合、フェニトインの血漿中濃度は最高40%増加した。

【酵素誘導】① 本剤とMHDの誘導作用は弱いものであるが、CYP3A4での代謝や抱合（UDPGT）を受ける併用薬は、用量を増量することが必要かもしれない。

② 本剤を中止したときは併用薬の用量を下げる必要があるかもしれない。

- 本剤とMHDは、*in vitro*と*in vivo*でジヒドロピリジン系のカルシウム拮抗剤、経口避妊薬及び抗てんかん薬（たとえば、カルバマゼピン）の代謝に関わるチトクローム酵素CYP3A4とCYP3A5を誘導し、これらの薬剤の血漿中濃度を低下させた。
- *In vitro*では、本剤とMHDはUDP-グルクロニルトランスフェラーゼの誘導作用は弱い。したがって、*in vivo*ではこれらの物質は主にUDP-グルクロニルトランスフェラーゼによりグルクロン酸抱合を受け排泄される薬物（たとえば、バルプロ酸、ラモトリギンなど）には影

響を及ぼすとは考えられない。

【妊娠及び授乳】① 本剤で治療中の女性が妊娠した場合、妊娠を計画している場合、あるいは妊娠中に本剤による治療の必要性が生じた場合は、本剤による治療上の有益性と胎児奇形のリスクを慎重に比較検討すること。これは妊娠初期3ヵ月間において特に重要である。

② 効果の期待できる最低用量を投与すること。

③ 妊娠可能な年齢の女性では本剤はできる限り単剤投与すること。

④ 奇形のリスクが上昇する可能性について患者にカウンセリングを行い、出産前検査の機会を与えること。

⑤ 妊娠中、疾患の悪化は母体及び胎児に有害であることから、効果的な抗てんかん薬治療を中断すべきではない。

- 限られた数の妊娠症例のデータより、妊娠中にオクスカルバゼピンを投与した場合、重篤な先天性欠損（口蓋裂など）を起こす可能性が示唆されている。

【モニタリング及び予防】① 妊娠前及び妊娠中の葉酸の補充を推奨する

② 妊娠中に本剤の治療を受ける女性については、臨床反応を注意深くモニターし、妊娠中適切な発作管理が維持されるよう、MHDの血漿中濃度の変化の測定を考慮することが推奨される。

③ 分娩後のMHDの血漿中濃度についても、特に妊娠中に薬剤の用量増加が行われた場合には、モニターすることを考慮すること。

- 抗てんかん薬は、葉酸の欠乏をまねくことがあり、これが胎児の異常の一因となる可能性がある。
- 妊娠中の生理的変動により本剤の活性代謝物、10-モノヒドロキシ誘導体（MHD）の血漿中濃度が妊娠期間を通じて徐々に低下する可能性がある。

【新生児】妊娠末期の数週間の母親と新生児には、ビタミンK₁を予防的に投与すること。

- 抗てんかん薬による新生児の出血性疾患が報告されている。
- 本剤とその活性代謝物MHDは胎盤を通過する。1症例であったが、新生児と母体の血漿中MHD濃度は類似していた。

【授乳】本剤は授乳中には使用すべきではない。

- 本剤及び活性代謝物MHDはヒトの母乳中に排泄される。両物質の乳汁中と血漿中濃度の比はいずれも0.5であった。当該経路により本剤に曝露した乳児における影響は不明である。

5.10 過量投与、依存性、反跳現象、乱用を誘発する可能性

5.10.1 過量投与

オクスカルバゼピンの過量投与は、外国で実施された臨床試験で 6 例報告（最大 24000 mg/日）されたが、いずれも自殺企図があった。全ての患者はいずれも後遺症なく完全に回復した。2 例は胃洗浄により薬物除去されたか、又は活性炭の投与により本剤の不活化がなされ、症状に対する治療が行われた。過量投与で発現した症状は、傾眠、浮動性めまい、悪心、嘔吐、運動過多、低ナトリウム血症、高度不安定歩行、運動失調、眼振であった。

市販後に収集された安全性情報から、過量投与のケースが散発的に報告されている。服用された最高量は 48000 mg であった。特別な解毒薬はなく、必要に応じ、対症療法や補助療法を行い、胃洗浄による薬物の除去及び/あるいは活性炭の投与による不活化を考慮する〔使用上の注意「過量投与」として記載〕。

5.10.2 離脱症状及び反跳現象

国内外の臨床試験において、最長 4 年間の本剤投与後に投与を中止した症例で離脱症状は報告されていない。

5.10.3 薬物依存性、乱用

これまで、ヒトで本剤の薬物乱用をもたらす作用については検討されていない。非臨床試験では、サルを対象に NPC-04 の身体的依存性及び精神的依存性の有無を検討したところ、身体依存性試験では、軽度の退薬症候（不穏、興奮、立毛）が認められ、身体依存性が示唆された。精神依存性試験では、4 例中 1 例で自己投与の軽度増加が認められたが、他の 3 例では強化効果はみられなかったことから、本剤が精神依存性を示す可能性は低いと考えられた。

5.10.4 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

これまでの国内外の臨床試験において、本剤投与に起因すると考えられる有害事象として、浮動性めまい、複視、傾眠、運動失調、不眠症などが報告されている。

したがって、本剤投与中の患者には、自動車の運転、重機器類などの危険を伴う操作に従事させない必要があると考えられる〔使用上の注意「重要な基本的注意」として記載〕。

5.11 世界における市販後使用経験

5.11.1 世界における使用状況

本剤は 1990 年 6 月にデンマークで錠剤（300 mg, 600 mg）が初めて承認された。その後、フィルムコート錠（150 mg, 300 mg, 600 mg）が承認され（欧州：1999 年，米国：2000 年），次いで 60 mg/mL 経口懸濁液が承認され，2013 年 3 月現在，世界 90 カ国で承認されている。

最新の Periodic Safety Update Report（PSUR）10（3年間）によると，市販後に本剤で治療された患者数は，■20 万人・年，延べ■35 万人と推定されている。

5.11.2 外国の市販後に報告された重篤な有害事象

PSUR 10 では，3年間の間に報告された最新の副作用情報を基に，本剤の安全性について検討し，企業中核データシートに反映している。この期間中に，安全性の理由により規制当局又は製造業者が取った措置で，販売承認の取り下げ又は中止，販売承認更新の不可，販売の制限，臨床試験の中止，用法・用量の変更，対象患者の変更又は処方変更に至ったものはなかった。

PSUR 10 に報告された重篤な有害事象発現症例数は約3年間の間に報告された4016例であった。

これらの安全性情報の要約及び症状別に集計した一覧をTable 5-35に示した。

最も報告件数が多かった重篤な有害事象は，「神経系障害」886 件であり，次いで「皮膚・皮膚付属器障害」452 件，「精神障害」320 件，「一般的全身障害」316件，「臨床検査」269 件，「消化管障害」226 件の順に報告件数が多かった。

Table 5-35 重篤な有害事象一覧（PSUR 10）

	自発報告／文献	市販後調査から入手した市販後の臨床試験及び報告	計
血液およびリンパ系障害	94	3	97
心・血管障害	91	11	102
先天性，家族性および遺伝性障害	27	39	66
耳および迷路障害	16	2	18
内分泌障害	27	0	27
特殊感覚障害	90	2	92
消化管障害	218	8	226
一般的全身障害	294	22	316
肝胆道系障害	56	2	58
免疫系障害	33	1	34
感染症・寄生虫症	139	12	151

