

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%

第 2 部 CTD の概要（サマリー）

2.7 臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

ノーベルファーマ株式会社

目 次

表一覽	2
図一覽	4
略号一覽	5
用語の定義一覽	5
開発コード番号の定義一覽	5
1 背景及び概観	6
1.1 製剤開発の経緯	6
1.2 生物薬剤学試験の概観	9
1.2.1 物理的・化学的特性	9
1.2.2 <i>In vitro</i> 試験	9
1.2.3 <i>In vivo</i> 試験	9
1.3 分析方法	10
2 個々の試験結果の要約	12
2.1 <i>In vitro</i> 試験	12
2.1.1 市販予定製剤（150 mg 錠及び 300 mg 錠）の溶出特性	12
2.1.2 市販予定製剤（300 mg 錠）と外国市販製剤（600 mg 錠）の溶出特性	12
2.2 <i>In vivo</i> 試験	13
2.2.1 絶対バイオアベイラビリティの検討（外国 013 試験）	14
2.2.2 生物学的同等性の検討	14
2.2.3 食事の影響の検討	23
2.2.4 小児てんかん患者における剤型違いによる比較	26
3 全試験を通しての結果の比較と解析	27
3.1 絶対バイオアベイラビリティ	27
3.2 市販予定製剤と臨床試験製剤の生物学的同等性	27
3.3 食事の影響	29
3.4 個体間及び個体内変動	29
4 付 録	30

表一覽

Table 1-1	国内外の臨床試験で使用した製剤一覽	6
Table 1-2	市販予定製剤の組成	7
Table 1-3	NPC-04 の臨床試験製剤（150 mg 錠及び 300 mg 錠）の組成	8
Table 1-4	外国市販製剤（600 mg 錠）の組成	8
Table 1-5	臨床試験において使用した主な分析法の一覽	10

Table 2-1	市販予定製剤 (300 mg 錠) と外国市販製剤 (600 mg 錠) の溶出率 (%)	12
Table 2-2	生物薬剤学的特性の検討に用いた臨床試験一覧.....	13
Table 2-3	NPC-04 を経口投与及び MHD を静脈内投与したときの血漿中 MHD の AUC _{inf} (μmol/L*h) と絶対バイオアベイラビリティ.....	14
Table 2-4	市販予定製剤 (150 mg 錠 2 錠及び 300 mg 錠 1 錠) を経口投与したときの血漿中 MHD 薬物動態パラメータ	15
Table 2-5	市販予定製剤 (150 mg 錠 2 錠及び 300 mg 錠 1 錠) を経口投与したときの血漿中 MHD 薬物動態パラメータの幾何平均値, 幾何平均値の比及び 90%信頼区間.....	15
Table 2-6	市販予定製剤 (300 mg 錠 1 錠) 及び市販予定製剤 (内用懸濁液 6% 300 mg) を単回投与及び 1 日 2 回反復経口投与したときの定常状態における血漿中 MHD 薬物動態パラメータ	16
Table 2-7	市販予定製剤 (300 mg 錠 1 錠) 及び市販予定製剤 (内用懸濁液 6% 300 mg) を単回投与及び 1 日 2 回反復経口投与したときの定常状態に血漿中 MHD 薬物動態パラメータの幾何平均値の比及び 90%信頼区間 ...	17
Table 2-8	臨床試験製剤 (300 mg 錠) と市販予定製剤 (300 mg 錠, バッチ F9a 及び F9b) を経口投与したときの血漿中 MHD 薬物動態パラメータ	18
Table 2-9	臨床試験製剤 (300 mg 錠) と市販予定製剤 (300 mg 錠, バッチ F9a 及び F9b) を経口投与したときの血漿中 MHD 薬物動態パラメータの平均値の比及び 90%信頼区間.....	18
Table 2-10	臨床試験製剤 (300 mg 錠), 外国市販旧製剤 (300 mg 錠) 及び外国市販旧製剤 (内用懸濁液 6%) を経口投与したときの血漿中 MHD 薬物動態パラメータの平均値の比及び 90%信頼区間	20
Table 2-11	外国市販製剤 600 mg 錠 (F5), 臨床試験 600 mg 錠 (F4) 及び市販予定製剤 (内用懸濁液 6% 300 mg) を外国市販旧製剤 600 mg 錠 (F1) 単回投与及び 1 日 2 回反復経口投与したときの定常状態における血漿中 MHD 薬物動態パラメータの幾何平均値の比及び 90%信頼区間 (029 試験)	22
Table 2-12	市販予定製剤 (内用懸濁液 6% 300 mg) を空腹時及び食後に単回経口投与したときの血漿中 MHD 薬物動態パラメータ	23
Table 2-13	市販予定製剤 (内用懸濁液 6% 300 mg) を空腹時及び食後に単回経口投与したときの血漿中 MHD 薬物動態パラメータの幾何平均値, 幾何平均値の比及び 90%信頼区間.....	24
Table 2-14	外国市販製剤 (600 mg 錠) を空腹時及び食後に経口投与したときの血漿中 MHD 薬物動態パラメータ	25
Table 2-15	外国市販製剤 (600 mg 錠) を空腹時及び食後に経口投与したときの血漿中 MHD 薬物動態パラメータの平均値の比及び 90%信頼区間	25

図 一 覧

Figure 2-1	市販予定製剤（150 mg 錠 2 錠及び 300 mg 錠 1 錠）を経口投与したときの血漿中 MHD 濃度推移	15
Figure 2-2	市販予定製剤（300 mg 錠 1 錠）及び市販予定製剤（内用懸濁液 6% 300 mg）を経口投与したときの血漿中 MHD 濃度推移	16
Figure 2-3	臨床試験製剤（300 mg 錠）と市販予定製剤（300 mg 錠, バッチ F9a 及び F9b）を経口投与したときの血漿中 MHD 濃度推移	18
Figure 2-4	臨床試験製剤（300 mg 錠），外国市販旧製剤（300 mg 錠）及び外国市販旧製剤（内用懸濁液 6%）を経口投与したときの血漿中 MHD 濃度	19
Figure 2-5	外国市販製剤 600 mg 錠（F5）及び臨床試験製剤 600mg 錠（F4）の食後投与時の血漿中 MHD の濃度	20
Figure 2-6	外国市販製剤 600 mg 錠（F5）及び外国市販旧製剤 600 mg 錠（F1）の食後投与時の血漿中 MHD の濃度推移	21
Figure 2-7	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の血漿中 MHD 濃度推移に及びず食事の影響	23
Figure 2-8	外国市販製剤（600 mg 錠）を経口投与したときの血漿中 MHD 濃度推移に及びず食事の影響	25
Figure 3-1	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	28

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)
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
AUC0-12h	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)
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 (serum/blood) concentration-time curve during a dosing interval	投与間隔 (tau) における血漿 (血清/血液) 中薬物濃度曲線下面積
Cmax	maximal drug plasma (serum/blood) concentration	最高血漿 (血清/血液) 中薬物濃度
CV	coefficient of variation	変動係数 (%)
DHD	10, 11-dihydroxy derivative	10, 11-ジヒドロキシ誘導体
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
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
log P	Partition coefficient	分配係数
MHD	10-monohydroxy derivative	10-モノヒドロキシ誘導体
pKa	acid dissociation constant	解離定数
p.o.	per os	経口
T1/2	elimination half life	消失半減期
tau	dosage interval	投与間隔
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

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	ノーバルファーマ社 (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 背景及び概観

1.1 製剤開発の経緯

本申請のデータパッケージには、国内で実施した日本人健康成人を対象とした国内第 I 相試験（B1101 試験）、小児てんかん患者を対象とした部分発作に対する併用療法の臨床試験（B1301 試験、B1301E1 試験）及び外国で実施され、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有効性及び安全性を検討した併用療法、単剤療法の臨床試験があり、当該試験で使用した製剤をTable 1-1に示した。

国内 B1101 試験及び国内 B1301 試験では市販予定製剤の内用懸濁液 6%，国内 B1301E1 試験では内用懸濁液 6%に加え、市販予定製剤の 150 mg 錠及び 300 mg 錠を用いた。また、外国で実施した臨床試験の多くは臨床試験製剤の 150 mg 錠、300 mg 錠及び 600 mg 錠を使用し、一部の外国臨床試験では外国市販旧製剤の 300 mg 錠及び 600 mg 錠を使用した。なお、本剤の 600 mg 錠は、国内での申請製剤とはしなかった。

Table 1-1 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*
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*
	600 mg 錠	■■■ 試験*, ■■■ 試験*, ■■■ 試験*, ■■■ 試験*, ■■■ 試験*, ■■■ 試験*, ■■■ 試験*
外国市販旧製剤	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。

本邦での申請製剤（市販予定製剤）は、長期使用が簡便な 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内用懸濁液 6%である。市販予定製剤の 150 mg 錠と 300 mg 錠の 2 用量間の生物学同等性は国内 B1102 試験、300 mg 錠と内用懸濁液 6%の市販予定製剤 2 剤型間の生物学同等性は外国 C2101 試験で評価した。国内 B1301E1 試験では、内用懸濁液 6%（1 日あたり 300 mg 以上）を 14 日以上投与し、てんかん発作が安定した被験者を対象に、内用懸濁液 6%から錠剤（150 mg 錠又は 300 mg 錠）への切替えを行った。剤型の切替えを行った被験者のうち、薬物動態の検討に同意が得られた被験者を対象に、内用懸濁液投与時及び錠剤投与時について 2 剤型間の定常状態におけるトラフ濃度の比較を行った。ま

た、外国臨床試験で使用した臨床試験製剤の 300 mg 錠と本邦で市販予定である 300 mg 錠間の生物学同等性については外国 027 試験で、臨床試験製剤の 300 mg 錠と外国市販旧製剤の 300 mg 錠の生物学的同等性については外国 022 試験で評価した。

なお、薬物動態に対する食事の影響について、市販予定製剤の内用懸濁液 6%と外国市販製剤 600 mg 錠（本邦未申請）を用いて、それぞれ国内 1101 試験及び外国 029 試験で評価した。

NPC-04 の市販予定製剤、臨床試験製剤、及び外国市販製剤の製剤処方方をそれぞれTable 1-2, Table1-3, 及び Table 1-4 に示す。市販予定製剤と臨床試験製剤の錠剤は、製剤処方及び製造方法の異なるフィルムコート錠である。また、外国市販製剤 600 mg と市販予定製剤 300 mg 錠は同一組成比で製造された比例処方の製剤である。

Table 1-2 市販予定製剤の組成

錠剤（150 mg 錠及び 300 mg 錠）

成分名	配合目的	配合量 (mg)		150 mg 錠と 300 mg 錠処方比較	
		150 mg 錠	300 mg 錠	含有率の差	変更水準
素錠部					
オクスカルバゼピン(NPC-04)	有効成分	150.0	300.0	-	
結晶セルロース	■	■	■	■	■
ヒプロメロース	■	■	■	■	■
クロスポビドン	■	■	■	■	■
軽質無水ケイ酸	■	■	■	■	■
ステアリン酸マグネシウム	■	■	■	■	■
素錠部合計		■	■	■	■
コーティング部					
ヒプロメロース	■	■	■	■	■
ポリエチレングリコール	■	■	■	■	■
ポリエチレングリコール	■	■	■	■	■
タルク	■	■	■	■	■
酸化チタン	■	■	■	■	■
■ 三二酸化鉄	■	■	■	■	■
■ 三二酸化鉄	■	■	■	■	■
■ 酸化鉄	■	■	■	■	■
コーティング部合計		■	■	■	■
合計		■	■		

内用懸濁液 6%

成分名	配合目的	配合量 (mg/mL)
オクスカルバゼピン (NPC-04)	有効成分	60.0
精製水	■	■
プロピレングリコール	■	■

成分名	配合目的	配合量 (mg/mL)
非結晶性ソルビトール液		
サッカリンナトリウム		
結晶セルロース・カルメロースナトリウム		
アスコルビン酸		
パラオキシ安息香酸メチル		
ソルビン酸		
パラオキシ安息香酸プロピル		
ステアリン酸マクロゴール		
プレミックス香料		

Table 1-3 NPC-04 の臨床試験製剤（150 mg 錠及び 300 mg 錠）の組成

成分名	配合量 (mg)	
	150 mg 錠 (臨床試験製剤)	300 mg 錠 (臨床試験製剤)
素錠部		
オクスカルバゼピン (NPC-04)	150.0	300.0
結晶セルロース		
カルメロースナトリウム		
ヒプロメロース		
ステアリン酸マグネシウム		
軽質無水ケイ酸		
素錠部合計		
コーティング部		
ヒプロメロース		
ポリエチレングリコール		
タルク		
酸化チタン		
ヒプロメロース		
ポリエチレングリコール		
タルク		
酸化チタン		
三二酸化鉄		
コーティング部合計		
合計		

Table 1-4 外国市販製剤（600 mg 錠）の組成

成分名	配合量 (mg)
	600 mg 錠 (外国市販製剤)
素錠部	
オクスカルバゼピン (NPC-04)	600.0
結晶セルロース	
クロスポビドン	

成分名	配合量 (mg)
	600 mg 錠 (外国市販製剤)
ヒプロメロース	■
ステアリン酸マグネシウム	■
軽質無水ケイ酸	■
素錠部合計	■
コーティング部	
ヒプロメロース	■
ポリエチレングリコール	■
タルク	■
酸化チタン	■
■ 三二酸化鉄	■
コーティング部合計	■
合計	■

1.2 生物薬剤学試験の概観

以下に本剤の物理的・化学的性質及び生物薬剤学的特性をまとめた。

1.2.1 物理的・化学的性質

NPC-04 は白色～淡橙色の粉末であり、分子量は 252.27 である。NPC-04 は、水にはほとんど溶けなかった。NPC-04 の解離定数 (pKa) は 10.7 ± 0.2 と推定され、n-オクタノール/リン酸緩衝液 (pH 7.4) での分配係数 (log P) は 1.31 であった。物理的・化学的性質の詳細は、「2.3 品質に関する概括資料」に記載した。

1.2.2 *In vitro* 試験

溶出試験において、市販予定製剤の 150 mg 錠及び 300 mg 錠には、溶出挙動の類似性が認められた。しかしながら、生物学的同等性のガイドラインに従うとき、実施したすべての溶出試験条件での平均溶出率が 85%未満であったことから、NPC-04 は難溶性薬物と判断された。したがって、市販予定製剤の 150 mg 錠及び 300 mg 錠の生物学的同等性は国内 B1102 試験で検討した。なお、食事の影響試験で使用した外国市販製剤 600 mg 錠と本邦市販予定製剤 300 mg 錠とは同一組成比で製造された比例処方製剤で、本剤の溶出試験において溶出率の類似性が確認されている。

1.2.3 *In vivo* 試験

NPC-04 は経口投与後、大部分が薬理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。そのため、生物学的同等性は血漿中 MHD の薬物動態を指標として評価した。

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、MHD の絶対バイオアベイラビリティを検討した結果、NPC-04 の経口投与に対する

MHD の静脈内投与時の血漿中 MHD の AUC 比の平均値は 0.99 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）。

市販予定製剤である 150 mg 錠と 300 mg 錠、並びに市販予定製剤の 300 mg 錠と内用懸濁液 6% は、生物学的に同等であった（国内 B1102 試験，外国 C2101 試験）。また、本邦市販予定製剤の内用懸濁液 6%（300 mg）並びに外国市販製剤 600 mg 錠において、血漿中 MHD の C_{max} 及び AUC に食事の影響は認められなかった（国内 B1101 試験，外国 029 試験）。市販予定製剤の 300 mg 錠と外国市販製剤 600 mg 錠は同一組成比で製造された比例処方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。

NPC-04 を単回経口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%，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）。

1.3 分析方法

臨床試験において使用した主な分析方法をTable 1-5に示す。

ヒト血漿中 NPC-04, MHD, 及び 10,11-ジヒドロキシ誘導体（10, 11-dihydroxy derivative, DHD）の定量は高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析法（LC-MS/MS）又は紫外吸光度検出高速液体クロマトグラフィー法（HPLC-UV）により行った（5.3.1.4-1-R1100586, 5.3.1.4-2-R0201746-02, 5.3.1.4-3-R0201746, 5.3.1.4-4-CPD92008, 5.3.1.4-5-R99-2594, 5.3.1.4-7-CRB R26/1990）[Menge and Dubois 1983] [Menge et al. 1987] [Rouan et al. 1994]。ヒト血漿中 S 体 MHD 及び R 体 MHD の定量は、光学分割カラムを用いて HPLC-UV 法により行った（5.3.1.4-6-B42/1991）[Flesch et al. 1992]。なお、NPC-04, MHD, 及び DHD の定量においては HPLC-UV 法と LC-MS/MS 法とのクロスバリデーションを行い、分析法間の一致性を確認している（5.3.1.4-3-R0201746）。

ヒト血漿中における測定対象物質の安定性は、NPC-04 は-70°C 以下で少なくとも 1 年及び-15°C 以下で少なくとも 1.8 ヶ月まで、MHD は-70°C 以下で少なくとも 3 年及び-20°C 以下で少なくとも 6 ヶ月まで、DHD は-70°C 以下で少なくとも 1 年まで確認されている（5.3.1.4-1-R1100586, 5.3.1.4-5-R99-2594, 5.3.1.4-8-B31/1991）[Flesch et al. 1992]。

Table 1-5 臨床試験において使用した主な分析法の一覧

測定対象物質	マトリックス及び分析方法	定量下限	真度及び精度 (%) ^a	資料番号	臨床試験番号
NPC-04 MHD	血漿, LC-MS/MS 法	0.1 µmol/L 0.1 µmol/L	真度：0.0～6.1 ^b , 精度：2.4～6.5 ^b 真度：-1.2～7.0 ^b , 精度：2.1～6.6 ^b	R1100586, R0201746-02, R0201746	B1101, B1102, B1301, B1301E1, C2101
NPC-04 MHD	血漿, HPLC-UV 法	100 ng/mL 100 ng/mL	真度：-3.2～6, 精度：4.1～4.4 真度：-3.4～-1.9, 精度：2.2～4.4	CPD92008	011, OT/H1

測定対象物質	マトリックス及び分析方法	定量下限	真度及び精度 (%) ^a	資料番号	臨床試験番号
DHD		100 ng/mL	真度：-4.4~-0.2, 精度：2.3~10.3		
NPC-04 MHD DHD	血漿, HPLC-UV 法	0.2 µmol/L 0.1 µmol/L 0.1 µmol/L	真度：-5~2, 精度：5~5 真度：1~6, 精度：3~8 真度：-4~3, 精度：5~7	R99-2594	- ^c
NPC-04 MHD DHD	血漿, HPLC-UV 法	0.1 µmol/L 0.1 µmol/L 0.1 µmol/L	真度：-3.9~8.5, 精度：4.4~10.7 真度：-1.0~2.4, 精度：1.6~6.1 真度：0.2~5.9, 精度：2.4~9.1	CRB R26/19 []	FTRI01, OT/E23
NPC-04 MHD DHD	血漿, HPLC-UV 法	0.2 µg/g 0.2 µg/g 0.2 µg/g	真度：-1.2~10.0, 精度：2.3~8.7 真度：-1.6~9.0, 精度：0.5~14.2 真度：-4.3~17.3, 精度：1.1~8.5	[] 19 []	027, OT/E17
NPC-04 MHD DHD	血漿, HPLC-UV 法	0.1 nmol/g ~ 0.3 nmol/g	真度：-1.0~-0.5, 精度：2.0~2.4 真度：2.4~3.8, 精度：2.7~5.6 真度：3.1~12.7, 精度：3.8~11.0	[] 19 []	NGB90027, NIOC08
NPC-04 MHD DHD	血漿, HPLC-UV 法	0.2 µmol/L 0.1 µmol/L 0.1 µmol/L	真度：-2~5, 精度：2~13 真度：-5~2, 精度：3~7 真度：-6~14, 精度：2~10	[] 19 []	OTPE1, 029, OT/E28
S 体 MHD R 体 MHD	血漿, HPLC-UV 法	0.4 µmol/L 0.4 µmol/L	真度：-1.0~1.7, 精度：0.7~5.3 真度：-0.9~0.4, 精度：0.6~3.6	B42/19 [] [] 19 []	013

a：日間変動の真度及び精度

b：R1100586 の結果を記載

c：LC-MS/MS 法とのクロスバリデーションに使用

2 個々の試験結果の要約

2.1 *In vitro* 試験

2.1.1 市販予定製剤（150 mg 錠及び 300 mg 錠）の溶出特性

150 mg 錠及び 300 mg 錠の市販予定製剤について、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 24 年 2 月 29 日，薬食審査発 0229 第 10 号）」及び「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 24 年 2 月 29 日，薬食審査発 0229 第 10 号）」に基づき溶出試験を実施した。150 mg 錠及び 300 mg 錠の市販予定製剤には，溶出挙動の類似性が認められたが，実施したすべての溶出試験条件での平均溶出率が 85%未満であり，NPC-04 は難溶性薬物と判断されたことから，溶出挙動の類似性により生物学的同等性を説明できなかった [3.2.P.2]。

2.1.2 市販予定製剤（300 mg 錠）と外国市販製剤（600 mg 錠）の溶出特性

市販予定製剤の 300 mg 錠と外国市販製剤 600 mg 錠は同一組成比で製造された比例処方製剤である。市販予定製剤 300 mg 錠と外国市販製剤 600 mg 錠について実施した溶出試験で，類似した溶出率を示すことが確認されている（Table 2-1）。

Table 2-1 市販予定製剤（300 mg 錠）と外国市販製剤（600 mg 錠）の溶出率（%）

製剤 (ロット番号)	表示量	溶出率 (%)	
		30 分	120 分
市販予定製剤 ()	300 mg	93%	99%
外国市販製剤 ()	600 mg	92%	98%

2.2 In vivo 試験

本剤の生物薬剤学に関する評価は、健康被験者並びに小児てんかん患者を対象とした試験で実施した (Table 2-2)。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。また、NPC-04 及び MHD の個体間及び個体内変動は、日本人健康被験者を対象とした単回投与 (国内 B1102 試験) の試験結果を用いて評価した。

Table 2-2 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/被験者 ^{a)}	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	臨床試験製剤 300 mg 錠 1 錠を単回経口投与及び MHD 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	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% 300 mg) 2 剤型間の生物学的同等性検討/健康被験者	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	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) 及び外国市販旧製剤 (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	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% 300 mg) における食事の影響の検討/日本人健康被験者	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	外国市販製剤 (600 mg 錠) における食事の影響の検討/健康被験者	600 mg 錠を空腹時あるいは食後に単回経口及 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型違いによる比較				
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 剤型間の定常状態におけるトラフ濃度の比較/日本人小児てんかん患者	内用懸濁液又は錠剤を 1 日 2 回反復経口投与	評価	5.3.5.2-1

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。

2.2.1 絶対バイオアベイラビリティの検討（外国 013 試験）

外国人健康被験者 12 例を対象に、2 期クロスオーバー法にて、空腹時に臨床試験製剤 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（30 分間）し、MHD の絶対バイオアベイラビリティを検討した。休薬期間は 1 週間以上とした。経口投与後、NPC-04 は速やかに吸収され、大部分が MHD に代謝されるため、本試験では NPC-04 を経口投与及び MHD を静脈内投与したときの血漿中 MHD の AUC 比（用量補正した $AUC_{p.o.}/AUC_{i.v.}$ ）を算出することにより、NPC-04 の絶対バイオアベイラビリティを求めた。

健康被験者に NPC-04 を経口投与及び MHD を静脈内投与したときの血漿中 MHD の薬物動態パラメータを Table 2-3 に示す。NPC-04 を経口投与及び MHD を静脈内投与したときの血漿中 MHD の AUC 比の平均値は 0.99 であり、NPC-04 はほぼ完全に吸収されることが示された。

Table 2-3 NPC-04 を経口投与及び MHD を静脈内投与したときの血漿中 MHD の AUC_{inf} ($\mu\text{mol/L}\cdot\text{h}$) と絶対バイオアベイラビリティ

	NPC-04 300 mg 経口投与	MHD 250 mg 静脈内投与	絶対バイオアベイラビリティ*
平均値	308.0	260.6	0.99
標準偏差	66.7	51.6	0.10

* NPC-04 を経口投与及び MHD を静脈内投与したときの血漿中 MHD の AUC 比（用量補正した $AUC_{p.o.}/AUC_{i.v.}$ ）。

2.2.2 生物学的同等性の検討

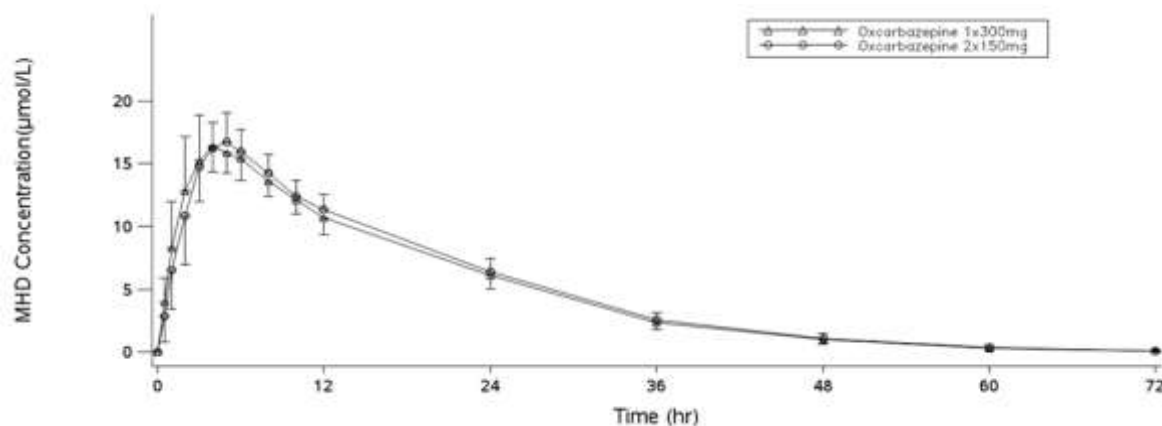
2.2.2.1 本邦市販予定製剤 2 用量（150 mg 錠及び 300 mg 錠）の生物学的同等性の検討（国内 B1102 試験）

日本人健康被験者 18 例を対象に、2 期クロスオーバー法にて、市販予定製剤 150 mg 錠と 300 mg 錠の生物学的同等性を検討した。健康被験者に市販予定製剤 150 mg 錠 2 錠又は市販予定製剤 300 mg 錠 1 錠を空腹時に単回経口投与した。休薬期間は 1~2 週間とした。

健康被験者に、市販予定製剤（150 mg 錠 2 錠及び 300 mg 錠 1 錠）を単回投与したときの血漿中 MHD 濃度推移及び薬物動態パラメータを、それぞれ Figure 2-1 及び Table 2-4 に示すが、被験者 1 例が、第 1 期終了後に被験者の都合により治験参加を中止したため、17 例のデータとした。

MHD の C_{max} 及び AUC_t の幾何平均値の比はそれぞれ 1.01 及び 1.04 であり、これら比の 90% 信頼区間は、生物学的同等性の基準である 0.8~1.25 の範囲内であった（Table 2-5）。したがって、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。

Figure 2-1 市販予定製剤（150 mg 錠 2 錠及び 300 mg 錠 1 錠）を経口投与したときの血漿中 MHD 濃度推移



Source : 5.3.1.2-1-B1102 試験-Figure 11-1

平均値 ± 標準偏差 (N=17)

Table 2-4 市販予定製剤（150 mg 錠 2 錠及び 300 mg 錠 1 錠）を経口投与したときの血漿中 MHD 薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	市販予定製剤 150 mg 錠 2 錠 N=17	市販予定製剤 300 mg 錠 1 錠 N=17
Cmax (µmol/L)	17.2 ± 2.02	17.0 ± 1.72
AUCt (µmol/L*h)	347 ± 39.3	335 ± 37.1
AUCinf (µmol/L*h)	349 ± 40.1	337 ± 37.9
Tmax (h)	5.00 (3.00~6.00)	4.00 (2.00~8.00)
T1/2 (h)	8.36 ± 1.22	8.53 ± 1.24

Source : 5.3.1.2-1-B1102 試験-Table 11-3

Tmax は中央値 (範囲), その他の薬物動態パラメータは平均値 ± 標準偏差を示す。

Table 2-5 市販予定製剤（150 mg 錠 2 錠及び 300 mg 錠 1 錠）を経口投与したときの血漿中 MHD 薬物動態パラメータの幾何平均値, 幾何平均値の比及び 90%信頼区間

薬物動態パラメータ	幾何平均値		幾何平均値の比 (90%信頼区間)
	市販予定製剤 150 mg 錠 2 錠 N=17	市販予定製剤 300 mg 錠 1 錠 N=17	
Cmax (µmol/L)	17.17	16.96	1.01 (0.96~1.07)
AUCt (µmol/L*h)	344.71	333.17	1.04 (1.01~1.06)
AUCinf (µmol/L*h)	347.27	335.55	1.03 (1.01~1.06)

Source : 5.3.1.2-1-B1102 試験-Table 11-4

幾何平均値の比は, 300 mg 錠 1 錠に対する 150 mg 錠 2 錠の比。

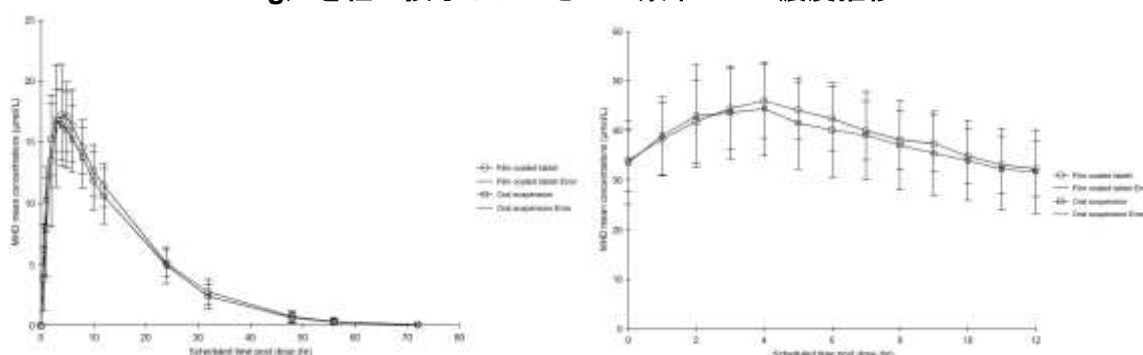
2.2.2.2 本邦市販予定製剤 2 剤型（300 mg 錠及び内用懸濁液 6% 300 mg）の生物学的同等性の検討（外国 C2101 試験）

中国人健康被験者 19 例を対象に、2 期クロスオーバー法にて、市販予定製剤の 300 mg 錠と内用懸濁液 6% の生物学的同等性を検討した。健康被験者に 300 mg 錠 1 錠又は内用懸濁液 6% 300 mg を Day 1 の朝の空腹時に単回経口投与、Day 4~Day 9 の朝まで 1 日 2 回反復投与した（Day 9 は空腹時投与）。休薬期間は 7 日間とした。

健康被験者に、市販予定製剤の 300 mg 錠 1 錠と市販予定製剤の内用懸濁液 6% 300 mg を単回投与及び 1 日 2 回反復投与したときの血漿中 MHD 濃度推移及び薬物動態パラメータを、それぞれ Figure 2-2 及び Table 2-6 に示す。本試験では、反復投与後のパラメータを生物学的同等性の主要評価項目とし、単回投与時を副次項目とした。

市販予定製剤の 300 mg 錠 1 錠及び市販予定製剤の内用懸濁液 6% 300 mg を 1 日 2 回反復投与したとき、定常状態における MHD の Cmax 及び AUCtau の幾何平均値の比はそれぞれ 0.96 及び 0.95 であり、90% 信頼区間は生物学的同等性の基準である 0.8~1.25 の範囲内であった。したがって、市販予定製剤の 300 mg 錠と市販予定製剤の内用懸濁液 6% は生物学的に同等であると判断した。また、副次評価項目の単回投与したときの MHD の Cmax 及び AUCt のいずれも生物学的同等性の基準を満たした（Table 2-7）。

Figure 2-2 市販予定製剤（300 mg 錠 1 錠）及び市販予定製剤（内用懸濁液 6% 300 mg）を経口投与したときの血漿中 MHD 濃度推移



左図：単回投与時、右図：1 日 2 回反復投与時
平均値 ± 標準偏差 (N=19)

Table 2-6 市販予定製剤（300 mg 錠 1 錠）及び市販予定製剤（内用懸濁液 6% 300 mg）を単回投与及び 1 日 2 回反復経口投与したときの定常状態における血漿中 MHD 薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	市販予定製剤 300 mg 錠 1 錠 N=19		市販予定製剤 内用懸濁液 6% 300 mg N=19	
	単回投与	反復投与	単回投与	反復投与
Cmax (µmol/L)	18.2 (22)	47.3 (14)	17.5 (16)	45.0 (30)
AUC0-12h (µmol/L*h)	160 (20)	-	158 (18)	-
AUCt (µmol/L*h)	315 (15)	-	297 (26)	-

薬物動態パラメータ	市販予定製剤 300 mg 錠 1 錠 N=19		市販予定製剤 内用懸濁液 6% 300 mg N=19	
	単回投与	反復投与	単回投与	反復投与
AUCinf (μmol/L*h)	317 (15)	-	298 (26)	-
AUCtau (μmol/L*h)	-	468 (15)	-	442 (37)
Tmax (h)	4.0 (3.0~6.0)	4.0 (2.0~6.0)	3.0 (2.0~8.0)	3.0 (1.0~8.0)
T1/2 (h)	7.6 (17)	-	7.4 (21)	-

Tmax は中央値 (範囲), その他の薬物動態パラメータは幾何平均値 (幾何 CV%) を示す。

Table 2-7 市販予定製剤 (300 mg 錠 1 錠) 及び市販予定製剤 (内用懸濁液 6% 300 mg) を単回投与及び 1 日 2 回反復経口投与したときの定常状態に血漿中 MHD 薬物動態パラメータの幾何平均値の比及び 90%信頼区間

薬物動態パラメータ	幾何平均値の比 (90%信頼区間)	
	単回投与 N=19	反復投与 N=19
Cmax	0.96 (0.90~1.02)	0.96 (0.86~1.06)
AUCt	0.94 (0.88~1.01)	-
AUCinf	0.94 (0.88~1.01)	-
AUCtau	-	0.95 (0.85~1.06)

幾何平均値の比は, 市販予定製剤 300 mg 錠に対する内用懸濁液の比。

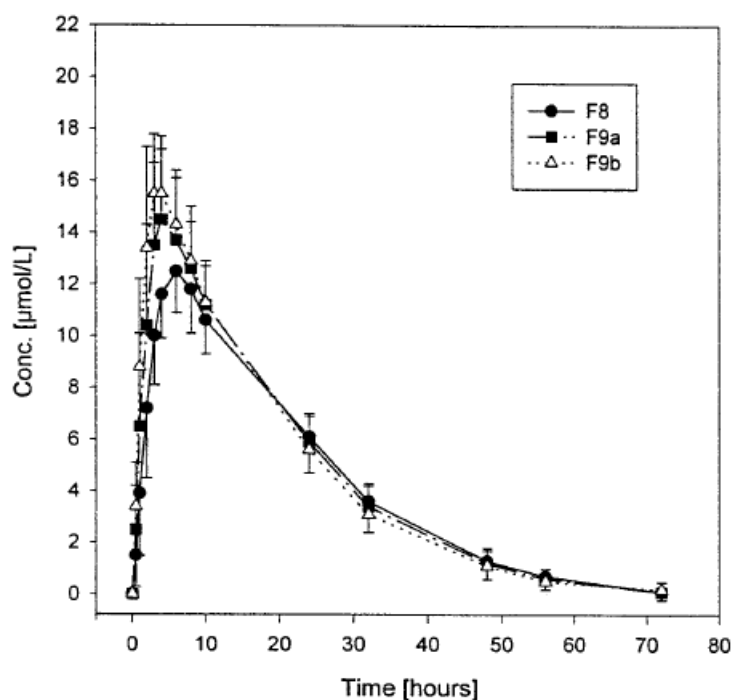
2.2.2.3 臨床試験製剤 (300 mg 錠) と本邦市販予定製剤 (300 mg 錠) の生物学的同等性の検討 (外国 027 試験)

外国人健康被験者 12 例を対象に, 3 期クロスオーバー法にて, 臨床試験製剤 300 mg 錠, 市販予定製剤 300 mg 錠 (2 種類のバッチを使用) の生物学的同等性を検討した。健康被験者に臨床試験製剤 300 mg 錠 1 錠, 市販予定製剤 300 mg 錠 1 錠 (バッチ F9a) 又は市販予定製剤 300 mg 錠 1 錠 (バッチ F9b) を空腹時に単回経口投与した。1 期と 2 期及び 2 期と 3 期の間の休薬期間は 1 週間以上とした。

健康被験者に, 臨床試験製剤 (300 mg 錠 1 錠) 及び市販予定製剤 (300 mg 錠 1 錠) を単回投与したときの血漿中 MHD 濃度推移及び薬物動態パラメータを, それぞれFigure 2-3及びTable 2-8 に示す。

市販予定製剤 300 mg 錠 (バッチ F9a) 及び市販予定製剤 300 mg 錠 (バッチ F9b) の Cmax の平均値は臨床試験製剤 300 mg 錠に比べてそれぞれ 17%及び 27%高く (Table 2-8), 90%信頼区間は同等性の許容範囲を逸脱したが, 臨床試験製剤 300 mg 錠と市販予定製剤 300 mg 錠 (バッチ F9a とバッチ F9b) における MHD の AUCt の平均値の比はバッチ F9a で 1.04, バッチ F9b で 1.06 であり, 90%信頼区間は生物学的同等性の基準である 0.8~1.25 の範囲内であった (Table 2-9)。

Figure 2-3 臨床試験製剤（300 mg 錠）と市販予定製剤（300 mg 錠，バッチ F9a 及び F9b）を経口投与したときの血漿中 MHD 濃度推移



平均値 ± 標準偏差 (N=12)

F8 : 臨床試験製剤 (300 mg 錠)

Table 2-8 臨床試験製剤（300 mg 錠）と市販予定製剤（300 mg 錠，バッチ F9a 及び F9b）を経口投与したときの血漿中 MHD 薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	臨床試験製剤 300 mg 錠 1 錠 N=12	市販予定製剤 300 mg 錠 1 錠(バッチ F9a) N=12	市販予定製剤 300 mg 錠 1 錠 (バッチ F9b) N=12
C _{max} (µmol/L)	12.6 ± 1.72	14.7 ± 2.76	16.0 ± 1.97
AUC _t (µmol/L*h)	307 ± 54	320 ± 53	324 ± 58
AUC _{inf} (µmol/L*h)	312 ± 57	324 ± 55	329 ± 60
T _{max} (h)	6	4	3
T _{1/2} (h)	10.0 ± 1.7	9.5 ± 1.6	9.8 ± 1.8

T_{max} は中央値，その他の薬物動態パラメータは平均値 ± 標準偏差を示す。

Table 2-9 臨床試験製剤（300 mg 錠）と市販予定製剤（300 mg 錠，バッチ F9a 及び F9b）を経口投与したときの血漿中 MHD 薬物動態パラメータの平均値の比及び 90%信頼区間

	薬物動態パラメータ	平均値の比 (90%信頼区間)
市販予定製剤 (バッチ F9a)	C _{max}	1.15 (1.04, 1.27)
vs. 臨床試験製剤	AUC _t	1.04 (1.01, 1.08)
市販予定製剤 (バッチ F9b)	C _{max}	1.27 (1.15, 1.40)
vs. 臨床試験製剤	AUC _t	1.06 (1.02, 1.09)

平均値の比は、臨床試験製剤に対する市販予定製剤の比。

2.2.2.4 臨床試験製剤（300 mg 錠），外国市販旧製剤（300 mg 錠）及び外国市販旧製剤（内用懸濁液 6%）の生物学的同等性の検討（外国 022 試験）

外国人健康被験者 12 名を対象に、3 期クロスオーバー法にて、臨床試験 300 mg 錠（F8），外国市販旧製剤 300 mg 錠（F4）及び外国市販旧製剤内用懸濁液 6%（F3）の生物学的同等性を検討した。被験者 12 名に対して、あらかじめ決められた順に 3 製剤を 3 期に分けて空腹時単回経口投与した。各期間の休薬期間は 1 週間とした。

血漿中 MHD 濃度推移及び薬物動態パラメータをそれぞれ Figure 2-4 及び Table 2-10 に示した。

外国市販旧製剤 300 mg 錠（F4）の C_{max} 平均値及び AUClast 平均値は、臨床試験製剤 300 mg 錠（F8）に比べ、それぞれ 24%，16% 低く、外国市販旧製剤内用懸濁液 6%（F3）の C_{max} 平均値及び AUClast 平均値は、臨床試験製剤 300 mg 錠（F8）に比べ、それぞれ 35%，7% 高かった。

主要評価項目である MHD の AUClast の平均値の比の 90% 信頼区間は、外国市販旧製剤 300 mg 錠（F4）と臨床試験製剤 300 mg 錠（F8）間で 0.78 – 0.88 であり、生物学的同等性基準を僅かに下回ったが、差が 16% であったことから臨床的には重要ではないと判断した。

外国市販旧製剤内用懸濁液 6%（F3）と臨床試験製剤 300 mg 錠（F8）における MHD の AUClast の平均値の比の 90% 信頼区間は、1.02 – 1.14 であり生物学的同等性基準の範囲内であった。

Figure 2-4 臨床試験製剤（300 mg 錠），外国市販旧製剤（300 mg 錠）及び外国市販旧製剤（内用懸濁液 6%）を経口投与したときの血漿中 MHD 濃度

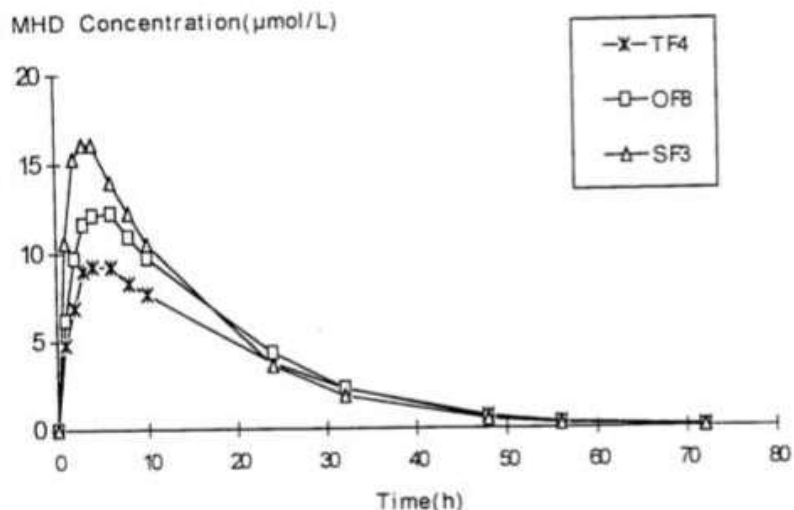


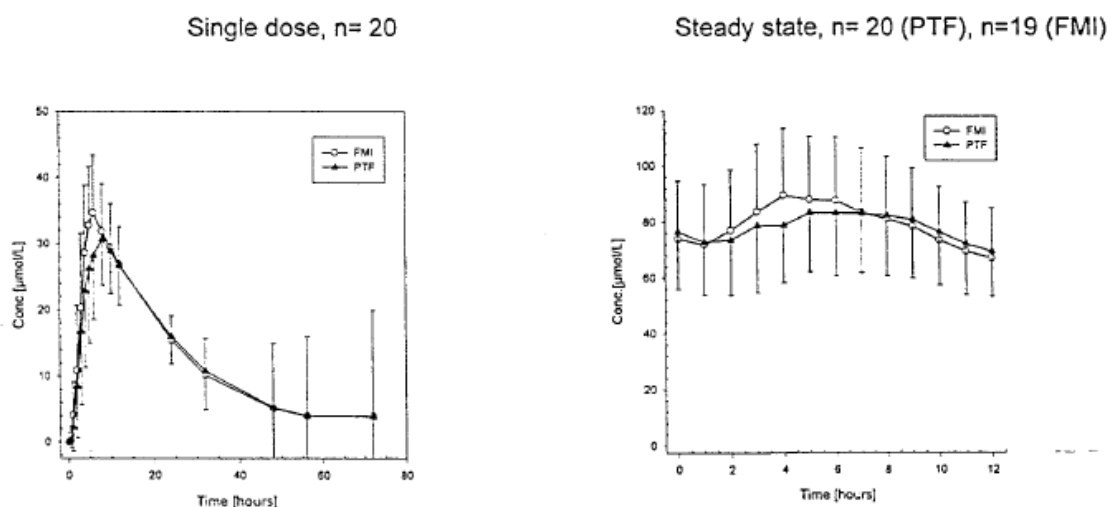
Table 2-10 臨床試験製剤（300 mg 錠），外国市販旧製剤（300 mg 錠）及び外国市販旧製剤（内用懸濁液 6%）を経口投与したときの血漿中 MHD 薬物動態パラメータの平均値の比及び 90%信頼区間

	PKパラメータ	Log スケール	標準誤差	比	比の 90%CI
F4 錠と F8 フィルムコート錠	AUClast	-0.186	0.033	0.83	0.78 - 0.88
	Cmax	-0.287	0.050	0.75	0.69 - 0.82
内用懸濁液と F8 フィルムコート錠	AUClast	0.074	0.034	1.08	1.02 - 1.14
	Cmax	0.291	0.050	1.34	1.23 - 1.46

2.2.2.5 外国市販製剤（600 mg 錠），臨床試験製剤（600 mg 錠）及び外国市販旧製剤（600 mg 錠）の生物学的同等性の検討（外国 029 試験）

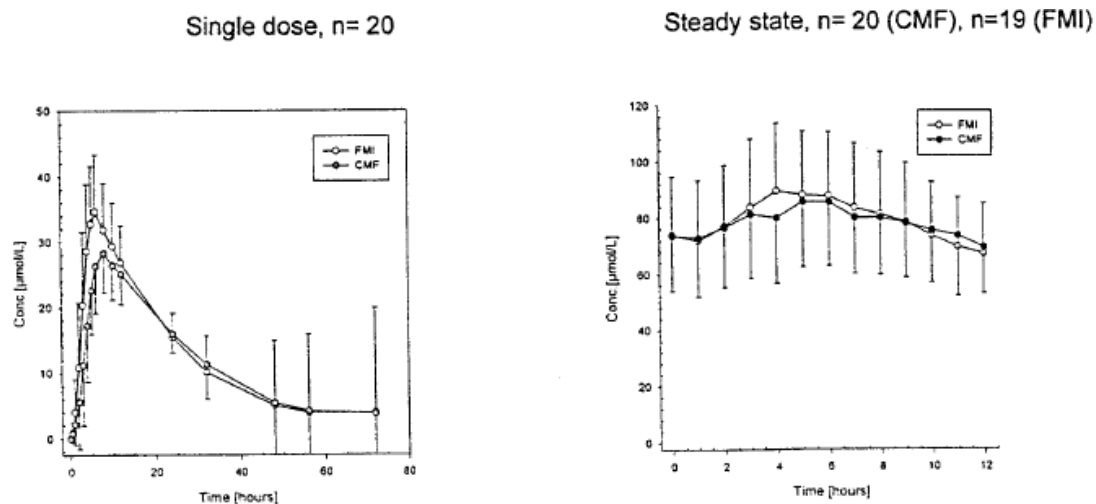
外国人健康被験者 21 名を対象に，4 期クロスオーバー法にて，外国市販製剤 600 mg 錠（F5），臨床試験製剤 600 mg 錠（F4）及び外国市販旧製剤 600 mg 錠（F1）の生物学的同等性を検討した。被験者 21 名に対して，あらかじめ決められた順に 3 製剤 1 錠を 4 期に分けて Day 1 の朝食後又は空腹時に単回経口投与，Day 4～Day8 の朝まで 1 日 2 回食後反復投与した。空腹時投与は外国市販製剤 600 mg 錠（F5）でのみ行った。各期間の休薬期間は 1 週間とした。外国市販製剤 600 mg 錠（F5）及び臨床試験製剤 600 mg 錠（F4）錠の食後投与時の血漿中 MHD の濃度推移を Figure 2-5 に，外国市販製剤 600 mg 錠（F5）及び外国市販旧製剤 600 mg 錠（F1）の食後投与時の血漿中 MHD の濃度推移を Figure 2-6 に示した。本試験では，反復投与後のパラメータを生物学的同等性の主要評価項目とし，単回投与時を副次項目とした。

Figure 2-5 外国市販製剤 600 mg 錠（F5）及び臨床試験製剤 600mg 錠（F4）の食後投与時の血漿中 MHD の濃度



平均値 ± 標準偏差

Figure 2-6 外国市販製剤 600 mg 錠 (F5) 及び外国市販旧製剤 600 mg 錠 (F1) の食後投与時の血漿中 MHD の濃度推移



平均値 ± 標準偏差

生物学的同等性の解析結果を Table 2-11 に示した。

定常状態において、NPC-04 の外国市販製剤 600 mg 錠 (F5) と臨床試験製剤 600 mg 錠 (F4) , 外国市販製剤 600 mg 錠 (F5) と外国市販旧製剤 600 mg 錠 (F1) は、AUC_t 及び C_{max} とともに 90%信頼区間は 0.80~1.25 内に入っており、いずれも生物学的に同等であった。

単回投与において、NPC-04 の外国市販製剤 600 mg 錠 (F5) と臨床試験製剤 600 mg 錠 (F4) は生物学的に同等であったが、外国市販製剤 600 mg 錠 (F5) と外国市販旧製剤 600 mg 錠 (F1) は AUC に関しては 90%信頼区間が生物学的同等の範囲内であったものの、C_{max} の 90%信頼区間は同等許容範囲外であった。

Table 2-11 外国市販製剤 600 mg 錠 (F5), 臨床試験 600 mg 錠 (F4) 及び市販予定製剤 (内用懸濁液 6% 300 mg) を外国市販旧製剤 600 mg 錠 (F1) 単回投与及び 1 日 2 回反復経口投与したときの定常状態における血漿中 MHD 薬物動態パラメータの幾何平均値の比及び 90%信頼区間 (029 試験)

単回投与

比較	PK パラメータ	平均の比	比の 90%信頼区間
FMI vs. PTF	AUC _t	1.03	(0.99, 1.07)
FMI vs. CMF		1.06	(1.02, 1.10)
FMI vs. PTF	C _{max}	1.08	(1.03, 1.14)
FMI vs. CMF		1.23	(1.17, 1.30)

定常状態

比較	PK パラメータ	平均の比	比の 90%信頼区間
FMI vs. PTF	AUC _{0-12h}	1.01	(0.98, 1.05)
FMI vs. CMF		1.01	(0.98, 1.05)
FMI vs. PTF	C _{max}	1.03	(0.98, 1.08)
FMI vs. CMF		1.05	(1.00, 1.10)

FMI : 外国市販製剤 600 mg 錠 (F5), PTF : 臨床試験製剤 600 mg 錠 (F4)

CMF : 外国市販旧製剤 600 mg 錠 (F1)

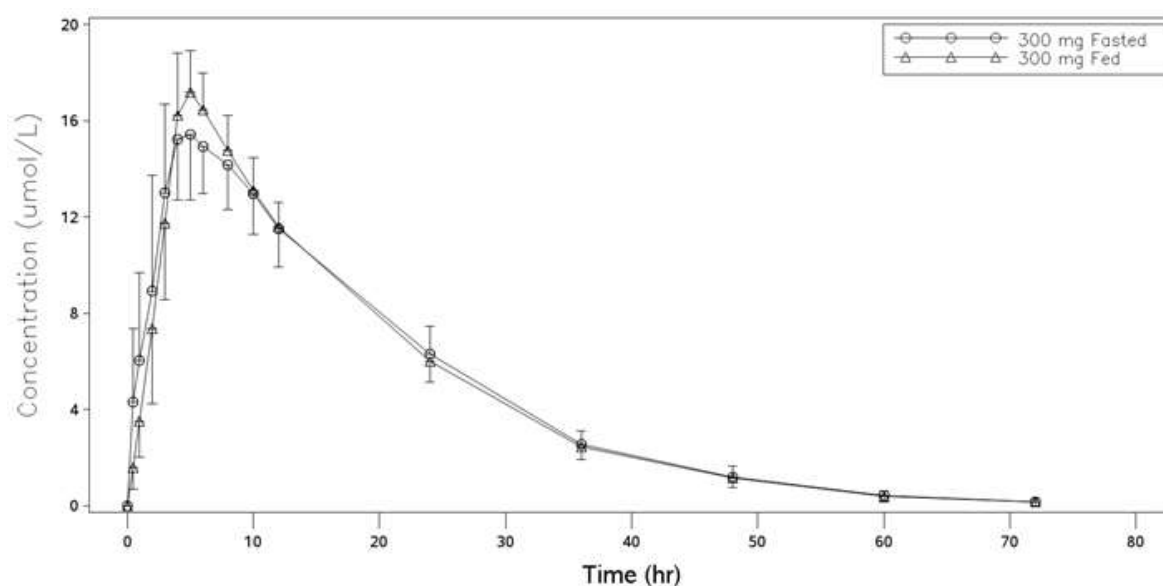
2.2.3 食事の影響の検討

2.2.3.1 本邦市販予定製剤（内用懸濁液 6% 300 mg）における食事の影響（国内 B1101 試験）

日本人健康被験者 12 例を対象に、2 期クロスオーバー法にて、市販予定製剤の内用懸濁液 6% 300 mg を空腹時及び食後に単回経口投与し、血漿中 MHD の薬物動態に対する食事の影響を検討した。本試験の食後投与の条件は、標準的な朝食摂取開始時から 30 分後に市販予定製剤を投与した。休薬期間は 7 日間以上とした。

空腹時及び食後の血漿中 MHD 濃度推移を Figure 2-7 に、その薬物動態パラメータを Table 2-12 に示すが、被験者 1 例が第 II 期投与前の検査で尿中 cotinine が陽性であり、治験を中止したため、11 例のデータとした。食後投与時の血漿中 MHD 濃度推移及び薬物動態パラメータは空腹投与時と類似していた。空腹時に対する食後投与時の MHD の C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均値の比の 90% 信頼区間は生物学的に同等の許容範囲内であり、食事の影響は認められなかった (Table 2-13)。

Figure 2-7 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の血漿中 MHD 濃度推移に及びず食事の影響



平均値 ± 標準偏差 (N=11)

Table 2-12 市販予定製剤（内用懸濁液 6% 300 mg）を空腹時及び食後に単回経口投与したときの血漿中 MHD 薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	空腹時 N=11	食後 N=11
C_{max} (µmol/L)	15.90 ± 2.4650	17.37 ± 1.7425

薬物動態パラメータ	空腹時	食後
	N=11	N=11
AUClast ($\mu\text{mol/L}\cdot\text{h}$)	342.2 \pm 50.932	338.2 \pm 38.236
AUCinf ($\mu\text{mol/L}\cdot\text{h}$)	345.4 \pm 52.146	341.1 \pm 39.645
Tmax (h)	4.000 (3.00~8.00)	5.000 (4.00~6.00)
T1/2 (h)	9.202 \pm 1.7124	9.119 \pm 1.7479

Tmax は中央値 (範囲), その他の薬物動態パラメータは平均値 \pm 標準偏差を示す。

Table 2-13 市販予定製剤 (内用懸濁液 6% 300 mg) を空腹時及び食後に単回経口投与したときの血漿中 MHD 薬物動態パラメータの幾何平均値, 幾何平均値の比及び 90%信頼区間

薬物動態パラメータ	幾何平均値		幾何平均値の比 (90%信頼区間)
	空腹時 N=11	食後 N=11	
Cmax ($\mu\text{mol/L}$)	15.606	17.325	1.10 (1.01~1.20)
AUClast ($\mu\text{mol/L}\cdot\text{h}$)	338.264	336.213	0.99 (0.93~1.05)
AUCinf ($\mu\text{mol/L}\cdot\text{h}$)	341.410	339.002	0.99 (0.93~1.05)

Source : 5.3.3.1-1-B1101 試験-Table 11-7

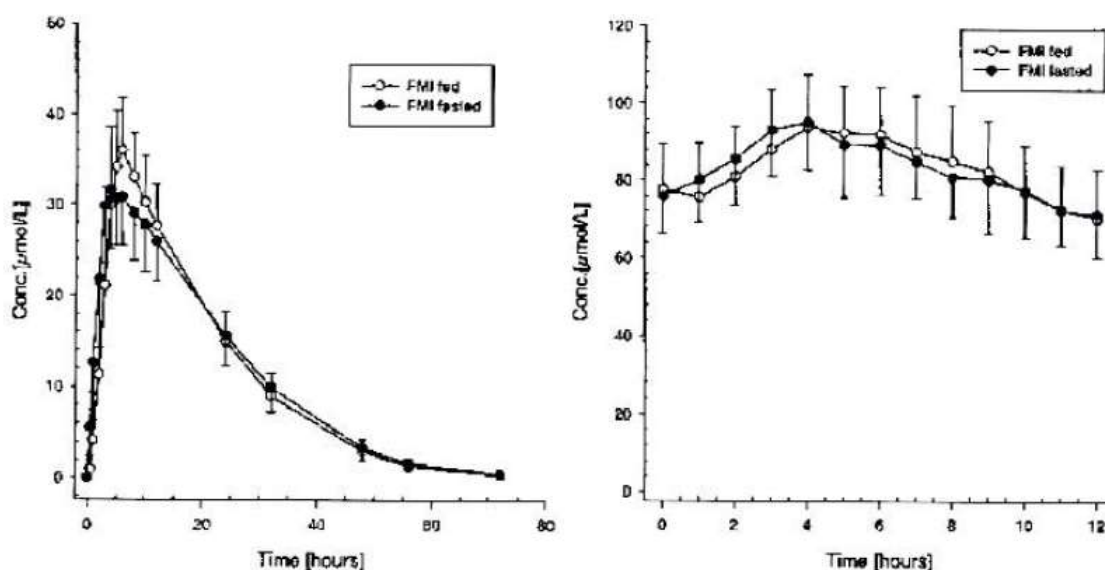
幾何平均値の比は, 空腹時投与に対する食後投与の比。

2.2.3.2 外国市販製剤 (600 mg 錠) における食事の影響 (外国 029 試験)

外国人健康被験者 20 例を対象に, 2 期クロスオーバー法にて, 外国市販製剤 600 mg 錠を経口投与し, 血漿中 MHD の薬物動態に対する食事の影響を検討した。健康被験者に外国市販製剤 600 mg 錠 1 錠を Day 1 に単回経口投与, Day 4~Day 8 の朝まで 1 日 2 回反復投与した。食事の影響の評価のために, Day 1 及び Day 8 では, 空腹時又は食後に経口投与した。Day 1 及び Day 8 の食後投与の条件は, 朝食 (高脂肪) 摂取後 15 分以内に 600 mg 錠を投与した。休薬期間は 5 日間以上とした。

空腹時及び食後投与時の血漿中 MHD 濃度推移をFigure 2-8 に, その薬物動態パラメータをTable 2-14 に示す。空腹時に対する食後の MHD の Cmax 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 のバイオアベイラビリティに食事の影響は認められなかった (Table 2-15)。なお, 市販予定製剤の 300 mg 錠は外国市販製剤の 600 mg 錠と同一組成比で製造された比例処方製剤である。したがって, 市販予定製剤の 300 mg 錠においても食事の影響はないものと考えられる。

Figure 2-8 外国市販製剤（600 mg 錠）を経口投与したときの血漿中 MHD 濃度推移に及ぼす食事の影響



左図：単回投与時，右図：反復投与時
 平均値 ± 標準偏差 (N=19~20)

Table 2-14 外国市販製剤（600 mg 錠）を空腹時及び食後に経口投与したときの血漿中 MHD 薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	空腹時		食後	
	単回投与 N=20	反復投与 N=20	単回投与 N=20	反復投与 N=19
Cmax (µmol/L)	33.8 ± 5.5	99.6 ± 12.0	37.7 ± 4.5	99.4 ± 13.3
AUC (µmol/L*h)	807 ± 126	1001 ± 118	788 ± 128	1000 ± 141
Tmax (h)	4.5	4	6	5

Tmax は中央値，その他の薬物動態パラメータは平均値 ± 標準偏差を示す。

単回投与及び定常状態の AUC はそれぞれ AUCinf 及び AUCtau。

Table 2-15 外国市販製剤（600 mg 錠）を空腹時及び食後に経口投与したときの血漿中 MHD 薬物動態パラメータの平均値の比及び 90%信頼区間

薬物動態パラメータ	平均値の比 (90%信頼区間)	
	単回投与	反復投与
Cmax (µmol/L)	1.12 (1.06, 1.18)	1.00 (0.95, 1.04)
AUC (µmol/L*h)	0.98 (0.94, 1.02)	0.99 (0.96, 1.03)

平均値の比は，空腹時投与に対する食後投与の比。

単回投与及び定常状態の AUC はそれぞれ AUCinf 及び AUCtau。

2.2.4 小児てんかん患者における剤型違いによる比較

2.2.4.1 市販予定製剤 [錠剤 (150 mg 錠, 300 mg 錠) と内用懸濁液 6%] 2 剤型間の定常状態における血漿中 MHD トラフ濃度の比較 (国内 B1301E1 試験)

日本人小児てんかん患者を対象とした国内 B1301 試験から継続した国内 B1301E1 試験では、内用懸濁液から錠剤に切替えを行った。そこで、日本人小児てんかん患者 16 例における内用懸濁液投与時及び錠剤投与時の計 2 点の血漿中トラフ濃度を比較した。

内用懸濁液時及び錠剤服用時の用量補正した血漿中 MHD トラフ濃度 [単位 : ($\mu\text{mol/L}$)/(μmol)] の平均値 \pm 標準偏差 (範囲) は、それぞれ 0.0273 ± 0.0124 ($0.0114 \sim 0.0517$) 及び 0.0252 ± 0.0107 ($0.0122 \sim 0.0536$) であった。用量補正した血漿中 MHD トラフ濃度は、内用懸濁液服用時と錠剤服用時ではほぼ同程度であった (添付資料番号 5.3.5.2-1-B1301E1 試験 (6M)-Table 14.2-7.2)。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 絶対バイオアベイラビリティ

健康被験者に NPC-04 300 mg 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、NPC-04 の経口投与時に対する MHD の静脈内投与時の血漿中 MHD の用量補正した AUC 比の平均値は 0.99 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）。

3.2 市販予定製剤と臨床試験製剤の生物学的同等性

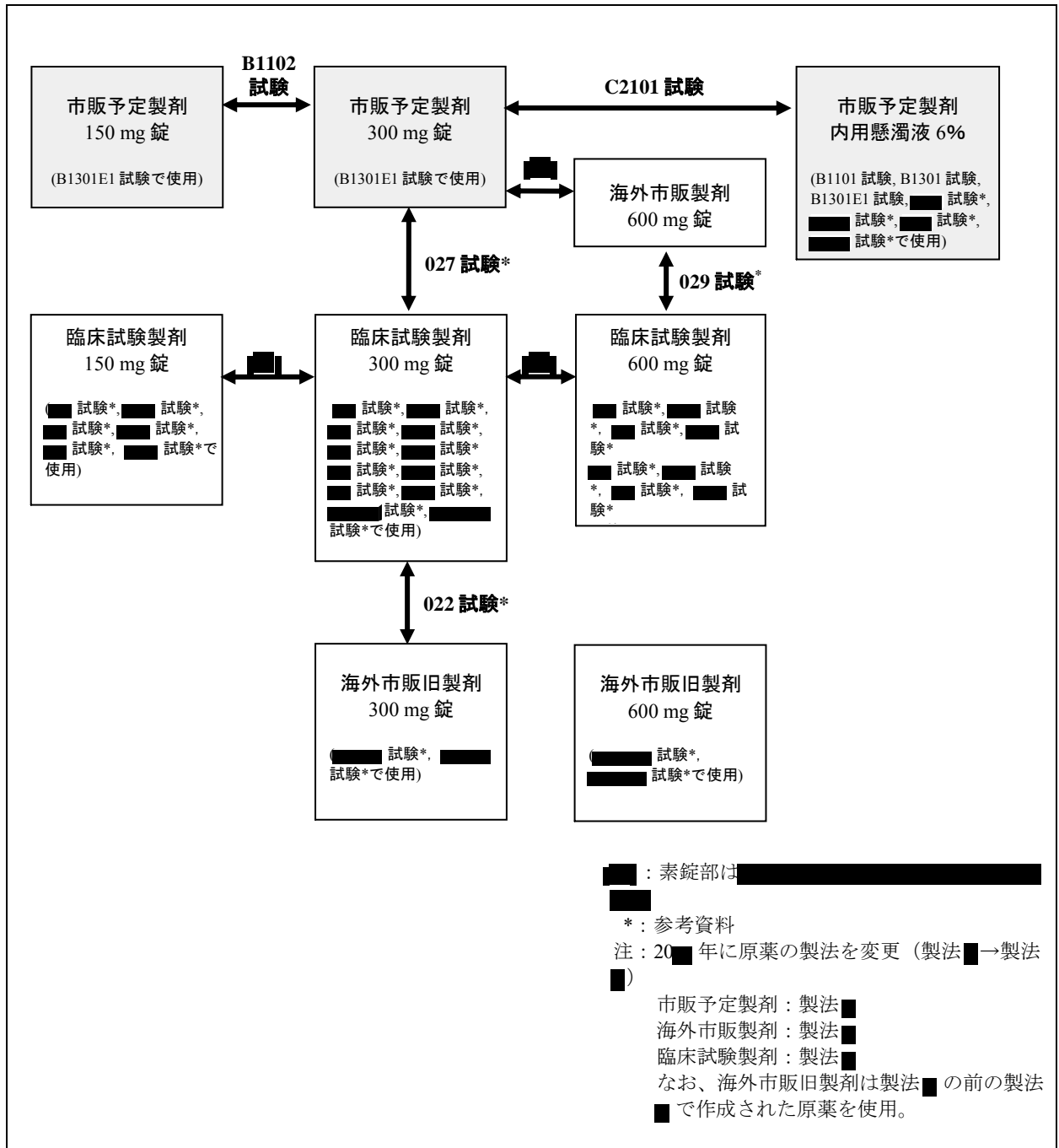
市販予定製剤と臨床試験製剤の製剤間における生物学的同等性の関係について Figure 3-1 に要約した。

150 mg 錠及び 300 mg 錠の市販予定製剤の製剤特性は、NPC-04 は難溶性薬物と判断されたことから、臨床試験（国内 B1102 試験）で生物学的同等性を確認した。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。

300 mg 錠及び内用懸濁液 6%の市販予定製剤の生物学的同等性は外国 C2101 試験で評価した結果、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、300 mg 錠と内用懸濁液 6%の市販予定製剤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。

150 mg 錠の臨床試験製剤及び 300 mg 錠の臨床試験製剤の素錠部は、XXXXXXXXXXである。300 mg 錠の臨床試験製剤及び 300 mg 錠の市販予定製剤の生物学的同等性は外国 027 試験で評価した結果、 C_{max} の平均値の比の 90%信頼区間は同等性の許容範囲を逸脱したが、MHD の AUC は同等性の基準を満たした。

Figure 3-1 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



3.3 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、外国人健康被験者に外国市販製剤 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 錠は外国市販製剤 600 mg 錠と [REDACTED] 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いることから、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。

以上のことから本邦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。

3.4 個体間及び個体内変動

日本人健康被験者に NPC-04 を単回経口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）。

4 付 録

健康被験者を対象とした生物薬剤学試験の要約

試験番号	試験の目的 (デザイン)	被験者数 (男/女) 被験者の種類 平均年齢 (範囲)	用法・用量	N	MHD の薬物動態パラメータ		添付資料番号
					AUCinf ($\mu\text{mol/L}\cdot\text{h}$)	絶対バイオアベイラビリティ	
013 (外国)	絶対バイオアベイラビリティの検討 (非盲検, ランダム化, 2期クロスオーバー)	13 (6/7) 健康被験者 20~48	臨床試験製剤 300 mg 錠 1 錠 単回経口投与 (空腹時)	12	308.0 \pm 66.7	0.99 \pm 0.10	5.3.1.1-1
			MHD 250 mg 単回静脈内点滴投与 (空腹時)	12	260.6 \pm 51.6		

薬物動態パラメータは平均値 \pm 標準偏差を示す。

試験番号	試験の目的 (デザイン)	被験者数 (男/女) 被験者の種類 平均年齢 (範囲)	用法・用量	N	MHD の薬物動態パラメータ					添付資料 番号
					Tmax (h)	Cmax (μmol/L)	AUC (μmol/L*h) 上段: AUClast 下段: AUCinf	T1/2 (h)	幾何平均値の 比 (90%信頼 区間)	
B1102 (国内)	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 (非盲検, ランダ ム化, 2 期クロス オーバー)	18 (18/0) 健康被験者 27.9 (20~40)	市販予定製剤 150 mg 錠 2 錠 単回経口投与 (空 腹時)	18	4.50 (3.00~6.00)	17.3 ± 1.97	345 ± 38.7 348 ± 39.0	8.31 ± 1.20	Cmax: 1.01 (0.96~1.07) AUClast: 1.03 (1.01~1.06) AUCinf: 1.03 (1.01~1.06)	5.3.1.2-1
			市販予定製剤 300 mg 錠 1 錠 単回経口投与 (空 腹時)	17	4.00 (2.00~8.00)	17.0 ± 1.72	335 ± 37.4 337 ± 37.9	8.54 ± 1.24		

Tmax は中央値 (範囲) を, その他の薬物動態パラメータは平均値 ± 標準偏差を示す。幾何平均値の比は, 300 mg 錠 1 錠に対する 150 mg 錠 2 錠の比。

試験番号	試験の目的 (デザイン)	被験者数 (男/女) 被験者の種類 平均年齢 (範囲)	用法・用量	N	NPC-04 の薬物動態パラメータ					添付資料 番号
					Tmax (h)	Cmax (μmol/L)	AUC (μmol/L*h) 上段: AUClast 下段: AUCinf	T1/2 (h)	幾何平均値の 比 (90%信頼 区間)	
B1102 (国内)	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 (非盲検, ランダ ム化, 2 期クロス オーバー)	18 (18/0) 健康被験者 27.9 (20~40)	市販予定製剤 150 mg 錠 2 錠 単回経口投与 (空 腹時)	18	1.00 (0.500~4.00)	2.87 ± 0.880	8.14 ± 1.33 9.66 ± 2.27	7.00 ± 6.14	Cmax: 0.73 (0.62~0.87) AUClast: 0.92 (0.86~0.98) AUCinf: 0.90 (0.82~0.99)	5.3.1.2-1
			市販予定製剤 300 mg 錠 1 錠 単回経口投与 (空 腹時)	17	1.00 (0.500~4.00)	3.92 ± 1.43	8.89 ± 1.89 10.5 ± 1.91 #	7.77 ± 3.76 #		

Tmax は中央値 (範囲), その他の PK パラメータは平均値 ± 標準偏差を示す。幾何平均値の比は, 300 mg 錠 1 錠に対する 150 mg 錠 2 錠の比。

N=15

CTD2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

試験番号	試験の目的 (デザイン)	被験者数 (男/女) 被験者の種類 平均年齢 (範囲)	用法・用量	N	MHD の薬物動態パラメータ					添付資料 番号
					Tmax (h)	Cmax (μmol/L)	AUC (μmol/L*h) 上段: AUC0-12h 又は AUCtau 中段: AUClast 下段: AUCinf	T1/2 (h)	幾何平均値の 比 (90%信頼 区間)	
C2101 (外国)	市販予定製剤 (300 mg 錠と内用 懸濁液 6% 300 mg) 2 剤型間 の生物学的同等 性検討 (非盲検, ランダ ム化, 2 期クロス オーバー)	19 (19/0) 健康被験者 28.0 (19~35)	市販予定製剤 300 mg 錠 1 錠 単回経口投与 (空 腹時)	19	4.0 (3.0~6.0)	18.2 (22)	160 (20) 314 (15) 317 (15)	7.6 (17)	Cmax: 0.96 (0.90~1.02) AUClast: 0.94 (0.88~1.01) AUCinf: 0.94 (0.88~1.01) Cmax: 0.96 (0.86~1.06) AUCtau: 0.95 (0.85~1.06)	5.3.1.2-2
			市販予定製剤 内用懸濁液 6% 300 mg 単回経口投与 (空 腹時)	19	3.0 (2.0~8.0)	17.5 (16)	158 (18) 295 (26) 298 (26)	7.4 (21)		
			市販予定製剤 300 mg 錠 1 錠) 1 日 2 回反復経口 投与 (空腹時)	19	4.0 (2.0~6.0)	47.3 (14)	468 (15) - -	-		
			市販予定製剤 内用懸濁液 6% 300 mg 1 日 2 回反復経口 投与 (空腹時)	19	3.0 (1.0~8.0)	45.0 (30)	442 (37) - -			

Tmax は中央値 (範囲), その他の薬物動態パラメータは幾何平均値 (幾何 CV%) を示す。幾何平均値の比は, 市販予定製剤 300 mg 錠に対する内用懸濁液の比。

試験番号	試験の目的 (デザイン)	被験者数 (男/女) 被験者の種類 平均年齢 (範囲)	用法・用量	N	MHD の薬物動態パラメータ					添付資料 番号
					Tmax (h)	Cmax (μmol/L)	AUC (μmol/L*h) 上段: AUClast 下段: AUCinf	T1/2 (h)	平均値の比 (90%信頼区 間)	
027 (外国)	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 (非盲検, ランダ ム化, 3 期クロス オーバー)	12 (12/0) 健康被験者 37.1 (20~52)	臨床試験製剤 300 mg 錠 1 錠 単回経口投与 (空 腹時)	12	6	12.6 ± 1.72	304 ± 55 312 ± 57	10.0 ± 1.7	-	5.3.1.2-3
			市販予定製剤 300 mg 錠 1 錠 (バッチ F9a) 単回経口投与 (空 腹時)	12	4	14.7 ± 2.76	317 ± 53 324 ± 55	9.5 ± 1.6	Cmax: 1.15 (1.04~1.27) AUCinf: 1.04 (1.01~1.07)	
			市販予定製剤 300 mg 錠 1 錠 (バッチ F9b) 単回経口投与 (空 腹時)	12	3	16.0 ± 1.97	321 ± 60 329 ± 60	9.8 ± 1.8	Cmax: 1.27 (1.15~1.40) AUCinf: 1.05 (1.02~1.09)	

Tmax は中央値, その他の薬物動態パラメータは平均値 ± 標準偏差を示す。平均値の比は, 臨床試験製剤に対する市販予定製剤の比。

試験番号	試験の目的 (デザイン)	被験者数 (男/女) 被験者の種類 平均年齢 (範囲)	用法・用量	N	MHD の薬物動態パラメータ					添付資料 番号
					Tmax (h)	Cmax (μmol/L)	AUC (μmol/L*h) 上段: AUClast 下段: AUCinf	T1/2 (h)	平均値の比 (90%信頼区 間)	
022 (外国)	臨床試験製剤 (300 mg 錠), 外 国市販旧製剤 (300 mg 錠)及び 外国市販旧製剤 (内用懸濁液6%) の生物学的同等 性の検討 (非盲検, ランダ ム化, 3期クロス オーバー)	12 (6/6) 健康被験者 男性: 31.7 (22~44) 女性: 30.5 (21~42)	臨床試験製剤 300 mg 錠(F8)1 錠 単回経口投与 (空 腹時)	12	4	12.8 ± 2.51	- 256 ± 49	7.6	-	5.3.1.2-4
			外国市販旧製剤 300 mg 錠(F4) 単回経口投与 (空 腹時)	12	4	9.71 ± 2.10	- 214 ± 49	8.7	Cmax: 0.75 (0.69~0.82) AUCinf: 0.83 (0.78~0.88)	
			外国市販旧製剤 内用懸濁液 6% (F3) 単回経口投与 (空 腹時)	12	3	17.3 ± 3.8	- 274 ± 48	7.9	Cmax: 1.34 (1.23~1.46) AUCinf: 1.08 (1.02~1.14)	

Tmax, T1/2 は中央値, その他の薬物動態パラメータは平均値 ± 標準偏差を示す。平均値の比は, 臨床試験製剤に対する外国市販旧製剤の比。

試験番号	試験の目的 (デザイン)	被験者数(男/女) 被験者の種類 年齢(範囲)	用法・用量	N	MHDの薬物動態パラメータ					添付資料 番号
					Tmax (h)	Cmax (μmol/L)	AUC (μmol/L*h) 上段: AUClast 下段: AUCinf	T1/2 (h)	幾何平均値の 比 (90%信頼 区間)	
B1101 (国内)	市販予定製剤(内 用懸濁液 6% 300 mg)における 食事の影響の検 討 (非盲検, ランダ ム化, 2期クロス オーバー)	24 (24/0) # 健康被験者 26.8 (20~41) #	市販予定製剤 内用懸濁液 6% 300 mg 単回経口投与(空腹時)	12	4.000 (3.00~ 8.00)	16.18 ± 2.5470	345.7 ± 50.112 349.0 ± 51.285	9.358 ± 1.7200	Cmax: 1.10 (1.01~1.20) AUClast: 0.99 (0.93~1.05) AUCinf: 0.99 (0.93~1.05)	5.3.3.1-1
			市販予定製剤 内用懸濁液 6% 300 mg 単回経口投与(食後)	11	5.000 (4.00~ 6.00)	17.37 ± 1.7425	338.2 ± 38.236 341.1 ± 39.645	9.119 ± 1.7479		

Tmaxは中央値(範囲), その他の薬物動態パラメータは平均値 ± 標準偏差を示す。幾何平均値の比は, 空腹時投与に対する食後投与の比。

B1101 試験に組み入れた被験者の数及び年齢を記載した。

試験番号	試験の目的 (デザイン)	被験者数(男/女) 被験者の種類 平均年齢(範囲)	用法・用量	N	NPC-04の薬物動態パラメータ				添付資料 番号
					Tmax (h)	Cmax (μmol/L)	AUC (μmol/L*h) 上段: AUClast 下段: AUCinf	T1/2 (h)	
B1101 (国内)	市販予定製剤(内 用懸濁液 6% 300 mg)における 食事の影響の検 討 (非盲検, ランダ ム化, 2期クロス オーバー)	24 (24/0) # 健康被験者 26.8 (20~41) #	市販予定製剤 内用懸濁液 6% 300 mg 単回経口投与(空腹時)	12	1.500 (0.500~4.00)	3.238 ± 1.0777	9.388 ± 1.7983 10.32 ± 1.7980	3.803 ± 1.5656	5.3.3.1-1
			市販予定製剤 内用懸濁液 6% 300 mg 単回経口投与(食後)	11	3.000 (2.00~4.00)	3.305 ± 1.0998	11.46 ± 2.5956 12.25 ± 2.5284	3.767 ± 2.4518	

Tmaxは中央値(範囲), その他の薬物動態パラメータは平均値 ± 標準偏差を示す。幾何平均値の比は, 空腹時投与に対する食後投与の比。

B1101 試験に組み入れた被験者の数及び年齢を記載した。

試験番号	試験の目的 (デザイン)	被験者数 (男/女) 被験者の種類 平均年齢 (範囲)	用法・用量	N	MHD の薬物動態パラメータ					添付資料 番号
					Tmax (h)	Cmax (μmol/L)	AUC (μmol/L*h) 単回投与: AUCinf 反復投与: AUCtau	T1/2 (h)	平均値の比 (90%信頼区 間)	
029 (外国)	外国市販製剤 600 mg 錠における 食事の影響の 検討 (非盲検, クロス オーバー)	21 (21/0) 健康被験者 33.7 (20~52)	外国市販製剤 600 mg 錠 1 錠 単回経口投与 (空腹時)	20	4.5	33.8 ± 5.5	807 ± 126	7.9 ± 1.8	Cmax: 1.12 (1.06~1.18) AUCinf: 0.98 (0.94~1.02)	5.3.1.2-4
			外国市販製剤 600 mg 錠 1 錠 単回経口投与 (食後)	20	6	37.7 ± 4.5	788 ± 128	7.5 ± 1.2		
			外国市販製剤 600 mg 錠 1 錠 1 日 2 回反復経口投与 (空腹時)	20	4	99.6 ± 12.0	1001 ± 118	-	Cmax: 1.00 (0.95~1.04) AUCtau: 0.99 (0.96~1.03)	
			外国市販製剤 600 mg 錠 1 錠 1 日 2 回反復経口投与 (食後)	19	5	99.4 ± 13.3	1000 ± 141	-		