	自発報告／文献	市販後調査から入手した市販後の臨床試験及び報告	計
傷害、中毒および処置合併症	172	9	181
臨床検査	262	7	269
代謝・栄養障害	163	10	173
筋・骨格系障害	86	14	100
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	67	2	69
神経系障害	807	79	886
妊娠、産褥および周産期の状態	31	59	90
精神障害	299	21	320
腎および尿路障害	55	6	61
生殖系および乳房障害	18	1	19
呼吸器系障害	118	14	132
皮膚・皮膚付属器障害	442	10	452
社会環境	9	0	9
外科および内科処置	3	0	3
血管障害	55	10	65
合計	3672	344	4016

5.12 安全性のまとめ

NPC-04 の国内外の臨床試験において、以下のことが確認された。

(1) 併用投与時の安全性

- ① 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成人及び小児てんかん患者を対象とした二重盲検比較試験において、有害事象発現率、高度と判定された有害事象の割合及び有害事象による中止率は、いずれも用量相関が認められ、特に 1800 mg/日超で高かった。
- ② 有害事象の発現時期は、投与後 1 週以内に有害事象の 50%以上が発現しており、投与初期の有害事象に注意する必要がある。
- ③ 成人患者を対象とした試験（OT/PE1 試験）と小児患者を対象とした試験（011 試験）で発現した有害事象は類似しており、神経系障害（浮動性めまい、頭痛、傾眠等）及び消化管障害（悪心、嘔吐等）であった。
- ④ 試験方法がほぼ同じである小児患者を対象とした国内の B1301 試験と外国の 011 試験で認められた有害事象発現率及び程度は、多少の相違はあるものの大きな差異は認められなかった。また、発現した有害事象も、傾眠、嘔吐の発現頻度が高く類似していた。

- ⑤ 国内試験の 15 歳の 14 例における有害事象発現率、高度の有害事象発現率及び有害事象による中止率は、外国の試験（OT/PE1 試験）を下回っており、発現した有害事象は類似していることから、日本人成人患者に対する本剤投与時の安全性は、外国人での安全性と比較し、特別な注意を要することはないと推察された。
- ⑥ 4 歳未満の小児患者を対象とした外国の 2340 試験において、本剤投与群で高頻度に発現した発熱は、4 歳以上の小児患者を対象とした B1301 試験、011 試験より発現頻度が高いことから、4 歳未満の小児患者に特徴的であった。

(2) 単剤投与時の安全性

- ① カルバマゼピン又は 1～2 剤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成人てんかん患者に対して、NPC-04 の単剤投与に切替えた 2 つの用量比較試験（026 試験、028 試験）において、有害事象発現率及びその程度に用量相関が認められた。発現頻度が高い有害事象は、浮動性めまい、頭痛、悪心、傾眠等であり、2 試験で類似していた。
- ② 部分発作を有する成人てんかん患者を対象として、プラセボと比較した 2 つの臨床試験（004 試験、025 試験）で、有害事象発現率は併用投与試験と比較してプラセボ投与群との差異は小さかった。両試験で高頻度に発現した有害事象は、頭痛、浮動性めまい、悪心等であった。
- ③ 部分発作を有する成人てんかん患者を対象として、フェニトインと比較した臨床試験（OT/F02 試験）において、有害事象発現率は両群で同頻度であったが、高度と判定された有害事象はフェニトイン投与群で多く、また有害事象による投与中止に至った症例もフェニトイン投与群で多かった。
- ④ 部分発作を有する小児てんかん患者を対象として、フェニトインと比較した臨床試験（OT/F04 試験）で、有害事象発現率はフェニトイン投与群でやや高く、高度と判定された有害事象もフェニトイン投与群で多く、成人での OT/F02 試験結果と類似していた。
- ⑤ 4 歳未満を含む小児てんかん患者を対象として、用量比較を行った臨床試験（2339 試験）では、有害事象発現率及び有害事象による中止率とも用量相関がみられた。

(3) 併用投与時と単剤投与時の安全性の比較

本剤の併用投与と単剤投与で安全性を比較すると、発現する有害事象は同じであるが、有害事象発現率、有害事象の程度又は重篤度及び有害事象による中止率はいずれも併用投与で高く、差異がみられた。差異の原因として、併用投与における本剤の投与量が未治療患者への単剤投与における投与量より多いこと、また併用投与時における他の抗てんかん薬との薬物相互作用が考えられた。

(4) 併合解析の結果

- ① 外国で実施された成人及び小児てんかん患者を対象とした 21 の臨床試験、及び 4 歳未満を含む小児てんかん患者を対象とした 9 つの臨床試験成績をまとめた 2 つの併合解析の結果、本

剤投与による有害事象発現率は約 80～85%であり、有害事象は軽度から中等度が多かった。有害事象のために投与中止に至った中止率は、約 9～18%であった。

- ② 高頻度で発現した有害事象は、頭痛、浮動性めまい、傾眠、発熱、悪心、嘔吐、複視、ウイルス感染症、疲労、上気道感染等であり、このうち発熱と上気道感染は小児患者での 9 試験の併合解析結果に特徴的であった。

(5) 長期投与

- ① 成人及び小児患者での併用投与並びに単剤投与における長期継続投与試験の結果、長期投与により、発現率が高くなる傾向及び特定の有害事象が新たに発現する傾向は示されなかった。
- ② 国内外の長期継続投与試験での有害事象発現率、高度と判定された割合及び有害事象による中止率は、大きな差異が認められず、また、発現した有害事象も類似していた。

(6) 年齢による安全性

- ① 年齢別の有害事象発現率及び発現する有害事象については、外国の 33 試験の併合解析結果では年齢による大きな差異は認められなかった。国内の臨床試験成績（B1301 試験，B1301E1 試験）では、年齢による有害事象発現率の大きな差異は認められず、33 試験の併合解析結果と類似した結果であった。
- ② 4 歳未満を含む小児患者を対象とした 9 試験の併合解析では、4 歳未満の症例における有害事象発現率が 4 歳以上より高かった。具体的症状も 4 歳未満では発熱、上気道感染及び痙攣の発現率が高く、4 歳以上では頭痛、浮動性めまい及び疲労の発現率が高かった。

(7) 性別による安全性

男女別の有害事象発現状況は、成人患者において、女性で有害事象器官分類の「泌尿器・生殖器障害」、個別症状の悪心の発現率が高く、性差が認められたが、小児では性差は認められなかった。

(8) 用量別の安全性

難治性の部分発作を有するてんかん患者を対象とした 8 試験及び未治療のてんかん患者を対象とした 6 試験の併合解析で、発現した有害事象は各用量で類似しており、用量による差異は認められなかった。有害事象発現率については、用量相関が認められ、特に 1800 mg/日を超える投与量で発現頻度が高くなる傾向を示した。国内の臨床試験では、例数が少ないこともあり明確な用量相関は認められなかった。

(9) 死亡、その他の重篤な有害事象あるいは重要な有害事象

- ① 外国で本剤投与患者での死亡例は 47 例報告されており、うち市販後報告の 2 例が医師により本剤との因果関係が否定できないとされたが、それ以外の臨床試験及び Named Patient

Program の症例については本剤との因果関係は否定された。また、国内臨床試験では死亡例の報告はなかった。

- ② 本剤投与で発現した重篤な有害事象発現率は、他剤と大きな差異はなく、また国内外での差異も認められなかった。重篤な有害事象としては神経系障害が多く、具体的な症状としては浮動性めまい、回転性めまい及び運動失調であった。4歳未満、特に2歳未満の症例では発現頻度が著しく高くなることから十分注意する必要があると考えた。
- ③ NPC-04 の有害事象による中止率は、国内外で類似しており、有害事象も「神経系障害」、「消化管障害」、「皮膚・皮膚付属器障害」等類似していた。また、本剤の投与量が大いほど有害事象による中止率は高く、単剤投与より併用投与で中止率が高かった。また、小児では4歳未満の症例は4歳以上より投与中止に至る有害事象発現が多かった。

(10) 臨床検査値

国内外の臨床試験の結果、本剤投与により臨床検査値に対する若干の影響は認められたが、臨床的に問題となるものではなかった。ただし、4歳未満、特に2歳未満の症例ではより影響を受けやすいため、注意が必要であると考えた。

(11) バイタルサイン、体重及び心電図

- ① 国内外の臨床試験において、バイタルサインは本剤投与前後で大きな変動はみられず、本剤のバイタルサインへの影響は小さいものと考えられた。体重については小児で本剤投与後に増加する傾向を示したが、プラセボ投与群でも認められていることから、成長期に伴う自然変動と考えられた。
- ② 本剤投与後に心電図異常を示す症例が散見されたが、一定のパターンは認められず、また、臨床問題となるものはなかったことから、本剤が心電図に及ぼす影響は非常に小さいと考えられた。

以上より、本剤の安全性プロファイルは、成人及び4歳以上の小児患者を対象として、1800 mg/日以下の投与量であれば、併用投与又は単剤投与においても比較的良好であることから、部分発作を有するてんかん患者に対する新規抗てんかん薬として期待される。

6 ベネフィットとリスクに関する結論

本剤（オクスカルバゼピン）は、てんかんの部分発作に対する治療薬であり、1日2回の経口投与により効果を発揮する。

全てんかん患者の60%が部分発作に分類され、てんかんの中で最も多い発作型である（EMA, 2010）。てんかんの薬物治療は、単剤よりはじめ、効果不十分の場合には他の抗てんかん薬を試み、2～3種類の単剤療法でも発作抑制ができない場合には多剤併用療法を行う（藤原建樹, 日本てんかん学会 2010）。新たに発病したてんかん患者の約7割は標準的な抗てんかん薬治療で発作の寛解が期待できるが、残り3割の患者は多剤併用療法を行ってもてんかん発作は抑制されず、有効で安全な新しい抗てんかん薬が期待されてきた（藤原建樹, 日本てんかん学会 2010）。欧米では1990年代より、有効性と安全性の向上をめざして、本剤を含め新しい抗てんかん薬が開発されて使用できるようになった。本剤は、他の新規抗てんかん薬と同様に、部分発作に対する治療薬として使用され、欧米の教科書や治療ガイドラインで成人及び小児の単剤療法、併用療法の標準治療薬として推奨されている。

国内では新規抗てんかん薬の導入が欧米と比較して遅れていたが、2006年よりガバペンチンが承認され、以降トピラマート、ラモトリギン、レベチラセタムといった新規抗てんかん薬が承認され、使用できるようになった。本剤は、日本への導入が遅れていたが、未承認薬使用問題検討会議で「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」と結論された。その理由として、関連学会より「効果はカルバマゼピンやフェニトインなどと同等であるが、薬物相互作用や副作用が少なく、より使いやすい薬剤である。多剤抵抗性の部分発作に対する有効性が期待されること、小児が服用しやすい内用懸濁液があることから、医療上の必要性和有用性が高い」と報告された。

6.1 ベネフィットの要約

本剤は、各種治療ガイドラインで部分発作に対する第1選択薬とされており、本病態における標準治療薬であり、以下に示すベネフィットにより、部分発作を有する成人及び小児てんかん患者の治療に貢献できると考えられる

① 本剤は、成人及び小児の部分発作に対して、併用投与により効果が期待できる。

国内の臨床試験により、本剤の併用投与は併用する抗てんかん薬の種類によらず、部分発作を有する小児てんかん患者に対して効果を示し、当該効果は長期にわたり維持された（B1301試験, B1301E1試験）。外国の臨床試験により、併用する抗てんかん薬の種類によらず、部分発作を有する成人及び小児てんかん患者に対して、本剤併用投与時の発作抑制効果が認められ、

また当該効果は長期にわたり維持された（OT/PE1 試験，OT/PE1E 試験，011 試験，011E 試験，2340 試験，2340E1 試験）。

② 本剤は、成人及び小児の部分発作に対して、単剤投与により効果が期待できる。

外国の臨床試験により、部分発作を有する成人てんかん患者及び小児てんかん患者に対する本剤の単剤投与の有効性が確認された（004 試験，025 試験，OT/F02 試験，OT/F04 試験）。外国の臨床試験により、他の抗てんかん薬で効果が十分でない部分発作を有する成人てんかん患者に対して、カルバマゼピンを含む他の抗てんかん薬から本剤に切替えた際の有効性が認められた（026 試験，028 試験）。

③ 本剤の部分発作に対する効果は、臨床的に問題となる複雑部分発作及び二次性全般化発作に対してより大きいことが期待できる。

部分発作の 3 つの発作型（単純部分発作，複雑部分発作，二次性全般化発作）のうち、意識障害を伴わない単純部分発作に比べて、複雑部分発作及び二次性全般化発作は意識障害を伴うことから、患者にとってより問題となる発作であり、本剤はこれら発作を抑制することが確認された（B1301 試験）。

④ 本剤は 1 日 2 回投与であり、また、薬物動態に及ぼす食事の影響は認められない。

本剤は 1 日 2 回投与であり、就学時間内又は就業時間内での服用が不要であることから、服薬コンプライアンス向上に貢献する。また、薬物動態に及ぼす食事の影響は認められないことから、食事の条件（食前，食後，食間）を考慮せずに服用時刻を決定できる（国内 B1101 試験，外国 029 試験）。

⑤ 本剤には小児が服用しやすい内用懸濁液がある。

本剤には、錠剤の服用が困難な小児等が服用しやすい内用懸濁液があり、また、同じ用量で錠剤から内用懸濁液、逆に内用懸濁液から錠剤に相互交換が可能であるため、年齢や患者の状態に応じて剤形の変更が可能である。

⑥ てんかんの部分発作治療において、欧米で評価が確立している薬剤が国内でも使用できるようになる。

現在、国内でてんかんの部分発作に対する薬物療法で第 1 選択薬として推奨されているのは、カルバマゼピンであるが、外国では、本剤がカルバマゼピンと同様に第 1 選択薬として評価されている。国内でも欧米で標準治療薬とされ、評価が確立している本剤が使用できるようになり、部分発作治療における薬剤選択の幅が広がる。本剤はカルバマゼピンで効果不十分な部分発作を有するてんかん患者に対して、有効性が認められていることから、今後、カルバマゼピンに代わりうる薬剤になると考えられる（026 試験）。

6.2 リスクの要約

これまで実施した臨床試験及び広範な外国製造販売後調査データにより本剤のリスクを特定し、以下に具体的に示した。

① 投与初期（漸増期）の有害事象

国内外の臨床試験成績より「神経系障害（傾眠など）」、「胃腸障害（嘔吐など）」及び「皮膚および皮下組織障害（発疹など）」の多くは投与初期に発現し、本剤の投与中止等に至る症例が多かった。そのため、他の抗てんかん薬と同様、投与初期及び増量時には十分な観察を行い、各患者の症状によっては 2 週間以上の漸増期間を必要とすることがある。また、投与初期及び増量時は、患者に機械操作や自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないように注意する必要がある〔使用上の注意「重要な基本的注意」として記載〕。

② 過敏症反応（カルバマゼピンに対する過敏症反応を含む）

国内 B1301 試験において「過敏症反応」の発現率は、NPC-04 投与群とプラセボ投与群で大きな差異は認められなかったが、国内 B1301E1 試験において 2 例に発現した「過敏症反応」は、いずれも重篤な有害事象であった。また、外国の市販後の使用経験から、「過敏症反応」に関連した報告がある。報告された事象は発熱、肝機能異常、白血球減少症、血小板減少症、血管浮腫、肺好酸球増多症、リンパ節症、筋肉痛、関節痛であり、カルバマゼピンとの交差過敏症について可能性が指摘されているので、カルバマゼピンに対して過敏症反応の既往のある患者には、慎重に投与する必要がある〔使用上の注意「慎重投与」として記載〕。