Tmax は中央値, その他の薬物動態パラメータは平均値 ± 標準偏差を示す。幾何平均値の比は, 空腹時投与に対する食後投与の比。

029 試験に組み入れた被験者の数及び年齢を記載した。

小児てんかん患者を対象とした試験の要約

試験番号	試験の目的 (デザイン)	被験者数 (男/女) 被験者の種類 平均年齢 (範囲)	用法・用量	N	薬物動態パラメータ		添付資料 番号
					用量補正した血漿中 MHD トラフ 濃度 [(μmol/L)/(μmol)]	用量補正した血漿中 NPC-04 トラフ 濃度 [(μmol/L)/(μmol)]	
B1301E1 (国内)	市販予定製剤 (150 mg 錠 及び/又は 300 mg 錠と 内用懸濁液 6%) 2 剤型間 の定常状態におけるト ラフ濃度の比較 (非盲検, 長期投与試験)	88 (46/42) [#] 小児てんかん患者 9.6 (4~14) [#]	維持用量で内用懸濁液 を 1 日 2 回反復経口投 与	16	0.0273 ± 0.0124	0.000506 ± 0.000202	5.3.5.2-1
			維持用量で錠剤を 1 日 2 回反復経口投与	16	0.0252 ± 0.0107	0.000429 ± 0.000158	

薬物動態パラメータは平均値 ± 標準偏差を示す。

[#] B1301E1 試験に組み入れた被験者の数及び年齢を記載した。

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%

第 2 部 CTD の概要（サマリー）

2.7 臨床概要

2.7.2 臨床薬理の概要

ノーベルファーマ株式会社

目次

目次	2
表一覧	3
図一覧	6
略号一覧	7
用語の定義一覧	8
開発コード番号の定義一覧	8
1 背景及び概観	9
1.1 概観	9
1.1.1 ヒト生体試料を用いた <i>in vitro</i> 試験	9
1.1.2 臨床薬理試験	9
1.2 概要	14
1.2.1 ヒト生体試料を用いた <i>in vitro</i> 試験の概要	14
1.2.2 臨床薬理試験の概要	14
2 個々の試験結果の要約	16
2.1 ヒト生体試料を用いた <i>in vitro</i> 試験	16
2.1.1 血球移行	16
2.1.2 蛋白結合	16
2.1.3 代謝	16
2.1.4 薬物間相互作用	17
2.2 健康被験者を対象とした単回及び反復投与試験	18
2.2.1 日本人健康被験者を対象とした単回投与試験（国内 B1101 試験）	18
2.2.2 マスバランス試験（外国 VP29 試験）	21
2.2.3 MHD のエナンチオマーの薬物動態の検討（外国 013 試験）	21
2.2.4 健康被験者を対象とした反復投与試験（外国 C2101 試験）	23
2.3 てんかん患者を対象とした単回投与及び反復投与試験	25
2.3.1 小児てんかん患者を対象とした単回投与試験（外国 FTRI01 試験）	25
2.3.2 日本人小児てんかん患者を対象とした反復投与試験（国内 B1301 試験）	27
2.3.3 小児てんかん患者を対象とした反復投与試験（外国 011 試験）	27
2.3.4 日本人及び外国人小児てんかん患者を対象とした反復投与試験結果を用いた母集団薬物動態解析（国内 B1301 試験及び外国 011 試験 母集団薬物動態解析）	30
2.3.5 成人てんかん患者（15 歳以上～65 歳以下）を対象とした反復投与試験（外国 OT/PE1 試験）	31
2.4 特別な集団を対象とした試験	33
2.4.1 腎機能障害者での薬物動態の検討（外国 OT/E23 試験）	33

2.4.2	肝機能障害者での薬物動態の検討 (外国 OT/HI1 試験)	34
2.4.3	健康な男性高齢者での薬物動態の検討 (外国 OT/E22 試験)	35
2.4.4	健康な女性高齢者での薬物動態の検討 (外国 NL/OT03 試験)	36
2.5	薬物相互作用	38
2.5.1	酵素誘導作用の検討	38
2.5.2	抗てんかん薬との薬物相互作用の検討	43
2.5.3	抗てんかん薬以外の薬剤との薬物間相互作用の検討	49
3	全試験を通しての結果の比較と解析	56
3.1	吸収	56
3.1.1	吸収率及び絶対バイオアベイラビリティ	56
3.1.2	用量比例性	56
3.1.3	反復投与時の累積性	56
3.2	分布	56
3.3	代謝	57
3.4	排泄	58
3.5	部分集団における薬物動態の比較	59
3.5.1	性別	59
3.5.2	年齢	59
3.5.3	妊婦	60
3.5.4	腎機能障害	60
3.5.5	肝機能障害	60
3.5.6	民族的要因	61
3.6	薬物間相互作用	62
3.6.1	<i>In vitro</i> 試験	62
3.6.2	<i>In vivo</i> 試験	63
3.7	薬力学	66
3.7.1	薬物動態と有効性との関係	66
3.7.2	薬物動態と安全性との関係	66
3.8	母集団薬物動態解析におけるコンパートメントモデル及びパラメータの推定値	67
4	特別な試験	69
5	付録	70

表一覽

Table 1-1	ヒト生体試料を用いた <i>in vitro</i> 試験の一覧 (<i>ex vivo</i> 試験も含む)	9
Table 1-2	薬物動態の検討に用いた臨床試験の一覧	10
Table 2-1	NPC-04 及び MHD の各 CYP 分子種に対する阻害活性	17

Table 2-2	日本人健康被験者に NPC-04 を空腹時に単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ	20
Table 2-3	日本人健康被験者に NPC-04 を空腹時に単回投与したときの血漿中 MHD の薬物動態パラメータ	20
Table 2-4	日本人健康被験者に NPC-04 を空腹時に単回経口投与したときの投与量ごとの血漿中未変化体の Cmax 及び用量比	20
Table 2-5	健康被験者に NPC-04 300 mg を単回経口投与したときの未変化体, DHD, R 体 MHD, S 体 MHD, R 体 MHD グルクロン酸抱合体, 及び S 体 MHD グルクロン酸抱合体の血漿及び尿中薬物動態パラメータ	22
Table 2-6	市販予定製剤 (300 mg 錠 1 錠) 及び市販予定製剤 (内用懸濁液 6% 300 mg) を単回投与時及び 1 日 2 回反復投与時の血漿中 MHD 薬物動態パラメータ	23
Table 2-7	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 の用量と併用単回投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ	26
Table 2-8	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 の用量と併用単回投与したときの血漿中 MHD の薬物動態パラメータ	26
Table 2-9	日本人小児てんかん患者に NPC-04 を維持用量 (600~1800 mg/日, 1 日 2 回投与) で反復投与したときの定常状態における血漿中未変化体及び MHD 濃度と 1 回投与量	27
Table 2-10	体重別の他の抗てんかん薬併用無しの小児てんかん患者における母集団薬物動態パラメータ (体重補正したクリアランスと Cav の推定値) と投与量の関係	28
Table 2-11	血漿中 MHD トラフ濃度別に示した有害事象並びに臨床検査の臨床的に注目すべき異常の発現率	29
Table 2-12	体重別の他の抗てんかん薬併用無しの小児てんかん患者における母集団薬物動態パラメータ (体重補正したクリアランス, AUCtau, 及び Cav の推定値) と投与量の関係	30
Table 2-13	投与量別の定常状態における血漿中 MHD トラフ濃度	31
Table 2-14	腎機能障害者及び健康被験者に NPC-04 300 mg を単回投与したときの血漿及び尿中 MHD の薬物動態パラメータとクレアチニンクリアランス値	33
Table 2-15	肝機能障害者及び健康被験者に NPC-04 900 mg を単回投与したときの血漿中 MHD の薬物動態パラメータ	34
Table 2-16	肝機能障害者及び健康被験者に NPC-04 900 mg を単回投与したときの尿中 MHD の薬物動態パラメータ	35
Table 2-17	健康な男性高齢者及び健康な男性若年者に NPC-04 300 mg を単回投与及び 1 日 2 回反復経口投与したときの血漿中 MHD 薬物動態パラメータ	35

Table 2-18	健康な女性高齢者及び健康な女性若年者に NPC-04 600 mg を単回投与及び NPC-04 300 mg 1 日 2 回反復経口投与したときの血漿及び尿中 MHD 薬物動態パラメータ	37
Table 2-19	唾液中アンチピリンの消失半減期	38
Table 2-20	NPC-04 300 mg を単回及び 1 日 2 回反復投与したときの血清中 MHD の薬物動態パラメータ	38
Table 2-21	唾液中アンチピリンの薬物動態パラメータ	39
Table 2-22	血漿中ニフェジピンの薬物動態パラメータ	40
Table 2-23	血漿中 MHD の薬物動態パラメータ	40
Table 2-24	血漿中 NPC-04, MHD, DHD の平均トラフ濃度.....	41
Table 2-25	アンチピリンの薬物動態パラメータ (N=12)	41
Table 2-26	アンチピリンの消失半減期	41
Table 2-27	アンチピリンの薬物動態パラメータ	42
Table 2-28	遊離チロキシシン (FT ₄), 遊離アンドロゲン指標 (FAI) 及び総コレステロールの平均値におけるベースラインからの変化.....	43
Table 2-29	ホルモンパラメータにおけるベースラインからの変化.....	43
Table 2-30	併用抗てんかん薬トラフ濃度の NPC-04 投与前と NPC-04 反復投与中の比	44
Table 2-31	成人てんかん患者に NPC-04 300 mg 1 日 3 回で反復投与したときの血漿中 MHD 及び DHD の薬物動態パラメータ	46
Table 2-32	てんかん患者に NPC-04 300 mg 1 日 3 回又はプラセボと併用投与したときの定常状態におけるカルバマゼピン, カルバマゼピン代謝物, バルプロ酸, 及びフェニトインの AUC	46
Table 2-33	健康被験者に NPC-04 を単回投与及びてんかん患者に NPC-04 とフェノバルビタール又はバルプロ酸の併用単回投与したときの血漿中 MHD の薬物動態パラメータ	47
Table 2-34	抗てんかん薬トラフ濃度の NPC-04 投与前と NPC-04 併用反復投与中の抗てんかん薬トラフ濃度の比	48
Table 2-35	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) を単独投与及び NPC-04 と経口避妊薬を併用投与したときの血漿中エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの薬物動態パラメータ	50
Table 2-36	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) を併用投与したときの血漿中エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの薬物動態パラメータ.....	51
Table 2-37	フェロジピン単独投与及びフェロジピンと NPC-04 を併用投与したときの血漿中フェロジピン及びそのピリジン体代謝物の薬物動態パラメータ	52
Table 2-38	NPC-04 単独投与及び NPC-04 とベラパミルを併用投与したときの血漿中 MHD, NPC-04 及び DHD の薬物動態パラメータ	53

Table 2-39	NPC-04 単独投与及び NPC-04 とシメチジンを併用投与したときの血漿中 MHD, NPC-04 及び DHD の薬物動態パラメータ	54
Table 2-40	NPC-04 単独投与及び NPC-04 とエリスロマイシンを併用投与したときの血漿中 MHD, NPC-04 及び DHD の薬物動態パラメータ	54
Table 2-41	ワルファリン定常状態時における NPC-04 投与前, 単回投与後及び反復投与後のプロトロンビン時間の影響	55
Table 3-1	本剤と他の抗てんかん薬との薬物間相互作用の要約.....	64
Table 3-2	本剤と抗てんかん薬以外の薬剤との薬物間相互作用の要約.....	65
Table 3-3	最終モデルにおけるパラメータ推定値	69

図 一 覧

Figure 2-1	日本人健康被験者に NPC-04 を空腹時に単回投与したときの血漿中未変化体濃度推移	19
Figure 2-2	日本人健康被験者に NPC-04 を空腹時に単回投与したときの血漿中 MHD 濃度推移	19
Figure 2-3	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の平均血漿中総放射能及び薬物濃度推移	21
Figure 2-4	健康被験者に NPC-04 300 mg を単回経口投与したときの未変化体, R 体 MHD, S 体 MHD, 及び DHD の血漿中濃度推移	22
Figure 2-5	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の平均血漿中未変化体濃度推移	25
Figure 2-6	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の平均血漿中 MHD 濃度推移	26
Figure 2-7	定常状態における血漿中 MHD トラフ濃度と 28 日間の発作発現頻度のベースラインからの変化率の関係	29
Figure 2-8	定常状態における血漿中 MHD トラフ濃度と投与量の関係.....	31
Figure 2-9	MHD の腎クリアランスとクリアチニンクリアランスの関係.....	34
Figure 2-10	健康な男性高齢者及び健康な男性若年者に NPC-04 300 mg を単回投与及び 1 日 2 回反復経口投与したときの血漿中 MHD の消失速度定数とクリアチニンクリアランスの関係	36
Figure 3-1	ヒトでの NPC-04 の推定代謝経路	58
Figure 3-2	日本人及び外国人健康被験者 (白人, 中国人) に NPC-04 を単回経口投与したときの血漿中 MHD の C _{max} 及び AUC _{last} の比較	61

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
Ae0-120h	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
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
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
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 (serum/blood) concentration-time curve during a dosing interval	投与間隔 (tau) における血漿 (血清/血液) 中薬物濃度曲線下面積
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
b.i.d.	bis in die / twice a day	1 日 2 回
Cav	mean or average steady state drug plasma (serum/blood) concentration	定常状態における平均血漿 (血清/血液) 中薬物濃度
Ccr	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
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
Cmin	minimum drug plasma (serum/blood) concentration	最小血漿 (血清/血液) 中薬物濃度
CV	coefficient of variation	変動係数 (%)
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450

略号	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日)
DHD	10, 11-dihydroxy derivative	10,11-ジヒドロキシ誘導体
ISS	Integrated Summary of Safety	-
Ki	inhibition constant	阻害定数
kel	elimination rate constant	消失速度定数
MHD	10-monohydroxy derivative	10-モノヒドロキシ誘導体
T1/2	elimination half life	消失半減期
tau	dosage interval	投与間隔
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
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 背景及び概観

NPC-04（オクスカルバゼピン）は、既に 90 ヶ国以上において小児又は成人の部分発作てんかんに対する治療薬として承認されている。国内では、他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない小児てんかん患者を対象として、本剤の部分発作（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有効性と安全性を検討する臨床試験が実施された。小児てんかん患者を対象とした薬物動態試験として、単回投与時の薬物動態及び母集団薬物動態解析により定常状態における薬物動態並びに薬物間相互作用を検討した。また、健康被験者を対象とした薬物動態、一部の薬物間相互作用、及び特別な集団における薬物動態の検討には成人を対象とした試験結果を用いた。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。本項では、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験並びにヒト薬物動態試験成績の要約を記述する。

1.1 概観

1.1.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の一覧をTable 1-1に示した。*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検討した。また、蛋白結合率は、*ex vivo* 試験においても検討した。結果の詳細については「2.6.5 薬物動態試験の概要表」に記載した。

Table 1-1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の一覧（*ex vivo* 試験も含む）

報告書番号	目的	添付資料番号
C.R.B. R16/19	NPC-04 及び主代謝物 10-モノヒドロキシ誘導体 (MHD*) の血清中蛋白結合率, アルブミン及び α_1 酸性糖蛋白質への結合率, 並びに血球移行性	5.3.2.1-1
DMPK(CH)19/332	健康被験者における R 体 MHD 及び S 体 MHD の血漿蛋白結合率 (<i>ex vivo</i> 試験)	5.3.2.1-2
DMPK-kin-493	ヒト肝 S9 及びミクロソームを用いた NPC-04 還元酵素の特性評価	5.3.2.2-1
DMET(US)96005	ヒト肝ミクロソームを用いた NPC-04 及び MHD によるチトクローム P450 (CYP) 活性阻害の評価	5.3.2.2-2
127-4/FR3	ヒト肝細胞を用いた NPC-04 及び MHD による誘導作用の評価	5.3.2.2-3

* 10-monohydroxy derivative

1.1.2 臨床薬理試験

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 1-2に示した。Table 1-2に示した試験の他に、外国人小児てんかん患者を対象とした反復投与試験結果（外国 011 試験）、並びに日本人小児てんかん患者を対象とした反復投与試験（国内 B1301 試験）と外国 011 試験結果の併合データを用いて、それぞれ母集団薬物動態解析を実施した。経口投与後の NPC-04 は、大部

分が薬理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。したがって、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。

なお、臨床薬理試験における NPC-04 の安全性及び忍容性に関する結果は「2.7.6 個々の試験のまとめ」、生物学薬剤学試験の成績は「2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」に詳細を記載した。

Table 1-2 薬物動態の検討に用いた臨床試験の一覧

試験番号	試験の目的/被験者 ^{a)}	用法及び用量	実施国	資料区分	添付資料番号
健康被験者を対象とした単回及び反復投与試験					
B1101	単回投与時の薬物動態/日本人健康被験者	150 mg, 300 mg, 及び 600 mg (内用懸濁液) を単回経口投与	国内	評価	5.3.3.1-1
VP29	¹⁴ C 標識 NPC-04 を用いたマスバランス試験/健康被験者	¹⁴ C 標識 NPC-04 400 mg (ゼラチンカプセル) を単回経口投与	外国	参考	5.3.3.1-2
013	絶対アベイラビリティ及び MHD エナンチオマーの薬物動態の検討/健康被験者	300 mg 錠を単回経口投与及び MHD 250 mg を静脈内投与	外国	参考	5.3.1.1-1
C2101	反復投与時の薬物動態/健康被験者	300 mg 錠又は内用懸濁液 300 mg を単回経口及び 1 日 2 回反復経口投与	外国	評価	5.3.1.2-2
小児てんかん患者を対象とした単回及び反復投与試験					
FTRI01	単回投与時の薬物動態/小児てんかん患者	5 mg/kg 及び 15 mg/kg (内用懸濁液) で単回経口投与	外国	参考	5.3.3.2-1
B1301	反復投与時の薬物動態/日本人小児てんかん患者	開始用量: 8~10 mg/kg/日 (内用懸濁液) 維持用量: 600~1800 mg/日 (内用懸濁液)	国内	評価	5.3.5.1-2
011	反復投与時の薬物動態/小児てんかん患者	開始用量: 10 mg/kg/日 (錠剤) 維持用量: 900~1800 mg/日 (錠剤)	外国	参考	5.3.5.1-3
成人てんかん患者を対象とした反復投与試験					
OT/PE1	反復投与時の薬物動態/てんかん患者	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	300 mg (錠剤) を単回経口投与	外国	参考	5.3.3.3-1
OT/HI1	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	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)	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)	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	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	600 mg を単回投与及び 600~	外国	参考	5.3.3.4-2

試験番号	試験の目的／被験者 ^{a)}	用法及び用量	実施国	資料区分	添付資料番号
		1800 mg/日 (漸増) で反復経口投与			
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	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	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	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	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	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	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	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	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	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。

健康被験者を対象とした単回及び反復投与試験

日本人健康被験者を対象とした国内 B1101 試験では、内用懸濁液 6%を用いて NPC-04 150～600 mg を単回経口投与したときの薬物動態並びに用量比例性を検討した。外国 VP29 試験では外国人健康被験者を対象に ¹⁴C 標識 NPC-04 400 mg を単回経口投与し、NPC-04 の吸収、代謝、及び排泄を検討した。また、市販予定製剤の 300 mg 錠と内用懸濁液 6%の生物学的同等性を検討した外国 C2101 試験の結果を用いて、反復投与時の累積性を評価した。

小児てんかん患者を対象とした単回及び反復投与試験

最大 3 種類の抗てんかん薬の多剤治療を受けている外国人小児てんかん患者（2～12 歳）を対象に実施した外国 FTRI01 試験では、内用懸濁液 6%を用いて NPC-04 5 mg/kg 及び 15 mg/kg を単回経口投与したときの薬物動態を検討した。

国内 B1301 試験で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日本人小児てんかん患者（4～14 歳）を対象に、体重別の維持用量（600～1800 mg/日、1 日 2 回投与）で反復投与したときの定常状態における薬物動態を検討した。外国 011 試験では、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外国人小児てんかん患者（4～17 歳）を対象に、体重別の維持用量（900～1800 mg/日、1 日 2 回投与）で反復投与したときの定常状態における薬物動態並びに併用投与された抗てんかん薬との薬物間相互作用を検討した。

外国 011 試験では母集団薬物動態解析により、NPC-04 の薬理的に活性のある主代謝物 MHD の薬物動態に対する共変量（人口統計学的データ、併用抗てんかん薬、臨床検査値、及びベースラインの 28 日間の発作発現頻度）の影響も併せて検討した（添付資料番号 5.3.5.1-2-011 試験 ModuleVII）。また、国内 B1301 試験及び外国 011 試験で得られた濃度データを併合し、MHD の薬物動態に対する人種（日本人小児てんかん患者と外国人小児てんかん患者）の影響を母集団薬物動態解析により検討した（添付資料番号 5.3.3.5-1-B1301 試験及び 011 試験 母集団薬物動態解析）。

成人てんかん患者（15 歳以上～65 歳以下）を対象とした反復投与試験

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（15 歳以上～65 歳以下）を対象に実施した外国 OT/PE1 試験では、1 日あたり 600 mg, 1200 mg, 1800 mg, 又は 2400 mg で反復投与したときの定常状態における薬物動態並びに用量比例性を検討した。

特別な集団を対象とした試験

外国 OT/E23 試験では、腎機能低下が軽度から重度の腎機能障害者並びに健康被験者に NPC-04 を単回経口投与し、本剤の薬物動態に対する腎機能障害の影響について検討した。外国 OT/HI1 試験では、肝機能低下が軽度及び中等度の肝機能障害者並びに健康被験者に NPC-04 を単回経口投与し、本剤の薬物動態に対する肝機能障害の影響について検討した。外国 OT/E22 試験及び外国 NL/OT03 試験では、それぞれ健康な男性被験者（若年者及び高齢者）及び健康な成人女性被験者（若年者及び高齢者）を対象に NPC-04 を単回及び反復投与し、本剤の薬物動態に対する加齢及び性別の影響について検討した。

薬物間相互作用試験

薬物間相互作用の検討として、本剤の肝酵素誘導作用、他の抗てんかん薬との薬物間相互作用、及び抗てんかん薬以外の他薬剤との薬物相互作用について行った。本剤と他薬剤との薬物間相互作用の評価は、血漿中 MHD 濃度に基づき行った。

- 本剤の肝酵素誘導作用

外国人健康被験者を対象とした OT/E13 試験, 外国 OT/E28 試験, 外国 OT/E26 試験及び外国 021 試験では, 酵素誘導のマーカーとしてアンチピリン又はニフェジピンを用いて, NPC-04 を反復投与したときの定常状態におけるマーカーの濃度変化を指標として本剤の肝酵素誘導作用 (酸化的代謝の誘導) を検討した。

- 他の抗てんかん薬との薬物間相互作用

成人てんかん患者を対象とした外国 NGB90027 試験及び外国 NIOC08 試験では, それぞれカルバマゼピン, バルプロ酸, フェニトインとの薬物間相互作用, 及びフェノバルビタール, バルプロ酸との薬物間相互作用を検討した。外国人小児てんかん患者を対象とした反復投与試験 (外国 011 試験) では, 併用抗てんかん薬の血漿中トラフ濃度に対する本剤の影響並びに母集団薬物動態解析により MHD 濃度に対する併用抗てんかん薬の影響を検討した。また, 日本人及び外国人小児てんかん患者を対象とした反復投与試験 (国内 B1301 試験及び外国 011 試験) の併合データを用いて実施した母集団薬物動態解析では, MHD 濃度に対する併用抗てんかん薬の影響を検討した。外国人成人てんかん患者を対象とした反復投与試験 (外国 OT/PE1 試験) では, 併用投与された 11 種の抗てんかん薬の血漿中トラフ濃度に対する本剤の影響並びに MHD の血漿中トラフ濃度に対する併用抗てんかん薬の影響を評価した。

- 抗てんかん薬以外の他薬剤との薬物間相互作用

外国人健康被験者を対象とした外国 47680 02 009 試験及び外国 OT/E14 試験では, チトクローム P450 (CYP) 3A4 の基質である経口避妊薬との薬物間相互作用を検討した。外国人健康被験者を対象とした外国 NIOC02 試験及び外国 OT/E17 試験では, CYP3A4/5 の基質であるカルシウム拮抗剤のフェロジピン及びベラパミルとの薬物間相互作用をそれぞれ検討した。外国人健康被験者を対象とした外国 OT/E18 試験及び外国 OT/E19 試験では, いくつか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との薬物間相互作用をそれぞれ検討した。また, ワルファリンの代謝酵素はいくつかの抗てんかん薬により誘導されることが報告されているため, 外国人健康被験者を対象とした外国 OT/E15 試験では, 本剤とワルファリンとの薬物間相互作用を検討した。

薬物動態と薬力学との関係

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, 並びに薬物動態と安全性との関係について検討した。薬物動態には母集団薬物動態解析により推定した定常状態における血漿中 MHD トラフ濃度値を, 有効性には定常状態における 28 日間あたりの発作発現頻度のベースラインからの変化率を, 安全性には発現頻度の高い有害事象及び臨床検査の「臨床的に注目すべき異常」の発現率を用い, 薬物動態と有効性との関係, 並びに薬物動態と安全性との関係を探索的に評価した。

1.2 概要

1.2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の概要

- 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、薬物間相互作用が生じる可能性がある。
- NPC-04 及び MHD は、弱い UDP-グルクロン酸転移酵素（UGT）誘導作用を示した。

1.2.2 臨床薬理試験の概要

薬物動態

- NPC-04 は経口投与後に完全に吸収され、肝サイトゾル画分の酵素によって、大部分が薬理学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%が 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%）、薬理的に活性のない 10, 11-ジヒドロキシ誘導體（10, 11-dihydroxy derivative, 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。
- 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。
- 小児てんかん患者における体重補正した見かけのクリアランスの推定値は、体重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。

- *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、本剤が強い薬物間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）、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ため、本剤は薬物濃度モニタリングの必要性はないと考えられる。

薬物動態と薬力学との関係

- 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 日間あたりの発作頻度が減少する傾向が示された。

2 個々の試験結果の要約

2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

2.1.1 血球移行

¹⁴C 標識 NPC-04 (添加濃度: 1~20 µg/mL) 及び ¹⁴C 標識 MHD (添加濃度: 0.5~25 µg/mL) をヒト血液に添加し、血球移行率を検討した (Report C.R.B. R16/1991)。NPC-04 及び MHD の血球移行率は濃度に依存せず、それぞれ 65.0% 及び 64.4% であった。

2.1.2 蛋白結合

2.1.2.1 *In vitro* 蛋白結合

¹⁴C 標識 NPC-04 及び ¹⁴C 標識 MHD を用いて、平衡透析法により血清蛋白質、アルブミン、 α_1 -酸性糖蛋白質及び γ -グロブリンとの結合を検討した (Report C.R.B. R16/1991)。NPC-04 (添加濃度: 0.5~10 µg/mL) 及び MHD (添加濃度: 10 µg/mL) の血清蛋白結合率はそれぞれ 68% 及び 40% であった。MHD は主にアルブミンに結合し (25~36%)、アルブミンへの結合率は濃度に依存しなかった (添加濃度: 1~10 µg/mL)。また、NPC-04 及び MHD は α_1 -酸性糖蛋白質及び γ -グロブリンに結合しなかった。

2.1.2.2 *Ex vivo* 蛋白結合

三叉神経痛患者に NPC-04 を経口投与した後に採取した血漿検体における MHD の血漿蛋白結合率平均値は 39% であり、健康被験者の血清を用いた *in vitro* 試験で得られた値の 40% と同様であった [Patsalos et al. 1990]。また、健康被験者に MHD を静脈内投与した後に採取した血漿検体 (外国 013 試験) を用いて、限外濾過法により R 体 MHD 及び S 体 MHD の血漿蛋白結合率を検討した (Report DMPK(CH)1997/332)。R 体 MHD 及び S 体 MHD の血漿蛋白結合率は同程度であり、30~40% の範囲であった。

2.1.3 代謝

ヒト肝 S9 及びヒト肝ミクロソームを用いて、NPC-04 の代謝に関与する還元酵素の特性について *in vitro* で検討した (Report DMPK-XXXXXXXXXX-kin-493)。ヒト肝 S9 における蛋白質 1 mg あたりの R 体 MHD 及び S 体 MHD の生成が、ヒト肝ミクロソームと比較してそれぞれ 2.1 倍及び 6.7 倍高かったことにより、還元酵素は主として肝臓のサイトゾル画分に局在すると考えられた。R 体 MHD への還元活性はピラゾール (アルコール脱水素酵素阻害剤) 及びクエルシトリン (カルボニル還元酵素阻害剤) により阻害されたが、フェノバルビタール (アルデヒド還元酵素阻害剤) により阻害されなかった。S 体 MHD への還元もクエルシトリンにより阻害されたが、ピラゾール及びフェノバルビタールでは阻害されなかった。これらの結果により、NPC-04 から R 体 MHD

及び S 体 MHD への立体選択的還元には、異なる酵素が関与する可能性が示唆される。ヒトに NPC-04 を単回経口投与したときの S 体 MHD と R 体 MHD の血漿中 AUC の比率は 8 : 2 で、S 体の方が血漿中に多く存在した（外国 013 試験）。

2.1.4 薬物間相互作用

2.1.4.1 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 NPC-04 及び MHD の阻害活性を検討した (Report DMET(US)96005)。NPC-04 と MHD は、CYP2C19 及び CYP3A4/5 に対して阻害作用を示し、NPC-04 及び MHD の CYP3A4/5 阻害の K_i 値は、それぞれ 270 $\mu\text{mol/L}$ 及び 647 $\mu\text{mol/L}$ 、また、NPC-04 及び MHD の CYP2C19 阻害の K_i 値はそれぞれ 228 $\mu\text{mol/L}$ 及び 88.3 $\mu\text{mol/L}$ であった。その他の CYP 分子種 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, 及び CYP4A9/11) においてほとんど又は全く阻害を示さなかった (Table 2-1)。

Table 2-1 NPC-04 及び MHD の各 CYP 分子種に対する阻害活性

検討した CYP 分子種	NPC-04 K_i ($\mu\text{mol/L}$)	MHD K_i ($\mu\text{mol/L}$)
CYP1A2	1150	>1350
CYP2A6	>1350	>1350
CYP2C9	>1350	>1350
CYP2C19	228	88.3
CYP2D6	>1800	>1800
CYP2E1	>900	>900
CYP3A4/5	270	647
CYP4A9/11	>1350	>1350

Source : 5.3.2.2-2-DMET(US)96005-Table 3, Table 4

2.1.4.2 酵素誘導

ヒト肝細胞を用いて、NPC-04 (添加濃度 : 50 及び 200 $\mu\text{mol/L}$) 及び MHD (添加濃度 : 50 及び 200 $\mu\text{mol/L}$) の代謝誘導能を検討した (Report 127-4/FR3)。NPC-04 及び MHD は UDP-グルクロン酸転移酵素 (UGT) の活性をそれぞれ 36~47%及び 16~22%増加させた。

2.2 健康被験者を対象とした単回及び反復投与試験

2.2.1 日本人健康被験者を対象とした単回投与試験（国内 B1101 試験）

日本人健康被験者 24 例を対象に、内用懸濁液 6%を用いて NPC-04 150 mg, 300 mg, 及び 600 mg を空腹時に単回投与したときの薬物動態を検討した。また、薬物動態に及ぼす食事の影響についても検討した（食事の影響に関する試験成績は、「2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」に示した）。

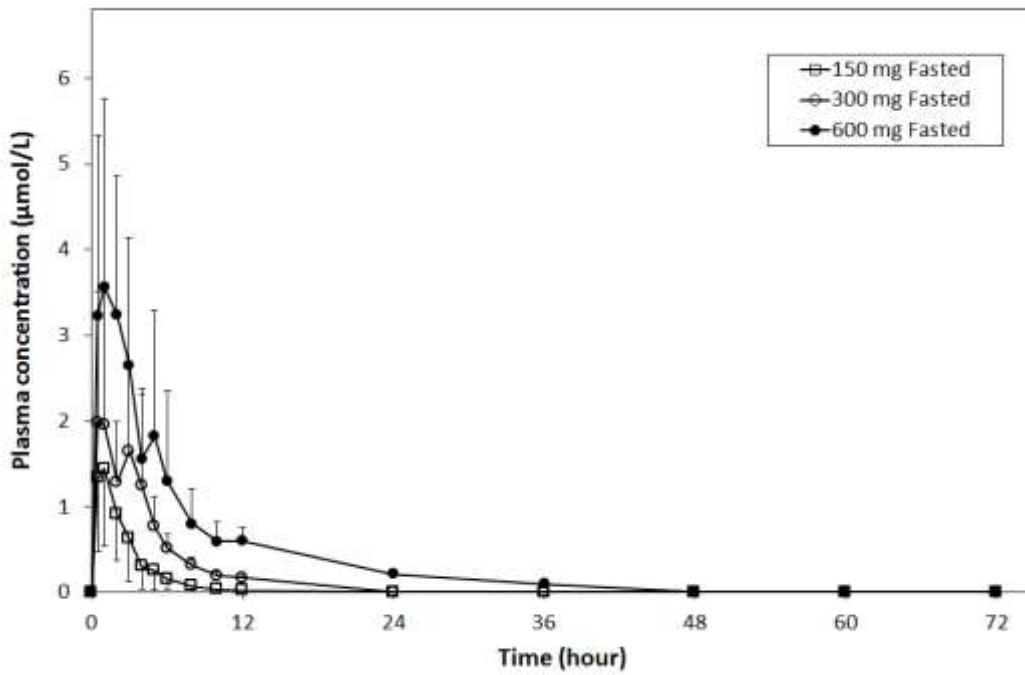
血漿中未変化体（NPC-04）及び MHD 濃度推移をそれぞれFigure 2-1及びFigure 2-2に、血漿中 NPC-04 及び MHD 薬物動態パラメータをそれぞれTable 2-2及びTable 2-3に示す。

NPC-04 は経口投与後、速やかに吸収され、主代謝物である MHD に還元的に代謝された。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。血漿中未変化体及び MHD の消失半減期の平均値はそれぞれ 2.9～9.9 時間及び 8.7～9.4 時間であった。

空腹時及び食後を含め 3 用量すべての血漿中 MHD のデータを用いて線形混合効果パワーモデルにより用量比例性を評価した。血漿中 AUC_{last} 及び AUC_{inf} の傾きはそれぞれ 1.17（90%信頼区間：1.14～1.21）及び 1.17（90%信頼区間：1.13～1.21）で AUC の増加は用量比より大きく、C_{max} の傾きは 0.73（90%信頼区間：0.68～0.78）で C_{max} の増加は用量比より小さかったが、概ね用量に比例して増加した。

また、Table 2-4 に示したように、本薬 150～600 mg 投与時の未変化体の C_{max} は明確な用量比例性は認められなかった。これは高用量投与時の未変化体 C_{max} が頭打ちとなったと解釈できるが、その原因については不明であった。なお、高用量投与時の未変化体の C_{max} が頭打ちとなっても、未変化体は主要代謝物である MHD の暴露量と比較して極端に小さいため、臨床的な影響は小さいと考えられる。

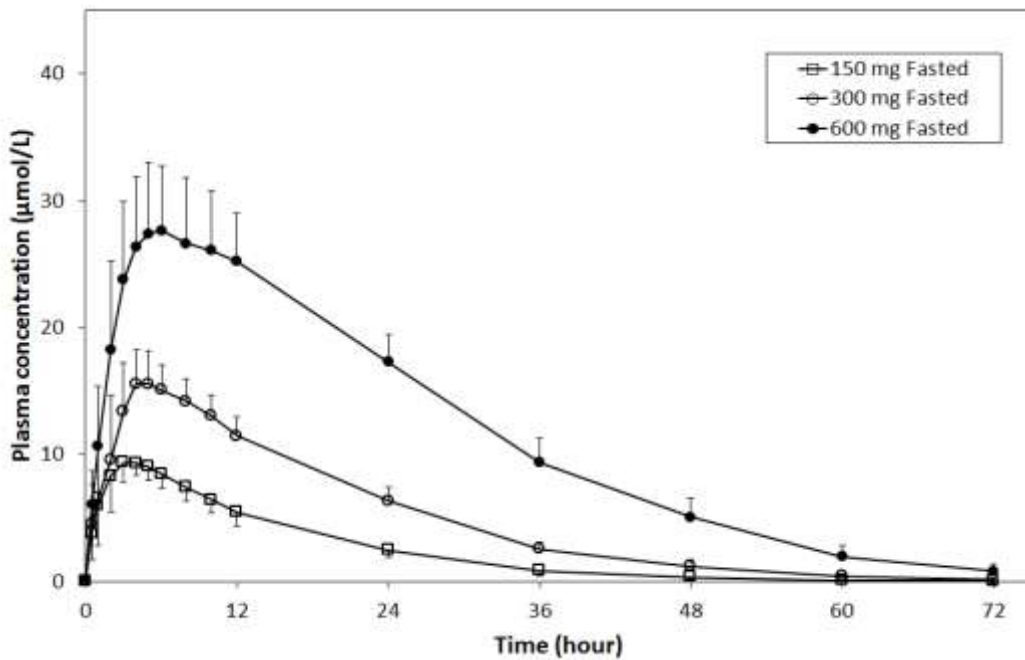
Figure 2-1 日本人健康被験者に NPC-04 を空腹時に単回投与したときの血漿中未変化体濃度推移



Source : 5.3.3.1-1-B1101 試験-Table 14.2-1.6

平均値 ± 標準偏差 (N=12)

Figure 2-2 日本人健康被験者に NPC-04 を空腹時に単回投与したときの血漿中 MHD 濃度推移



Source : 5.3.3.1-1-B1101 試験-Table 14.2-1.5

平均値 ± 標準偏差 (N=12)

Table 2-2 日本人健康被験者に NPC-04 を空腹時に単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	NPC-04 150 mg N=12	NPC-04 300 mg N=12	NPC-04 600 mg N=12
Cmax (μmol/L)	1.864 ± 0.72014	3.238 ± 1.0777	5.204 ± 1.5974
AUClast (μmol/L*h)	4.223 ± 1.3410	9.388 ± 1.7983	25.43 ± 6.5655
AUCinf (μmol/L*h)	4.692 ± 1.5629	10.32 ± 1.7980	27.33 ± 6.8117
Tmax (h)	1.000 (0.500~3.00)	1.500 (0.500~4.00)	1.000 (0.500~5.00)
T1/2 (h)	2.898 ± 2.2136	3.803 ± 1.5656	9.861 ± 2.1691
CL/F (L/h)	139.7 ± 43.954	118.4 ± 19.862	91.67 ± 21.194
Vz/F (L)	495.4 ± 304.99	638.7 ± 242.64	1298 ± 378.90

Source : 5.3.3.1-1-B1101 試験-Table 11-5, Table 14.2-1.4

Tmax は中央値 (範囲), その他の薬物動態パラメータは平均値 ± 標準偏差を示す。

Table 2-3 日本人健康被験者に NPC-04 を空腹時に単回投与したときの血漿中 MHD の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	NPC-04 150 mg N=12	NPC-04 300 mg N=12	NPC-04 600 mg N=12
Cmax (μmol/L)	10.32 ± 0.82528	16.18 ± 2.5470	29.01 ± 5.0399
AUClast (μmol/L*h)	165.9 ± 23.851	345.7 ± 50.112	839.3 ± 107.64
AUCinf (μmol/L*h)	168.0 ± 23.622	349.0 ± 51.285	850.9 ± 114.22
Tmax (h)	3.000 (1.00~5.00)	4.000 (3.00~8.00)	6.000 (3.00~12.0)
T1/2 (h)	8.712 ± 1.2581	9.358 ± 1.7200	8.821 ± 1.7265
CL/F (L/h)	3.606 ± 0.52723	3.475 ± 0.52077	2.849 ± 0.43673
Vz/F (L)	45.04 ± 7.4424	46.34 ± 7.9005	35.49 ± 4.0764

Source : 5.3.3.1-1-B1101 試験-Table 11-3, Table 11-4

Tmax は中央値 (範囲), その他の薬物動態パラメータは平均値 ± 標準偏差を示す。

Table 2-4 日本人健康被験者に NPC-04 を空腹時に単回経口投与したときの投与量ごとの血漿中未変化体の Cmax 及び用量比

用量 (mg)	Cmax		Cmax の用量比	
	算術平均	幾何平均	算術平均	幾何平均
150	1.864	1.714		
300	3.238	3.079	1.737	1.796
600	5.204	4.893	1.607	1.589

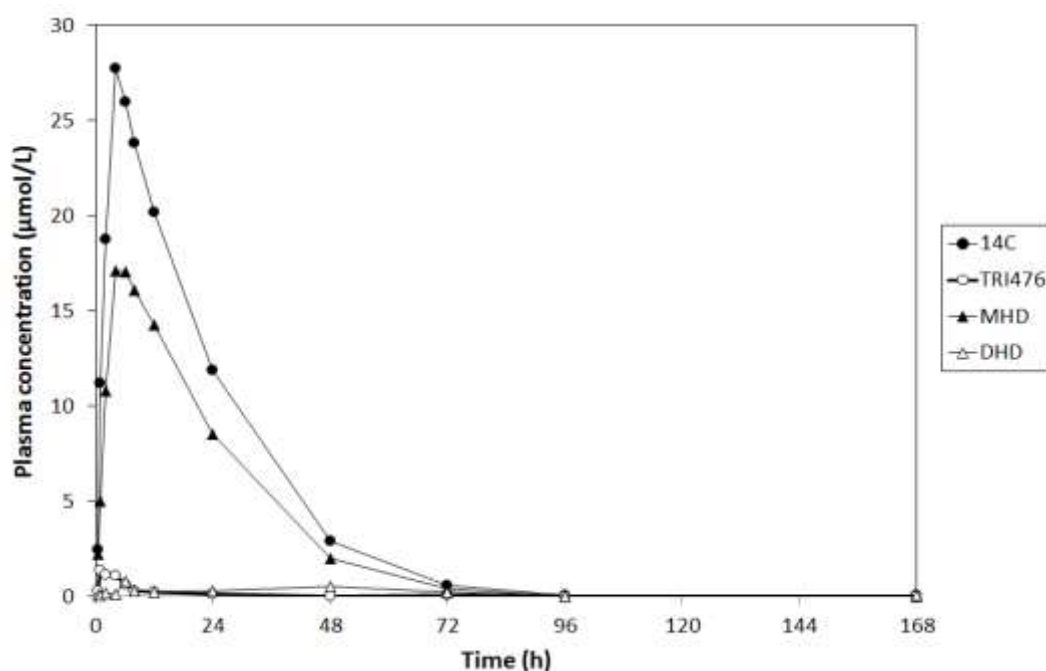
2.2.2 マスバランス試験（外国 VP29 試験）

健康男性被験者 2 例を対象に、 ^{14}C 標識 NPC-04 400 mg をゼラチンカプセルとして単回経口投与し、NPC-04 の吸収、代謝、及び排泄を検討した。

健康被験者に ^{14}C 標識 NPC-04 を単回経口投与したときの平均血漿中薬物濃度推移をFigure 2-3 に示す。経口投与後の ^{14}C 標識 NPC-04 は完全に吸収され、大部分が代謝物 MHD に還元的に代謝された。血漿中未変化体及び MHD は投与後 1~4 時間及び 4~6 時間にそれぞれ最高濃度に到達した。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。

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49.2~60.9%がMHDのグルクロン酸抱合体（投与量の27.0~27.5%）又はMHD（投与量の21.7~33.9%）として尿中に排泄された。その他、尿中にはDHD（投与量の2.3~6.7%）及び未同定の代謝物等が排泄された。

Figure 2-3 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の平均血漿中総放射能及び薬物濃度推移



Source : 5.3.3.1-2-VP29 試験-Table 2, Table 3

平均値 (N=2)

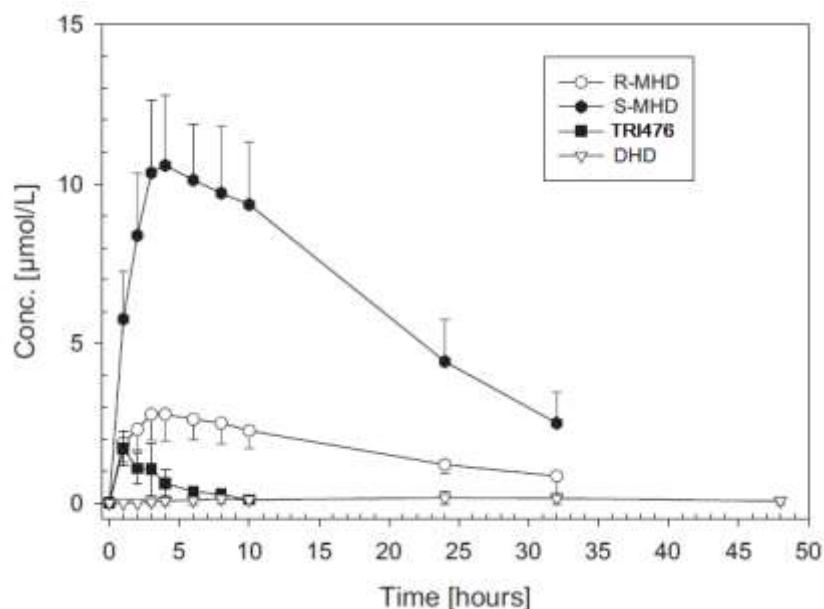
2.2.3 MHD のエナンチオマーの薬物動態の検討（外国 013 試験）

外国人健康被験者 12 例を対象に、2 期クロスオーバー法にて、空腹時に NPC-04 300 mg の単回経口投与及び MHD 250 mg を単回静脈内点滴投与（30 分間）し、MHD の絶対バイオアベイラビ

リティ並びに MHD エナンチオマーの薬物動態について検討した（絶対バイオアベイラビリティの試験成績は、「2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」に示した）。

健康被験者に NPC-04 を単回経口投与したときの血漿中薬物濃度推移をFigure 2-4に、未変化体、DHD, MHD の2種類のエナンチオマー（R 体 MHD, S 体 MHD）, R 体 MHD 及び S 体 MHD のグルクロン酸抱合体の血漿及び尿中薬物動態パラメータをTable 2-5 に示す。NPC-04 のケト基はエナンチオ特異的に還元された。NPC-04 を単回経口投与したとき 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。また、尿中においても R 体と比較してグルクロン酸抱合体も含めて、S 体 MHD の方が多く存在した。

Figure 2-4 健康被験者に NPC-04 300 mg を単回経口投与したときの未変化体, R 体 MHD, S 体 MHD, 及び DHD の血漿中濃度推移



Source : 5.3.1.1-1-013 試験-Figure 6

平均値 ± 標準偏差 (N=12)

Table 2-5 健康被験者に NPC-04 300 mg を単回経口投与したときの未変化体, DHD, R 体 MHD, S 体 MHD, R 体 MHD グルクロン酸抱合体, 及び S 体 MHD グルクロン酸抱合体の血漿及び尿中薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	未変化体	DHD	R 体 MHD	S 体 MHD	S/R 比	R 体 MHD のグルクロン酸抱合体	S 体 MHD のグルクロン酸抱合体	S/R 比
Cmax (µmol/L)	2.0 ± 0.7	0.2 ± 0.2	3.0 ± 0.8	11.0 ± 2.2	-	-	-	-
AUC (µmol/L*h)	6.8 ± 1.9	5.4 ± 7.3	63.9 ± 19.5 ¹⁾	241 ± 54.8 ²⁾	3.8	-	-	-
Tmax (h)	1.0 (n=12)	24 (n=6)	3.5	4.0	-	-	-	-

薬物動態 パラメータ	未変化体	DHD	R 体 MHD	S 体 MHD	S/R 比	R 体 MHD のグルク ロン酸抱 合体	S 体 MHD のグルク ロン酸抱 合体	S/R 比
T1/2 (h)	-	-	15.8 ± 2.8	11.2 ± 1.5	-	-	-	-
Ae (% of dose)	nd	2.7 ± 0.5	4.85 ± 1.31	21.8 ± 4.26	4.5	5.62 ± 1.90	38.8 ± 6.03	6.9
CLr (L/h)	-	-	1.0 ± 0.3	1.1 ± 0.3	-	-	-	-
T1/2 urine (h)	-	-	7.0 ± 1.9	8.5 ± 2.4	-	10.3 ± 2.2	10.8 ± 3.0	-

Source : 5.3.1.1-1-013 試験-Table 6.1.-3

Tmax は中央値 (範囲), その他の薬物動態パラメータは平均値 ± 標準偏差を示す。

1) AUC0-24h 又は AUC0-56h, 2) AUC0-32h 又は AUC0-48h, nd = 定量できず

2.2.4 健康被験者を対象とした反復投与試験 (外国 C2101 試験)

中国人健康被験者 19 例を対象に, 2 期クロスオーバー法にて, 単回投与時及び反復投与時における市販予定製剤 300 mg 錠と内用懸濁液 6% の生物学的同等性を検討した。また, 本試験の結果を用いて, 反復投与時の累積性を評価した (生物学的同等性に関する試験成績は, 「2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」に示した)。

健康被験者に市販予定製剤 300 mg 錠 1 錠又は市販予定製剤内用懸濁液 6% 300 mg の用量で Day 1 に単回経口投与, Day 4~Day 9 の朝まで 1 日 2 回反復投与した。単回投与及び 5.5 日間 1 日 2 回反復投与したときの血漿中 MHD の薬物動態パラメータを Table 2-6 に示す。

Day 8 及び Day 9 の投与前及び投与後 12 時間の血漿中 MHD 濃度の幾何平均値は, 300 mg 錠及び内用懸濁液 6% でそれぞれ 30.1~33.4 µmol/L 及び 28.1~31.4 µmol/L であった。血漿中 MHD トラフ濃度の推移から, 1 日 2 回の反復投与で少なくとも投与後 4 日には定常状態に達することが示された。また, Day 1 の AUC0-12h と Day 9 の AUCtau より求めた MHD の累積率の幾何平均値は, 300 mg 錠及び内用懸濁液 6% でそれぞれ 2.9 及び 2.8 であった。

Table 2-6 市販予定製剤 (300 mg 錠 1 錠) 及び市販予定製剤 (内用懸濁液 6% 300 mg) を単回投与時及び 1 日 2 回反復投与時の血漿中 MHD 薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	市販予定製剤 300 mg 錠 1 錠 N=19		市販予定製剤 内用懸濁液 6% 300 mg N=19	
	単回投与 (Day 1)	反復投与 (Day 9)	単回投与 (Day 1)	反復投与 (Day 9)
Cmax (µmol/L)	18.2 (22)	47.3 (14)	17.5 (16)	45.0 (30)
AUC0-12h (µmol/L*h)	160 (20)	468 (15)	158 (18)	442 (37)
AUClast (µmol/L*h)	314 (15)	-	295 (26)	-
AUCinf (µmol/L*h)	317 (15)	-	298 (26)	-
AUCtau (µmol/L*h)	-	468 (15)	-	442 (37)
Tmax (h)	4.0 (3.0~6.0)	4.0 (2.0~6.0)	3.0 (2.0~8.0)	3.0 (1.0~8.0)
T1/2 (h)	7.6 (17)	-	7.4 (21)	-

薬物動態パラメータ	市販予定製剤 300 mg 錠 1 錠 N=19		市販予定製剤 内用懸濁液 6% 300 mg N=19	
	単回投与 (Day 1)	反復投与 (Day 9)	単回投与 (Day 1)	反復投与 (Day 9)
累積率	-	2.9 (20)	-	2.8 (22)
Fluctuation index (%)	-	40.3 (34)	-	41.3 (31)

Source : 5.3.1.2-2-C2101 試験-Table 11-4, Table 11-6

Tmax は中央値 (範囲), その他の薬物動態パラメータは幾何平均値 (幾何 CV%) を示す。

累積率は, AUCtau (Day 9) / AUC0-12h (Day 1) により算出。

Fluctuation index (%)は, (定常状態における Cmax-定常状態における Cmin) / 定常状態における Cav*100 により算出。

2.3 てんかん患者を対象とした単回投与及び反復投与試験

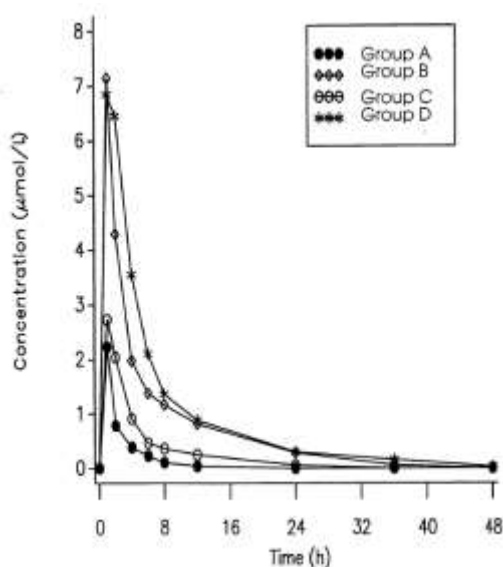
2.3.1 小児てんかん患者を対象とした単回投与試験（外国 FTRI01 試験）

最大 3 種類の抗てんかん薬の多剤治療を受けている外国人小児てんかん患者（2～12 歳）31 例を対象に、NPC-04 内用懸濁液 6% を 5 mg/kg 及び 15 mg/kg の用量で単回投与したときの薬物動態を検討した。

血漿中未変化体及び MHD 濃度推移をそれぞれ Figure 2-5 及び Figure 2-6 に、血漿中未変化体及び MHD 薬物動態パラメータをそれぞれ Table 2-7 及び Table 2-8 に示す。

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、2～5 歳（低年齢層）の患者における用量補正した MHD の AUC 値は、6～12 歳（高年齢層）の患者と比較して 2 用量とも約 30% 低かった。

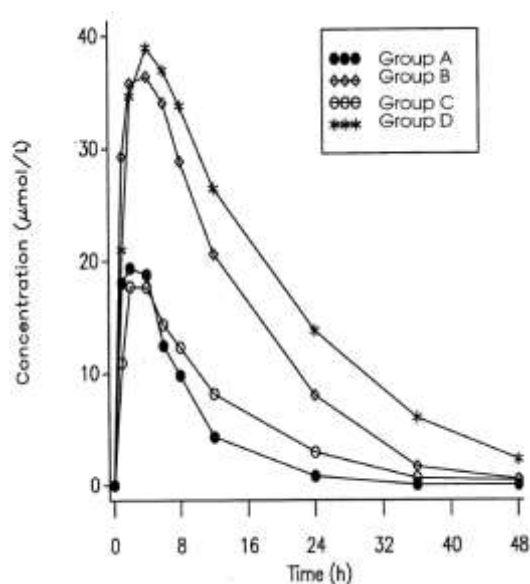
Figure 2-5 抗てんかん薬の投与を受けている小児てんかん患者（2～12 歳）に、NPC-04 を 5 mg/kg 及び 15 mg/kg の用量で単回投与したときの平均血漿中未変化体濃度推移



Source : 5.3.3.2-1-FTRI01 試験-Figure 10

Group A : 低年齢層 (2～5 歳) 5 mg/kg 投与, Group B : 低年齢層 (2～5 歳) 15 mg/kg 投与,
Group C : 高年齢層 (6～12 歳) 5 mg/kg 投与, Group D : 高年齢層 (6～12 歳) 15 mg/kg 投与

Figure 2-6 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の平均血漿中MHD濃度推移



Source : 5.3.3.2-1-FTRI01 試験-Figure 9

Group A : 低年齢層 (2～5歳) 5 mg/kg 投与, Group B : 低年齢層 (2～5歳) 15 mg/kg 投与,

Group C : 高年齢層 (6～12歳) 5 mg/kg 投与, Group D : 高年齢層 (6～12歳) 15 mg/kg 投与

Table 2-7 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の用量と併用単回投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

年齢 (歳)	投与量 (mg/kg)	N	Cmax/投与量 (μmol/L)/(μmol/kg)	AUC _{0-48h} /投与量 (μmol*h/L)/(μmol/kg)	Tmax (h)
2～5	5	6	0.12 ± 0.06	0.27 ± 0.13	1
	15	7	0.12 ± 0.08	0.58 ± 0.25	1
6～12	5	7	0.15 ± 0.06	0.66 ± 0.24	1
	15	10	0.15 ± 0.11	0.74 ± 0.48	1

Source : 5.3.3.2-1-FTRI01 試験-Section 5.2.2. Plasma data の Pharmacokinetic parameters of OXC の Table

Tmax は中央値, その他の薬物動態パラメータは平均値 ± 標準偏差を示す。

Table 2-8 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の用量と併用単回投与したときの血漿中MHDの薬物動態パラメータ

年齢 (歳)	投与量 (mg/kg)	N	Cmax/投与量 (μmol/L)/(μmol/kg)	AUC _{inf} /投与量 (μmol*h/L)/(μmol/kg)	Tmax (h)	T1/2 (h)
2～5	5	6	1.13 ± 0.23	9.3 ± 1.7	3	4.8 ± 1.6
	15	7	0.65 ± 0.10	10.1 ± 2.7	4	6.7 ± 1.3
6～12	5	8	0.94 ± 0.17	13.0 ± 3.1	4	7.2 ± 2.0
	15	10	0.69 ± 0.15	14.0 ± 5.6	4	9.3 ± 3.6

Source : 5.3.3.2-1-FTRI01 試験-Section 5.2.2. Plasma data の Pharmacokinetic parameter of MHD の Table

Tmax は中央値, その他の薬物動態パラメータは平均値 ± 標準偏差を示す。

2.3.2 日本人小児てんかん患者を対象とした反復投与試験 (国内 B1301 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日本人小児てんかん患者 (4～14 歳) を対象に, NPC-04 内用懸濁液 6% を用いて 8～10 mg/kg/日の初期用量から開始し, 2 週間かけて前観察期開始時の体重に従い体重ごとに定められた最大 1 日用量 (600～1800 mg/日, 1 日 2 回投与) まで漸増投与後, 維持用量 (漸増期にて増量された用量) で反復投与したときの定常状態における血漿中未変化体及び MHD 濃度を検討した。薬物動態の採血は, 同意の得られた患者 (27 例) を対象に, 来院時に 2 回以上, 投与後約 30 分～2 時間, 投与後 4～6 時間, 投与後約 12 時間のいずれかの時点で採血を行った。

定常状態における血漿中未変化体及び MHD 濃度並びに 1 回投与量を Table 2-9 に示す。投与後約 4～6 時間で平均最高血漿中 MHD 濃度 (87.3 $\mu\text{mol/L}$) が得られ (平均 1 回投与量 : 542 mg) , 平均血漿中 MHD トラフ濃度は 48.6～55.6 $\mu\text{mol/L}$ であった (平均 1 回投与量 : 527～559 mg) 。

Table 2-9 日本人小児てんかん患者に NPC-04 を維持用量 (600～1800 mg/日, 1 日 2 回投与) で反復投与したときの定常状態における血漿中未変化体及び MHD 濃度と 1 回投与量

	投与後 約 30 分～2 時間	投与後 約 4 時間～6 時間	投与後約 12 時間 (トラフ採血 1)	投与後約 12 時間 (トラフ採血 2)
N	25	24	23	16
血漿中未変化体濃度 ($\mu\text{mol/L}$)	4.89 ± 2.78 (1.05～9.38)	3.45 ± 2.25 (0.662～12.1)	1.10 ± 0.433 (0.528～2.35)	0.997 ± 0.551 (0.189～2.05)
血漿中 MHD 濃度 ($\mu\text{mol/L}$)	63.4 ± 16.9 (35.1～93.5)	87.3 ± 27.2 (19.5～147)	55.6 ± 20.4 (31.8～102)	48.6 ± 20.0 (7.01～84.0)
1 回投与量 (mg)	549 ± 198 (228～900)	542 ± 194 (156～900)	559 ± 199 (270～900)	527 ± 198 (156～900)

Source : 5.3.5.1-2-B1301 試験-Table 14.2-6.1, Table 14.2-6.2 (一部改変)

平均値 ± 標準偏差 (範囲)

2.3.3 小児てんかん患者を対象とした反復投与試験 (外国 011 試験)

薬物動態

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 (4 歳～17 歳) を対象に, NPC-04 錠を用いて 10 mg/kg/日の初期用量から開始し, 2 週間かけて前観察期開始時の体重に従い体重ごとに定められた最大 1 日用量 (900～1800 mg/日, 1 日 2 回投与) まで漸増投与後, 維持用量 (漸増期にて増量された用量) で反復投与したときの定常状態における薬物動態並びに併用抗てんかん薬との薬物間相互作用を検討した (薬物間相互作用の結果は, 2.5 項に記載した) 。

定常状態における薬物動態は、主代謝物である血漿中 MHD 濃度（109 例，376 時点）を用いて母集団薬物動態解析により評価した。母集団薬物動態解析では、MHD の薬物動態に対する共変量として、人口統計学的データ、併用抗てんかん薬、臨床検査値、及びベースラインの 28 日間の発作発現頻度の影響を検討し、母集団薬物動態の最終モデルには、共変量として体表面積の影響をクリアランス、身長の影響を分布容積、及び 3 つの抗てんかん薬（カルバマゼピン、フェノバルビタール、及びフェニトイン）の影響をクリアランスに組み込んだ。構築した母集団薬物動態最終モデルでは、体重 15～25 kg の患者（本試験の 6 歳以下の患者の体重に相当）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 の患者よりも 50～80%大きいことが示された。したがって、低年齢層の小児の体重補正した見かけのクリアランスは、高年齢層の小児及び成人に比べて大きいと考えられた（Table 2-10）。

Table 2-10 体重別の他の抗てんかん薬併用無しの小児てんかん患者における母集団薬物動態パラメータ（体重補正したクリアランスと Cav の推定値）と投与量の関係

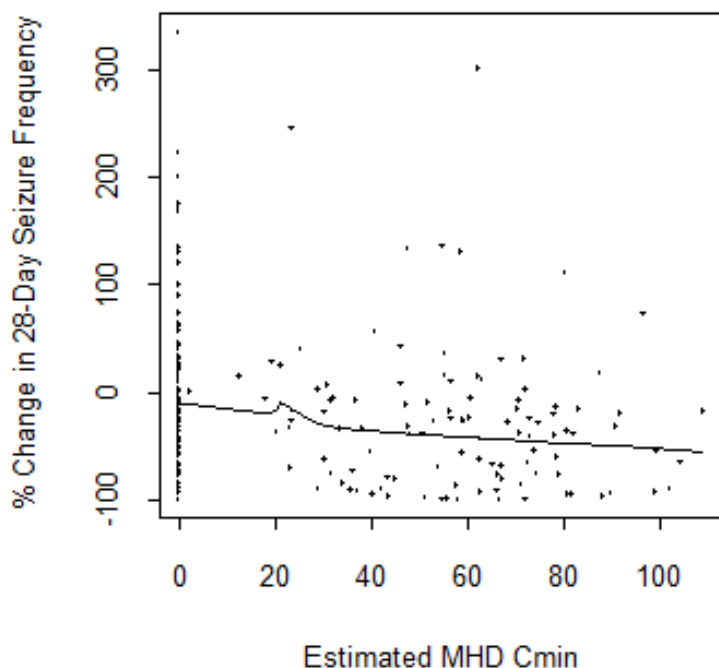
体重 (kg)	身長 (cm)	体表面積 (m ²)	投与量 (mg b.i.d.)	体重あたりの投与量 (mg/kg b.i.d.)	体重補正した CL/F (L/h/kg)	Cav の推定値 (μmol/L)
15	96	0.65	300	20	0.083	79
25	117	0.92	450	18	0.068	86
35	134	1.16	600	17	0.060	94
50	154	1.48	900	18	0.05	113
70	176	1.86	1200	17	0.046	122

Source : 5.3.5.1-3-011 試験-Module VII Pharmacokinetics report Exhibit 4.2-8.

薬物動態／薬力学の関係

定常状態における血漿中 MHD トラフ濃度と 28 日間の発作発現頻度のベースラインからの変化率の関係を検討した。血漿中 MHD のトラフ濃度が上昇すると、発作頻度が減少する傾向が示された（Figure 2-7）。

Figure 2-7 定常状態における血漿中 MHD トラフ濃度と 28 日間の発作発現頻度のベータスラインからの変化率の関係



Source : 5.3.5.1-3-011 試験-Module VII Pharmacokinetics report. Appendix 4. Plots for pharmacokinetic-efficacy
NPC-04 群 : 109 例, プラセボ群 : 128 例 (Cmin 0 $\mu\text{mol/L}$ のプロットは, プラセボ群の結果)

母集団薬物動態解析より推定した定常状態における血漿中 MHD のトラフ濃度を低濃度群 (2.1 ~47.7 $\mu\text{mol/L}$) , 中間濃度群 (47.7 超~68.5 $\mu\text{mol/L}$) , 高濃度群 (68.5 超~109.2 $\mu\text{mol/L}$) の 3 群に分けて, 血漿中 MHD のトラフ濃度と NPC-04 投与群で 10%を超える患者で発現した 7 つの有害事象 (運動失調, 複視, 浮動性めまい, 頭痛, 悪心, 傾眠及び嘔吐) の発現率並びに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 (Table 2-11) 。その結果, 運動失調及び頭痛は, 濃度の上昇とともに発現率の増加する傾向が認められ, すべての濃度群で, 運動失調, 複視, 浮動性めまい, 頭痛, 悪心, 傾眠及び嘔吐の発現率はプラセボ群に比べて高かった。また, 臨床検査の「臨床的に注目すべき異常」の発現率には, 濃度と関連した傾向は認められなかった。

Table 2-11 血漿中 MHD トラフ濃度別に示した有害事象並びに臨床検査の臨床的に注目すべき異常の発現率

	プラセボ群 (N=128)	低濃度群 (N=37)	中間濃度群 (N=36)	高濃度群 (N=36)
有害事象				
運動失調	3.9%	8.1%	11.1%	16.7%
複視	0.8%	27.0%	11.1%	11.1%
浮動性めまい	7.0%	32.4%	22.2%	30.6%

	プラセボ群 (N=128)	低濃度群 (N=37)	中間濃度群 (N=36)	高濃度群 (N=36)
頭痛	18.0%	21.6%	38.9%	38.9%
悪心	5.5%	18.9%	19.4%	13.9%
傾眠	14.1%	45.9%	30.6%	27.8%
嘔吐	14.8%	43.2%	38.9%	27.8%
臨床検査の臨床的に注目すべき異常				
AST 高値 (>100 U/L)	0.0% ¹⁾	0.0% ²⁾	5.6%	0.0%
ナトリウム低値 (<125 mEq/L)	0.0% ¹⁾	0.0%	0.0%	0.0%
白血球数低値 (<3000/ μ L)	4.7% ¹⁾	2.7%	2.8%	0.0%

Source : 5.3.5.1-3-011 試験-Module VII Pharmacokinetics report Exhibit 4.3-2.

1) N=127, 2) N=36

低濃度群 (2.1~47.7 μ mol/L), 中間濃度群 (47.7 超~68.5 μ mol/L), 高濃度群 (68.5 超~109.2 μ mol/L)

2.3.4 日本人及び外国人小児てんかん患者を対象とした反復投与試験結果を用いた母集団薬物動態解析 (国内 B1301 試験及び外国 011 試験 母集団薬物動態解析)

日本人小児てんかん患者を対象とした国内 B1301 試験 (27 例, 88 時点) 及び外国人小児てんかん患者を対象とした外国 011 試験 (109 例, 376 時点) の血漿中 MHD 濃度データを併合し, 011 試験で構築した母集団薬物動態モデルをベースモデルとし, 母集団薬物動態解析を実施した。本母集団薬物動態解析では, MHD の薬物動態に対する共変量として, 人種, 体重などの人口統計学的データ及び臨床検査値の影響を検討し, 母集団薬物動態の最終モデルには, 共変量として体重の影響をクリアランス及び分布容積, 3 つの抗てんかん薬 (カルバマゼピン, フェノバルビタール, 及びフェニトイン) の影響をクリアランスに組み込んだ。最終モデルでは, 体重補正した見かけのクリアランスは, 体重とともに減少した (Table 2-12)。また, 体重と年齢は相関することから, 体重あたりの用量で同量を投与した場合, 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。

Table 2-12 体重別の他の抗てんかん薬併用無しの小児てんかん患者における母集団薬物動態パラメータ (体重補正したクリアランス, AUCtau, 及び Cav の推定値) と投与量の関係

体重 (kg)	投与量 (mg b.i.d.)	体重あたりの投与量 (mg/kg b.i.d.)	CL/F (L/h)	体重補正した CL/F (L/h/kg)	AUCtau (μ mol*h/L)	Cav の推定値 (μ mol/L)
15	300	20	1.312	0.087	899	75
25	450	18	1.742	0.070	1016	85
35	600	17	2.100	0.060	1124	94
50	900	18	2.559	0.051	1383	115

Source : 5.3.3.5-1-B1301 試験及び 011 試験 母集団薬物動態解析-Table 5-10

2.3.5 成人てんかん患者（15歳以上～65歳以下）を対象とした反復投与試験（外国 OT/PE1 試験）

1～3種類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（15歳以上～65歳以下）を対象に、NPC-04錠を初回用量300mgから投与を開始し、最大2週間かけてNPC-04 600mg/日、1200mg/日、1800mg/日、又は2400mg/日（1日2回投与）まで漸増投与し、その後反復投与したときの定常状態における薬物動態及び用量比例性を検討した。

てんかん患者にNPC-04と1～3種類の他の抗てんかん薬を併用投与したときのNPC-04投与量別の定常状態におけるMHDの血漿中トラフ濃度をTable 2-13に示す。NPC-04 600～2400mg/日の用量範囲で、血漿中MHDトラフ濃度は、用量に比例して増大した（Figure 2-8）。

Table 2-13 投与量別の定常状態における血漿中MHDトラフ濃度

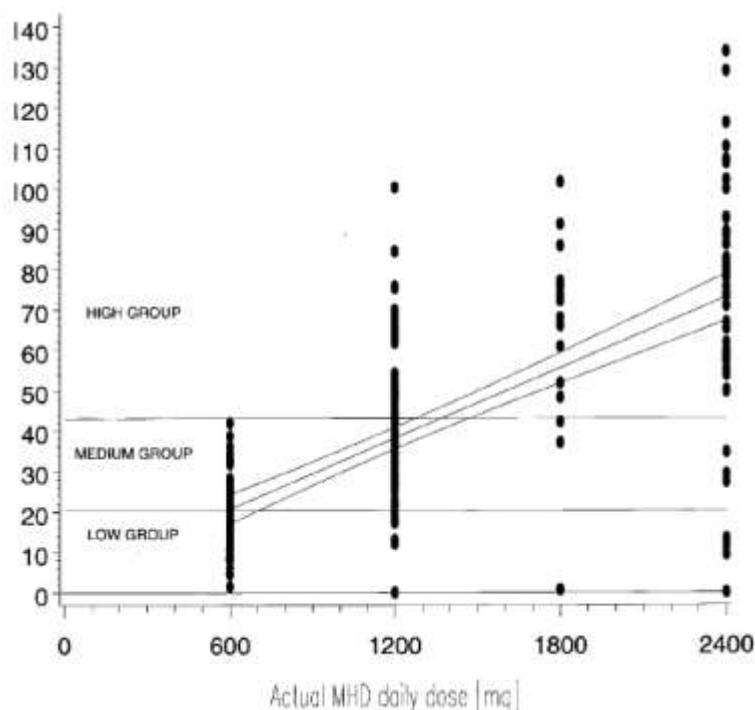
	NPC-04 600 mg/日	NPC-04 1200 mg/日	NPC-04 1800 mg/日 ^{a)}	NPC-04 2400 mg/日
N	127	107	15	48
血漿中MHDトラフ濃度 ($\mu\text{mol/L}$)	18.4 ± 7.2	41.7 ± 16.4	63.5 ± 25.0	68.7 ± 31.3

Source : 5.3.5.1-1-OT/PE1 試験-Exhibit 10.1.-2.

平均値±標準偏差

a) 2400mg/日から1800mg/日まで減量した被験者は含まない。

Figure 2-8 定常状態における血漿中MHDトラフ濃度と投与量の関係



Source : 5.3.5.1-1-OT/PE1 試験-Figure 10.1.-1.

縦軸：血漿中MHDトラフ濃度 ($\mu\text{mol/L}$)，横軸：投与量 (mg)

直線：回帰直線 (傾きの係数, 標準誤差及び p 値はそれぞれ 3.258, 2.1636, 及び 0.1332。投与量の係数, 標準偏差及び p 値はそれぞれ 0.029, 0.0016, 及び <0.0001)

曲線：回帰直線より得られた平均濃度値の 99%信頼区間

2.4 特別な集団を対象とした試験

2.4.1 腎機能障害者での薬物動態の検討（外国 OT/E23 試験）

腎機能低下が軽度（クレアチニンクリアランス値（Ccr）：30～80 mL/min，6例），中等度（Ccr：10～30 mL/min，7例）及び重度 Ccr：2～10 mL/min，7例）の外国人腎機能障害者並びに外国人健康被験者（Ccr：>90 mL/min，6例）を対象に NPC-04 300 mg を単回投与し，NPC-04 の薬物動態に対する腎機能障害の影響について検討した。

腎機能障害者及び健康被験者に NPC-04 300 mg を単回投与したときの血漿及び尿中 MHD の薬物動態パラメータをTable 2-14 に示す。中等度及び重度腎機能障害者（Ccr：30 mL/min 未満）における 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（健康被験者の平均値は 10 時間）。また，MHD の腎クリアランスは Ccr に相関して低下した（Figure 2-9）。

Table 2-14 腎機能障害者及び健康被験者に NPC-04 300 mg を単回投与したときの血漿及び尿中 MHD の薬物動態パラメータとクレアチニンクリアランス値

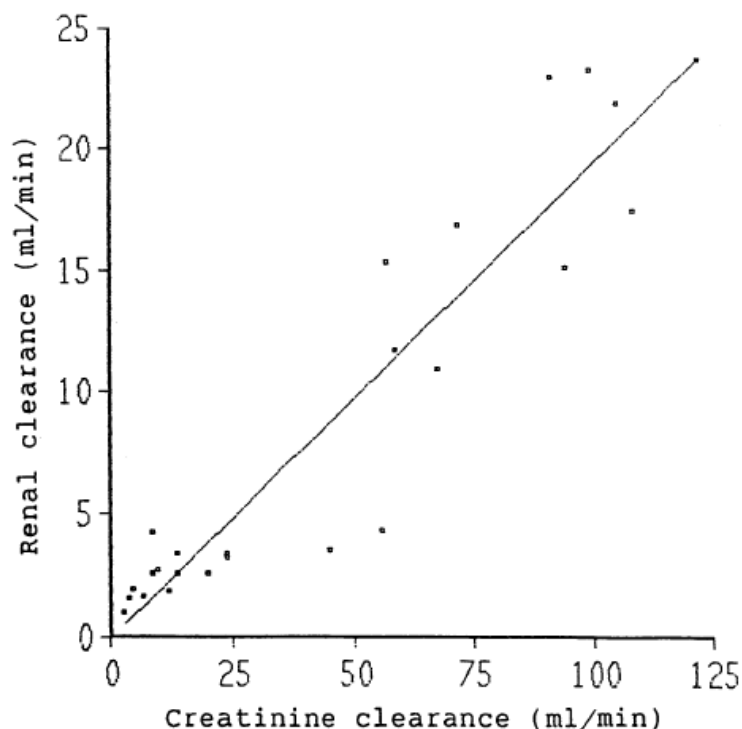
薬物動態パラメータ及びクレアチニンクリアランス値	健康被験者 (Ccr >90 mL/min) N=6	軽度腎機能障害者 (Ccr 30～80 mL/min) N=6	中等度腎機能障害者 (Ccr 10～30 mL/min) N=7	重度腎機能障害者 (Ccr 2～10 mL/min) N=7
Cmax (μmol/L)	8.6 ± 0.8	12.1 ± 2.3	13.7 ± 3.4	13.0 ± 2.7
AUC0-168h (μmol/L*h)	203 ± 37	337 ± 74	502 ± 167	474 ± 88
Tmax (h)	4	6	8	6
T1/2 (h)	10 ± 1	12 ± 2	16 ± 5	19 ± 3
尿中排泄率 (%)	21 ± 4	18 ± 10	7 ± 2	6 ± 4
CLr (mL/min)	24 ± 4	11 ± 6	3 ± 1	2 ± 1
Ccr (mL/min)	103 ± 11	60 ± 10	18 ± 5	7 ± 3

Source : 5.3.3.3-1-OT/E23 試験-Report C.R.B. R7/1991 Section 4.2 中の Table, Report C.R.B. R22/1992 Section 4 中の Table 及び Table 21 (一部改変)

CLr : 腎クリアランス, Ccr : クレアチニンクリアランス

Tmax は中央値, その他の薬物動態パラメータは平均値 ± 標準偏差を示す。尿中排泄率 (%) は投与後 72 時間までの値

Figure 2-9 MHD の腎クリアランスとクリアチニンクリアランスの関係



Source : 5.3.3.3-1-OT/E23 試験-Report C.R.B. R22/1992 Figure 16

2.4.2 肝機能障害者での薬物動態の検討（外国 OT/HI1 試験）

肝機能低下が軽度（Child-Pugh 分類 A, 7 例）及び中等度（Child-Pugh 分類 B, 6 例）の外国人肝機能障害者並びに健康被験者（6 例）に NPC-04 900 mg を単回投与し、NPC-04 の薬物動態に対する肝機能障害の影響について検討した。

肝機能障害者及び健康被験者に NPC-04 900 mg を単回投与したときの血漿及び尿中 MHD の薬物動態パラメータをそれぞれ Table 2-15 及び Table 2-16 に示す。軽度から中等度の肝機能障害者の血漿中 MHD の AUC 及び Cmax は健康被験者と統計学的な有意差は認められず（ $p=0.09\sim 0.41$ ），肝障害による MHD の薬物動態への影響は認められなかった。また，MHD，MHD のグルクロン酸抱合体，及び総 MHD の投与 120 時間後までの尿中排泄量は，軽度から中等度の肝機能障害者と健康被験者間で大きな違いは認められなかった。

Table 2-15 肝機能障害者及び健康被験者に NPC-04 900 mg を単回投与したときの血漿中 MHD の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	健康被験者 N=6	軽度肝機能障害者 (Child-Pugh 分類 A) N=7	中等度肝機能障害者 (Child-Pugh 分類 B) N=6
Cmax (μmol/L)	41.2 ± 8.8	43.6 ± 4.4	35.8 ± 3.2
AUC _{0-12h} (μmol/L*h)	1113 ± 273	1208 ± 190	1044 ± 149

薬物動態パラメータ	健康被験者 N=6	軽度肝機能障害者 (Child-Pugh 分類 A) N=7	中等度肝機能障害者 (Child-Pugh 分類 B) N=6
Tmax (h)	8	8	10
T1/2 (h)	10.4 ± 1.8	10.5 ± 1.2	12.2 ± 1.3

Source : 5.3.3.3-2-OT/HI1 試験-Exhibit 6.2.-1

Tmax は中央値, その他の薬物動態パラメータは平均値 ± 標準偏差を示す。

Table 2-16 肝機能障害者及び健康被験者に NPC-04 900 mg を単回投与したときの尿中 MHD の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	代謝物	健康被験者 N=6	軽度肝機能障害者 (Child-Pugh 分類 A) N=7	中等度肝機能障害者 (Child-Pugh 分類 B) N=6
Ae0-120h (% of dose)	MHD	17.0 ± 14.1	27.6 ± 17.1	19.5 ± 8.3
	MHD のグルクロン酸抱合体	22.4 ± 4.1	23.6 ± 8.7	14.7 ± 7.6
	総 MHD	39.4 ± 16.0	51.2 ± 24.6	34.2 ± 15.5
CLr (L/h)	MHD	0.51 ± 0.32	0.85 ± 0.58	0.69 ± 0.34

Source : 5.3.3.3-2-OT/HI1 試験-Exhibit 6.2.-3

平均値 ± 標準偏差

2.4.3 健康な男性高齢者での薬物動態の検討 (外国 OT/E22 試験)

健康な外国人男性高齢者 (61~82 歳) 12 例並びに健康な外国人男性若年者 (20~31 歳) 12 例を対象に, Day 1 に NPC-04 300 mg を単回経口投与, Day 5~12 の朝まで NPC-04 300 mg を 1 日 2 回 (600 mg/日) で 7.5 日間反復経口投与し, 高齢者における NPC-04 の薬物動態を, 若年者を対照として検討した。