③ 重篤皮膚反応

国内外の臨床試験では、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、DRESS 症候群、急性汎発性発疹性膿疱症などの「重篤皮膚反応」は認められなかった。しかしながら、外国の市販後使用経験より本剤投与後にスティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症、多形紅斑などの重篤皮膚反応が報告されている。これらは概ね投与開始 2 週間以内に認められていることから、特に投与初期には観察を十分に行うとともに異常が認められた場合には、本剤を直ちに中止し、適切な処置を行う必要がある〔使用上の注意の「重大な副作用」として記載〕。

また、オクスカルバゼピンと化学構造が類似するカルバマゼピンでは重篤皮膚反応の発現例と HLA-A*3101 又は HLA-B*1502 保有者との関連性が報告されており、これらの対立遺伝子を保有している患者でのリスク増加が懸念されているので、注意する必要がある〔使用上の注意「その他の注意」として記載〕。

④ 血液障害（再生不良性貧血，汎血球減少症，無顆粒球症）

国内外臨床試験において，再生不良貧血などの「血液障害」で投与中止した有害事象はなかったが，外国の市販後使用経験において本剤投与後に汎血球減少症などの重篤な血液障害が報告されている。そのため，重篤な血液障害などが疑われる異常が認められた場合には，本剤の投与を中止し，適切な処置を行う必要がある〔使用上の注意「重大な副作用」として記載〕

⑤ 低ナトリウム血症

国内臨床試験では，低ナトリウム血症（ <125 mmol/L）の発現率は 2.1%（2/96 例）であり，いずれも特に処置を要しなかった。また，外国臨床試験の併合データより，本剤投与による低ナトリウム血症（ <125 mmol/L）の発現率は 2.7%（54/1,966 例）であった [5.3.5.3-4-ISS-13 項]。血中ナトリウム低値を伴う腎疾患のある患者，又は血中ナトリウム値の低下を起こす薬物を併用している患者では，無症候性の低ナトリウム血症があらわれることがあるため，本剤投与前及び投与後は定期的にナトリウム値を測定する必要がある〔使用上の注意「重要な基本的注意」として記載〕。また，本剤は非常にまれに心伝導障害を引き起こすことがあるため，心臓伝導障害（AV-ブロック，不整脈など）がすでに存在している患者には，注意深くフォローすべきである。

⑥ 肝機能障害

国内外臨床試験において「肝機能障害」のために投与中止に至った有害事象はなかった。しかしながら，外国の市販後使用経験において，肝炎などを含む肝機能障害が報告されている。そのため，定期的に肝機能検査を行い，異常が認められた場合には本剤の投与を中止し，適切な処置を行う必要がある〔使用上の注意「重大な副作用」として記載〕。

⑦ 妊娠及び胎児への影響

国内臨床試験では，妊娠は報告されなかった（B1301，B1301E1）。外国の臨床試験では，本剤の投与を受けた 23 例での妊娠報告から，先天性奇形は認められなかった。

しかしながら，非臨床試験結果で，本剤の母動物に対する毒性量（1000 mg/kg）で胚死亡率の増加，発育遅延，催奇形性が認められており [CTD2.4-5.5 項]，外国製造販売後調査においても本剤投与中に妊娠した妊婦の胎児(5 例)に重篤な先天性欠損（口蓋裂など）が報告されている。そのため本剤投与中に妊娠が判明した場合は，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ継続投与することとした。さらに，妊娠期間中は MHD 濃度が低下する可能性があるため，臨床症状を注意深く観察し，必要に応じて用量調節を行う必要がある（3.1.4.1 項）。また，妊娠中に投与量を増加した場合にも，分娩後に必要に応じて用量調節を行う必要がある。

オクスカルバゼピン及び主要代謝物である MHD の一部はヒトの乳汁中に移行する（3.1.2.4 項）。乳汁を介した乳児への NPC-04 の影響は不明であるため、本剤投与中は授乳を避ける必要がある〔使用上の注意「妊婦，産婦，授乳婦などへの投与」として記載〕。

⑧ ホルモン系避妊薬との相互作用

本剤とエチニルエストラジオール，レボノルゲストレルを併用することにより，これらの経口避妊薬の血中濃度が低下した（3.1.4.2 項）。そのため，ホルモン系避妊薬と本剤を併用した場合，避妊薬の作用が無効になる可能性があるため，本剤使用中は非ホルモン系の避妊法の追加使用が推奨される〔使用上の注意「相互作用」として記載〕。

⑨ 発作の悪化

本剤の投与で，てんかん発作，特に欠伸発作又はミオクローヌス発作が悪化するリスクのことが報告されている。このリスクは特に小児でみられるが，成人で起こる可能性も否定できない。発作が悪化した場合には，本剤の投与は中止する必要がある〔使用上の注意「その他の注意」として記載〕。

⑩ 甲状腺機能低下症

甲状腺機能低下症は本剤のまれな副作用であるが，出生後の小児の成長に甲状腺ホルモンは重要であるため，小児，特に2歳以下の小児に対して本剤投与を始める前に甲状腺機能検査を実施することが推奨される。また，甲状腺機能の観察は，本剤治療中の小児患者に対して推奨される〔使用上の注意「その他の注意」として記載〕。

6.3 結論

オクスカルバゼピンは，国内外の臨床試験成績より，既存の抗てんかん薬で十分な効果が認められない部分発作を有する成人及び小児てんかん患者に併用投与することにより，発作抑制効果を発揮した。

本剤の効果は，長期投与により減弱することがなく，また，安全性についても重大な有害事象の発現や発現頻度の増加は認められなかった。

Table 6-1に示したように，本剤は，国内外の治療ガイドラインで，ラモトリギン，トピラマート，ガバペンチン及びレベチラセタムの新規抗てんかん薬と同等以上の臨床的位置付けとされており，国内においても，小児てんかん患者の部分発作に対する併用療法の標準治療薬として，カルバマゼピンに代わり得る薬剤となり，貴重な薬物治療の選択肢を提供できるものと考えられる。

さらに、本剤には錠剤のほか、特に小児患者が服用しやすい内用懸濁剤があることから、服薬コンプライアンス向上にも寄与するものと考ええる。

Table 6-1 新規抗てんかん薬の部分発作治療におけるガイドライン上の評価（再掲）

ガイドライン		新規抗てんかん薬の推奨度				
新規抗てんかん薬		ガバペンチン	トピラマート	ラモトリギン	レベチラセタム	オクスカルバゼピン
主な作用機序		Ca イオンチャネル抑制, 脳内 GABA の増加等	Na イオンチャネル抑制, Ca イオンチャネル抑制等	Na イオンチャネル抑制, グルタミン酸遊離抑制等	脳内シナプス小胞タンパク 2A との結合	Na イオンチャネル抑制, Ca イオンチャネル抑制等
成人部分発作						
併用療法	【日本てんかん学会】 ¹⁾	A	A	A	A	A
	【米国神経学アカデミー & てんかん学会】 ²⁾	A	A	A	A	A
	【英国 NICE】 ³⁾	○	○	○	○	○
単剤療法	【日本てんかん学会】 ¹⁾	B	B	B	B	B
	【米国神経学アカデミー & てんかん学会】 ⁴⁾	A	A	A	—	A
	【英国 NICE】 ³⁾	—	—	第 1 選択薬	第 1 選択薬	第 1 選択薬
	【国際抗てんかん連盟】 ⁵⁾	C	C	C	A	C
	【エクスパートコンセンサスガイドライン】 ⁶⁾	—	—	第 1 選択薬 (妊娠の可能性のある女性)	通常適切な薬剤	第 1 選択薬
小児部分発作						
併用療法	【日本てんかん学会】 ¹⁾	B	B	B	B	B
	【米国神経学アカデミー & てんかん学会】 ²⁾	A	A	A	A	A
	【英国 NICE】 ³⁾	○	○	○	○	○
単剤療法	【日本てんかん学会】 ¹⁾	B	B	B	B	B
	【米国神経学アカデミー & てんかん学会】 ⁴⁾	A	A	A	—	A
	【英国 NICE】 ³⁾	—	—	第 1 選択薬	第 1 選択薬	第 1 選択薬
	【国際抗てんかん連盟】 ⁵⁾	—	C	D	—	A
	【エクスパートコンセンサスガイドライン】 ⁷⁾	—	—	—	—	第 1 選択薬

1) 【日本てんかん学会】：新規抗てんかん薬を用いたてんかんの薬物治療ガイドライン (藤原, 2010 年)^{注1}

2) 【米国神経学アカデミー & てんかん学会】：新規抗てんかん薬の有効性と安全性 (難治性てんかん) (French JA, 2004)^{注2}

3) 【英国 NICE】：プライマリーケアとセカンダリーケアにおける成人及び小児てんかんの診断と管理(NICE, 2012)^{注3}

NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence

4) 【米国神経学アカデミー&てんかん学会】：新規抗てんかん薬の有効性と安全性（新規てんかん）(French JA, 2004)^{注2}

5) 【国際抗てんかん連盟】：単剤療法によるてんかんの初期治療(Glauser TB, et al., 2006)^{注4}

6) 【エキスパートコンセンサスガイドライン】：成人てんかんの治療 USA (Karciski S, et al., 2005)

7) 【エキスパートコンセンサスガイドライン】：小児てんかんの治療 EU (Whelness JW, et al., 2007)

注1：推奨度：A. 行うよう強く勧められる, B. 行うよう勧められる, C. 行うよう勧めるだけの根拠が明確でない, D. 行わないよう勧められる, U. 推奨するにはエビデンスが不十分である

注2：Aは有効性が確立している, Bはおそらく確立している (probably), Cはたぶん確立している (possibly), Uはデータが不適切又は矛盾している

注3：NICEにおいて推奨される薬剤として並列に記載されている。なお、新規抗てんかん薬以外にカルバマゼピン、クロバザム、バルプロ酸が記載されている。

注4：Aは有効性が確立している, Bはおそらく確立している (probably), Cはたぶん確立している (possibly), Dは場合によっては確立している (potentially)

7 参考文献

[Anon (1989)] Proposal for Revised Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*; 30(4):389-99. (添付資料番号 : 5.4-1)

[Bancaud J, Henriksen O, Rubio-Donnadieu F, et al. (1981)] Proposal for Revised Clinical and Electroencephalographic Classification of Epileptic Seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*; 22(4):489-501. (添付資料番号 : 5.4-2)

[Benamer HT and Grosset DG (2009)] A systematic review of the epidemiology of epilepsy in Arab countries. *Epilepsia*; 50(10):2301-4. (添付資料番号 : 5.4-3)

[Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (2004)] XXVI The Nervous System. Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed. Philadelphia: SAUNDERS; 2004. p. 1999-2005. (添付資料番号 : 5.4-4)

[Bülau P, Paar WD, von Unruh GE (1988)] Pharmacokinetics of Oxcarbazepine and 10-Hydroxy-carbazepine in the Newborn Child of an Oxcarbazepine-Treated Mother. *Eur J Clin Pharmacol*; 34(3):311-3. (添付資料番号 : 5.4-5)

[Christensen J, Sabers A, Sidenius P (2006)] Oxcarbazepine concentrations during pregnancy: A retrospective study in patients with epilepsy. *Neurology*; 67(8):1497-9. (添付資料番号 : 5.4-6)

[Corsellis JAN, Bruton CJ (1983)] Neuropathology of status epilepticus in human. In: Delgado-Escueta AV, Washington CG, Treiman DM, Porter RJ, eds. *Advances in neurology*. Vol.34. Status epilepticus: mechanisms of brain damage and treatment. New York: Raven Press.129-39. (添付資料番号 : 5.4-7)

[Dam M, Ekberg R, Løyning Y, et al. (1989)] A double-blind study comparing oxcarbazepine and carbamazepine in patients with newly diagnosed, previously untreated epilepsy. *Epilepsy Res*; 3(1):70-6. (添付資料番号 : 5.4-8)

[DeLorenzo RJ, Hauser WA, Towne AR, et al. (1996)] A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. *Neurology*; 46:1029-35. (添付資料番号 : 5.4-9)

[EMA (2010)] Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders. CHMP/EWP/566/98 Rev.2/Corr. (添付資料番号 : 5.4-10)

[Hauser WA (1997)] Chapter 5: Incidence and Prevalence. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, p. 47-57. (添付資料番号 : 5.4-11)

[Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, et al. (2005)] Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*; 46(4):470-2. (添付資料番号 : 5.4-12)

[Forsgren L, Beghi E, Oun A, et al. (2005)] The epidemiology of epilepsy in Europe - a systematic review. *Eur J Neurol*; 12(4):245-53. (添付資料番号 : 5.4-13)

[French JA, Kanner AM, Bautista J, Abou—Khalil B, Browne T, Harden CL, et al. (2004)] Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs, I: Treatment of new—onset epilepsy: report of the TTA and QSS Subcommittees of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*; 62:1252-60. (添付資料番号 : 5.4-14)

[French JA, Kanner AM, Bautista J, Abou—Khalil B, Browne T, Harden CL, et al. (2004)] Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs, II: Treatment of refractory epilepsy: report of the TTA and QSS Subcommittees of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*;62:1261-73. (添付資料番号 : 5.4-15)

[Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. (2006)] ILAE Treatment Guidelines: Evidence-based Analysis of Antiepileptic Drug Efficacy and Effectiveness as Initial Monotherapy for Epileptic Seizures and Syndromes. *Epilepsia*; 47(7):1094-120. (添付資料番号 : 5.4-16)

[Glauser TA, Nigro M, Sachdeo R, et al. (2000)] Adjunctive therapy with oxcarbazepine in children with partial seizures. *Neurology*; 54:2237-44. (添付資料番号 : 5.4-17)

[Goldman L (2007)] Chapter 426 Seizure and Epilepsy. *Cecil Medicine* 23rd edition p. 2682-4. (添付資料番号 : 5.4-18)

[Karceski S, Morrell MJ, Carpenter D. (2005)] Treatment of epilepsy in adults: expert opinion, 2005. *Epilepsy Behav*; 7 Suppl 1: S 1—64; quiz S 65-7. (添付資料番号 : 5.4-19)

[Kasper DL (2008)] Chapter 363 Seizure and Epilepsy *HARRISON'S PRINCIPLES OF Internal Medicine* 17th ed. p. 2506-9. (添付資料番号 : 5.4-20)

[Khatri IA, Iannaccone ST, Ilyas MS, et al. (2003)] Epidemiology of Epilepsy in Pakistan: review of literature. *J Pak Med Assoc*; 53(12):594-7. (添付資料番号 : 5.4-21)

[Kwan P and Brodie MJ (2000)] EARLY IDENTIFICATION OF REFRACTORY EPILEPSY. *N Engl J Med*; 342(5):314-9. (添付資料番号 : 5.4-22)

[Lowenstein DH, Alldredge BK (1998)] Status Epilepticus. *N Eng J Med*.338:970-6. (添付資料番号 : 5.4-23)