高齢者及び若年者に NPC-04 を単回及び反復投与したときの血漿中 MHD の薬物動態パラメータを Table 2-17 に示す。高齢者に NPC-04 を単回投与及び反復投与したときの血漿中 MHD の Cmax は若年者に比べてそれぞれ 23%及び 42%高く, AUC はそれぞれ 51%及び 53%高かった。クレアチニンクリアランスを高齢者と若年者の間で比較した結果, 高齢者と若年者の Cmax 及び AUC の差は加齢によるクレアチニンクリアランスの低下によるものと考えられる (Figure 2-10)。また, 単回投与後と反復投与後の消失半減期が同程度であったことから, NPC-04 の代謝において自己誘導は起こらないことが示唆された。

Table 2-17 健康な男性高齢者及び健康な男性若年者に NPC-04 300 mg を単回投与及び 1 日 2 回反復経口投与したときの血漿中 MHD 薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ及び クレアチニンクリアランス値	男性高齢者 (61~82 歳, Cr: 79.4 ± 18.8 mL/min) N=12		男性若年者 (20~31 歳 Cr: 101.3 ± 24.6 mL/min) N=12	
	単回投与 (Day 1)	反復投与 (Day 12)	単回投与 (Day 1)	反復投与 (Day 12)
Cmax (µmol/L)	11.3 ± 1.3	47.3 ± 4.8	9.2 ± 1.5	33.4 ± 7.8
AUCinf (µmol/L*h)	334.3 ± 56.6	-	220.6 ± 53.9	-

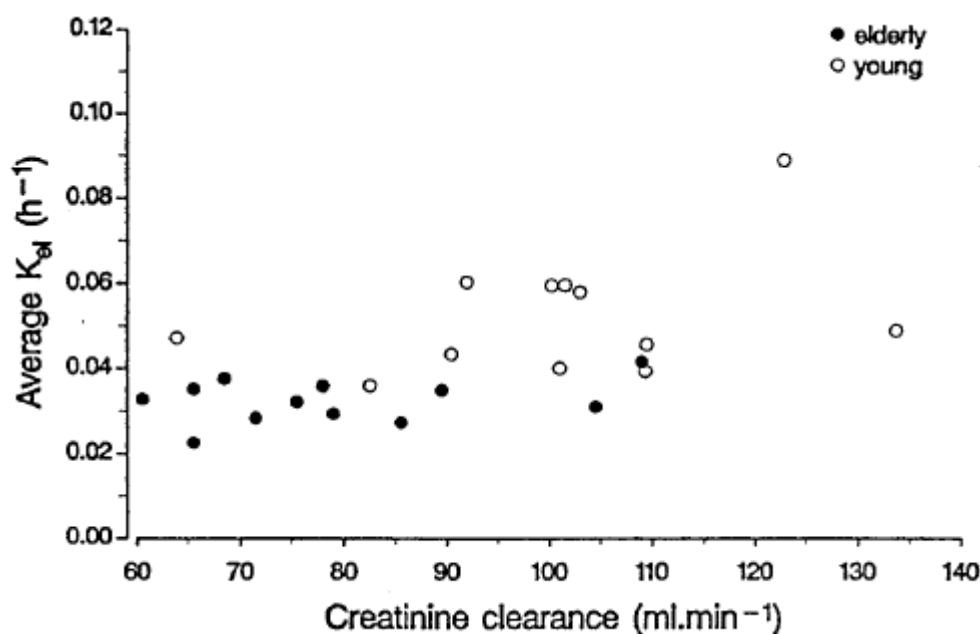
薬物動態パラメータ及び クリアチニンクリアラン ス値	男性高齢者 (61~82 歳, Ccr: 79.4 ± 18.8 mL/min) N=12		男性若年者 (20~31 歳 Ccr: 101.3 ± 24.6 mL/min) N=12	
	単回投与 (Day 1)	反復投与 (Day 12)	単回投与 (Day 1)	反復投与 (Day 12)
AUCtau (μmol/L*h)	-	521.8 ± 58.6	-	341.3 ± 74.7
Tmax (h)	5 (4~10)	4 (2~8)	4 (4~6)	2 (2~4)
T1/2 (h)	19.3 ± 4.1	26.5 ± 6.7	13.9 ± 3.3	14.2 ± 3.4
kel (1/h)	0.037 ± 0.007	0.028 ± 0.006	0.053 ± 0.016	0.052 ± 0.013

Source : 5.3.3.3-3-OT/E22 試験-Part 1 Table 1, Part 1 Table 2, Part 2 Table 8

Tmax は中央値 (範囲), その他の薬物動態パラメータは平均値 ± 標準偏差を示す。Cmax 及び AUC はモル濃度に変換した値を記載した。

Ccr : クリアチニンクリアランス (高齢者の Ccr 値は投与前と投与後の平均値 ± 標準偏差, 若年者の Ccr 値は Day 1 と Day 12 の平均値 ± 標準偏差を記載した)。

Figure 2-10 健康な男性高齢者及び健康な男性若年者に NPC-04 300 mg を単回投与及び 1 日 2 回反復経口投与したときの血漿中 MHD の消失速度定数とクリアチニンクリアランスの関係



Source : 5.3.3.3-3-OT/E22 試験-Part 1 Figure 4

2.4.4 健康な女性高齢者での薬物動態の検討 (外国 NL/OT03 試験)

健康な外国人女性高齢者 (60~79 歳) 12 例並びに健康な外国人女性若年者 (18~32 歳) 12 例を対象に, Day 1 に NPC-04 600 mg を単回経口投与, Day 5 に NPC-04 150 mg を 1 日 2 回投与 (300 mg/日), Day 6~11 の朝まで NPC-04 300 mg を 1 日 2 回 (600 mg/日) の反復経口投与し, 高齢者における NPC-04 の薬物動態を, 若年者を対照として検討した。

高齢者及び若年者に NPC-04 を単回及び反復投与したときの血漿及び尿中 MHD の薬物動態パラメータをTable 2-18に示す。高齢者に NPC-04 を単回投与及び反復投与したときの血漿中 MHD の Cmax は、若年者に比べてそれぞれ 39%及び 25%高く、AUC はそれぞれ 64%及び 33%高かった。

Table 2-18 健康な女性高齢者及び健康な女性若年者に NPC-04 600 mg を単回投与及び NPC-04 300 mg 1 日 2 回反復経口投与したときの血漿及び尿中 MHD 薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	女性高齢者 (60~79 歳) N=12		女性若年者 (18~32 歳) N=12	
	単回投与 (Day 1)	反復投与 (Day 11)	単回投与 (Day 1)	反復投与 (Day 11)
Cmax (μmol/L)	28.3 ± 6.2	46.1 ± 7.7	20.3 ± 3.9	36.7 ± 4.2
AUCinf (μmol/L*h)	871.4 ± 159.7	-	532.4 ± 119.9	-
AUCtau (μmol/L*h)	-	479.4 ± 79.4	-	359.8 ± 46.4
Tmax (h)	5 (3~20)	3 (2~4)	4 (2~12)	3 (2~4)
T1/2 (h)	24.2 ± 13.8	16.5 ± 2.8	16.1 ± 3.9	14.2 ± 2.6
kel (1/h)	0.034 ± 0.011	0.043 ± 0.007	0.046 ± 0.015	0.050 ± 0.009
Ae0-96h (mg)	172.6 ± 33.3	-	169.3 ± 45.2	-
Ae240-252h (mg)	-	115.8 ± 19.0	-	122.0 ± 15.4

Source : 5.3.3.3-4-NL/OT03 試験: PBR-900130-3-Table 1, 5.3.3.3-5-NL/OT03 試験: PBR-891215-4-Table 1

Tmax は中央値 (範囲), その他の薬物動態パラメータは平均値 ± 標準偏差を示す。Cmax 及び AUC はモル濃度に変換した値を記載した。

2.5 薬物相互作用

2.5.1 酵素誘導作用の検討

2.5.1.1 健康被験者を対象とした酵素誘導作用の検討（外国 OT/E13 試験）

外国人健康被験者 8 例を対象に、NPC-04 300 mg を 1 日 2 回の反復経口投与し、酵素誘導のマーカースとしてアンチピリンを投与し本剤の肝酵素誘導作用（酸化的代謝の誘導）を検討した。健康被験者は 3 種類の投与（A～C）を順次受けた。投与 A ではアンチピリン 600 mg を単回投与、投与 B では NPC-04 300 mg を単回投与、投与 C では NPC-04 300 mg を 12 時間ごとに反復経口投与（計 29 回の投与）し、Day 8（投与 15 回目）、Day 15（投与 29 回目）及び Day 29（NPC-04 最終投与の 14 日後）にアンチピリン 600 mg をそれぞれ単回投与した。投与 A 及び B の間には 3～6 日間、投与 B 及び C の間には 6 日間の休薬期間を設けた。

NPC-04 投与前、NPC-04 投与中（Day 8 及び Day 15）及び投与後（Day 29）にアンチピリンを単回投与したときの唾液中アンチピリンの消失半減期を Table 2-19、血清中 MHD 薬物動態パラメータを Table 2-20 に示す。唾液中アンチピリンの消失半減期の平均値はそれぞれ 10.61 時間（NPC-04 投与前）、10.33 時間（NPC-04 投与中：Day 8）～10.42 時間（NPC-04 投与中：Day 15）、及び 9.26 時間（NPC-04 最終投与の 14 日後）であり、アンチピリンの消失半減期は、NPC-04 投与により影響を受けなかった。

Table 2-19 唾液中アンチピリンの消失半減期

NPC-04 投与前 (投与 A) N=8	NPC-04 投与中 (投与 C)		NPC-04 最終投与の 14 日後 Day 29 N=8
	Day 8 N=8	Day 15 N=8	
10.61 ± 3.29 h	10.33 ± 3.01 h	10.42 ± 1.68 h	9.26 ± 3.03 h

Source : 5.3.3.4-1-OT/E13 試験-Table 8

平均値 ± 標準偏差

Table 2-20 NPC-04 300 mg を単回及び 1 日 2 回反復投与したときの血清中 MHD の薬物動態パラメータ

薬物動態 パラメータ	単回投与 (投与 B) N=8	反復投与 (投与 C, Day 15) N=8
C _{max} (µmol/L)	13.0 ± 3.9	38.2 ± 6.1
AUC (µmol/L*h)	255 ± 59	395 ± 59
T _{max} (h)	6.0 (4.0～8.0)	2.0 (1.0～4.0)
kel (1/h)	0.065 ± 0.015	0.059 ± 0.018

Source : 5.3.3.4-1-OT/E13 試験-Table 4, Table 5, Table 6

T_{max} は中央値（範囲）、その他の薬物動態パラメータは平均値 ± 標準偏差を示す。

単回及び反復投与時の AUC はそれぞれ AUC_{inf} 及び AUC_{0-12h}。

2.5.1.2 健康被験者を対象とした NPC-04 高用量における酵素誘導作用の検討（外国 OT/E28 試験）

外国人健康被験者 24 例を対象に、NPC-04 900 mg（又はプラセボ）を 1 日 2 回の反復経口投与し、酵素誘導のマーカーとしてニフェジピン及びアンチピリンを投与して、定常状態における本剤の肝酵素誘導作用（酸化的代謝の誘導）を検討した。Day 1 及び Day 3 にそれぞれニフェジピン及びアンチピリンの単回投与後、NPC-04（又はプラセボ）の投与を開始した。NPC-04 の投与は、Day 5 に NPC-04 600 mg を単回投与後、Day 12 から Day 23 まで NPC-04 の漸増用量で反復投与（300 mg, 600 mg, 及び 750 mg を 1 日 2 回で各 4 日間反復投与）、Day 24 から Day 40 の朝まで NPC-04 900 mg を 1 日 2 回で反復投与した。また、ニフェジピンは、Day 1 の他に Day 36 及び Day 62 にそれぞれ単回投与、及びアンチピリンは Day 3 の他に Day 38 及び Day 64 に単回投与した。

唾液中アンチピリン、血漿中ニフェジピン、及び血漿中 MHD の薬物動態パラメータをそれぞれ Table 2-21, Table 2-22, 及び Table 2-23 に示す。NPC-04 の反復投与により、アンチピリンの C_{max} は単回投与時に比べわずかに低下し、AUC は約 25% 低下した。そのため、本剤はチトクローム P450 の誘導作用があることが示された。ニフェジピンの C_{max}, AUC については、被験者間及び被験者内でばらつきが大きかったが、単回投与時と比較しそれぞれ約 26%, 21% 低下した。

Table 2-21 唾液中アンチピリンの薬物動態パラメータ

薬物動態 パラメータ	Day 3 (NPC-04 投与前)						Day 38 (NPC-04 投与中)		Day 64 (NPC-04 投与後)		NPC-04 との併用投与 /単回投与 幾何平均値の比 (90%信頼区間)		
	NPC-04 群 N=13		プラセボ 群 N=11		NPC-04 群 N=13		プラセボ群 N=11		NPC-04 群 N=13			プラセボ群 N=11	
C _{max} (µg/mL)	11.1 ± 1.3	11.5 ± 1.7	10.6 ± 1.4	11.3 ± 1.8	11.1 ± 1.0	11.8 ± 2.4	0.9534	0.9985	(0.9091,	(0.9521,	0.9999)	1.0472)	
AUC _{0-48h} (µg/mL*h)	179 ± 32	175 ± 38	135 ± 32	185 ± 53	164 ± 34	188 ± 62	0.7506	0.9118	(0.6974,	(0.8472,	0.8078)	0.9813)	
AUC _{inf} (µg/mL*h)	192 ± 37.5	186 ± 40.7	141 ± 34.9	203 ± 67.4	175 ± 42.7	205 ± 74.2	-	-	-	-	-	-	
T _{max} (h)	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	-	-	-	-	-	-	
T _{1/2} (h)	12.0 ± 1.7	11.4 ± 0.7	9.5 ± 1.8	12.3 ± 2.9	11.5 ± 2.1	12.4 ± 2.5	-	-	-	-	-	-	
CL/F (L/h)	3.24 ± 0.67	3.37 ± 0.74	4.48 ± 1.05	3.26 ± 1.04	3.59 ± 0.89	3.28 ± 1.11	-	-	-	-	-	-	

Source : 5.3.3.4-2-OT/E28 試験-Exhibit 6.2.-3, Exhibit 6.2.-4

T_{max} は中央値、その他の薬物動態パラメータは平均値 ± 標準偏差を示す。

Table 2-22 血漿中ニフェジピンの薬物動態パラメータ

薬物動態 パラメータ	Day 1 (NPC-04 投与前)		Day 36 (NPC-04 投与中)		Day 62 (NPC-04 投与後)		NPC-04 との併用投与/ 単独投与 幾何平均値の比 (90%信頼区間)	
	NPC-04 群 N=13	プラセボ 群 N=11	NPC-04 群 N=13	プラセボ群 N=11	NPC-04 群 N=13	プラセボ群 N=11	Day 36 (併用中)	Day 62 (併用後)
Cmax (ng/mL)	113 ± 63	121 ± 93	86 ± 54	161 ± 140	87 ± 47	96 ± 78	0.7351 (0.5004, 1.08)	0.8112 (0.5521, 1.1917)
AUC _{0-12h} (ng/mL*h)	272 ± 124	313 ± 162	206 ± 82	321 ± 176	240 ± 94	295 ± 189	0.7852 (0.6241, 0.988)	0.9196 (0.7309, 1.1571)
AUC _{inf} (ng/mL*h)	281 ± 129	336 ± 178	213 ± 83.7	339 ± 191	250 ± 103	325 ± 226	-	-
Tmax (h)	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.5	-	-
T1/2 (h)	2.4 ± 0.6	2.8 ± 0.6	2.2 ± 0.5	2.7 ± 0.4	2.3 ± 0.6	2.9 ± 0.8	-	-
CL/F (L/h)	90.2 ± 47.1	77.3 ± 47.4	110 ± 48.8	79.5 ± 47.9	92.5 ± 34.8	97.0 ± 92.4	-	-

Source : 5.3.3.4-2-OT/E28 試験-Exhibit 6.2.-1, Exhibit 6.2.-2

Tmax は中央値, その他の薬物動態パラメータは平均値 ± 標準偏差を示す。

Table 2-23 血漿中 MHD の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	NPC-04 600 mg 単回投与 初回投与時 (Day 5)	NPC-04 900 mg 1 日 2 回反復投与 最終投与時 (Day 40)
Cmax (μmol/L)	20.9 ± 1.9	92.0 ± 14.6
AUC ^{a)} (μmol/L*h)	541 ± 88	995 ± 146
AUC/dose [(μmol/L*h)/(μmol/kg)]	17.0 ± 2.4	20.9 ± 3.2
Tmax (h)	6	4
T1/2 (h), α (12-36h), β (36-72h)	α 15.1 ± 2.6, β 9.4 ± 1.2	α 19.1 ± 2.4, β 10.7 ± 2.5

Source : 5.3.3.4-2-OT/E28 試験-Exhibit 6.2.-5

Tmax は中央値, その他の薬物動態パラメータは平均値 ± 標準偏差を示す。

初回及び最終投与時の AUC はそれぞれ AUC_{inf} 及び AUC_{0-12h}。

2.5.1.3 新規てんかん患者を対象とした酵素誘導作用の検討 (外国 OT/E26 試験)

外国人新規てんかん患者 12 例を対象に, 定常状態での NPC-04 投与におけるアンチピリンの消失半減期を測定することで, NPC-04 の肝酸化的代謝誘導を検討した。1 日目にアンチピリン 18 mg/kg を経口投与し, 2, 3 日目の 20 時頃に NPC-04 300 mg を投与, 4, 5 日目に NPC-04 300 mg を 1 日 2 回投与, 6, 7 日目に NPC-04 450 mg を 1 日 2 回投与, 8~21 日目に 3 日ごとに NPC-04 300 mg まで漸増可能として最大 2,700 mg/日投与とし, 22~35 日目まで維持期, 36 日目にアンチピリン 18 mg/kg を経口投与した。なお, 1~7 日目を固定漸増期, 8~21 日目を可変漸増期, 22~35 日目を維持期とした。

NPC-04, MHD 及び DHD における血漿中平均トラフ濃度を Table 2-24 に示した。21 日目の漸増期の終了時に定常状態に到達しており、21 日目と 35 日目における平均値は NPC-04, MHD 及び DHD のいずれも類似していた。また、個人間のばらつきは小さかった。

次に、外国人新規てんかん患者 12 例におけるアンチピリンの薬物動態パラメータを Table 2-25, アンチピリンの消失半減期を Table 2-26 に示した。

AUC_(0-24h)及び AUC_(0-∞)の平均値の比較では、0 日目で 70.3%, 35 日目で 79.6%であった。また、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%短縮していた。このことから、チトクローム P450 酵素の誘導作用があることが示された。

Table 2-24 血漿中 NPC-04, MHD, DHD の平均トラフ濃度

項目	体重(kg) N=12	NPC-04 [$\mu\text{mol/L}$]		MHD [$\mu\text{mol/L}$]		DHD [$\mu\text{mol/L}$]	
		21 日目 N=11	35 日目 N=12	21 日目 N=11	35 日目 N=12	21 日目 N=11	35 日目 N=12
平均値	71.1	0.6	0.7	46.8	46.6	2.9	2.7
標準偏差	11.0	0.3	0.5	12.2	10.9	1.5	1.2

Table 2-25 アンチピリンの薬物動態パラメータ (N=12)

	AUC _(0-24h) [mg · h/L]	AUC _(0-∞) [mg · h/L]	Cmax [mg /L]	Tmax [hours]	T1/2 (4-24h) [hours]
0 日目	437.9±96.5	623.3±257.3	33.3±6.0	1.0	12.7±5.9
35 日目	353.8±90.9	444.7±161.8	29.2±4.3	1.5	9.5±3.6

平均値±標準偏差 (Tmax は中央値)

Table 2-26 アンチピリンの消失半減期

比較	群間差の 推定値	標準誤差	P 値	比率	比率の 95%信頼区間
NPC-04 投与中及び投与前の比較	-0.29	0.066	0.001	0.75	(0.65, 0.86)

2.5.1.4 てんかん患者を対象とした内分泌機能に対する影響の検討 (外国 021 試験)

フェニトインを長期投与しているてんかん患者 24 例 (うち 10 例はコンプライアンス違反) を対象に、フェニトイン単剤療法の患者と比較し、途中でフェニトインから NPC-04 単剤療法に切替えた患者における内分泌機能に対する影響を検討した。1~7 日目を前観察期として、8, 9 日目に NPC-04 300 mg/日を投与、10, 11 日目に NPC-04 600 mg/日を投与、12~14 日目に NPC-04 900 mg/日を投与し、その後切替え期として、15~18 日目にフェニトイン 1 日投与量を 75%に減

少, 19~22 日目にフェニトイン 1 日投与量を 50%に減少, 23~26 日目にフェニトイン 1 日投与量を 25%に減少し, 27 日目にフェニトイン投与を中止した。

また, アンチピリンは 1, 28 及び 168 日目に投与した。

フェニトイン投与のてんかん患者におけるフェニトインのトラフ濃度は 28 日目に 16~84 $\mu\text{mol/L}$, 84 日目に 17~88 $\mu\text{mol/L}$, 168 日目に 20~98 $\mu\text{mol/L}$ であった。また, NPC-04 投与のてんかん患者における MHD のトラフ濃度は 28 日目に 15.3~62.9 $\mu\text{mol/L}$, 84 日目に 30~79 $\mu\text{mol/L}$, 168 日目に 39.7~68.8 $\mu\text{mol/L}$ であった。

アンチピリンの消失率はフェニトイン投与のてんかん患者で全試験期間を通じて変化がなかったが, NPC-04 投与患者では AUC で 2.4 倍増加し, $T_{1/2}$ で 2.3 倍増加した。このことから, フェニトインから NPC-04 投与に切替えることによって, NPC-04 がフェニトインによって生じていた酵素誘導を顕著に減少させたと考えられた (Table 2-27)。

また, 脂質代謝と性ホルモン及び甲状腺ホルモン代謝の評価結果を Table 2-28, Table 2-29 に示した。

遊離チロキシシン (FT_4), 遊離アンドロゲン指標 (FAI) 及び総コレステロールに対する血中濃度の基準に該当する患者の割合としては, パラメータとして遊離アンドロゲン指標 (FAI) のみ血中濃度の基準に該当した患者が存在し, NPC-04 で 4 例 (36.4%), フェニトインで 4 例 (33.3%) であった。また, フェニトインから NPC-04 に切替えた患者において, 遊離アンドロゲン指標 (FAI) の平均値のベースラインからの変化で薬力学の影響は認められなかった。

ホルモンパラメータにおけるベースラインからの変化では, チロキシシン, 性ホルモン結合グロブリン, 黄体形成ホルモン及びデヒドロエピアンドロステロンについて NPC-04 投与群で僅かな変化があったことを除き, 両投与群でホルモンバランスの差は認められなかった。しかし, 評価例数が少ないことから, 薬力学のデータを慎重に考慮すべきと考えられた。

Table 2-27 アンチピリンの薬物動態パラメータ

パラメータ		NPC-04 投与群	フェニトイン投与群
		N=11 平均値 (標準偏差)	N=12 平均値 (標準偏差)
AUC _(0-48h) [h(mg/L)]	ベースライン	201.9 (89.81)	214.98 (131.34)
	最終評価時	446.08 (160.78)	249.27 (114.69)
C _{max} [mg/L]	ベースライン	24.85 (3.94)	24.91 (5.68)
	最終評価時	28.77 (4.42)	27.25 (3.93)
T _{max} [h]	ベースライン	0.94 (0.03)	0.92 (0.04)
	最終評価時	0.92 (0.01)	0.92 (0.04)
T _{1/2} [h]	ベースライン	5.91 (1.72)	7.03 (4.23)
	最終評価時	13.51 (5.11)	8.01 (5.54)

Table 2-28 遊離チロキシン (FT₄) , 遊離アンドロゲン指標 (FAI) 及び総コレステロールの平均値におけるベースラインからの変化

パラメータ	NPC-04 平均値 (標準偏差)	フェニトイン 平均値 (標準偏差)
遊離アンドロゲン指標 (FAI)	2.33 (10.77)	0.46 (17.59)
遊離チロキシン	-0.4 (1.80)	-0.16 (1.12)
総コレステロール	-0.1 (1.05)	0.42 (0.49)

Table 2-29 ホルモンパラメータにおけるベースラインからの変化

パラメータ	NPC-04 平均値 (標準偏差)	フェニトイン 平均値 (標準偏差)
チロキシン (nmol/L)	-1.55 (13.36)	1.75 (7.29)
性ホルモン結合グロブリン (nmol/L)	-10.48 (16.02)	-6.49 (13.06)
黄体形成ホルモン (U/L)	-2.28 (2.48)	-0.04 (2.09)
プロラクチン (μ/L)	-2.35 (3.72)	0.68 (3.33)
デヒドロエピアンドロステロン (μmol/L)	1.77 (1.13)	0.11 (0.78)

2.5.2 抗てんかん薬との薬物相互作用の検討

2.5.2.1 外国人小児てんかん患者を対象とした反復投与試験結果 (外国 011 試験) を用いた母集団薬物動態解析

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 (4~17歳) を対象とした外国 011 試験で得られた定常状態における血漿中 MHD 濃度データ並びに併用抗てんかん薬 (カルバマゼピン, フェノバルビタール, フェニトイン, ガバペンチン, ラモトリギン, 及びバルプロ酸) のトラフ濃度を用いて, 本剤と併用抗てんかん薬との薬物相互作用を検討した。

MHD 濃度に対する併用てんかん薬の影響

主代謝物である MHD 濃度データを用いて母集団薬物動態解析を実施し, 併用抗てんかん薬を共変量として, MHD のクリアランスに対する影響を解析した。カルバマゼピン, フェノバルビタール又はフェニトイン併用時の MHD の見かけのクリアランスの推定値は, 併用なしの場合と比較したとき, それぞれ 31%, 33%, 及び 35%大きかった。また, ジアゼパム, ガバペンチン, ラモトリギン, 及びバルプロ酸は, MHD のクリアランスには, 影響を及ぼさなかった。

併用抗てんかん薬濃度に対する本剤の影響

併用抗てんかん薬のトラフ濃度について、NPC-04 投与前と NPC-04 を維持用量で反復投与中の比を、NPC-04 群（MHD 濃度群別）とプラセボ群別に併用薬剤ごとに算出した結果をTable 2-30に示した。NPC-04 の併用により、カルバマゼピンの血漿中トラフ濃度は 15%低下（MHD 高濃度群では 22%の低下），フェノバルビタールの血漿中トラフ濃度は 14%上昇（MHD 高濃度群では 15%の上昇）した。カルバマゼピン及びフェノバルビタールの血漿中濃度の変化は有意であったが、その影響は小さいと考えられた。

Table 2-30 併用抗てんかん薬トラフ濃度の NPC-04 投与前と NPC-04 反復投与中の比

併用抗てんかん薬	項目	プラセボ群	NPC-04 群			全体
			MHD 低濃度群	MHD 中間濃度群	MHD 高濃度群	
カルバマゼピン	MHD トラフ濃度	0.0	2.1~33.7	33.7~60.6	60.6~83.2	2.1~83.2
	N	52	18	18	17	53
	比の中央値	1.00	0.97	0.83	0.78	0.85
	比の範囲	0.62~2.30	0.40~1.25	0.63~1.19	0.46~1.08	0.40~1.25
	90% 信頼区間	(0.96, 1.05)				(0.81, 0.89)
ガバペンチン	MHD トラフ濃度	0.0	23.4~58.1	58.1~78.0	78.0~109.2	23.4~109.2
	N	13	4	4	3	11
	比の中央値	0.83	0.91	1.11	1.03	1.03
	比の範囲	0.39~1.51	0.74~1.40	0.86~2.75	1.01~1.71	0.74~2.75
	90% 信頼区間	(0.64, 0.94)				(0.93, 1.40)
ラモトリギン	MHD トラフ濃度	0.0	12.6~40.9	40.9~70.6	70.6~104.3	12.6~104.3
	N	21	5	5	4	14
	比の中央値	1.08	1.06	0.84	0.67	0.89
	比の範囲	0.44~2.23	1.02~1.54	0.54~5.12	0.05~0.85	0.05~5.12
	90% 信頼区間	(0.89, 1.21)				(0.51, 1.32)
フェノバルビタール	MHD トラフ濃度	0.0	23.2~47.3	47.3~63.2	63.2~78.5	23.2~78.5
	N	10	6	5	5	16
	比の中央値	0.88	1.19	0.97	1.15	1.14
	比の範囲	0.09~1.30	0.80~1.43	0.75~1.63	0.98~1.53	0.75~1.63
	90% 信頼区間	(0.47, 1.15)				(1.02, 1.24)
フェニトイン	MHD トラフ濃度	0.0	18.0~44.9	44.9~56.6	56.6~99.1	18.0~99.1
	N	18	6	5	5	16
	比の中央値	0.98	0.93	1.08	1.04	0.99
	比の範囲	0.65~1.27	0.73~1.59	0.66~1.62	0.59~1.54	0.59~1.62
	90% 信頼区間	(0.89, 1.02)				(0.89, 1.17)
バルプロ酸	MHD トラフ濃度	0.0	32.1~55.4	55.4~71.2	71.2~109.2	32.1~109.2
	N	39	11	10	10	31
	比の中央値	0.96	1.09	0.96	1.00	1.01
	比の範囲	0.58~2.16	0.70~2.08	0.53~1.42	0.40~1.48	0.40~2.08

併用抗てんかん薬 項目	プラセボ群	NPC-04 群			全体
		MHD 低濃度群	MHD 中間濃度群	MHD 高濃度群	
90% 信頼区間	(0.93, 1.08)				(0.90, 1.13)

Source : 5.3.5.1-3-011 試験-Module VII Pharmacokinetics report Exhibit 4.2-10.

MHD のトラフ濃度は、母集団薬物動態解析により算出。

2.5.2.2 日本人及び外国人小児てんかん患者を対象とした反復投与試験結果（国内 B1301 試験及び外国 011 試験）を用いた母集団薬物動態解析

日本人小児てんかん患者を対象とした国内 1301 試験及び外国人小児てんかん患者を対象とした外国 011 試験の血漿中 MHD 濃度データを併合して、母集団薬物動態解析を行った。カルバマゼピン、フェノバルビタール又はフェニトインの MHD のクリアランスに対する影響を共変量として解析した結果、カルバマゼピン、フェノバルビタール又はフェニトイン併用時の MHD の見かけのクリアランスの推定値は、併用なしの場合と比較し、それぞれ 33%、34%、及び 25%大きかった。

2.5.2.3 成人てんかん患者を対象としたカルバマゼピン、バルプロ酸及びフェニトインとの薬物相互作用試験（外国 NGB90027 試験）

カルバマゼピン（400～2000 mg/日、12 例）、バルプロ酸（400～2800 mg/日、12 例）、又はフェニトイン（250～500 mg/日、12 例）の単独治療を受けている外国人成人てんかん患者、及び抗てんかん薬未投与（7 例）の外国人成人てんかん患者を対象に、本剤とカルバマゼピン、バルプロ酸、及びフェニトインとの薬物相互作用を検討した。カルバマゼピン、バルプロ酸、又はフェニトインにより単独治療中のてんかん患者には、NPC-04 600 mg を単回投与後、7 日間の休薬期間を設け、クロスオーバーにて NPC-04 300 mg（又はプラセボ）を 1 日 3 回 3 週間反復投与した。休薬期間は 2 週間以上とした。抗てんかん薬未投与のてんかん患者には、NPC-04 600 mg を単回投与後、NPC-04 300 mg を 1 日 3 回 3 週間反復投与した。

てんかん患者に NPC-04 を反復投与したときの定常状態における血漿中 MHD の薬物動態パラメータを Table 2-31 に示す。カルバマゼピン、バルプロ酸、及びフェニトインと NPC-04 を併用投与したときの定常状態における血漿中 MHD の AUC は、抗てんかん薬未投与の患者に比べて、それぞれ 40%、18%、及び 29%低下した。バルプロ酸による低下は、統計的に有意ではなかった。

カルバマゼピン、バルプロ酸、又はフェニトインにより単独治療中のてんかん患者に NPC-04 又はプラセボを併用投与したとき、カルバマゼピン、カルバマゼピン代謝物（10, 11-エポキシ体）、バルプロ酸、及びフェニトインの定常状態における血漿中 AUC を Table 2-32 に示す。血漿中カルバマゼピン、バルプロ酸、及びフェニトインの AUC は、プラセボ併用投与時に比べて、NPC-04 を併用投与したとき、それぞれ 8%上昇、8%低下、及び 9%上昇したが、統計的に有意な差ではなかった。カルバマゼピン代謝物の AUC は、NPC-04 併用投与でプラセボ併用投与と比較して有意に上昇した（30%）。

Table 2-31 成人てんかん患者に NPC-04 300 mg 1 日 3 回で反復投与したときの血漿中 MHD 及び DHD の薬物動態パラメータ

対象	薬物動態パラメータ	カルバマゼピン単 独 N=9	バルプロ酸単独 N=9	フェニトイン単独 N=11	抗てんかん薬 未 投与 N=7
MHD	Cmax (μmol/L)	40.5 (24.0~74.3)	53.9 (31.9~108)	51.9 (22.2~106)	86.9 (49.2~169)
	抗てんかん薬未投 与の患者との比 [90%信頼区間]	0.47 ^{a)} [0.32, 0.67]	0.62 ^{a)} [0.43, 0.90]	0.60 ^{a)} [0.42, 0.85]	—
	AUC0-8h (μmol/L*h)	282 (169~539)	387 (227~790)	336 (166~629)	472 (345~724)
MHD	抗てんかん薬未投 与の患者との比 [90%信頼区間]	0.60 ^{a)} [0.43, 0.83]	0.82 [0.60, 1.13]	0.71 ^{a)} [0.52, 0.97]	—
	T1/2 (h)	11.6 (8.09~19.1)	11.9 (10.3~15.3)	10.8 (7.54~15.8)	13.0 (10.2~22.9)
	抗てんかん薬未投 与の患者との比 [90%信頼区間]	0.89 [0.70, 1.15]	0.91 [0.71, 1.17]	0.83 [0.65, 1.06]	—
DHD	Cmax (μmol/L)	23.4 (6.1~66.6)	3.5 (1.2~12.3)	8.6 (0.6~20.1)	4.3 (1.8~10.8)
	抗てんかん薬未投 与の患者との比 [90%信頼区間]	0.19 [0.10, 0.38]	1.35 [0.68, 2.67]	0.54 [0.28, 1.04]	—
	AUC0-8h (μmol/L*h)	207.0 (56.6~547.6)	24.6 (8.8~89.2)	52.7 (2.4~103.6)	21.5 (12.8~47.0)
DHD	抗てんかん薬未投 与の患者との比 [90%信頼区間]	0.11 [0.06, 0.22]	1.05 [0.54, 2.06]	0.49 [0.26, 0.93]	—

Source : 5.3.3.4-3-NGB90027 試験-Exhibit 6.2.-7, Exhibit 6.2.-8, Table 6.2.-2, Table 6.2.-4, Table 6.2.-8, Table 6.2.-11
薬物動態パラメータは幾何平均値 (範囲) を示す。Cmax 及び AUC はモル濃度に変換した値を記載した。
a) 有意水準 $\alpha=0.1$ で有意差あり。

Table 2-32 てんかん患者に NPC-04 300 mg 1 日 3 回又はプラセボと併用投与したときの定常状態におけるカルバマゼピン, カルバマゼピン代謝物, バルプロ酸, 及びフェニトインの AUC

	カルバマゼピン カルバマゼピン	カルバマゼピン代謝物	バルプロ酸	フェニトイン
AUC0-12h (μg/mL*h)				
NPC-04 併用時	101 (74.4~160) N=9	16.6 (7.17~40.57) N=9	1090 (413~ 2290) N=9	333 (148~555) N=11
プラセボ併用時	94.0 (39.3~184) N=10	12.8 (4.00~33.1) N=10	1190 (727~ 2525) N=9	305 (184~508) N=10
比 (NPC-04 併用時/プラ)	1.08	1.30 ^{a)}	0.92	1.09

	カルバマゼピン	カルバマゼピン代謝物	バルプロ酸	フェニトイン
セボ併用時) [90%信頼区 間]	[0.90, 1.29]	[1.01, 1.68]	[0.81, 1.03]	[0.93, 1.27]

Source : 5.3.3.4-3-NGB90027 試験-Exhibit 6.2.-9, Table 6.2.-5, Table 6.2.-6, Table 6.2.-9, Table 6.2.-12

AUC は幾何平均値 (範囲) を示す。

a) 有意水準 $\alpha=0.1$ で有意差あり。

2.5.2.4 成人てんかん患者を対象としたフェノバルビタール及びバルプロ酸との薬物相互作用試験 (外国 NIOC08 試験)

フェノバルビタール又はバルプロ酸の単剤治療を受けている外国人成人てんかん患者及び外国人健康被験者を対象に、本剤とフェノバルビタール及びバルプロ酸との薬物相互作用を検討した。てんかん患者には、NPC-04 600 mg とフェノバルビタール (100~150 mg/日, 8 例) 又はバルプロ酸 (1000~2000 mg/日, 8 例) の併用単回投与、健康被験者 (8 例) には NPC-04 600 mg を単回投与した。それぞれの投与群における血漿中 MHD の薬物動態パラメータをTable 2-33 に示す。NPC-04 とフェノバルビタールを併用単回投与したてんかん患者における血漿中 MHD の AUC 値は、健康被験者と比べ 30%低かった。NPC-04 とバルプロ酸を併用単回投与したてんかん患者及び健康被験者における血漿中 MHD の AUC 値には、差は認められなかった。

Table 2-33 健康被験者に NPC-04 を単回投与及びてんかん患者に NPC-04 とフェノバルビタール又はバルプロ酸の併用単回投与したときの血漿中 MHD の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	健康被験者 N=8	フェノバルビタール投与 てんかん患者 N=8	バルプロ酸投与 てんかん患者 N=8
Cmax ($\mu\text{mol/L}$)	23.0 \pm 6.37	17.7 \pm 4.99	19.8 \pm 6.80
AUC _{0-32h} ($\mu\text{mol/L}\cdot\text{h}$)	479 \pm 137	357 \pm 90.9	437 \pm 156
Tmax (h)	9.00 \pm 9.36	5.12 \pm 1.24	7.87 \pm 6.60

Source : 5.3.3.4-4-NIOC08 試験-TABLE 5

薬物動態パラメータは平均値 \pm 標準偏差を示す。Cmax 及び AUC はモル濃度に変換した値を記載した。

2.5.2.5 成人てんかん患者を対象とした反復投与試験 (外国 OT/PE1 試験)

1~3 種類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 (15 歳以上~65 歳以下) を対象に、NPC-04 を初回用量 300 mg から投与を開始し、最大 2 週間かけて、NPC-04 600 mg/日, 1200 mg/日, 1800 mg/日, 又は 2400 mg/日 (1 日 2 回投与) まで漸増投与し、その後反復投与したときの定常状態における本剤と併用抗てんかん薬との薬物相互作用を検討した。

MHD 濃度に対する併用てんかん薬の影響

併用投与された 11 種の抗てんかん薬（カルバマゼピン，バルプロ酸，フェノバルビタール，フェニトイン，ビガバトリン，クロバザム，ラモトリギン，クロナゼパム，プリミドン，ジアゼパム，ガバペンチン）の MHD 濃度に対する影響を多重回帰分析により評価した。フェニトイン，フェノバルビタール，カルバマゼピンの 3 剤が，MHD 濃度に影響を及ぼした。これらの抗てんかん薬を併用した患者の MHD 濃度は，併用していない患者と比較すると有意に低かった（フェニトイン，フェノバルビタール，カルバマゼピンの偏 F 検定の p 値は，それぞれ 0.0027，0.0338，及び 0.0467）。

併用てんかん薬濃度に対する本剤の影響

併用投与された 11 種の抗てんかん薬の濃度に対する本剤の影響を個々の抗てんかん薬ごとに評価した。それぞれの抗てんかん薬について，MHD の濃度群（プラセボ群含む）ごとに NPC-04 投与前と NPC-04 併用反復投与中の抗てんかん薬トラフ濃度の比を Table 2-34 に示す。カルバマゼピン，フェノバルビタール，フェニトインは，プラセボ群と比較して統計的に有意な差が認められ，MHD 高濃度群 (>43.0 $\mu\text{mol/L}$) では，カルバマゼピンの濃度比の平均値はプラセボ群と比べて 13%低下した。同様に，MHD 高濃度群において，フェノバルビタール濃度比及びフェニトイン濃度比の平均値はプラセボ群と比べて，それぞれ 15%上昇及び 40%上昇した。これらの上昇，または低下は統計的に有意であったが，MHD 低濃度群及び中間濃度群では，その差は統計的に有意ではなかった。