[Mac TL, Tran DS, Quet F, et al. (2007)] Epidemiology, aetiology, and clinical management of epilepsy in Asia: a systematic review. *Lancet Neurol*; 6(6):533-43. (添付資料番号 : 5.4-24)

[Mazzucchelli I, Onat FY, Ozkara C, et al. (2006)] Changes in the Disposition of Oxcarbazepine and Its Metabolites during Pregnancy and the Puerperium. *Epilepsia*; 47(3):504-9. (添付資料番号 : 5.4-25)

[NICE (2012)] The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care, Appendix E: Pharmacological treatment (internet) Available from: <<http://publications.nice.org.uk/the-epilepsies-the-diagnosis-and-management-of-the-epilepsies-in-adults-and-children-in-primary-and-cg137/appendix-e-pharmacological-treatment>>(Accessed 11 NOV 2013)
(添付資料番号 : 5.4-26)

[Oka E, Ohtsuka Y, Yoshinaga H, et al. (2006)] Prevalence of Childhood Epilepsy and Distribution of Epileptic Syndromes: A Population-based Survey in Okayama, Japan. *Epilepsia*; 47(3):626-30. (添付資料番号 : 5.4-27)

[Pedersen B (1987)] Oxcarbazepin in breast milk. 17th *EPILEPSY INTERNATIONAL CONGRESS. BOOK OF ABSTRACTS*, Sep 6-11 1987, Jerusalem, Israel. (添付資料番号 : 5.4-28)

[Pellock JM, Carman WJ, Thyagarajan V, et al. (2012)] Efficacy of antiepileptic drugs in adults predicts efficacy in children: A systematic review. *Neurology*; 79(14):1482-9. (添付資料番号 : 5.4-29)

[Pienimäki P, Lampela E, Hakkola J, et al. (1997)] Pharmacokinetics of oxcarbazepine and carbamazepine in human placenta. *Epilepsia*; 38(3):309-16. (添付資料番号 : 5.4-30)

[Rösche J, Fröscher W, Abendroth D, et al. (2001)] Possible Oxcarbazepine Interaction with Cyclosporine Serum Levels: A Single Case Study. *Clin.Neuropharmacol*; 24(2):113-6. (添付資料番号 : 5.4-31)

[Schütz H, Feldmann KF, Faigle JW, et al. (1986)] The metabolism of ^{14}C -oxcarbazepine in man. *Xenobiotica*; 16(8):769-78. (添付資料番号 : 5.4-32)

[Sillanpää M and Schmidt D (2006)] Natural history of treated childhood-onset epilepsy: prospective, long-term population-based study. *Brain*; 129:617-24. (添付資料番号 : 5.4-33)

[Sloviter RS (1983)] "Epilkeptic" brain damage in rats induced by sustained electrical stimulation of the perforant path I. Acute electrophysiological and light microscopic studies. *Brain Res Bull.* 10:675-97. (添付資料番号 : 5.4-34)

[Wheless JW, Clarke DF, Arzimanoglou A, Carpenter D. (2007)] Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007. *Epileptic Disord*; 9: 353—412. (添付資料番号 : 5.4-35)

[厚生労働省患者調査 (2011)] 厚生労働省患者調査 (平成 23 年度) (internet) Available from: <http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/GL08020103.do?_toGL08020103_&listID=000001103073&requestSender=dsearch> (Accessed 11 NOV 2013) (添付資料番号 : 5.4-36)

[須貝研司, 日本てんかん学会ガイドライン作成委員会 (2010)] 小児てんかんの薬物治療終結のガイドライン. *てんかん研究*; 28(1):40-7. (添付資料番号 : 5.4-37)

[日本神経学会 (2010)] てんかん治療ガイドライン 2010. 第 1 版;東京:医学書院. (available upon request) (添付資料番号 : 5.4-38)

[野沢 (2011)] 抗てんかん薬の作用機序と相互作用 *臨床神経化学* 29:36-41. (添付資料番号 : 5.4-39)

[藤原建樹, 日本てんかん学会ガイドライン作成委員会 (2010)] 新規抗てんかん薬を用いたてんかんの薬物治療ガイドライン *てんかん研究*; 28(1): 48-65. (添付資料番号 : 5.4-40)

[松浦雅人 (2004)] てんかんハンドブック. 第 2 版;東京:メディカル・サイエンス・インターナショナル. (available upon request) (添付資料番号 : 5.4-41)

Appendix-1

NPC-04 製造販売承認申請に用いた臨床試験一覧

試験の種類	試験番号	実施地域	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	治験薬 投与量 投与経路	症例数	投与期間	添付資料 番号
生物薬剤学試験								
バイオアベイラビリティ (BA) 試験	013 (参考)	外国	絶対バイオアベイラビリティの検討	非盲検 単施設 2期クロスオーバー	NPC-04 / 臨床試験製剤 300 mg 錠 1錠 / 経口 10-モノヒドロキシ誘導体 (MHD) / 250 mg / 静脈内	パート 1 (パイロット試験) : 3 例 パート 2 (主試験) : 13 例	単回投与	5.3.1.1-1 参
比較 BA 試験及び生物学的同等性 (BE) 試験	B1102 (評価)	国内	市販予定製剤 2 用量間 (300 mg 錠と 150 mg 錠) の BE	単施設 非盲検 2期クロスオーバー	NPC-04 / 市販予定製剤 150 mg 錠 2錠, 300 mg 錠 1錠 / 経口	18 例		5.3.1.2-1
	C2101 (評価)	外国	市販予定製剤 2 剤型間 (300 mg 錠と 内用懸濁液) の BE	単施設 非盲検 2期クロスオーバー	NPC-04 / 市販予定製剤 300 mg 錠, 市販予定製剤 内用懸濁液 (300 mg) / 経口	19 例	単回投与	5.3.1.2-2
	027 (参考)	外国	臨床試験製剤 (300 mg 錠) と市販予定製剤 (300 mg 錠) の BE	単施設 非盲検 3期クロスオーバー	NPC-04 / 臨床試験製剤 300 mg 錠, 市販予定製剤 300 mg 錠 (パッチ 9a 及び 9b) / 経口	12 例	単回投与	5.3.1.2-3 参
	022 (参考)	外国	臨床試験製剤 (300 mg 錠) と海外市販旧製剤 (300 mg 錠, 内用懸濁液) の BE	単施設 非盲検 3期クロスオーバー	NPC-04 / 臨床試験製剤 300 mg 錠, 海外市販旧製剤 300 mg 錠及び内用懸濁液 (300 mg) / 経口	12 例	単回投与	5.3.1.2-4 参
	029 (参考)	外国	海外市販旧製剤 (600 mg 錠) における食事の影響	単施設 非盲検 4期クロスオーバー	NPC-04 / 海外市販旧製剤 600 mg 錠 / 経口	21 例	単回投与	5.3.1.2-5 参
臨床薬理試験								
健康被験者における PK 及び初期忍容性	B1101 (評価)	国内	PK (市販予定製剤 内用懸濁液における食事の影響の検討を含む) 安全性	単施設 非盲検 2期クロスオーバー	第 1 期 : NPC-04 / 150 mg, 600 mg (内用懸濁液) / 経口 第 2 期 : NPC-04 / 300 mg (内用懸濁液) / 経口	24 例	単回投与	5.3.3.1-1
	VP29 (参考)	外国	マスバランス	単施設 非盲検	NPC-04 (¹⁴ C 標識) / 400 mg / 経口	2 例	単回投与	5.3.3.1-2 参