Table 2-34 抗てんかん薬トラフ濃度の NPC-04 投与前と NPC-04 併用反復投与中の抗てんかん薬トラフ濃度の比

併用抗てんかん薬	項目	プラセボ群	NPC-04 群		
			MHD 低濃度群 (<20.2 $\mu\text{mol/L}$)	MHD 中間濃度群 (>20.2~<43.0 $\mu\text{mol/L}$)	MHD 高濃度群 (>43.0 $\mu\text{mol/L}$)
カルバマゼピン	N	115	66	77	73
	比の平均値 \pm 標準偏差	1.01 \pm 0.18	0.96 \pm 0.14	0.96 \pm 0.17	0.88 \pm 0.32
	p 値	-	0.1416	0.1423	0.0001
バルプロ酸	N	45	22	26	29
	比の平均値 \pm 標準偏差	1.05 \pm 0.42	1.02 \pm 0.28	1.06 \pm 0.47	1.09 \pm 0.38
	p 値	-	0.2009	0.1419	0.0044
フェノバルビタール	N	41	29	22	17
	比の平均値 \pm 標準偏差	0.98 \pm 0.16	1.04 \pm 0.21	1.05 \pm 0.19	1.13 \pm 0.15
	p 値	-	0.1533	0.6299	0.0044
フェニトイン	N	38	33	20	18
	比の平均値 \pm 標準偏差	1.11 \pm 0.47	1.27 \pm 0.48	1.04 \pm 0.36	1.51 \pm 0.63
	p 値	-	0.1533	0.6299	0.0044
ビガバトリン	N	16	8	12	12
	比の平均値 \pm 標準偏差	1.09 \pm 0.36	0.86 \pm 0.20	0.94 \pm 0.44	1.06 \pm 0.56

併用抗てんかん薬	項目	プラセボ群	NPC-04 群		
			MHD 低濃度群 (<20.2 μmol/L)	MHD 中間濃度群 (>20.2~<43.0 μmol/L)	MHD 高濃度群 (>43.0 μmol/L)
クロバザム	N	17	6	9	12
	比の平均値 ± 標準偏差	0.98 ± 0.28	0.79 ± 0.15	2.23 ± 2.55	0.99 ± 0.47
ラモトリギン	N	19	8	11	7
	比の平均値 ± 標準偏差	0.94 ± 0.32	1.03 ± 0.09	0.96 ± 0.31	1.07 ± 0.31

Source : 5.3.5.1-1-OT/PE1 試験-Module VII Exhibit 7.8.2, 7.8.3, 7.8.4, 7.8.5, 7.8.6, 7.8.7, 7.8.8, 7.8.9, 7.8.10, 7.8.11

クロナゼパム, プリミドン, ジアゼパム, ガバペンチンは, 得られた濃度値が 6 名未満であったため, 算出せず。有意であった薬剤でのみ p 値を記載 (p 値は, プラセボ群との比較)。

- : 該当せず。

2.5.3 抗てんかん薬以外の薬剤との薬物間相互作用の検討

2.5.3.1 健康女性被験者を対象とした経口避妊薬との薬物相互作用試験

2.5.3.1.1 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) との薬物相互作用 (外国 OT/E14 試験)

外国人健康女性被験者 13 例を対象に, 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) の薬物動態に対する本剤の影響を検討した。

本試験では, 健康被験者を経口避妊薬の単独投与群, 及び NPC-04 と経口避妊薬の併用投与群の 2 群にわけ, 投与期間は少なくとも 3 ヶ月間 (1 サイクル 28 日間を 3 サイクル) とした。経口避妊薬の単独投与群の被験者は, 月経周期によりエチニルエストラジオール (Day 1~6 : 30 μg/日, Day 7~11 : 40 μg/日, Day 12~21 : 30 μg) とレボノルゲストレル (Day 1~6 : 50 μg/日, Day 7~11 : 75 μg/日, Day 12~21 : 125 μg) の投与量を 3 回変更し, 1 日 1 回反復投与を受けた (Day 22~28 は休業)。また, NPC-04 と経口避妊薬の併用投与群では, NPC-04 300 mg を 1 日 1 回で第 1 サイクルの Day 16 に投与開始し, Day 17 では 1 日 2 回投与, Day 18 以降次のサイクルの Day 18 まで 1 日 3 回投与し, 経口避妊薬と併用投与した。

経口避妊薬を単独投与及び NPC-04 と経口避妊薬を併用投与したときのエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの薬物動態パラメータを Table 2-35 に示す。NPC-04 と経口避妊薬を併用投与したときのエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの平均 AUC は, 経口避妊薬の単独投与時と比較して, それぞれ 48%及び 32%と有意に低下した (p 値は, それぞれ 0.0148 及び 0.0051)。Cmax についてはわずかな低下であり, 統計的に有意ではなかった (p 値は, それぞれ 0.5277 及び 0.4484)。

Table 2-35 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）を単独投与及び NPC-04 と経口避妊薬を併用投与したときの血漿中エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	エチニルエストラジオール			レボノルゲストレル		
	NPC-04 併用投与時 N=10	単独投与時 N=10	併用投与/単独投与 幾何平均値の比 (90%信頼区間)	NPC-04 併用投与時 N=10	単独投与時 N=10	併用投与/単独投与 幾何平均値の比 (90%信頼区間)
Cmax (nmol/L)	0.3 ± 0.1	0.4 ± 0.1	0.9239 (0.7407, 1.1523)	22.2 ± 6.0	23.9 ± 7.0	0.9367 (0.8052, 1.0897)
AUC0-24h (nmol/L*h)	1.6 ± 0.6	3.0 ± 1.2	0.5175 (0.3463, 0.7733)	189.5 ± 71.7	279.3 ± 94.6	0.6819 (0.5636, 0.8251)
Tmax (h)	1.00	1.25		1.00	1.00	

Source : 5.3.3.4-5-OT/E14 試験-Section 7.3 の Table

単独投与時は第 1 サイクル Day 15, 併用投与時は第 2 サイクル Day 15 の結果を記載。

Tmax は中央値, その他の薬物動態パラメータは平均値 ± 標準偏差を示す。

2.5.3.1.2 高用量の経口避妊薬（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）との薬物相互作用（外国 47680 02 009 試験）

外国人健康女性被験者 16 例を対象に, 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）の薬物動態に対する本剤の影響をクロスオーバー法にて検討した。本試験は, 投与期 I, 休薬期, 及び投与期 II の 3 期から成り, 各投与期では, 健康女性被験者に NPC-04 300~1200 mg/日又はプラセボを Day 26 まで反復投与し (NPC-04 群は, Day 1 から Day 5 まで 600 mg/日から 1200 mg/日までの漸増投与, Day 6 から Day 22 までは, 1200 mg/日の維持用量で投与, Day 23 から Day 26 までは 600 mg/日から 300 mg/日までの漸減投与), Day 1 から Day 21 までの間, 経口避妊薬（エチニルエストラジオール 50 µg/日 + レボノルゲストレル 250 µg/日）を反復投与した。また, 2 つの投与期の間には, 月経周期 1~3 回を休薬期間として設定した。

NPC-04 又はプラセボと経口避妊薬を併用投与したときの血漿中エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの薬物動態パラメータを Table 2-36 に示す。NPC-04 と経口避妊薬を併用投与したときのエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの Cmax は, プラセボ投与時と比較して, それぞれ 35%, 25%低下し, AUC 値はそれぞれ 47%, 46%低下した。

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ことが考えられる。

Table 2-36 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）を併用投与したときの血漿中エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	エチニルエストラジオール			レボノルゲストレル		
	NPC-04 併用投与時 N=16	プラセボ併用投与時 N=16	NPC-04 併用投与/プラセボ併用投与 幾何平均値の比 (90%信頼区間)	NPC-04 併用投与時 N=16	プラセボ併用投与時 N=16	NPC-04 併用投与/プラセボ併用投与 幾何平均値の比 (90%信頼区間)
Cmax*	124.63 ± 48.84	185.88 ± 46.76	0.652 (0.5703, 0.7453)	8.08 ± 2.85	10.59 ± 3.14	0.7547 (0.6753, 0.8435)
AUC0-24h*	940.50 ± 380.19	1805.73 ± 715.68	0.5282 (0.4788, 0.5828)	77.26 ± 25.49	143.30 ± 41.11	0.5350 (0.4873, 0.5873)
Tmax (h)	2.0 (1.0~6.0)	2.0 (1.0~ 3.0)	-	1.0 (1.0~6.0)	2.0 (1.0 ~4.0)	-
T1/2 (h)	9.33 ± 4.99	15.25 ± 7.85	-	17.82 ± 10.76	32.12 ± 18.41	-

Source : 5.3.3.4-6-47680 02 009 試験-Table 6.2.2-1, 6.2.2-2, 6.2.2-3, 6.2.2-4, 6.2.2-5

Tmax は中央値 (範囲), その他の薬物動態パラメータは平均値 ± 標準偏差を示す。

* エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの Cmax の単位はそれぞれ pg/mL 及び ng/mL, AUC の単位はそれぞれ pg/mL*h 及び ng/mL*h。

2.5.3.2 健康男性被験者を対象としたカルシウム拮抗剤との薬物相互作用試験

2.5.3.2.1 フェロジピンとの薬物間相互作用（外国 NIOC02 試験）

外国人健康被験者 8 例を対象に, NPC-04 の単回投与及び反復投与によるフェロジピンの定常状態における薬物動態に及ぼす影響を検討した。

健康被験者は, Day 1 から Day 5 までフェロジピン徐放製剤 10 mg を 1 日 1 回ので 5 日間の単独反復投与, Day 6 に NPC-04 600 mg とフェロジピン徐放製剤 10 mg の併用単回投与, Day 7 から Day 13 まで NPC-04 450 mg 1 日 2 回とフェロジピン徐放製剤 10 mg を 1 日 1 回で 7 日間の併用反復投与を受けた。

フェロジピン単独投与, NPC-04 とフェロジピンの併用単回投与 (Day 6) 及び併用反復投与 (Day 13) したときの血漿中フェロジピン及びフェロジピンのピリジン体代謝物の薬物動態パラメータを Table 2-37 に示す。定常状態におけるフェロジピン及びピリジン体代謝物の AUC 及び Cmax は, 単独投与時と比較して NPC-04 の併用単回投与による影響を受けなかったが, NPC-04 を併用反復投与したときには, フェロジピンの Cmax 及び AUC はそれぞれ 30%と及び 27%と有意に低下した。また, ピリジン体代謝物については, 単独投与時と比較して NPC-04 の併用単回投与したとき Cmax が 17%低下し, 併用反復投与したときには, Cmax 及び AUC が 36%及び 37%と有意に低下した。なお, カルバマゼピンとフェロジピンを併用反復投与したときフェロジ

ピンのバイオアベイラビリティが 94%低下した報告があり [Capewell et al. 1988], カルバマゼピンと比較して本剤併用投与によるフェロジピン濃度の低下は小さいと考えられる。

Table 2-37 フェロジピン単独投与及びフェロジピンと NPC-04 を併用投与したときの血漿中フェロジピン及びそのピリジン体代謝物の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	フェロジピン単独投与 (Day5) N=7		NPC-04 及びフェロジピン併用単回投与 (Day 6) N=7		NPC-04 及びフェロジピン併用反復投与 (Day 13) N=7		併用単回投与/単独投与幾何平均値の比 (90%信頼区間)		併用反復投与/単独投与幾何平均値の比 (90%信頼区間)	
	フェロジピン	ピリジン体代謝物	フェロジピン	ピリジン体代謝物	フェロジピン	ピリジン体代謝物	フェロジピン	ピリジン体代謝物	フェロジピン	ピリジン体代謝物
C _{max} (nmol/L)	9.2 ± 3.0	15.7 ± 4.7	9.4 ± 2.7	12.8 ± 3.1	6.4 ± 2.0	10.4 ± 4.1	1.0366 (0.8705, 1.2343)	0.8301 (0.6794, 1.0143)	0.6951 (0.5837, 0.8277)	0.6364 (0.5208, 0.7776)
AUC _{0-24h} (nmol/L*h)	108.7 ± 38.5	150.9 ± 31.0	115.9 ± 43.5	142.2 ± 36.1	79.2 ± 25.7	95.3 ± 23.3	1.0660 (0.9647, 1.1778)	0.9365 (0.8369, 1.0479)	0.7338 (0.6641, 0.8108)	0.6278 (0.5611, 0.7025)
T _{max} (h)	2	2	4	2	2	2				

Source : 5.3.3.4-7-NIIOC02 試験-Section 8.2 の Table, Table 6

T_{max} は中央値, その他の薬物動態パラメータは平均値 ± 標準偏差を示す。

2.5.3.2.2 ベラパミルとの薬物相互作用 (外国 OT/E17 試験)

外国人健康被験者 10 例を対象に, ベラパミルの単回及び反復投与による本剤の定常状態における薬物動態に及ぼす影響を検討した。健康被験者は, Day 1 から Day 3 まで NPC-04 450 mg を 1 日 1 回反復投与, Day 4 から Day 11 まで NPC-04 450 mg を 1 日 2 回反復投与, Day 12 では NPC-04 450 mg を 1 日 2 回反復投与下でベラパミル 120 mg を併用単回投与, Day 13 から Day 19 まで, NPC-04 450 mg を 1 日 2 回反復投与下でベラパミル 120 mg を 1 日 2 回併用反復投与を受けた。

NPC-04 の単独投与時 (Day 11), NPC-04 とベラパミルの併用単回投与時 (Day 12), 及び NPC-04 とベラパミルの併用反復投与時 (Day 19) の血漿中 MHD の薬物動態パラメータを Table 2-38 に示す。血漿中 MHD の C_{max} 及び AUC は, ベラパミルの併用単回投与によりそれぞれ 26%及び 20%低下した。ベラパミルの併用反復投与時の血漿中 MHD のパラメータは併用単回投与時と同程度であり, 反復投与による変化はみられなかった。

Table 2-38 NPC-04 単独投与及び NPC-04 とベラパミルを併用投与したときの血漿中 MHD, NPC-04 及び DHD の薬物動態パラメータ

対象	薬物動態パラメータ	NPC-04 単独投与 (Day11) N=9	NPC-04 とベラパミルの併用単回投与時 (Day 12) N=9	NPC-04 とベラパミルの併用反復投与時 (Day 19) N=9	併用単回投与/単独投与 幾何平均値の比 (90% 信頼区間)	併用反復投与/単独投与 幾何平均値の比 (90% 信頼区間)
MHD	Cmax (μmol/L)	80.97 ± 17.40	59.50 ± 13.33	56.52 ± 10.61	0.7335 (0.6554, 0.8209)	0.7014 (0.6267, 0.7850)
	AUC0-12h (μmol/L*h)	794.02 ± 136.72	633.35 ± 133.12	623.69 ± 117.34	0.7939 (0.7060, 0.8927)	0.7839 (0.6971, 0.8814)
NPC-04	Cmin (μmol/L)	45.24 ± 9.15	41.54 ± 7.63	43.55 ± 8.41		
	Cmax (μmol/L)	3.60 ± 1.75	2.78 ± 1.86	2.63 ± 1.28	1.4208 (0.9322, 2.1656)	1.3866 (0.9097, 2.1134)
	AUC0-12h (μmol/L*h)	17.31 ± 7.20	15.46 ± 7.98	17.06 ± 5.36	1.1587 (0.8542, 1.5718)	1.0072 (0.7425, 1.3663)
DHD	Cmax (μmol/L)	2.83 ± 0.96	2.04 ± 0.74	1.26 ± 0.22	1.3814 (1.0967, 1.7400)	2.1619 (1.7164, 2.7231)
	AUC0-12h (μmol/L*h)	27.80 ± 8.78	22.19 ± 7.88	13.94 ± 2.39	1.2536 (1.0055, 1.5628)	1.9282 (1.5467, 2.4038)

Source : 5.3.3.4-8-OT/E17 試験-Section SUMMARY の Table, Section 5.2 の Table (一部改変)

薬物動態パラメータは平均値 ± 標準偏差を示す。

2.5.3.3 シメチジンとの薬物相互作用 (外国 OT/E18 試験)

外国人健康被験者 8 例を対象に、2 期クロスオーバー法にて、シメチジンの反復投与による本剤の薬物動態に及ぼす影響を検討した。健康被験者は、NPC-04 600 mg を単回投与、及びシメチジン 400 mg 1 日 2 回反復投与下で NPC-04 600 mg の併用単回投与を受けた。投与期の間には、少なくとも 13 日間の休薬期を設けた。

シメチジンの併用及び非併用下で NPC-04 を投与したときの血漿中 MHD, NPC-04 及び DHD の薬物動態パラメータを Table 2-39 に示す。シメチジンの併用及び非併用下で NPC-04 を投与したときの血漿中 MHD の薬物動態パラメータに有意な差は認められなかった。

Table 2-39 NPC-04 単独投与及び NPC-04 とシメチジンを併用投与したときの血漿中 MHD, NPC-04 及び DHD の薬物動態パラメータ

対象	薬物動態パラメータ	NPC-04 単独投与時 N=8	NPC-04 とシメチジンの併用投与時 N=8	併用投与/単独投与幾何平均値の比 (90%信頼区間)
MHD	Cmax (μmol/L)	26.9 ± 3.4	27.2 ± 4.7	1.0063 (0.9437, 1.0731)
	AUC0-96h (μmol/L*h)	696.6 ± 120.7	738.3 ± 165.1	1.0484 (0.9533, 1.1529)
	Tmax (h)	4	6	—
NPC-04	Cmax (μmol/L)	6.9 ± 3.0	6.3 ± 3.5	1.1418 (0.7531, 1.7312)
	AUC0-96h (μmol/L*h)	21.7 ± 8.1	18.8 ± 10.3	1.1939 (0.7980, 1.7862)
DHD	Cmax (μmol/L)	1.4 ± 1.9	1.0 ± 0.3	0.9742 (0.6041, 1.5712)
	AUC0-96h (μmol/L*h)	31.0 ± 13.7	33.7 ± 10.2	0.8544 (0.5781, 1.2628)

Source : 5.3.3.4-9-OT/E18 試験-Section Results and discussion, Plasma concentration-time data の Table, Table 11

Tmax は中央値, その他の薬物動態パラメータは平均値 ± 標準偏差を示す。

a) ANOVA 検定 (NPC-04 単独投与時とシメチジン反復投与下で NPC-04 600 mg の併用単回投与時の比較)

2.5.3.4 エリスロマイシンの薬物相互作用 (外国 OT/E19 試験)

外国人健康被験者 8 例を対象に, 2 期クロスオーバー法にて, エリスロマイシンの反復投与による本剤の薬物動態に及ぼす影響を検討した。健康被験者は, NPC-04 600 mg を単回投与, 及びエリスロマイシン 500 mg 1 日 2 回反復投与下で, NPC-04 600 mg の併用単回投与を受けた。各投与期の間には, 少なくとも 13 日間の休薬期を設けた。

エリスロマイシンを併用及び非併用下で NPC-04 を投与したときの血漿中 MHD, NPC-04 及び DHD の薬物動態パラメータを Table 2-40 に示す。エリスロマイシンを併用及び非併用下で NPC-04 を投与したときの血漿中 MHD の薬物動態パラメータに有意な差は認められなかった。

Table 2-40 NPC-04 単独投与及び NPC-04 とエリスロマイシンを併用投与したときの血漿中 MHD, NPC-04 及び DHD の薬物動態パラメータ

対象	薬物動態パラメータ	NPC-04 単独投与時 N=8	NPC-04 とエリスロマイシンの併用投与時 N=8	併用投与/単独投与幾何平均値の比 (90%信頼区間)	p 値 ^{a)}
MHD	Cmax (μmol/L)	29.9 ± 5.4	27.6 ± 5.3	0.9197 (0.843, 1.0034)	0.1430
	AUC0-96h (μmol/L*h)	765.2 ± 152.5	781.1 ± 149.7	1.0225 (0.9371, 1.1156)	0.6695

対象	薬物動態パラメータ	NPC-04 単独投与時 N=8	NPC-04 とエリスロマイシンの併用投与時 N=8	併用投与/単独投与 幾何平均値の比 (90%信頼区間)	p 値 ^{a)}
MHD	Cmax (μmol/L)	29.9 ± 5.4	27.6 ± 5.3	0.9197 (0.843, 1.0034)	0.1430
	Tmax (h)	4	4	—	—
NPC-04	Cmax (μmol/L)	6.6 ± 1.8	7.3 ± 2.5	0.9279 (0.7199, 1.1960)	—
	AUC0-96h (μmol/L*h)	27.1 ± 8.3	26.8 ± 9.8	1.0357 (0.7946, 1.3500)	—
DHD	Cmax (μmol/L)	0.9 ± 0.4	0.5 ± 0.3	1.3751 (0.9713, 1.9466)	—
	AUC0-96h (μmol/L*h)	34.3 ± 20.0	16.8 ± 19.9	2.2443 (1.1054, 4.5567)	—

Source : 5.3.3.4-10-OT/E19 試験-Section Results and discussion, Plasma concentration-time data の Table, Table 11

Tmax は中央値, その他の薬物動態パラメータは平均値 ± 標準偏差を示す。

a) ANOVA 検定 (NPC-04 単独投与時とエリスロマイシン反復投与下で NPC-04 600 mg の併用単回投与時の比較)

2.5.3.5 ワルファリンとの薬物相互作用 (外国 OT/E15 試験)

外国人健康被験者 7 例を対象に, 本剤と抗凝固剤であるワルファリン (10~15 mg/日) との薬物相互作用を検討した。ワルファリンが定常状態に達した後, NPC-04 600 mg を単回投与及び NPC-04 450 mg 1 日 2 回で 1 週間反復投与し, NPC-04 投与前後にプロトロンビン時間を測定した。

ワルファリン定常状態下での NPC-04 投与前, NPC-04 単回及び反復投与後のプロトロンビン時間を Table 2-41 に示す。NPC-04 の投与前 (Day 28) と単回投与後 (Day 29) 及び反復投与後 (Day 36) のプロトロンビン時間を比較した結果, 単回及び反復投与時ともに有意差を認められなかった。したがって, 本剤はワルファリンの抗凝固作用に影響を及ぼさないと考えられた。

Table 2-41 ワルファリン定常状態時における NPC-04 投与前, 単回投与後及び反復投与後のプロトロンビン時間の影響

プロトロンビン時間 ^{a)}	投与前 (Day 28) N=7	単回投与後 (Day 29) N=7	反復投与後 (Day 36) N=7
平均値	36.57	38.57	38.14
投与前との差の平均値	—	2.00	1.57
p 値 (投与前 vs 投与後) ^{b)}	—	0.299	0.333

Source : 5.3.3.4-11-OT/E15 試験-Table 7, Table 8

a) プロトロンビン時間の測定値の 1 つである Quick time (%) を記載

b) t 検定

3 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 吸収

3.1.1 吸収率及び絶対バイオアベイラビリティ

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、残りは微量の代謝物であった（外国 VP29 試験）。また、健康被験者に NPC-04 300 mg 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（絶対バイオアベイラビリティの試験成績は、「2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」に示した）（外国 013 試験）。

3.1.2 用量比例性

3.1.2.1 単回投与

日本人健康被験者に NPC-04 150～600 mg を単回投与したとき、150～600 mg の用量範囲で、血漿中 MHD の C_{max} の増加は用量比より小さく、AUC については用量比より大きかったが、概ね用量に比例して増加した（国内 B1101 試験）。

3.1.2.2 反復投与

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てんかん患者（15 歳以上～65 歳以下）に、NPC-04 を 300 mg から投与を開始し、最大 2 週間かけて NPC-04 1 日あたり 600 mg, 1200 mg, 1800 mg, 又は 2400 mg（1 日 2 回反復投与）まで漸増投与、その後反復投与したとき、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）。

3.1.3 反復投与時の累積性

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る（国内 B1101 試験、国内 B1102 試験）。

3.2 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]。

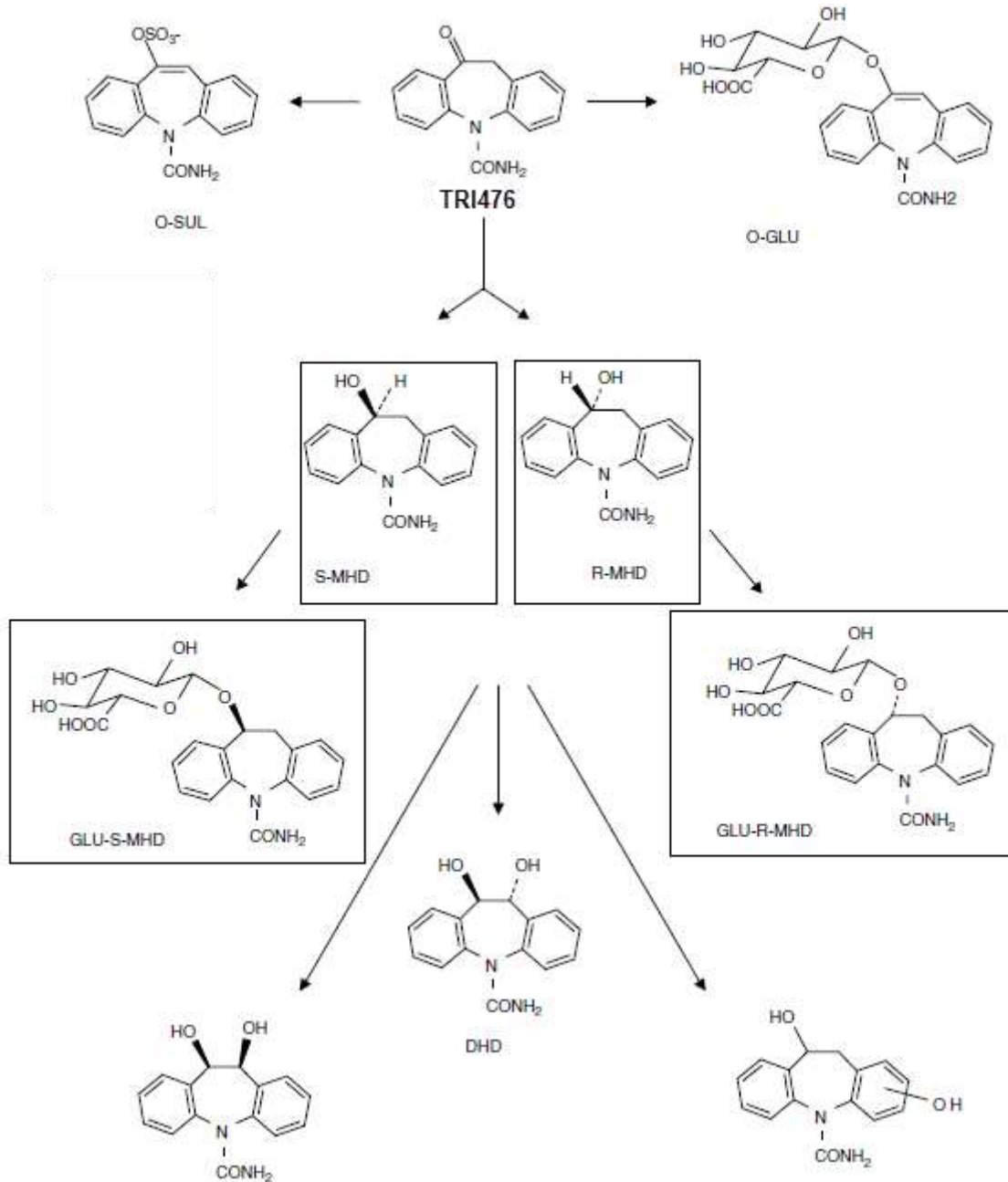
3.3 代謝

ヒトでの推定代謝経路を Figure 3-1 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 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な DHD に酸化される。したがって、本剤の代謝における酸化的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 3-1 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

3.4 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、¹⁴C 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 を単回投与後の血漿中 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]。

3.5 部分集団における薬物動態の比較

3.5.1 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 (4~17 歳) を対象に 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)。

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)。

3.5.2 年齢

3.5.2.1 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) の患者と比較して約 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)。

3.5.2.2 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%高かつ

た。高齢者と若年者の Cmax 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る（外国 OT/E22 試験，外国 NL/OT03 試験）。

3.5.3 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（9 例）を対象に，妊娠前，妊娠期間中，及び分娩後 10～390 日にかけて血清中 MHD トラフ濃度推移を評価した。その結果，妊娠初期，妊娠中期，及び妊娠後期における用量補正した MHD のトラフ濃度値は，妊娠前と比べてそれぞれ 28%，26%，及び 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でまで上昇した [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（4 例）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。血漿中 NPC-04 及び DHD のトラフ濃度推移も同様な傾向が認められた [Mazzucchelli et al. 2006]。したがって，妊娠した患者に NPC-04 を投与する場合，妊娠期間中に血漿中 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。

3.5.4 腎機能障害

腎機能低下が軽度（クリアチンクリアランス（Ccr）：30～80 mL/min），中等度（Ccr：10～30 mL/min）及び重度（Ccr：2～10 mL/min）の腎機能障害者並びに健康被験者（Ccr：>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（Ccr：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）。また，MHD の腎クリアランスは Ccr に相関して低下した（外国 OT/E23 試験）。したがって，Ccr 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。

3.5.5 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/H11 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。

3.5.6 民族的要因

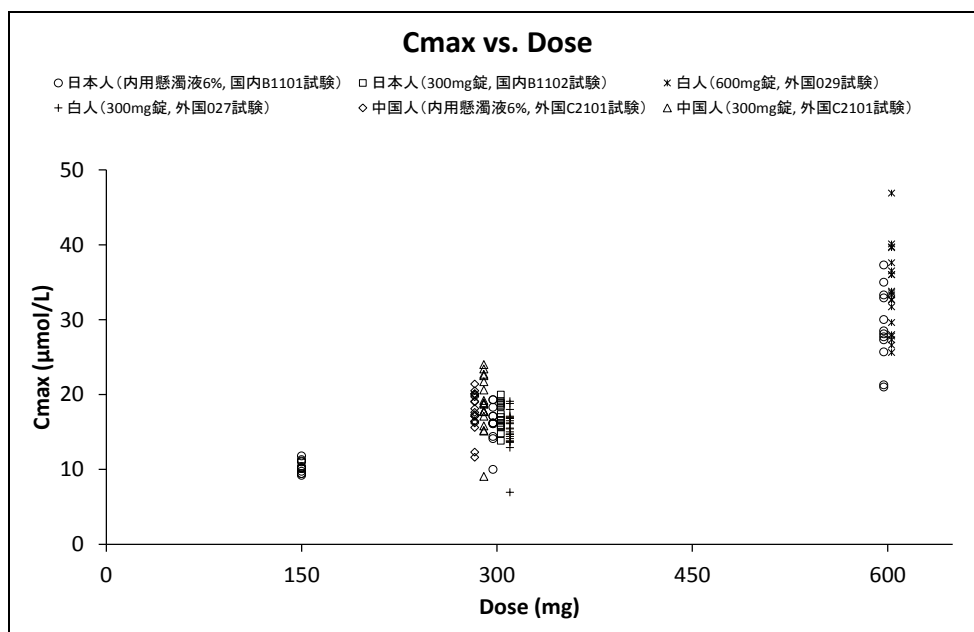
3.5.6.1 小児てんかん患者での日本人と外国人の比較

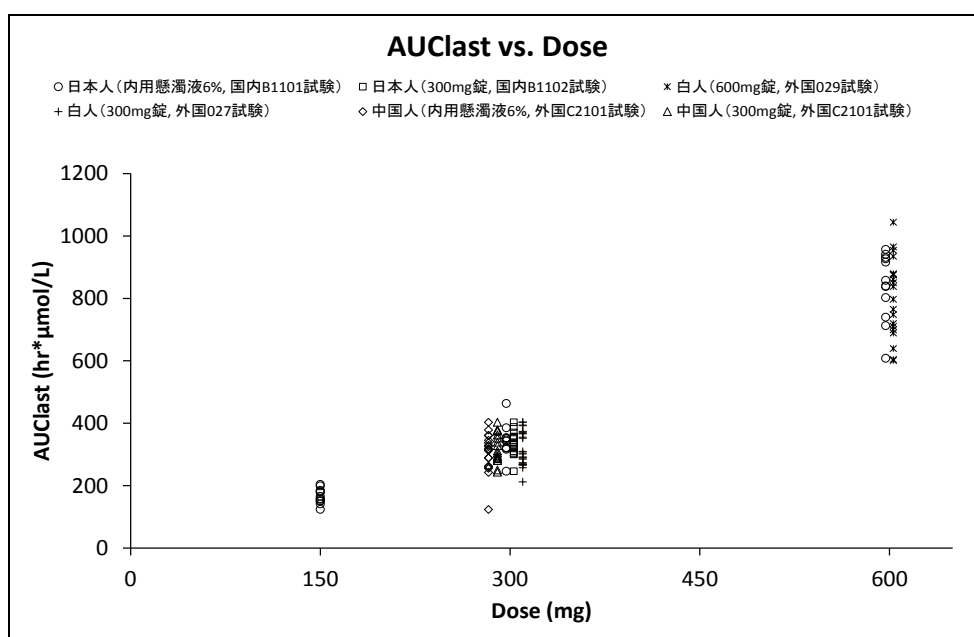
日本人及び外国人小児てんかん患者より得られた血漿中 MHD 濃度の併合データを用いて、MHD の薬物動態に対する人種の影響を母集団薬物動態解析により検討した。共変量として体重の影響をクリアランス及び分布容積に、他の抗てんかん薬（カルバマゼピン、フェノバルビタール、又はフェニトイン）の MHD に対する影響をクリアランスに組み込んだ最終モデルを構築後、MHD のクリアランスに及ぼす人種（日本人と外国人）の影響を検討した結果、MHD のクリアランスに人種の影響は認められなかった（外国 011 試験及び国内 B1301 試験の母集団薬物動態解析）。

3.5.6.2 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 試験及び外国 029 試験）、及び中国人健康被験者（外国 C2101 試験）において空腹時に単回投与したときの血漿中 MHD の Cmax 及び AUClast を比較した結果、日本人の MHD の Cmax 及び AUClast は、概ね白人及び中国人の Cmax 及び AUClast 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（Figure 3-2）。

Figure 3-1 日本人及び外国人健康被験者（白人，中国人）に NPC-04 を単回経口投与したときの血漿中 MHD の Cmax 及び AUClast の比較





3.6 薬物間相互作用

3.6.1 *In vitro* 試験

3.6.1.1 酵素阻害

ヒト肝ミクロソームを用いて、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。定常状態における日本人小児てんかん患者の平均血漿中濃度（最高値）は NPC-04 で 4.89 µmol/L，MHD で 87.3 µmol/L であり，CYP3A4/5 阻害の K_i 値（NPC-04，MHD それぞれ 270 µmol/L，647 µmol/L）を大きく下回った。また，MHD の平均血漿中濃度の最高値（87.3 µmol/L）は CYP2C19 阻害の K_i 値（88.3 µmol/L）とほぼ同程度であった。したがって，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，薬物間相互作用が生じる可能性がある。

3.6.1.2 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 及び MHD は UGT の活性をそれぞれ 36～47%及び 16～22%増加させた。UGT に対する誘導作用は弱かったため，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。

3.6.2 *In vivo* 試験

3.6.2.1 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て、本剤による酸化的代謝の誘導作用について検討した結果、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（外国 OT/E28 試験）。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（外国 OT/E26 試験）。したがって、本剤は CYP の誘導作用があることが示された。

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。なお、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。したがって、本剤は薬物濃度モニタリングの必要性はないと考えられる。

3.6.2.2 他の抗てんかん薬との薬物間相互作用

本剤と他の抗てんかん薬との薬物間相互作用について、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 3-1 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 40%上昇した（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、NPC-04 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間相互作用が認められた（Table 3-1）。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。

Table3-1 本剤と他の抗てんかん薬との薬物間相互作用の要約

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	5～15%低下 (15%トラフ濃度低下：011 試験) (5～13%トラフ濃度低下：OT/PE1 試験)	31～40%低下 (33% CL 上昇：011 試験及び 1301 試験*) (31% CL 上昇：011 試験*) (40% AUC 低下：NGB90027 試験)
クロバザム	影響なし (トラフ濃度影響なし：OT/PE1 試験)	影響なし (トラフ濃度影響なし：OT/PE1 試験)
フェノバルビタール	6～15%上昇 (14%トラフ濃度上昇：011 試験) (6～15%トラフ濃度上昇：OT/PE1 試験)	30～34%低下 (34% CL 上昇：011 試験及び 1301 試験*) (33% CL 上昇：011 試験*) (30% AUC 低下：NIOC08 試験)
フェニトイン	0～40%上昇 (16～40%トラフ濃度上昇：OT/PE1 試験) (トラフ濃度影響なし：011 試験)	25～35%低下 (25% CL 上昇：011 試験及び 1301 試験*) (35% CL 上昇：011 試験*) (29% AUC 低下：NGB90027 試験)
バルプロ酸	影響なし (トラフ濃度影響なし：011 試験)	0～18%低下 (CL 影響なし：011 試験*) (18% AUC 低下：NGB90027 試験) (AUC 影響なし：NIOC08 試験)
ガバペンチン	影響なし (トラフ濃度影響なし：011 試験)	影響なし (CL 影響なし：011 試験*) (トラフ濃度影響なし：OT/PE1 試験)
ラモトリギン	影響なし (トラフ濃度影響なし：011 試験) (トラフ濃度影響なし：OT/PE1 試験)	影響なし (CL 影響なし：011 試験*) (トラフ濃度影響なし：OT/PE1 試験)
ジアゼパム	検討せず	影響なし (CL 影響なし：011 試験*) (トラフ濃度影響なし：OT/PE1 試験)

*母集団薬物動態解析による結果を記載。

3.6.2.3 抗てんかん薬以外の薬剤との薬物間相互作用

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）との薬物間相互作用について、健康被験者を対象とした臨床試験での結果をTable 3-2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 値は、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。したがって、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 Cmax 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。したがって、本剤はカルバマゼピン、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、強い薬物間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 Cmax 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 3-2 本剤と抗てんかん薬以外の薬剤との薬物間相互作用の要約

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 (47% AUC 低下：47680 02 009 試験) (48% AUC 低下：OT/E14 試験)	検討せず
レボノルゲストレル	約 30～50%AUC 低下 (47% AUC 低下：47680 02 009 試験) (32% AUC 低下：OT/E14 試験)	検討せず
カルシウム拮抗薬		
フェロジピン	28% AUC 低下 (NIOC02 試験)	検討せず
ベラパミル	検討せず	20% AUC 低下 (OT/E17 試験)
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

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。

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。

3.7 薬力学

3.7.1 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 $\mu\text{mol/L}$ 超)、中間濃度群 (20.2 超～43.0 $\mu\text{mol/L}$ 以下)、低濃度群 (20.2 $\mu\text{mol/L}$ 以下) の 3 つのグループに分け、28 日あたりの発作発現頻度のベースラインからの変化率の関係を検討した結果、MHD の高濃度群は発作発現頻度が大きく減少した〔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 日間の発作発現頻度のベースラインからの変化率の関係を検討した結果、血漿中 MHD のトラフ濃度が上昇すると、発作頻度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)〕。

3.7.2 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 MHD 血漿中濃度と発現頻度が高かった 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 $\mu\text{mol/L}$ 以下)、中間濃度群 (20.2 超～43.0 $\mu\text{mol/L}$ 以下)、高濃度群 (43.0 $\mu\text{mol/L}$ 超) 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 ($P < 0.001$)。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〕。

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（2.1～47.7 μmol/L）、中間濃度群（47.7 超～68.5 μmol/L）、高濃度群（68.5 超～109.2 μmol/L）の 3 群に分けて、NPC-04 投与群で発現頻度の高かった有害事象（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、濃度の上昇とともに発現率の増加する傾向が認められた。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〕。

3.8 母集団薬物動態解析におけるコンパートメントモデル及びパラメータの推定値

外国 011 試験と国内 B1301 試験の母集団薬物動態解析及び国内 B1301 試験の母集団薬物動態解析いずれにおいても、MHD に対する一次吸収及び排泄モデルを用いた 1-コンパートメントモデルを採用した。そのベースモデルとしては、国内 B1301 試験の試験計画が外国 011 試験に類似していたことから、いずれの母集団薬物動態解析も 3～17 歳の小児てんかん患者を対象とした外国 011 試験で構築されたモデルを用いた。