試験の種類	試験番号	実施地域	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	治験薬 投与量 投与経路	症例数	投与期間	添付資料 番号
患者における PK 及び 初期忍容性試験	FTRI01 (参考)	外国	PK 安全性	単 施 設 非盲検	NPC-04 / 5 mg/kg, 15 mg/kg / 経口	34 例	単回投与	5.3.3.2-1 参
内因性要因 を検討した PK 試験	OT/E23 (参考)	外国	腎機能障害 患者での PK	多施設共同	NPC-04 / 300 mg / 経口	27 例	単回投与	5.3.3.3-1 参
	OT/HI1 (参考)	外国	肝機能障害 患者での PK	多施設共同	NPC-04 / 900 mg / 経口	26 例	単回投与	5.3.3.3-2 参
	OT/E22 (参考)	外国	健康な男性 高齢者での PK	単 施 設 非盲検	NPC-04 / 300 mg / 経口	25 例	単回投与	5.3.3.3-3 参
	NL/OT03 (900130-3) (参考)	外国	健康な女性 高齢者での PK	単 施 設 非盲検	NPC-04 / Day 1: 600 mg 単回, Day 5: 150 mg 1 日 2 回, Day 6~Day 11 : 300 mg 1 日 2 回 / 経口	12 例	単 回 投 与 +1 週間の反 復投与	5.3.3.3-4 参
	NL/OT03 (891215-4) (参考)	外国	健康な女性 高齢者での PK	単 施 設 非盲検	NPC-04 / Day 1: 600 mg 単回, Day 5: 150 mg 1 日 2 回, Day 6~Day 11 : 300 mg 1 日 2 回 経口	12 例	単 回 投 与 +1 週間の反 復投与	5.3.3.3-5 参
外因性要因 を検討した PK 試験	OT/E13 (参考)	外国	酵素誘導作 用の検討	単 施 設 非盲検	投与 A : アンチピリン / 600 mg 単回 / 経口 投与 B : NPC-04 / 300 mg 単回 / 経口 投与 C : NPC-04 + アンチピリン / NPC-04 300 mg 1 日 2 回 + アンチピリン 600 mg 単回 (Day 8, Day 15, Day 29) / 経口	8 例	単 回 投 与 +15 日間の反 復投与 (計 29 回) +単回投与	5.3.3.4-1 参
	OT/E28 (参考)	外国	酵素誘導作 用の検討	単 施 設 プラセボ対 照 非盲検	ニフェジピン / 20 mg 単回 (Day 1, Day 36, 及び Day 62) / 経口 アンチピリン / 600 mg 単回 (Day 3, Day 38, 及び Day 64) / 経口 NPC-04 又はプラセボ / 300 mg 1 日 2 回 (Day 12~Day 15), 600 mg 1 日 2 回 (Day 16~ Day 19), 750 mg 1 日 2 回 (Day 20 ~Day 23), 900 mg 1 日 2 回 (Day 24~Day 39), 900 mg 単回 (Day 40) / 経口	27 例	ニフェジピン 及びアンチ ピリン : 3 日間の反復 投与 NPC-04 : 4 日間又は 16 日間の反復 投与, ある いは単回投 与	5.3.3.4-2 参
	NGB90027 (参考)	外国	カルバマゼ ピン, バル プロ酸又は フェニトイ ンとの薬物 相互作用	単 施 設 プラセボ対 照 二重盲検	NPC-04 300 mg 1 日 3 回で単独あ るいはカルバマゼピン (400~ 2000 mg/日), バルプロ酸 (400~ 2800 mg/日) 又はフェニトイン (250~500 mg/日) と併用で反復 経口投与	43 例	試験期 1 : 単 回+3 週間の 反 復 投 与 試験期 2 : 3 週間の反復 投与	5.3.3.4-3 参
	NIOC08	外国	バルプロ酸	多施設共同	健康被験者に NPC-04 600 mg を	24 例	単回投与	5.3.3.4-4

試験の種類	試験番号	実施地域	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	治験薬 投与量 投与経路	症例数	投与期間	添付資料 番号
	(参考)		又はフェノバルビタールとの薬物相互作用	非盲検	単独単回投与 てんかん患者に NPC-04 600 mg とフェノバルビタール (100～150 mg/日) 又はバルプロ酸 (1000～2000 mg/日) を併用単回経口投与			参
	OT/E14 (参考)	外国	経口避妊薬との薬物相互作用	単 施 設 非盲検	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の配合剤) を単独あるいは NPC-04 300 mg/日 と併用で反復経口投与	13 例	3 サイクル以上 (1 サイクル 28 日間)	5.3.3.4-5 参
	009 (参考)	外国	経口避妊薬との薬物相互作用	多施設共同 プラセボ対照 二重盲検 2期クロスオーバー	NPC-04 1200 mg/日又はプラセボと経口避妊薬 (エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの配合剤) を併用で反復経口投与	22 例	26 日間の反復投与	5.3.3.4-6 参
	NIOC02 (参考)	外国	フェロジピンとの薬物相互作用	単 施 設 非盲検	フェロジピン (10 mg/日) 単独あるいは NPC-04 (600～900 mg/日) と併用で反復経口投与	8 例	単回投与+7日間の反復投与	5.3.3.4-7 参
	OT/E17 (参考)	外国	ベラパミルとの薬物相互作用	単 施 設 非盲検試験	NPC-04 (450～900 mg/日) を単独あるいはベラパミル (120～240 mg/日) と併用で反復経口投与	10 例	19 日間の反復投与	5.3.3.4-8 参
	OT/E18 (参考)	外国	シメチジンとの薬物相互作用	単 施 設 非盲検 2期クロスオーバー	NPC-04 (600 mg) を単独あるいはシメチジン (400 mg 1 日 2 回) と併用で単回経口投与	8 例	単回投与	5.3.3.4-9 参
	OT/E19 (参考)	外国	エリスロマイシンの薬物相互作用	単 施 設 非盲検試験 2期クロスオーバー	NPC-04 (600 mg) を単独あるいはエリスロマイシン (500 mg 1 日 2 回) と併用で単回経口投与	8 例	単回投与	5.3.3.4-10 参
	OT/E15 (参考)	外国	ワルファリンとの薬物相互作用	単 施 設 非盲検	ワルファリン 10～15 mg/日を単独又は NPC-04 600 ～900 mg と併用で反復経口投与	10 例	単回投与	5.3.3.4-11 参
有効性及び安全性試験								
成人併用	OT/PE1 (参考)	外国	有効性 安全性 薬物動態	多施設共同 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	・ NPC-04 600 mg/日, 1200 mg/日, 1800 又は 2400 mg/日 ^{o)} ・ プラセボ /1 日 2 回/ 経口 (錠剤)	692 例 (15～65 歳) 600 mg 群: 168 例 1200 mg 群 : 177 例 2400 mg 群 : 174 例 プラセボ群 : 173 例	前観察期 : 8 週 二重盲検期 : 28 週	5.3.5.1-1 参
	OT/PE1E (参考)	外国	安全性 有効性	多施設共同 非対照 非盲検 OT/PE1 試験	・ NPC-04 600 mg/日を開始用量とし, 3000 mg/日を超えない範囲でてんかん症状をコントロールし,	292 例	試験を実施した各国における承認・発売時	5.3.5.2-1 参

試験の種類	試験番号	実施地域	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	治験薬 投与量 投与経路	症例数	投与期間	添付資料 番号
				の長期継続投与	忍容性も良好な最低用量 /1日2回/経口(錠剤)		まで	
小児併用	B1301 (評価)	国内	有効性 安全性 薬物動態	多施設共同 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	・NPC-04 体重 ^{a)} ごとに定められた漸増スケジュールに従い最大1日用量又は最大忍容量まで漸増 最大1日用量: 15.0~20.0 kg 未満: 600 mg/日 20.0~29.0 kg: 900 mg/日 29.1~39.0 kg: 1200 mg/日 39.1 kg 以上: 1800 mg/日 ・プラセボ /1日2回/経口(内用懸濁液)	NPC-04: 48 例 プラセボ: 51 例	8 週 漸増期: 2 週 維持期: 6 週	5.3.5.1-2
	B1301E1 (評価)	国内	安全性 有効性 薬物動態	多施設共同 非対照 非盲検 B1301 試験の長期継続投与	・NPC-04 体重 ^{a)} ごとに定められた漸増スケジュールに従い最大1日用量又は最大忍容量まで漸増 最大1日用量: 15.0~20.0 kg 未満: 600 mg/日 ^{a)} 20.0~29.0 kg: 900 mg/日 29.1~39.0 kg: 1200 mg/日 39.1 kg 以上: 1800 mg/日 /1日2回/経口(内用懸濁液又は錠剤 ^{b)})	12 ヶ月カットオフ 時 NPC-04-NPC-04: 39 例 プラセボ-NPC-04: 49 例	承認・発売されるまで 若しくは開発中止まで	5.3.5.2-2
	011 (参考)	外国	有効性 安全性 薬物動態	多施設共同 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	・NPC-04 体重 ^{a)} ごとに定められた漸増スケジュールに従い最大1日用量又は最大忍容量まで漸増 最大1日用量: 20.0~29.0 kg: 900 mg/日 29.1~39.0 kg: 1200 mg/日 39.1~60.0 kg: 1800 mg/日 ・プラセボ /1日2回/経口(錠剤)	NPC-04: 138 例 プラセボ: 129 例	16 週 漸増期: 2 週 維持期: 14 週	5.3.5.1-3 参
	011E (参考)	外国	安全性 有効性	多施設共同 非対照 非盲検 011 試験の長期継続投与	・NPC-04 被験者ごとにてんかんのコントロールが可能で、かつ忍容性が得られる最低用量 /1日2回/経口(錠剤)	NPC-04: 116 例 プラセボ: 117 例	試験を実施した各国における承認・発売時まで	5.3.5.2-3 参
	2340 (参考)	外国	有効性 安全性 薬物動態	評価者盲検 年齢層別化 並行群間比較	10 mg/kg/日又は 60 mg/kg/日 1日2回, 経口投与	128 例 60 mg/kg 群 : 64 例 10 mg/kg 群 : 64 例	無作為化 前: 8~10 日 治療期 : 35 日	5.3.5.1-4 参
	2340E1 (参考)	外国	安全性 有効性	年齢層別 非盲検 2340 試験の長期継続投与	最大 60 mg/kg/日 1日2回, 経口投与	145 例	非盲検期 : 6 ヶ月	5.3.5.2-4 参
成人単剤	026	外国	有効性	用量比較	300 mg/日又は 2400 mg/日	96 例	前観察期	5.3.5.1-5

試験の種類	試験番号	実施地域	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	治験薬 投与量 投与経路	症例数	投与期間	添付資料 番号
(切替え)	(参考)		安全性 薬物動態	二重盲検 並行群間比較	1日2回 経口投与	2400 mg 群: 51 例 300 mg 群: 45 例	: 56 日 非盲検切替期: 28 日 非盲検前観察期: 57 日 二重盲検期: 127 日	参
	026E (参考)	外国	安全性 有効性	非盲検 026 試験の長期継続投与	2400 mg/kg/日 1日2回 経口投与	115 例	非盲検期 : 6 カ月	5.3.5.2-5 参
	028 (参考)	外国	有効性 安全性 薬物動態	用量比較 二重盲検 並行群間比較	300 mg/日又は 2400 mg/日 1日2回 経口投与	87 例 2400 mg 群: 41 例 300 mg 群: 46 例	前観察期 : 56 日 二重盲検期 : 126 日	5.3.5.1-6 参
	028E (参考)	外国	安全性 有効性	非盲検 028 試験の長期継続投与	2400 mg/kg/日 1日2回 経口投与	14 例	非盲検期 : 6 カ月	5.3.5.2-6 参
成人単剤	004 (参考)	外国	有効性 安全性 薬物動態	プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	2400 mg/日又はプラセボ 1日2回, 経口投与	102 例 NPC-04 群: 51 例 プラセボ群 : 51 例	前観察期 : 2 日 二重盲検期 : 10 日	5.3.5.1-7 参
	004E (参考)	外国	安全性 有効性	非盲検 004 試験の長期継続投与	2400 mg/kg/日 1日2回, 経口投与	97 例	非盲検期 : 6 カ月	5.3.5.2-7 参
	025 (参考)	外国	有効性 安全性 薬物動態	プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	1200 mg/日又はプラセボ 1200 mg/日投与群は, 1日2回, 経口投与	67 例 NPC-04 群: 32 例 プラセボ群: 35 例	前観察期 : 56 日 二重盲検期 : 91 日	5.3.5.1-8 参
	025E (参考)	外国	安全性 有効性	非盲検 025 試験の長期継続投与	1200 mg/kg/日 1日2回, 経口投与	45 例	非盲検期 : 6 カ月	5.3.5.2-8 参
	OT/F02 (参考)	外国	有効性 安全性 薬物動態	二重盲検 PHT との比較	NPC-04: 450~2400 mg/日 PHT: 100~900 mg/日 1日3回, 経口投与	287 例 NPC-04 群: 143 例 PHT 群: 144 例	前観察期 : 14 日 二重盲検期 : 56 週	5.3.5.1-9 参

試験の種類	試験番号	実施地域	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	治験薬 投与量 投与経路	症例数	投与期間	添付資料 番号
	OT/F02E (参考)	外国	安全性 有効性	非盲検 OT/F02 試験 の長期継続 投与	NPC-04: 最大量 2400 mg/日 PHT: 最大量 800 mg/日 1 日 3 回, 経口投与	171 例	非盲検期 : 12 ヶ月	5.3.5.2-9 参
小児単剤	OT/F04 (参考)	外国	有効性 安全性 薬物動態	二重盲検 PHT との比 較	NPC-04:600~2400 mg/日 PHT:200~800 mg/日 1 日 3 回, 経口投与	193 例 NPC-04 群:97 例 PHT 群:96 例	前観察期: 14 日 二重盲検 期: 56 日	5.3.5.1- 10 参
	OT/F04E (参考)	外国	安全性 有効性	非盲検 OT/F02 試験 の長期継続 投与	NPC-04: 最大量 2400 mg/日 PHT: 最大量 800 mg/日 1 日 3 回, 経口投与	142 例	非盲検期 : 12 ヶ月	5.3.5.2- 10 参
	2339 (参考)	外国	有効性 安全性 薬物動態	評価者盲検 年齢層別化 並行群間比 較	10 又は 40~60 mg/kg/日 1 日 2 回, 経口投与	88 例 40-60 mg/kg 群 :44 例 10 mg/kg 群:44 例	無作為化前 : 7 日 治療期 :5 日	5.3.5.1- 11 参
	2339E (参考)	外国	安全性 有効性	非盲検 2339 試験の 長期継続投 与	10 又は 40~60 mg/kg/日 1 日 2 回, 経口投与	82 例	非盲検期 : 6 ヶ月	5.3.5.2- 11 参

PHT: フェニトイン

a) 前観察期開始時の体重

b) カナダでは 6 歳以上 17 歳以下

c) 治験実施計画書の改訂により, 2400 mg/日群の投与量は 1800 mg/日に変更

d) B1301 試験前観察期開始時の体重

e) 部分発作のコントロール状況及び有害事象の発現などを確認しながら, 最大 1 日用量として 900 mg/日までの段階的な増量を可とした。

f) 維持用量 300 mg/日以上を継続的に 14 日以上投与し, てんかん発作症状が安定した被験者 (Clinical Global Impression of Change, CGIC を目安とする) のうち治験責任医師又は治験分担医師が可能と判断した被験者は, 治験薬の内用