外国 011 試験におけるベースモデルでは、体表面積（BSA）及び併用抗てんかん薬 3 種（カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン）の 4 変量が見かけのクリアランス（CL/F）における個体間の差を説明するために用いられ、また、身長の変量が見かけの分布容積（V/F）における個体間の差を説明するために用いられていた。しかし、小児併用療法における NPC-04 投与量レベルは被験者の体重に基づいて決定されているため、最終モデルには体表面積（BSA）及び身長ではなく体重を用いた。

したがって、MHD 薬物動態パラメータにおける個体間で記述されている最終モデルは、以下の数式で示される。

見かけのクリアランス：

$$(CL/F)_i = \theta_{CL/F} \cdot \left(\frac{Weight_i}{Weight_{mean}} \right)^{\theta_{Weight, CL/F}} \cdot \theta_{CBZ, CL/F}^{CBZ} \cdot \theta_{PB, CL/F}^{PB} \cdot \theta_{PHT, CL/F}^{PHT} \cdot \exp(\eta_{CL/F, i})$$

$(CL/F)_i$ ：被験者 i の見かけのクリアランス

$\theta_{CL/F}$ ：3 種いずれの抗てんかん薬の併用無における被験者の見かけのクリアランス値

$Weight_i$ ：被験者 i の体重

$Weight_{mean}$ ：母集団平均体重（41.57 kg）

CTD2. 7.2 臨床薬理試験

$\theta_{\text{Weight, CL/F}}$: 見かけのクリアランスにおける標準体重の影響
 $\theta_{\text{CBZ, CL/F}}$: CL/F におけるカルバマゼピンに対する比率
 $\theta_{\text{PB, CL/F}}$: CL/F におけるフェノバルビタールに対する比率
 $\theta_{\text{PHT, CL/F}}$: CL/F におけるフェニトインに対する比率
 $\eta_{\text{CL/F, i}}$: 見かけのクリアランスにおける個体間変動 (BSV)

見かけの分布容積 :

$$(V/F)_i = \theta_{V/F} \cdot \left(\frac{\text{Weight}_i}{\text{Weight}_{\text{mean}}} \right)^{\theta_{\text{Weight, V/F}}} \cdot \exp(\eta_{V/F, i})$$

$(V/F)_i$: 被験者 i の見かけの分布容積
 $\theta_{V/F}$: 母集団の見かけの標準分布容積
 Weight_i : 被験者 i の体重
 $\text{Weight}_{\text{mean}}$: 母集団平均体重 (41.57 kg)
 $\theta_{\text{Weight, CL/F}}$: 見かけのクリアランスにおける標準体重の影響
 $\eta_{V/F, i}$: 見かけの分布容積における個体間変動 (BSV)

吸収率 :

$$(KA)_i = \theta_{KA}$$

$(KA)_i$: 被験者 i の吸収率, θ_{KA} : 母集団の吸収率

残差モデル :

$$Y = F + \sqrt{\theta_\varepsilon} \cdot F \cdot \varepsilon$$

Y : 観察された血中濃度, F : 実際の血中濃度, ε : 誤差

以上をもとに算出した最終モデルにおけるパラメータ推定値を Table 3-3 に示した。構造パラメータでは、見かけの分布容積で変動係数推定値が 41.9%であったことを除き、いずれも 25%以下であった。個体間変動及び共変量関係における変動係数推定値については、CL/F 及び V/F の個体間変動で 52.6%であったことを除き、いずれも 50%以下であった。また、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の併用における MHD の見かけのクリアランス推定値は、併用無と比較してそれぞれ 33%, 34%及び 25%高かった。

Table 3-3 最終モデルにおけるパラメータ推定値

パラメータ	最終モデルにおけるパラメータ推定値 推定値±標準誤差 (変動係数推定値%)
目的関数値	3026.477
構造モデル	
ベースパラメータ	
見かけのクリアランス CL/F(L・h ⁻¹)	2.31±0.0968 (4.2%)
見かけの分布容積 V/F(L)	102±42.7 (41.9%)
吸収速度定数 KA (h ⁻¹)	0.406±0.0494 (12.2%)
固定効果	
共変量関係	
CL/F (θ _{weight,CL/F})における体重	0.555±0.0501 (9.0%)
V/F (θ _{weight,V/F})における体重	1.7±0.545 (32.1%)
CL/F (θ _{CBZ,CL/F})におけるカルバマゼピン	1.33±0.0638 (4.8%)
CL/F (θ _{PB,CL/F})におけるフェノバルビタール	1.34±0.0695 (5.2%)
CL/F (θ _{PHT,CL/F})におけるフェニトイン	1.25±0.093 (7.4%)
変量効果	
個体間変動	
CL/F, ω _{2CL/F} (変量)	0.0442±0.00882 (20.0%)
V/F, ω _{2V/F} (変量)	1.03±0.496 (48.2%)
CL/F and V/F, ω _{2CL/F} and ω _{2V/F} (共変量)	0.125±0.0657 (52.6%)
残差変量 : σ ₁ ² + σ ₂ ² F ²	
σ ₁ ²	
σ ₂ ²	0.0336±0.00501 (14.9%)

4 特別な試験

該当する試験は実施していない。

5 付 録

健康被験者を対象とした単回及び反復投与試験の要約

試験番号	試験の目的 (デザイン)	被験者数 (男/女) 被験者の種類 平均年齢 (範囲)	用法・用量	N	MHD の薬物動態パラメータ						添付資料 番号
					Tmax (h)	Cmax ($\mu\text{mol/L}$)	AUC ($\mu\text{mol/L}\cdot\text{h}$) 上段: AUClast 下段: AUCinf	T1/2 (h)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)	
B1101 (国内)	単回投与時の 薬物動態 (非盲検, 単回 投与, 2期, 用 量漸増デザイ ン, 並びに MHD の薬物動 態に対する食 事の影響の評 価を目的とし たランダム 化, 2期クロス オーバー)	24 (24/0) 健康被験者 26.8 (20~41)	NPC-04 150 mg (内用懸濁液 6%) 単回経口投与(空腹時)	12	3.000 (1.00~ 5.00)	10.32 \pm 0.82528	165.9 \pm 23.851 168.0 \pm 23.622	8.712 \pm 1.2581	3.606 \pm 0.52723	45.04 \pm 7.4424	5.3.3.1-1
			NPC-04 300 mg (内用懸濁液 6%) 単回経口投与(空腹時)	12	4.000 (3.00~ 8.00)	16.18 \pm 2.5470	345.7 \pm 50.112 349.0 \pm 51.285	9.358 \pm 1.7200	3.475 \pm 0.52077	46.34 \pm 7.9005	
			NPC-04 300 mg (内用懸濁液 6%) 単回経口投与(食後)	11	5.000 (4.00~ 6.00)	17.37 \pm 1.7425	338.2 \pm 38.236 341.1 \pm 39.645	9.119 \pm 1.7479	3.525 \pm 0.37546	45.92 \pm 7.2095	
			NPC-04 600 mg (内用懸濁液 6%) 単回経口投与(空腹時)	12	6.000 (3.00~ 12.0)	29.01 \pm 5.0399	839.3 \pm 107.64 850.9 \pm 114.22	8.821 \pm 1.7265	2.849 \pm 0.43673	35.49 \pm 4.0764	

Tmax は中央値 (範囲), その他の薬物動態パラメータは平均値 \pm 標準偏差を示す。

試験番号	試験の目的 (デザイン)	被験者数 (男/女) 被験者の種類 平均年齢 (範囲)	用法・用量	N	NPC-04 の薬物動態パラメータ						添付資料 番号
					Tmax (h)	Cmax ($\mu\text{mol/L}$)	AUC ($\mu\text{mol/L}\cdot\text{h}$) 上段: AUClast 下段: AUCinf	T1/2 (h)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)	
B1101 (国内)	単回投与時の 薬物動態 (非盲検, 単回 投与, 2期, 用 量漸増デザイ ン, 並びに MHD の薬物動 態に対する食 事の影響の評 価を目的とし たランダム 化, 2期クロス オーバー)	24 (24/0) 健康被験者 26.8 (20~41)	NPC-04 150 mg (内用懸濁液 6%) 単回経口投与(空腹時)	12	1.000 (0.500 ~3.00)	1.864 \pm 0.72014	4.223 \pm 1.3410 4.692 \pm 1.5629	2.898 \pm 2.2136	139.7 \pm 43.954	495.4 \pm 304.99	5.3.3.1-1
			NPC-04 300 mg (内用懸濁液 6%) 単回経口投与(空腹時)	12	1.500 (0.500 ~4.00)	3.238 \pm 1.0777	9.388 \pm 1.7983 10.32 \pm 1.7980	3.803 \pm 1.5656	118.4 \pm 19.862	638.7 \pm 242.64	
			NPC-04 300 mg (内用懸濁液 6%) 単回経口投与(食後)	11	3.000 (2.00~ 4.00)	3.305 \pm 1.0998	11.46 \pm 2.5956 12.25 \pm 2.5284	3.767 \pm 2.4518	100.4 \pm 18.486	548.4 \pm 356.84	
			NPC-04 600 mg (内用懸濁液 6%) 単回経口投与(空腹時)	12	1.000 (0.500~ 5.00)	5.204 \pm 1.5974	25.43 \pm 6.5655 27.33 \pm 6.8117	9.861 \pm 2.1691	91.67 \pm 21.194	1298 \pm 378.90	

Tmax は中央値 (範囲), その他の薬物動態パラメータは平均値 \pm 標準偏差を示す。

CTD2. 7.2 臨床薬理試験

試験番号	試験の目的 (デザイン)	被験者数 (男/女) 被験者の種類 年齢範囲	用法・用量	N	薬物動態 パラメータ	血液中 総放射能	血漿中 総放射能	血漿中 NPC-04	血漿中 MHD	血漿中 DHD	添付 資料 番号	
						上段: 被験者 A 下段: 被験者 B	上段: 被験者 A 下段: 被験者 B	上段: 被験者 A 下段: 被験者 B	上段: 被験者 A 下段: 被験者 B	上段: 被験者 A 下段: 被験者 B		
VP29 (外国)	マスバラン ス試験 (非ランダム 化)	2 (2/0) 健康被験者 51~57	¹⁴ C 標識 NPC-04 400 mg (ゼ ラチンカプ セル) 単回経口投 与	2	Tmax (h)	4	4	4	6	6	5.3.3 .1-2	
						4	4	1	4	6		
						Cmax (µg/mL)	7.93 6.48	7.59 6.42	0.28 0.50	4.96 3.93		0.33 0.11
						AUC0-72h (µg/mL*h)	190.8 169.0	180.6 157.1	3.80 2.7	126.1 106.8		6.9 7.0
AUC0-168h (µg/mL*h)	191.2 173.6	184.1 160.2	4.3 2.7	126.9 108.4	15.1 7.0							

試験番号	試験の目的 (デザイン)	被験者数 (男/女) 被験者の種類 年齢範囲	用法・用量	N	排泄率 (% of dose)			添付資料 番号
					尿	糞	合計	
VP29 (外国)	マスバラン ス試験 (非ランダム 化)	2 (2/0) 健康被験者 51~57	¹⁴ C 標識 NPC-04 400 mg (ゼ ラチンカプ セル) 単回経口投 与	2	尿	合計	95%以上	5.3.3.1-2 [Schütz et al. 1986]
						未変化体	1%未満	
						MHD	27%	
						MHD グルクロン酸抱合体	41%	
						DHD	約 3%	
					未変化体の O-グルクロン酸抱合体及び O-硫酸抱合体	約 10%		
糞	合計	4%以下						

排泄率は[Schütz et al. 1986]の結果を記載。

CTD2. 7. 2 臨床薬理試験

試験番号	試験の目的 (デザイン)	被験者数(男/女) 被験者の種類 年齢範囲	用法・用量	N	薬物動態 パラメータ	NPC-04	DHD	R体 MHD	S体 MHD	R体 MHD の抱合体	S体 MHD の抱合体	添付資料 番号	
013 (外国)	絶対バイオア ベイラビリテ ィの検討 (非盲検, ラ ンダム化, 2 期クロスオー バー)	13 (6/7) 健康被験者 20~48	NPC-04 300 mg (300 mg 錠 1 錠) 単回経口投 与(空腹時)	12	Tmax (h)	1.0 (N=12)	24 (N=6)	3.5	4.0	-	-	5.3.1.1-1	
					Cmax ($\mu\text{mol/L}$)	2.0 ± 0.7	0.2 ± 0.2	3.0 ± 0.8	11.0 ± 2.2	-	-		
					AUC ($\mu\text{mol/L}\cdot\text{h}$)	6.8 ± 1.9	5.4 ± 7.3	63.9 ± 19.5 @	241 ± 54.8 &	-	-		
					T1/2 (h)	-	-	15.8 ± 2.8	11.2 ± 1.5	-	-		
					Ae (% dose)	nd	2.7 ± 0.5	4.85 ± 1.31	21.8 ± 4.26	5.62 ± 1.90	38.8 ± 6.03		
					CL _r (L/h)	-	-	1.0 ± 0.3	1.1 ± 0.3	-	-		
					Tmax (h)	0.5 (N=4)	8 (N=8)	-	-	-	-		-
					Cmax ($\mu\text{mol/L}$)	0.08 ± 0.13	0.24 ± 0.20	-	-	-	-		
					AUC _{0-48h} ($\mu\text{mol/L}\cdot\text{h}$)	-	-	$105.1 \pm$ 23.2 #	$144.3 \pm$ 30.4 #	-	-		
					AUC ($\mu\text{mol/L}\cdot\text{h}$)	0.47 ± 0.76	7.50 ± 7.25	$119.5 \pm$ 25.9	$166.8 \pm$ 36.5	-	-		
		T1/2 (h)	-	-	9.0 ± 1.5	10.6 ± 2.6	-	-					
		CL (L/h)	-	-	4.3 ± 0.9	3.1 ± 0.6	12.7 ± 3.19	32.3 ± 4.05					
		Ae (% dose)	nd	3.9 ± 1.1	11.9 ± 1.87	16.4 ± 3.07	-	-					
		CL _R (L/h)	-	-	0.9 ± 0.2	0.9 ± 0.2	-	-					

主試験の結果を記載。Tmax は中央値を，その他の薬物動態パラメータは平均値 ± 標準偏差を示す。

CTD2. 7. 2 臨床薬理試験

-: 該当せず, @: AUC0-24/56h, &: AUC0-32/48h, #: AUC0-24/32h, nd: 未検出

試験番号	試験の目的 (デザイン)	被験者数 (男/女) 被験者の種類 平均年齢 (範囲)	用法・用量	N	MHD の薬物動態パラメータ						添付資料番号
					Tmax (h)	Cmax ($\mu\text{mol/L}$)	AUC ($\mu\text{mol/L}\cdot\text{h}$) 上段: AUC0-12h 又は AUCtau 中段: AUClast 下段: AUCinf	T1/2 (h)	累積率	Fluctuation index (%)	
C2101 (外国)	市販予定製剤 (300 mg 錠と内 用懸濁液 6% 300 mg) 2 剤型 間の生物学的 同等性検討 (非盲検, ランダ ム化, 2 期クロ スオーバー)	19 (19/0) 健康被験者 28.0 (19~35)	市販予定製剤 300 mg 錠 1 錠 単回経口投与 (空腹時)	19	4.0 (3.0~6.0)	18.2 (22)	160 (20) 314 (15) 317 (15)	7.6 (17)	-	-	5.3.1.2-2
			市販予定製剤 内用懸濁液 6% 300 mg 単回経口投与 (空腹時)	19	3.0 (2.0~8.0)	17.5 (16)	158 (18) 295 (26) 298 (26)	7.4 (21)	-	-	
			市販予定製剤 300 mg 錠 1 錠 1 日 2 回反復経口 投与 (空腹時)	19	4.0 (2.0~6.0)	47.3 (14)	468 (15) - -	-	2.9 (20)	40.3 (34)	
			市販予定製剤 内用懸濁液 6% 300 mg 1 日 2 回反復経口 投与 (空腹時)	19	3.0 (1.0~8.0)	45.0 (30)	442 (37) - -	-	2.8 (22)	41.3 (31)	

Tmax は中央値 (範囲), その他の薬物動態パラメータは幾何平均値 (幾何 CV%) を示す。

CTD2. 7. 2 臨床薬理試験

小児てんかん患者を対象とした単回及び反復投与試験の要約

試験番号	試験の目的 (デザイン)	被験者数(男/女) 被験者の種類 年齢範囲	用法・用量	N	MHDの薬物動態パラメータ				添付資料番号
					Tmax (h)	Cmax/投与量 ($\mu\text{mol/L}$)/($\mu\text{mol/kg}$)	AUCinf/投与量 ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$)/($\mu\text{mol/kg}$)	T1/2 (h)	
FTRI01 (外国)	単回投与時の 薬物動態 (非盲検, ランダム化)	13 (8/5) # 小児てんかん患者 2~5	NPC-04 5 mg/kg (内用懸濁液 6%) 単回経口投与(空腹時)	6	3	1.13 ± 0.23	9.3 ± 1.7	4.8 ± 1.6	5.3.3.2 -1
			NPC-04 15 mg/kg (内用懸濁液 6%) 単回経口投与(空腹時)	7	4	0.65 ± 0.10	10.1 ± 2.7	6.7 ± 1.3	
		18 (10/8) # 小児てんかん患者 6~12	NPC-04 5 mg/kg (内用懸濁液 6%) 単回経口投与(空腹時)	8	4	0.94 ± 0.17	13.0 ± 3.1	7.2 ± 2.0	
			NPC-04 15 mg/kg (内用懸濁液 6%) 単回経口投与(空腹時)	10	4	0.69 ± 0.15	14.0 ± 5.6	9.3 ± 3.6	

Tmax は中央値, その他の薬物動態パラメータは平均値 ± 標準偏差を示す。

被験者数及び年齢範囲は, 薬物動態解析集団を記載。

試験番号	試験の目的 (デザイン)	被験者数(男/女) 被験者の種類 年齢範囲	用法・用量	N	NPC-04の薬物動態パラメータ			添付資料番号
					Tmax (h)	Cmax/投与量 ($\mu\text{mol/L}$)/($\mu\text{mol/kg}$)	AUC0-48h/投与量 ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$)/($\mu\text{mol/kg}$)	
FTRI01 (外国)	単回投与時の 薬物動態 (非盲検, ランダム化)	13 (8/5) # 小児てんかん患者 2~5	NPC-04 5 mg/kg (内用懸濁液 6%) 単回経口投与(空腹時)	6	1	0.12 ± 0.06	0.27 ± 0.13	5.3.3.2 -1
			NPC-04 15 mg/kg (内用懸濁液 6%) 単回経口投与(空腹時)	7	1	0.12 ± 0.08	0.58 ± 0.25	
		18 (10/8) # 小児てんかん患者 6~12	NPC-04 5 mg/kg (内用懸濁液 6%) 単回経口投与(空腹時)	7	1	0.15 ± 0.06	0.66 ± 0.24	
			NPC-04 15 mg/kg (内用懸濁液 6%) 単回経口投与(空腹時)	10	1	0.15 ± 0.11	0.74 ± 0.48	

Tmax は中央値, その他の薬物動態パラメータは平均値 ± 標準偏差を示す。

被験者数及び年齢範囲は, 薬物動態解析集団を記載。

CTD2. 7.2 臨床薬理試験

試験番号	試験の目的 (デザイン)	被験者数(男/女) 被験者の種類 平均年齢(範囲)	用法・用量	採血時点	N	血漿中 MHD 濃度 ($\mu\text{mol/L}$)	血漿中未変化体濃度 ($\mu\text{mol/L}$)	添付資料 番号
B1301 (国内)	反復投与時の 薬物動態 (盲検下, ラン ダム化, 多施設 共同, プラセボ 対照, 並行群 間)	27 (16/11) 小児てんかん患 者 10.33 (5~14)	開始用量: 8~10 mg/kg/日 (内用懸濁液) 維持用量: 600~1800 mg/日 (内用懸濁液)	投与後 約 30 分~2 時間	25	63.4 \pm 16.9 (35.1~93.5)	4.89 \pm 2.78 (1.05 ~9.38)	5.3.5.1-1
				投与後 約 4 時間~6 時間	24	87.3 \pm 27.2 (19.5~147)	3.45 \pm 2.25 (0.662~12.1)	
				投与後約 12 時間 (トラフ採血 1)	23	55.6 \pm 20.4 (31.8~102)	1.10 \pm 0.433 (0.528 ~2.35)	
				投与後約 12 時間 (トラフ採血 2)	16	48.6 \pm 20.0 (7.0~84.0)	0.997 \pm 0.551 (0.189~2.05)	

薬物動態パラメータは平均値 \pm 標準偏差 (範囲) を示す。

被験者数及び年齢範囲は、母集団薬物動態解析集団を記載。

CTD2. 7.2 臨床薬理試験

成人てんかん患者を対象とした反復投与試験の要約

試験番号	試験の目的 (デザイン)	被験者数 (男/女) 被験者の種類 平均年齢 (範囲)	用法・用量	投与群	N	血漿中 MHD トラフ濃度 ($\mu\text{mol/L}$)	添付資料 番号
OT/PE1 (外国)	反復投与時の薬物動態 (盲検下, ランダム化, 多 施設共同, プラセボ対 照, 並行群間)	519 (264/255) [#] てんかん患者 33.8~35.2 (15~66) [#]	開始用量: 300 mg/日 (錠剤) 維持用量: 600~2400 mg/日 (錠剤)	NPC-04 600 mg/日	127	18.4 \pm 7.2	5.3.5.1-3
				NPC-04 1200 mg/日	107	41.7 \pm 16.4	
				NPC-04 1800 mg/日 ^{a)}	15	63.5 \pm 25.0	
				NPC-04 2400 mg/日	48	68.7 \pm 31.3	

薬物動態パラメータは平均値 \pm 標準偏差を示す。

[#] 被験者数及び年齢範囲は、Intention-to-treat の NPC-04 群を記載。

a) 2400 mg/日から 1800 mg/日まで減量した被験者は含まない。

特別な集団を対象とした試験の要約

試験番号	試験の目的 (デザイン)	被験者数 被験者の種類 年齢範囲	用法・用量	投与群	N	MHDの薬物動態パラメータ						添付資料 番号
						Tmax (h)	Cmax ($\mu\text{mol/L}$)	AUC0-168h ($\mu\text{mol/L}\cdot\text{h}$)	T1/2 (h)	Ae0-72h (% of dose)	CLr (mL/min)	
OT/E23 (外国)	腎機能障害者 での薬物動態 (非ランダム 化, 単回投与)	27 健康被験者及 び腎機能障害 者 24~77	NPC-04 300 mg (錠剤) 単回経口投与	健康被験者 (Ccr >90 mL/min)	6	4	8.6 \pm 0.8	203 \pm 37	10 \pm 1	21 \pm 4	21 \pm 4	5.3.3.3-1
				軽度腎機能障害者 (Ccr 30~80 mL/min)	6	6	12.1 \pm 2.3	337 \pm 74	12 \pm 2	18 \pm 10	11 \pm 6	
				中等度腎機能障害者 (Ccr 10~30 mL/min)	7	8	13.7 \pm 3.4	502 \pm 167	16 \pm 5	7 \pm 2	3 \pm 1	
				重度腎機能障害者 (Ccr 2~10 mL/min)	7	6	13.0 \pm 2.7	474 \pm 88	19 \pm 3	6 \pm 4	2 \pm 1	

Tmax は中央値, その他の薬物動態パラメータは平均値 \pm 標準偏差を示す。尿中排泄率 (%) は投与後 72 時間までの値。

試験番号	試験の目的 (デザイン)	被験者数 被験者の種類 年齢範囲	用法・用量	投与群	N	NPC-04の薬物動態パラメータ				添付資料 番号
						Tmax (h)	Cmax ($\mu\text{mol/L}$)	AUC0-168h ($\mu\text{mol/L}\cdot\text{h}$)	Ae0-72h (% of dose)	
OT/E23 (外国)	腎機能障害者 での薬物動態 (非ランダム 化, 単回投与)	27 腎機能障害者 及び健康被験 者 24~77	NPC-04 300 mg (錠剤) 単回経口投与	健康被験者 (Ccr >90 mL/min)	6	1.5	1.23 \pm 0.45	4.2 \pm 1.3	< 0.05	5.3.3.3-1
				軽度腎機能障害者 (Ccr 30~80 mL/min)	6	2	1.67 \pm 0.90	7.9 \pm 4.6	< 0.05	
				中等度腎機能障害者 (Ccr 10~30 mL/min)	7	2	1.45 \pm 0.59	9.2 \pm 5.5	< 0.05	
				重度腎機能障害者 (Ccr 2~10 mL/min)	7	2	1.82 \pm 1.50	8.3 \pm 3.2	< 0.05	

Tmax は中央値, その他の薬物動態パラメータは平均値 \pm 標準偏差を示す。尿中排泄率 (%) は投与後 72 時間までの値。

CTD2. 7. 2 臨床薬理試験

試験番号	試験の目的 (デザイン)	被験者数 被験者の種類 年齢範囲	用法・用量	投与群	N	DHD の薬物動態パラメータ				添付資料 番号
						Tmax (h)	Cmax ($\mu\text{mol/L}$)	AUC0-168h ($\mu\text{mol/L}\cdot\text{h}$)	Ae0-72h (% of dose)	
OT/E23 (外国)	腎機能障害者 での薬物動態 (非ランダム 化, 単回投与)	27 腎機能障害者 及び健康被験 者 24~77	NPC-04 300 mg (錠剤) 単回経口投与	健康被験者 (Ccr >90 mL/min)	6	12	0.18 ± 0.04	4.8 ± 3.0	2 ± 1	5.3.3.3-1
				軽度腎機能障害者 (Ccr 30~80 mL/min)	6	24 (N=5)	0.34 ± 0.07 (N=5)	24.8 ± 12.9 (N=5)	3 ± 2 (N=5)	
				中等度腎機能障害者 (Ccr 10~30 mL/min)	7	48 (N=6)	0.48 ± 0.13 (N=6)	44.0 ± 16.5 (N=6)	0.7 ± 0.3 (N=6)	
				重度腎機能障害者 (Ccr 2~10 mL/min)	7	42 (N=6)	0.49 ± 0.20 (N=6)	51.4 ± 23.7 (N=6)	0.4 ± 0.3 (N=6)	

Tmax は中央値, その他の薬物動態パラメータは平均値 ± 標準偏差を示す。

試験番号	試験の目的 (デザイン)	被験者数 (男/女) 被験者の種類 年齢範囲	用法・用量	投与群	N	MHD の薬物動態パラメータ					添付資料 番号	
						Tmax (h)	Cmax ($\mu\text{mol/L}$)	AUCinf ($\mu\text{mol/L}\cdot\text{h}$)	T1/2 (h)	Ae0-120h (% of dose)		CLr (mL/min)
OT/HI1 (外国)	肝機能障害者 での薬物動態 (非盲検, 単 回投与)	26 (26/0) # 肝機能障害者及 び健康被験者 45~65 ###	NPC-04 900 mg (錠剤) 単回経口投与	健康被験者	6	8	41.2 ± 8.8	1113 ± 273	10.4 ± 1.8	17.0 ± 14.1	0.51 ± 0.32	5.3.3.3-2
				軽度肝機能障害者 (Child-Pugh 分類 A)	7	8	43.6 ± 4.4	1208 ± 190	10.5 ± 1.2	27.6 ± 17.1	0.85 ± 0.58	
				中等度肝機能障害者 (Child-Pugh 分類 B)	6	10	35.8 ± 3.2	1044 ± 149	12.2 ± 1.3	19.5 ± 8.3	0.69 ± 0.34	

Tmax は中央値, その他の薬物動態パラメータは平均値 ± 標準偏差を示す。

安全性評価安全性解析対象集団を記載。### 年齢範囲は, 組入れ基準を記載。

試験番号	試験の目的 (デザイン)	被験者数 (男/女) 被験者の種類 年齢範囲	用法・用量	投与群	N	DHD の薬物動態パラメータ			添付資料番号
						Tmax (h)	Cmax ($\mu\text{mol/L}$)	Ae0-120h (% of dose)	
OT/HI1 (外国)	肝機能障害者 での薬物動態 (非盲検, 単 回投与)	26 (26/0) # 肝機能障害者及 び健康被験者 45~65 ###	NPC-04 900 mg (錠剤) 単回経口投与	健康被験者	6	24 (N=6)	1.0 \pm 0.5	1.6 \pm 1.3	5.3.3.3-2
				軽度肝機能障害者 (Child-Pugh 分類 A)	7	24 (N=5)	0.4 \pm 0.3	1.5 \pm 1.3	
				中等度肝機能障害者 (Child-Pugh 分類 B)	6	24 (N=3)	0.4 \pm 0.5	1.1 \pm 1.4	

Tmax は中央値, その他の薬物動態パラメータは平均値 \pm 標準偏差を示す。

安全性評価安全性解析対象集団を記載。### 年齢範囲は, 組入れ基準を記載。

試験番号	試験の目的 (デザイン)	被験者数 (男/女) 被験者の種類 年齢範囲	用法・用量	投与群	N	MHD の薬物動態パラメータ				添付資料番号
						Tmax (h)	Cmax ($\mu\text{mol/L}$)	AUC ($\mu\text{mol/L}\cdot\text{h}$) 上段: AUCtau 下段: AUCinf	T1/2 (h)	
OT/E22 (外国)	健康な男性高 齢者での薬物 動態 (非盲検, 反復投 与)	25 (25/0) 若年者及び高齢 者 若年者: 22.6 (20 ~31), 高齢者: 71.3 (61~82)	NPC-04 300 mg (錠剤) 単回投与及び 1 日 2 回反復経 口投与	高齢者 単回投与	12	5 (4~10)	11.3 \pm 1.3	- 334.3 \pm 56.6	19.3 \pm 4.1	5.3.3.3-3
				高齢者 反復投与	12	4 (2~8)	47.3 \pm 4.8	521.8 \pm 58.6 -	26.5 \pm 6.7	
				若年者 単回投与	12	4 (4~6)	9.2 \pm 1.5	- 220.6 \pm 53.9	13.9 \pm 3.3	
				若年者 反復投与	12	2 (2~4)	33.4 \pm 7.8	341.3 \pm 74.7 -	14.2 \pm 3.4	

Tmax は中央値 (範囲), その他の薬物動態パラメータは平均値 \pm 標準偏差を示す。Cmax 及び AUC はモル濃度に変換した値を記載。

試験番号	試験の目的 (デザイン)	被験者数 (男/女) 被験者の種類 年齢範囲	用法・用量	投与群	N	MHDの薬物動態パラメータ					添付資料 番号
						Tmax (h)	Cmax ($\mu\text{mol/L}$)	AUC ($\mu\text{mol/L}\cdot\text{h}$) 上段: AUCtau 下段: AUCinf	T1/2 (h)	Ae (mg) 上段: Ae0-96h 下段: Ae240-252h	
NL/OT03 (外国)	健康な女性高 齢者での薬物 動態 (非盲検, 反復 投与)	24 (0/24) 若年者及び高齢者 若年者: 18~32, 高 齢者: 60~79	NPC-04 600 mg (錠剤) 単回経口 投与 NPC-04 150~ 300 mg (錠剤) 1 日 2回反復経 口投与	高齢者 単回投与	12	5 (3~20)	28.3 \pm 6.2	- 871.4 \pm 159.7	24.2 \pm 13.8	172.6 \pm 33.3 -	5.3.3.3-4 5.3.3.3-5
				高齢者 反復投与	12	3 (2~4)	46.1 \pm 7.7	479.4 \pm 79.4 -	16.5 \pm 2.8	- 115.8 \pm 19.0	
				若年者 単回投与	12	4 (2~12)	20.3 \pm 3.9	- 532.4 \pm 119.9	16.1 \pm 3.9	169.3 \pm 45.2 -	
				若年者 反復投与	12	3 (2~4)	36.7 \pm 4.2	359.8 \pm 46.4 -	14.2 \pm 2.6	- 122.0 \pm 15.4	

Tmax は中央値 (範囲), その他の薬物動態パラメータは平均値 \pm 標準偏差を示す。Cmax 及び AUC はモル濃度に変換した値を記載。

CTD2. 7.2 臨床薬理試験

薬物相互作用試験の要約

試験番号	試験の目的 (デザイン)	被験者数 (男/女) 被験者の種類 平均年齢 (範囲)	用法・用量	投与群	N	唾液中アンチピリンの消失半減期 (h)	添付資料番号
OT/E13 (外国)	酵素誘導作用の 検討 (非盲検, 反復投 与)	8 (8/0) 健康被験者 31 (22~43)	NPC-04 600 mg/日 反復経口投与 [#]	NPC-04 投与前 (投与 A)	8	10.61 ± 3.29	5.3.3.4-1
				NPC-04 投与中 (投与 C, Day 8)	8	10.33 ± 3.01	
				NPC-04 投与中 (投与 C, Day 15)	8	10.42 ± 1.68	
				NPC-04 最終投与の 14 日後	8	9.26 ± 3.03	

薬物動態パラメータは平均値 ± 標準偏差を示す。

[#] 投与 A : アンチピリン 600 mg を単回投与, 投与 B : NPC-04 300 mg を単回投与, 投与 C : NPC-04 300 mg を 12 時間ごとに反復経口投与 (計 29 回の投与) し, Day 8 (投与 15 回目), Day 15 (投与 29 回目) 及び Day 29 (NPC-04 最終投与の 14 日後) にアンチピリン 600 mg をそれぞれ単回投与。

試験番号	試験の目的 (デザイン)	被験者数 (男/女) 被験者の種類 平均年齢 (範囲)	用法・用量	投与群	N	MHD の薬物動態パラメータ				添付資料番号
						Tmax (h)	Cmax (µmol/L)	AUC (µmol/L*h)	kel (1/h)	
OT/E13 (外国)	酵素誘導作用 の検討 (非盲検, 反復 投与)	8 (8/0) 健康被験者 31 (22~43)	NPC-04 600 mg/ 日 反復経口投与 [#]	単回投与 (投与 B)	8	6.0 (4.0~8.0)	13.0 ± 3.9	255 ± 59	0.065 ± 0.015	5.3.3.4-1
				反復投与 (投与 C, Day 15)	8	2.0 (1.0~4.0)	38.2 ± 6.1	395 ± 59	0.059 ± 0.018	

Tmax は中央値 (範囲), その他の薬物動態パラメータは平均値 ± 標準偏差を示す。単回及び反復投与時の AUC はそれぞれ AUCinf 及び AUC0-12h。

[#] 投与 B : NPC-04 300 mg を単回投与, 投与 C : NPC-04 300 mg を 12 時間ごとに反復経口投与。

CTD2. 7. 2 臨床薬理試験

試験番号	試験の目的 (デザイン)	被験者数 (男/女) 被験者の種類 平均年齢 (範囲)	用法・用量	投与群	N	NPC-04 の薬物動態パラメータ			添付資料 番号
						Tmax (h)	Cmax ($\mu\text{mol/L}$)	AUC ($\mu\text{mol/L}\cdot\text{h}$)	
OT/E13 (外国)	酵素誘導作用 の検討 (非盲検, 反復 投与)	8 (8/0) 健康被験者 31 (22~43)	NPC-04 600 mg/ 日 反復経口投与 #	単回投与 (投与 B)	8	2.0 (1.0~2.0)	2.7 \pm 1.3	8.0 \pm 5.7	5.3.3.4-1
				反復投与 (投与 C, Day 15)	8	1.5 (1.0~2.0)	4.1 \pm 1.7	14.1 \pm 6.4	

Tmax は中央値 (範囲), その他の薬物動態パラメータは平均値 \pm 標準偏差を示す。単回及び反復投与時の AUC はそれぞれ AUCinf 及び AUC0-12h。

投与 B : NPC-04 300 mg を単回投与, 投与 C : NPC-04 300 mg を 12 時間ごとに反復経口投与。

試験番号	試験の目的 (デザイン)	被験者数 (男/女) 被験者の種類 平均年齢 (範囲)	用法・用量	投与群	N	DHD の薬物動態パラメータ			添付資料 番号
						Tmax (h)	Cmax ($\mu\text{mol/L}$)	AUC ($\mu\text{mol/L}\cdot\text{h}$)	
OT/E13 (外国)	酵素誘導作用 の検討 (非盲検, 反復 投与)	8 (8/0) 健康被験者 31 (22~43)	NPC-04 600 mg/ 日 反復経口投与 #	単回投与 (投与 B)	8	-	-	-	5.3.3.4-1
				反復投与 (投与 C, Day 15)	8	3.0 (2.0~12.0)	2.9 \pm 1.8	23.1 \pm 14.8	

Tmax は中央値 (範囲), その他の薬物動態パラメータは平均値 \pm 標準偏差を示す。単回及び反復投与時の AUC はそれぞれ AUCinf 及び AUC0-12h。

投与 B : NPC-04 300 mg を単回投与, 投与 C : NPC-04 300 mg を 12 時間ごとに反復経口投与。

CTD2. 7. 2 臨床薬理試験

試験番号	試験の目的 (デザイン)	被験者数 (男/女) 被験者の種類 年齢範囲	用法・ 用量		唾液中アンチピリンの薬物動態パラメータ						添付資料 番号
					Day 3 (NPC-04 投与前)		Day 38 (NPC-04 投与中)		Day 64 (NPC-04 投与後)		
					NPC-04 群 N=13	プラセボ群 N=11	NPC-04 群 N=13	プラセボ群 N=11	NPC-04 群 N=13	プラセボ群 N=11	
OT/E28 (外国)	酵素誘導作用の検討 (非盲検, 非盲検, プラセボ対照, 反復投与)	27 (27/0) 健康被験者 18~38	NPC-04 600~ 1800 mg/日 反復経 口投与 #	Cmax (µg/mL)	11.1 ± 1.3	11.5 ± 1.7	10.6 ± 1.4	11.3 ± 1.8	11.1 ± 1.0	11.8 ± 2.4	5.3.3.4- 2
				AUC0-48h (µg/mL*h)	179 ± 32	175 ± 38	135 ± 32	185 ± 53	164 ± 34	188 ± 62	
				AUCinf (µg/mL*h)	192 ± 37.5	186 ± 40.7	141 ± 34.9	203 ± 67.4	175 ± 42.7	205 ± 74.2	
				Tmax (h)	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	
				T1/2 (h)	12.0 ± 1.7	11.4 ± 0.7	9.5 ± 1.8	12.3 ± 2.9	11.5 ± 2.1	12.4 ± 2.5	
CL/F (L/h)	3.24 ± 0.67	3.37 ± 0.74	4.48 ± 1.05	3.26 ± 1.04	3.59 ± 0.89	3.28 ± 1.11					

Tmax は中央値, その他の薬物動態パラメータは平均値 ± 標準偏差を示す。

Day 3 にアンチピリンの単回投与後, Day 5 に NPC-04 600 mg を単回投与。Day 12 から Day 23 まで NPC-04 の漸増用量で反復投与 (300 mg, 600 mg, 及び 750 mg を 1 日 2 回で各 4 日間反復投与), Day 24 から Day 40 の朝まで NPC-04 900 mg を 1 日 2 回で反復投与。また, アンチピリンは Day 3 の他に Day 38 及び Day 64 に単回投与。

試験番号	試験の目的 (デザイン)	被験者数 (男/女) 被験者の種類 年齢範囲	用法・ 用量		血漿中ニフェジピンの薬物動態パラメータ						添付資料 番号
					Day 3 (NPC-04 投与前)		Day 38 (NPC-04 投与中)		Day 64 (NPC-04 投与後)		
					NPC-04 群 N=13	プラセボ群 N=11	NPC-04 群 N=13	プラセボ群 N=11	NPC-04 群 N=13	プラセボ群 N=11	
OT/E28 (外国)	酵素誘導作用の検討 (非盲検, 非盲検, プラセボ対照, 反復投与)	27 (27/0) 健康被験者 18~38	NPC-04 600~ 1800 mg/日 反復経 口投与 #	Cmax (ng/mL)	113 ± 63	121 ± 93	86 ± 54	161 ± 140	87 ± 47	96 ± 78	5.3.3.4- 2
				AUC0-12h (ng/mL*h)	272 ± 124	313 ± 162	206 ± 82	321 ± 176	240 ± 94	295 ± 189	
				AUCinf (ng/mL*h)	281 ± 129	336 ± 178	213 ± 83.7	339 ± 191	250 ± 103	325 ± 226	
				Tmax (h)	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.5	
				T1/2 (h)	2.4 ± 0.6	2.8 ± 0.6	2.2 ± 0.5	2.7 ± 0.4	2.3 ± 0.6	2.9 ± 0.8	
CL/F (L/h)	90.2 ± 47.1	77.3 ± 47.4	110 ± 48.8	79.5 ± 47.9	92.5 ± 34.8	97.0 ± 92.4					

Tmax は中央値, その他の薬物動態パラメータは平均値 ± 標準偏差を示す。

Day 1 にニフェジピンの単回投与後, Day 5 に NPC-04 600 mg を単回投与。Day 12 から Day 23 まで NPC-04 の漸増用量で反復投与 (300 mg, 600 mg, 及び 750 mg を 1 日 2 回で各 4 日間反復投与), Day 24 から Day 40 の朝まで NPC-04 900 mg を 1 日 2 回で反復投与。また, ニフェジピンは Day 1 の他に Day 36 及び Day 62 に単回投与。

CTD2. 7. 2 臨床薬理試験

試験番号	試験の目的 (デザイン)	被験者数 (男/女) 被験者の種類 年齢範囲	用法・用量	投与群	N	MHD の薬物動態パラメータ				添付資料 番号
						Tmax (h)	Cmax ($\mu\text{mol/L}$)	AUC ($\mu\text{mol/L}\cdot\text{h}$)	T1/2 (h) ^{##} α (12-36h) β (36-72h)	
OT/E28 (外国)	酵素誘導作用 の検討 (非盲検, 非盲 検, プラセボ 対照, 反復投 与)	27 (27/0) 健康被験者 18~38	NPC-04 600~ 1800 mg/日 反復経口投与 #	NPC-04 600 mg 単回投与 初回投与時 (Day 5)	13	6	20.9 \pm 1.9	541 \pm 88	α 15.1 \pm 2.6 β 9.4 \pm 1.2	5.3.3.4-2
				NPC-04 900 mg 1日2回反復投与 最終投与時 (Day 40)	13	4	92.0 \pm 14.6	995 \pm 146	α 19.1 \pm 2.4 β 10.7 \pm 2.5	

Tmax は中央値, その他の薬物動態パラメータは平均値 \pm 標準偏差を示す。初回及び最終投与時の AUC はそれぞれ AUCinf 及び AUC0-12h。

Day 5 に NPC-04 600 mg を単回投与。Day 12 から Day 23 まで NPC-04 の漸増用量で反復投与 (300 mg, 600 mg, 及び 750 mg を 1日2回で各4日間反復投与), Day 24 から Day 40 の朝まで NPC-04 900 mg を 1日2回で反復投与。## N=8~13

試験番号	試験の目的 (デザイン)	被験者数 (男/女) 被験者の種類 年齢範囲	用法・用量	投与群	N	NPC-04 の薬物動態パラメータ				添付資料 番号
						Tmax (h)	Cmax ($\mu\text{mol/L}$)	AUC ($\mu\text{mol/L}\cdot\text{h}$)	T1/2 (h) [#] α (12-36h) β (36-72h)	
OT/E28 (外国)	酵素誘導作用 の検討 (非盲検, 非盲 検, プラセボ 対照, 反復投 与)	27 (27/0) 健康被験者 18~38	NPC-04 600~ 1800 mg/日 反復経口投与	NPC-04 600 mg 単回投与 初回投与時 (Day 5)	13	2	4.31 \pm 1.23	22.6 \pm 5.6	α 3.4 \pm 1.0 β 9.9 \pm 2.3	5.3.3.4-2
				NPC-04 900 mg 1日2回反復投与 最終投与時 (Day 40)	13	2	6.54 \pm 1.98	35.0 \pm 7.2	α 5.7 \pm 2.1 β 13.1 \pm 3.4	

Tmax は中央値, その他の薬物動態パラメータは平均値 \pm 標準偏差を示す。初回及び最終投与時の AUC はそれぞれ AUCinf 及び AUC0-12h。

Day 5 に NPC-04 600 mg を単回投与。Day 12 から Day 23 まで NPC-04 の漸増用量で反復投与 (300 mg, 600 mg, 及び 750 mg を 1日2回で各4日間反復投与), Day 24 から Day 40 の朝まで NPC-04 900 mg を 1日2回で反復投与。## N=8~13

試験番号	試験の目的 (デザイン)	被験者数(男/女) 被験者の種類 年齢範囲	用法・用量	投与群	N	DHDの薬物動態パラメータ				添付資料 番号
						Tmax (h)	Cmax ($\mu\text{mol/L}$)	AUC ($\mu\text{mol/L}\cdot\text{h}$)	T1/2 (h) [#]	
OT/E28 (外国)	酵素誘導作用 の検討 (非盲検, 非盲 検, プラセボ 対照, 反復投 与)	27 (27/0) 健康被験者 18~38	NPC-04 600~ 1800 mg/日 反復経口投与	NPC-04 600 mg 単回投与 初回投与時 (Day 5)	13	24	0.46 ± 0.12	25.7 ± 6.7	25 ± 5	5.3.3.4-2
				NPC-04 900 mg 1日2回反復投与 最終投与時 (Day 40)	13	-	5.46 ± 1.61	60.5 ± 18.1	21 ± 6	

Tmax は中央値, その他の薬物動態パラメータは平均値 ± 標準偏差を示す。初回及び最終投与時の AUC はそれぞれ AUCinf 及び AUC0-12h。

[#] Day 5 に NPC-04 600 mg を単回投与。Day 12 から Day 23 まで NPC-04 の漸増用量で反復投与 (300 mg, 600 mg, 及び 750 mg を 1 日 2 回で各 4 日間反復投与), Day 24 から Day 40 の朝まで NPC-04 900 mg を 1 日 2 回で反復投与。

試験番号	試験の目的 (デザイン)	被験者数 (男/女) 被験者の種類 平均年齢 (範囲)	用法・用量	併用抗てんかん薬		併用抗てんかん薬トラフ濃度の NPC-04 投与前と NPC-04 反復投与中の比					添付資料 番号
						プラセボ群	NPC-04 群			全体	
							MHD 低濃度群	MHD 中間濃度群	MHD 高濃度群		
011 (外国)	薬物相互作用の検討 (盲検下, ランダム化, 多施設共同 プラセボ対 照, 並行群 間)	109 (58/51) 小児てんかん 患者 11 (3~17)	開始用量: 10 mg/kg/日 (錠剤) 維持用量: 900~ 1800 mg/日 (錠剤)	カルバマゼピン	MHD トラフ濃度	0.0	2.1~33.7	33.7~60.6	60.6~83.2	2.1~83.2	5.3.5.1- 2
					N	52	18	18	17	53	
					比の中央値	1.00	0.97	0.83	0.78	0.85	
					比の範囲	0.62~2.30	0.40~1.25	0.63~1.19	0.46~1.08	0.40~1.25	
					90% 信頼区間	(0.96, 1.05)				(0.81, 0.89)	
				ガバペンチン	MHD トラフ濃度	0.0	23.4~58.1	58.1~78.0	78.0~109.2	23.4~109.2	
					N	13	4	4	3	11	
					比の中央値	0.83	0.91	1.11	1.03	1.03	
					比の範囲	0.39~1.51	0.74~1.40	0.86~2.75	1.01~1.71	0.74~2.75	

CTD2. 7. 2 臨床薬理試験

試験番号	試験の目的 (デザイン)	被験者数 (男/女) 被験者の種類 平均年齢 (範囲)	用法・用量	併用抗てんかん薬	併用抗てんかん薬トラフ濃度の NPC-04 投与前と NPC-04 反復投与中の比				添付資料番号	
					プラセボ群	NPC-04 群				
						MHD 低濃度群	MHD 中間濃度群	MHD 高濃度群		全体
					90% 信頼区間	(0.64, 0.94)				(0.93, 1.40)
				ラモトリギン	MHD トラフ濃度	0.0	12.6~40.9	40.9~70.6	70.6~104.3	12.6~104.3
					N	21	5	5	4	14
					比の中央値	1.08	1.06	0.84	0.67	0.89
					比の範囲	0.44~2.23	1.02~1.54	0.54~5.12	0.05~0.85	0.05~5.12
					90% 信頼区間	(0.89, 1.21)				(0.51, 1.32)
				フェノバルビタール	MHD トラフ濃度	0.0	23.2~47.3	47.3~63.2	63.2~78.5	23.2~78.5
					N	10	6	5	5	16
					比の中央値	0.88	1.19	0.97	1.15	1.14
					比の範囲	0.09~1.30	0.80~1.43	0.75~1.63	0.98~1.53	0.75~1.63
					90% 信頼区間	(0.47, 1.15)				(1.02, 1.24)
				フェニトイン	MHD トラフ濃度	0.0	18.0~44.9	44.9~56.6	56.6~99.1	18.0~99.1
					N	18	6	5	5	16
					比の中央値	0.98	0.93	1.08	1.04	0.99
					比の範囲	0.65~1.27	0.73~1.59	0.66~1.62	0.59~1.54	0.59~1.62
					90% 信頼区間	(0.89, 1.02)				(0.89, 1.17)
				バルプロ酸	MHD トラフ濃度	0.0	32.1~55.4	55.4~71.2	71.2~109.2	32.1~109.2
					N	39	11	10	10	31
					比の中央値	0.96	1.09	0.96	1.00	1.01
					比の範囲	0.58~2.16	0.70~2.08	0.53~1.42	0.40~1.48	0.40~2.08
					90% 信頼区間	(0.93, 1.08)				(0.90, 1.13)

MHD のトラフ濃度は、母集団薬物動態解析により算出。

CTD2. 7. 2 臨床薬理試験

被験者数及び年齢範囲は、母集団薬物動態解析集団を記載。

試験番号	試験の目的 (デザイン)	被験者数 (男/女) 被験者の種類 年齢範囲	用法・用量	投与群	N	MHDの薬物動態パラメータ			添付資料 番号
						Cmax ($\mu\text{mol/L}$)	AUC0-8h ($\mu\text{mol/L}\cdot\text{h}$)	T1/2 (h)	
NGB 90027 (外国)	抗てんかん 薬との薬物 相互作用 (プラセボ対 照, 二重盲 検比較)	43 (18/25) てんかん患者 36 (16~62)	NPC-04 300 mg 1日3 回で単独ある 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	カルバマゼピン(400~2000 mg/ 日)と NPC-04 を併用投与	9	40.5 (24.0~74.3)	282 (169~539)	11.6 (8.09~19.1)	5.3.3.4 -3
				バルプロ酸 (400~2800 mg/日) と NPC-04 を併用投与	9	53.9 (31.9~108)	387 (227~790)	11.9 (10.3~15.3)	
				フェニトイン(250~500 mg/日) と NPC-04 を併用投与	11	51.9 (22.2~106)	336 (166~629)	10.8 (7.54~15.8)	
				NPC-04 単独投与 (抗てんかん 薬未投与)	7	86.9 (49.2~169)	472 (345~724)	13.0 (10.2~22.9)	

薬物動態パラメータは幾何平均値 (範囲) を示す。Cmax 及び AUC はモル濃度に変換した値を記載。

試験番号	試験の目的 (デザイン)	被験者数 (男/女) 被験者の種類 年齢範囲	用法・用量	投与群	カルバマゼピンの AUC0-12h ($\mu\text{g/mL}\cdot\text{h}$)	カルバマゼピン代 謝物の AUC0-12h ($\mu\text{g/mL}\cdot\text{h}$)	バルプロ酸の AUC0-12h ($\mu\text{g/mL}\cdot\text{h}$)	フェニトインの AUC0-12h ($\mu\text{g/mL}\cdot\text{h}$)	添付資料 番号
NGB 90027 (外国)	抗てんかん 薬との薬物 相互作用 (プラセボ対 照, 二重盲 検比較)	43 (18/25) てんかん患者 36 (16~62)	NPC-04 300 mg 1 日3回で単独ある 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	NPC-04 併用時	101 (74.4~160) N=9	16.6 (7.17~40.57) N=9	1090 (413~2290) N=9	333 (148~555) N=11	5.3.3.4 -3
				プラセボ 併用時	94.0 (39.3~184) N=10	12.8 (4.00~33.1) N=10	1190 (727~2525) N=9	305 (184~508) N=10	

AUC は幾何平均値 (範囲) を示す。

CTD2. 7. 2 臨床薬理試験

試験番号	試験の目的 (デザイン)	被験者数(男/女) 被験者の種類 平均年齢(範囲)	用法・用量	投与群	N	MHDの薬物動態パラメータ			添付資料 番号
						Tmax (h)	Cmax ($\mu\text{mol/L}$)	AUC0-32h ($\mu\text{mol/L}\cdot\text{h}$)	
NIOC08 (外国)	抗てんかん薬 との薬物相互 作用 (非盲検)	24 (12/12) てんかん患者及 び健康被験者 23.92 (22~27)	健康被験者に NPC-04 600 mg を単回投与 てんかん患者に NPC-04 600 mg とフェノバルビタ ール又はバルプロ酸を併 用単回経口投与	健康被験者	8	9.00 ± 9.36	23.0 ± 6.37	479 ± 137	5.3.3.4-4
				フェノバルビタール (100~150 mg/日) 投与てんかん患者	8	5.12 ± 1.24	17.7 ± 4.99	357 ± 90.9	
				バルプロ酸 (1000~ 2000 mg/日) 投与てんかん患者	8	7.87 ± 6.60	19.8 ± 6.80	437 ± 156	

薬物動態パラメータは平均値 ± 標準偏差を示す。Cmax 及び AUC はモル濃度に変換した値を記載。

CTD2. 7. 2 臨床薬理試験

試験番号	試験の目的 (デザイン)	被験者数 (男/女) 被験者の種類 平均年齢 (範囲)	用法・用量	併用抗てんかん薬	併用抗てんかん薬トラフ濃度の NPC-04 投与前と NPC-04 併用反復投与中のトラフ濃度の比					添付資料 番号
						プラセボ群	NPC-04 群			
							MHD 低濃度群 ($<20.2 \mu\text{mol/L}$)	MHD 中間濃度群 ($>20.2 \sim <43.0 \mu\text{mol/L}$)	MHD 高濃度群 ($>43.0 \mu\text{mol/L}$)	
OT/PE1 (外国)	反復投与時の薬物動態 (盲検下, ランダム 化, 多施設 共同, プラ セボ対照, 並行群間)	519 (264/255) [#] てんかん患者 33.8~35.2 (15~66) [#]	開始用量: 300 mg/日 (錠剤) 維持用量: 600~ 2400 mg/日 (錠剤)	カルバマゼピン	N 比 p 値	115 1.01 ± 0.18 -	66 0.96 ± 0.14 0.1416	77 0.96 ± 0.17 0.1423	73 0.88 ± 0.32 0.0001	5.3.5. 1-3
				バルプロ酸	N 比	45 1.05 ± 0.42	22 1.02 ± 0.28	26 1.06 ± 0.47	29 1.09 ± 0.38	
				フェノバルビタール	N 比 p 値	41 0.98 ± 0.16 -	29 1.04 ± 0.21 0.2009	22 1.05 ± 0.19 0.1419	17 1.13 ± 0.15 0.0044	
				フェニトイン	N 比 p 値	38 1.11 ± 0.47 -	33 1.27 ± 0.48 0.1533	20 1.04 ± 0.36 0.6299	18 1.51 ± 0.63 0.0044	
				ビガバトリン	N 比	16 1.09 ± 0.36	8 0.86 ± 0.20	12 0.94 ± 0.44	12 1.06 ± 0.56	
				クロバザム	N 比	17 0.98 ± 0.28	6 0.79 ± 0.15	9 2.23 ± 2.55	12 0.99 ± 0.47	
				ラモトリギン	N 比	19 0.94 ± 0.32	8 1.03 ± 0.09	11 0.96 ± 0.31	7 1.07 ± 0.31	

トラフ濃度の比は平均値 ± 標準偏差を示す。

[#] 被験者数及び年齢範囲は、Intention-to-treat の NPC-04 群を記載。

CTD2. 7. 2 臨床薬理試験

試験番号	試験の目的 (デザイン)	被験者数 (男/女) 被験者の種類 年齢範囲	用法・用量	投与群	N	エチニルエストラジオールの薬物動態パラメータ			添付資料 番号
						Tmax (h)	Cmax (nmol/L)	AUC0-24h (nmol/L*h)	
OT/E14 (外国)	経口避妊薬との薬物相互作用 (非盲検, 非ランダム化)	13 (0/13) 健康被験者 19~26	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 [#]	NPC-04 併用投与	10	1.00	0.3 ± 0.1	1.6 ± 0.6	5.3.3.4-5
				単独投与	10	1.25	0.4 ± 0.1	3.0 ± 1.2	

Tmax は中央値, その他の薬物動態パラメータは平均値 ± 標準偏差を示す。単独投与時は第 1 サイクル Day 15, 併用投与時は第 2 サイクル Day 15 の結果を記載。

[#]エチニルエストラジオール: 30 ~ 40 µg/日 (Day 1~21), レボノルゲストレル: 50~125 µg/日 (Day 1~21), NPC-04: 300 mg を 1 日 1 回で第 1 サイクルの Day 16 に投与開始し, Day 17 では 1 日 2 回投与, Day 18 以降次のサイクルの Day 18 まで 1 日 3 回投与。

試験番号	試験の目的 (デザイン)	被験者数 (男/女) 被験者の種類 平均年齢 (範囲)	用法・用量	投与群	N	レボノルゲストレルの薬物動態パラメータ			添付資料 番号
						Tmax (h)	Cmax (nmol/L)	AUC0-24h (nmol/L*h)	
OT/E14 (外国)	経口避妊薬との薬物相互作用 (非盲検, 非ランダム化)	13 (0/13) 健康被験者 19~26	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 [#]	NPC-04 併用投与	10	1.00	22.2 ± 6.0	189.5 ± 71.7	5.3.3.4-5
				単独投与	10	1.00	23.9 ± 7.0	279.3 ± 94.6	

Tmax は中央値, その他の薬物動態パラメータは平均値 ± 標準偏差を示す。単独投与時は第 1 サイクル Day 15, 併用投与時は第 2 サイクル Day 15 の結果を記載。

[#]エチニルエストラジオール: 30 ~ 40 µg/日 (Day 1~21), レボノルゲストレル: 50~125 µg/日 (Day 1~21), NPC-04: 300 mg を 1 日 1 回で第 1 サイクルの Day 16 に投与開始し, Day 17 では 1 日 2 回投与, Day 18 以降次のサイクルの Day 18 まで 1 日 3 回投与。

試験番号	試験の目的 (デザイン)	被験者数 (男/女) 被験者の種類 年齢範囲	用法・用量	投与群	N	エチニルエストラジオールの薬物動態パラメータ					添付資料 番号
						Tmax (h)	Cmax (pg/mL)	AUC0-24h (pg/mL*h)	T1/2 (h)	AUCの幾何 平均値の比 (95%信頼区 間)	
47680 02 009 (外国)	経口避妊薬と の薬物相互作用 (非盲検, 非ラ ンダム化)	22 (0/22) 健康被験者 19~44	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 [#]	NPC-04 併用投与時	16	2.0 (1.0~6.0)	124.63 ± 48.84	940.50 ± 380.19	9.33 ± 4.99	0.5282 (0.4714~ 0.5919)	5.3.3.4-6
				プラセボ 併用投与時	16	2.0 (1.0~3.0)	185.88 ± 46.76	1805.73 ± 715.68	15.25 ± 7.85		

Tmax は中央値 (範囲), その他の薬物動態パラメータは平均値 ± 標準偏差を示す。

[#]エチニルエストラジオール: 50 µg/日 (Day 1~21), レボノルゲストレル: 250 µg/日 (Day 1~21), NPC-04: Day 1 から Day 5 まで 600 mg/日から 1200 mg/日までの漸増投与, Day 6 から Day 22 までは, 1200 mg/日の維持用量で投与, Day 23 から Day 26 までは 600 mg/日から 300 mg/日までの漸減投与。

試験番号	試験の目的 (デザイン)	被験者数 (男/女) 被験者の種類 年齢範囲	用法・用量	投与群	N	レボノルゲストレルの薬物動態パラメータ					添付資料 番号
						Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC0-24h (ng/mL*h)	T1/2 (h)	AUCの幾何 平均値の比 (95%信頼区 間)	
47680 02 009 (外国)	経口避妊薬と の薬物相互作用 (非盲検, 非ラ ンダム化)	22 (0/22) 健康被験者 19~44	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 [#]	NPC-04 併用投与時	16	1.0 (1.0~6.0)	8.08 ± 2.85	77.26 ± 25.49	17.82 ± 10.76	0.53483 (0.4806~ 0.5952)	5.3.3.4-6
				プラセボ 併用投与時	16	2.0 (1.0~4.0)	10.59 ± 3.14	143.30 ± 41.11	32.12 ± 18.41		

Tmax は中央値 (範囲), その他の薬物動態パラメータは平均値 ± 標準偏差を示す。

[#]エチニルエストラジオール: 50 µg/日 (Day 1~21), レボノルゲストレル: 250 µg/日 (Day 1~21), NPC-04: Day 1 から Day 5 まで 600 mg/日から 1200 mg/日までの漸増投与, Day 6 から Day 22 までは, 1200 mg/日の維持用量で投与, Day 23 から Day 26 までは 600 mg/日から 300 mg/日までの漸減投与。

CTD2. 7.2 臨床薬理試験

試験番号	試験の目的 (デザイン)	被験者数 (男/女) 被験者の種類 年齢範囲	用法・用量	投与群	N	フェロジピンの薬物動態パラメータ			添付資料 番号
						Tmax (h)	Cmax (nmol/L)	AUC0-24h (nmol/L*h)	
NIOC02 (外国)	カルシウム拮 抗剤との薬物 相互作用 (非盲検)	8 (8/0) 健康被験者 25~41	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	フェロジピン単独投与	8	3	9.7 ± 3.2	110.2 ± 35.9	5.3.3.4-7
				NPC-04 及びフェロジピン併用単回投与	8	4	10.9 ± 5.1	120.3 ± 42.2	
				NPC-04 及びフェロジピン併用反復投与	7	2	6.4 ± 2.0	79.2 ± 25.7	

Tmax は中央値, その他の薬物動態パラメータは平均値 ± 標準偏差を示す。

試験番号	試験の目的 (デザイン)	被験者数 (男/女) 被験者の種類 年齢範囲	用法・用量	投与群	N	ピリジン体代謝物の薬物動態パラメータ			添付資料 番号
						Tmax (h)	Cmax (nmol/L)	AUC0-24h (nmol/L*h)	
NIOC02 (外国)	カルシウム拮 抗剤との薬物 相互作用 (非盲検)	8 (8/0) 健康被験者 25~41	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	フェロジピン単独投与	8	2	16.0 ± 4.4	151.0 ± 28.7	5.3.3.4-7
				NPC-04 及びフェロジピン併用単回投与	8	2	14.0 ± 4.4	143.7 ± 33.7	
				NPC-04 及びフェロジピン併用反復投与	7	2	10.4 ± 4.1	95.3 ± 23.3	

Tmax は中央値, その他の薬物動態パラメータは平均値 ± 標準偏差を示す。

試験番号	試験の目的 (デザイン)	被験者数 (男/女) 被験者の種類 年齢範囲	用法・用量	投与群	N	MHD の薬物動態パラメータ				添付資料 番号
						Cmax ($\mu\text{mol/L}$)	AUC0-12h ($\mu\text{mol/L}\cdot\text{h}$)	Cmin ($\mu\text{mol/L}$)	Fluctuation Index	
OT/E17 (外国)	カルシウム拮 抗剤との薬物 相互作用 (非盲検, 非ラ ンダム化)	10 (10/0) 健康被験者 22~27	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	NPC-04 単独投与	10	79.01 \pm 17.54	766.54 \pm 155.45	43.74 \pm 9.85	0.55 \pm 0.19	5.3.3.4-8
				NPC-04 とベラパミ ルの併用単回投与時	10	58.12 \pm 13.30	615.98 \pm 137.00	40.42 \pm 8.02	0.34 \pm 0.07	
				NPC-04 とベラパミ ルの併用反復投与時	9	59.04 \pm 11.98	623.69 \pm 117.34	43.55 \pm 8.41	0.30 \pm 0.05	

薬物動態パラメータは平均値 \pm 標準偏差を示す。

試験番号	試験の目的 (デザイン)	被験者数 (男/女) 被験者の種類 年齢範囲	用法・用量	投与群	N	NPC-04 の薬物動態パラメータ				添付資料 番号
						Cmax ($\mu\text{mol/L}$)	AUC0-12h ($\mu\text{mol/L}\cdot\text{h}$)	Cmin ($\mu\text{mol/L}$)	Fluctuation Index	
OT/E17 (外国)	カルシウム拮 抗剤との薬物 相互作用 (非盲検, 非ラ ンダム化)	10 (10/0) 健康被験者 22~27	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	NPC-04 単独投与	10	3.46 \pm 1.71	16.61 \pm 7.13	0.52 \pm 0.22	2.06 \pm 0.39	5.3.3.4-8
				NPC-04 とベラパミ ルの併用単回投与時	10	2.78 \pm 1.75	15.34 \pm 7.53	0.55 \pm 0.16	1.62 \pm 0.65	
				NPC-04 とベラパミ ルの併用反復投与時	9	2.63 \pm 1.28	17.06 \pm 5.36	1.00 \pm 0.37	1.13 \pm 0.66	

薬物動態パラメータは平均値 \pm 標準偏差を示す。

試験番号	試験の目的 (デザイン)	被験者数 (男/女) 被験者の種類 年齢範囲	用法・用量	投与群	N	DHDの薬物動態パラメータ				添付資料 番号
						Cmax ($\mu\text{mol/L}$)	AUC0-12h ($\mu\text{mol/L}\cdot\text{h}$)	Cmin ($\mu\text{mol/L}$)	Fluctuation Index	
OT/E17 (外国)	カルシウム拮 抗剤との薬物 相互作用 (非盲検, 非ラ ンダム化)	10 (10/0) 健康被験者 22~27	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	NPC-04 単独投与	10	2.81 \pm 0.91	27.52 \pm 8.32	1.81 \pm 0.49	0.43 \pm 0.12	5.3.3.4-8
				NPC-04 とベラパミ ルの併用単回投与時	10	2.03 \pm 0.70	22.08 \pm 7.44	1.58 \pm 0.42	0.23 \pm 0.11	
				NPC-04 とベラパミ ルの併用反復投与時	9	1.26 \pm 0.22	13.94 \pm 2.39	1.08 \pm 0.17	0.15 \pm 0.04	

薬物動態パラメータは平均値 \pm 標準偏差を示す。

試験番号	試験の目的 (デザイン)	被験者数 (男/女) 被験者の種類 年齢範囲	用法・用量	投与群	N	MHDの薬物動態パラメータ			添付資料 番号
						Tmax (h)	Cmax ($\mu\text{mol/L}$)	AUC0-96h ($\mu\text{mol/L}\cdot\text{h}$)	
OT/E18 (外国)	シメチジンとの薬物相互 作用 (非盲検, ランダム化, 2期 クロスオーバー)	8 (6/2) 健康被験者 20~27	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	NPC-04 単独投与	8	4	26.9 \pm 3.4	696.6 \pm 120.7	5.3.3.4-9
				NPC-04 とシメチジンの 併用投与	8	6	27.2 \pm 4.7	738.3 \pm 165.1	

Tmax は中央値, その他の薬物動態パラメータは平均値 \pm 標準偏差を示す。

試験番号	試験の目的 (デザイン)	被験者数 (男/女) 被験者の種類 年齢範囲	用法・用量	投与群	N	NPC-04 の薬物動態パラメータ			添付資料 番号
						Tmax (h)	Cmax ($\mu\text{mol/L}$)	AUC0-96h ($\mu\text{mol/L}\cdot\text{h}$)	
OT/E18 (外国)	シメチジンとの薬物相互作用 (非盲検, ランダム化, 2期 クロスオーバー)	8 (6/2) 健康被験者 20~27	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	NPC-04 単独投与	8	2	6.9 \pm 3.0	21.7 \pm 8.1	5.3.3.4-9
				NPC-04 とシメチジンの 併用投与	8	1	6.3 \pm 3.5	18.8 \pm 10.3	

Tmax は中央値, その他の薬物動態パラメータは平均値 \pm 標準偏差を示す。

試験番号	試験の目的 (デザイン)	被験者数 (男/女) 被験者の種類 年齢範囲	用法・用量	投与群	N	DHD の薬物動態パラメータ			添付資料 番号
						Tmax (h)	Cmax ($\mu\text{mol/L}$)	AUC0-96h ($\mu\text{mol/L}\cdot\text{h}$)	
OT/E18 (外国)	シメチジンとの薬物相互作用 (非盲検, ランダム化, 2期 クロスオーバー)	8 (6/2) 健康被験者 20~27	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	NPC-04 単独投与	8	12	1.4 \pm 1.9	31.0 \pm 13.7	5.3.3.4-9
				NPC-04 とシメチジンの 併用投与	8	12	1.0 \pm 0.3	33.7 \pm 10.2	

Tmax は中央値, その他の薬物動態パラメータは平均値 \pm 標準偏差を示す。

試験番号	試験の目的 (デザイン)	被験者数 (男/女) 被験者の種類 年齢範囲	用法・用量	投与群	N	MHD の薬物動態パラメータ			添付資料 番号
						Tmax (h)	Cmax ($\mu\text{mol/L}$)	AUC0-96h ($\mu\text{mol/L}\cdot\text{h}$)	
OT/E19 (外国)	エリスロマイシンとの薬 物相互作用 (非盲検, ランダム化, 2 期クロスオーバー)	8 (3/5) 健康被験者 20~26	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	NPC-04 単独投与	8	4	29.9 \pm 5.4	765.2 \pm 152.5	5.3.3.4- 10
				NPC-04 とエリスロマイ シンの併用投与	8	4	27.6 \pm 5.3	781.1 \pm 149.7	

Tmax は中央値, その他の薬物動態パラメータは平均値 \pm 標準偏差を示す。

CTD2. 7. 2 臨床薬理試験

試験番号	試験の目的 (デザイン)	被験者数 (男/女) 被験者の種類 年齢範囲	用法・用量	投与群	N	NPC-04 の薬物動態パラメータ			添付資料 番号
						Tmax (h)	Cmax ($\mu\text{mol/L}$)	AUC0-96h ($\mu\text{mol/L}\cdot\text{h}$)	
OT/E19 (外国)	エリスロマイシンとの薬物相互作用 (非盲検, ランダム化, 2期クロスオーバー)	8 (3/5) 健康被験者 20~26	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	NPC-04 単独投与	8	1.5	6.6 ± 1.8	27.1 ± 8.3	5.3.3.4-10
				NPC-04 とエリスロマイシンの併用投与	8	1	7.3 ± 2.5	26.8 ± 9.8	

Tmax は中央値, その他の薬物動態パラメータは平均値 ± 標準偏差を示す。

試験番号	試験の目的 (デザイン)	被験者数 (男/女) 被験者の種類 年齢範囲	用法・用量	投与群	N	DHD の薬物動態パラメータ			添付資料 番号
						Tmax (h)	Cmax ($\mu\text{mol/L}$)	AUC0-96h ($\mu\text{mol/L}\cdot\text{h}$)	
OT/E19 (外国)	エリスロマイシンとの薬物相互作用 (非盲検, ランダム化, 2期クロスオーバー)	8 (3/5) 健康被験者 20~26	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	NPC-04 単独投与	8	24	0.9 ± 0.4	34.3 ± 20.0	5.3.3.4-10
				NPC-04 とエリスロマイシンの併用投与	8	18	0.5 ± 0.3	16.8 ± 19.9	

Tmax は中央値, その他の薬物動態パラメータは平均値 ± 標準偏差を示す。

試験番号	試験の目的 (デザイン)	被験者数 (男/女) 被験者の種類 年齢範囲	用法・用量	投与群	N	プロトロンビン時間 ^{a)}	添付資料 番号
OT/E15 (外国)	ワルファリンとの薬物相互作用 (非盲検)	10 (10/0) 健康被験者 26.8 (22~30)	ワルファリン 10~15 mg/日 を単独あるいは NPC-04 600~900 mg と併用で反復経口投与	NPC-04 投与前	7	36.57	5.3.3.4-11
				NPC-04 単回投与後	7	38.57	
				NPC-04 反復投与後	7	38.14	

a) プロトロンビン時間の測定値の1つである Quick time (%) を記載。

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%

第 2 部 CTD の概要（サマリー）

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性の概要

ノーベルファーマ株式会社

目 次

目 次	i
表 一 覧	ii
図 一 覧	iv
略号一覧	vi
用語の定義一覧	ix
開発コード番号の定義一覧	ix
1 背景及び概観	1
1.1 試験デザイン	3
1.1.1 併用投与試験	3
1.1.2 単剤投与試験	11
2 個々の試験結果の要約	20
2.1 併用投与試験	20
2.1.1 成人てんかん患者	20
2.1.2 小児てんかん患者	22
2.2 単剤投与試験	32
2.2.1 NPC-04 への切替え試験	32
2.2.2 単剤投与試験 (initiation of monotherapy)	38
2.3 長期投与試験	49
2.3.1 併用投与試験	49
2.3.2 低年齢を含む小児てんかん患者	52
2.3.3 外国臨床試験の併合解析	53
3 全試験を通しての結果の比較と解析	54
3.1 試験対象集団	54
3.1.1 人口統計学的及び他の基準値の特性	54
3.2 全有効性試験の結果の比較検討	58
3.2.1 併用投与試験	58
3.2.2 単剤投与試験	63
3.3 部分集団における結果の比較	66
3.3.1 性別	66
3.3.2 年齢	67
3.4 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	69
3.4.1 教科書・成書	69
3.4.2 治療ガイドライン	71
3.4.3 まとめ	73
4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析	74

4.1	外国における用法・用量の設定	74
4.1.1	併用投与	74
4.2	国内における用法・用量の設定	76
5	効果の持続, 耐薬性	77

表一覽

Table 1-1	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	2
Table 1-2	併用投与試験の試験方法一覽 (成人)	3
Table 1-3	小児てんかん患者に対する併用投与試験の試験方法一覽	5
Table 1-4	治験薬の漸増スケジュール及び最大 1 日用量 : 国内 B1301 試験	8
Table 1-5	NPC-04 への切替え試験の試験デザイン一覽	11
Table 1-6	単剤投与試験の試験デザイン	14
Table 2-1	外国 OT/PE1 試験の症例構成	20
Table 2-2	OT/PE1 試験における部分発作変化率	21
Table 2-3	OT/PE1 試験における 50%レスポonder率	21
Table 2-4	OT/PE1 試験における医師による全般改善度	22
Table 2-5	B1301 試験の症例構成	22
Table 2-6	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	23
Table 2-7	維持期における 28 日あたりの部分発作頻度の前観察期からの変化率 (%)	24
Table 2-8	発作型別の 28 日あたりの部分発作回数の変化率 (%)	26
Table 2-9	時期別の二重盲検期における 28 日あたりの部分発作頻度	27
Table 2-10	B1301 試験における全般改善度	27
Table 2-11	011 試験における部分発作変化率	28
Table 2-12	011 試験における時期ごとの 28 日間発作回数の比較	28
Table 2-13	011 試験における 50%発作変化率	29
Table 2-14	部分発作に対する二次性全般化発作の割合	29
Table 2-15	011 試験における時期別二次性全般化発作回数	30
Table 2-16	10 回目の部分発作発現までの期間	30
Table 2-17	2340 試験における症例構成	30
Table 2-18	24 時間あたりの部分発作 (SST1) 回数減少効果	31
Table 2-19	2340 試験における部分発作 (SST1) 回数変化率	31
Table 2-20	2340 試験における部分発作 (SST1 及び SST2) 回数減少効果	32
Table 2-21	24 時間 SST1 発現頻度の 50%レスポonder率	32
Table 2-22	026 試験の症例構成	33
Table 2-23	中止基準に達した症例の割合	34

Table 2-24	中止基準毎の症例の割合	35
Table 2-25	中止基準に達した累積症例数	35
Table 2-26	028 試験の症例構成	36
Table 2-27	中止基準に達した症例の割合	36
Table 2-28	中止基準毎の症例の割合	37
Table 2-29	中止基準に達した累積症例数	37
Table 2-30	二重盲検期前 6 ヶ月以内の二次性全般化発作の有無別集計	37
Table 2-31	中止基準に達した期間	38
Table 2-32	004 試験の症例構成	38
Table 2-33	中止基準に達した症例の割合	39
Table 2-34	中止基準に該当した患者数の頻度分布	40
Table 2-35	維持投与期に発現した部分発作回数	40
Table 2-36	二次性全般化発作発現頻度	41
Table 2-37	025 試験の例構成	41
Table 2-38	28 日あたりの部分発作変化率	42
Table 2-39	発作発現しなかった患者の割合	43
Table 2-40	OT/F-2 試験の症例構成	43
Table 2-41	維持投与期における発作発現状況	44
Table 2-42	改善度評価	44
Table 2-43	OT/F04 試験の症例構成	45
Table 2-44	維持投与期間中に発作が発現しなかった症例の割合	45
Table 2-45	改善度評価	46
Table 2-46	2339 試験の症例構成	47
Table 2-47	中止基準に達した症例の割合	48
Table 2-48	24 時間単位での電子記録による部分発作頻度	49
Table 2-49	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	49
Table 2-50	B1301E1 試験及び 011E 試験の部分発作回数変化率(%)	50
Table 2-51	内用懸濁液から錠剤に切り替えた被験者の 28 日あたりの部分発作回数	51
Table 2-52	試験期間中に 15 歳以上となった被験者の 28 日あたりの部分発作頻度	51
Table 2-53	長期投与試験における投与量, 中止率, 中止理由	52
Table 2-54	長期投与試験における効果不十分による中止率	53
Table 3-1	併用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	54
Table 3-2	乳児・小児に対する併用投与試験における人口統計学的及び基準値の特性	55
Table 3-3	成人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	56

Table 3-4	フェニトインと比較した単剤投与試験での人口統計学的及びその他の基準値特性.....	57
Table 3-5	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.....	58
Table 3-6	国内外の小児併用投与試験結果の一覧.....	59
Table 3-7	国内 B1301 試験, 外国 011 試験における被験者のてんかん病因.....	60
Table 3-8	国内 B1301 試験, 外国 011 試験における前観察期部分発作回数.....	60
Table 3-9	国内 B1301 試験, 外国 011 試験における併用抗てんかん薬数.....	61
Table 3-10	併用投与試験における成人と小児の有効性.....	62
Table 3-11	NPC-04 への切替え試験結果一覧 (単剤投与試験).....	64
Table 3-12	単剤投与試験における成人と小児の有効性の比較.....	65
Table 3-13	併用投与試験における 28 日あたりの部分発作変化率-性別-.....	66
Table 3-14	単剤投与試験における性別による中止基準に達した症例割合 (中止率).....	67
Table 3-15	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.....	67
Table 3-16	単剤投与試験における年齢区分による中止基準に達した症例割合 (中止率).....	69
Table 3-17	部分発作に対する抗てんかん薬の選択.....	70
Table 3-18	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.....	72
Table 4-1	オクスカルバゼピンの外国における用法・用量 (米国, 英国).....	75
Table 5-1	B1301E1 試験及び 011E 試験の部分発作回数変化率(%) (再掲).....	77
Appendix 1	錠剤への切替え集団及び 15 歳以上の被験者集団における 28 日あたりの部分発作頻度の推移.....	78

図 一 覧

Figure 1-1	成人てんかん患者を対象とした OT/PE1 試験の概略.....	4
Figure 1-2	小児てんかん患者を対象とした国内 B1301 試験の概略.....	7
Figure 1-3	小児患者を対象とした 011 試験の概略.....	9
Figure 1-4	低年齢を含む小児患者を対象とした外国 2340 試験の概略.....	10
Figure 1-5	026 試験における投与スケジュール.....	12
Figure 1-6	028 試験の投与スケジュール.....	13
Figure 1-7	004 試験の投与スケジュール.....	16
Figure 1-8	025 試験の投与スケジュール.....	17
Figure 1-9	OT/F02 試験の投与スケジュール.....	17
Figure 1-10	OT/F04 試験の投与スケジュール.....	18
Figure 1-11	2339 試験の投与スケジュール.....	19

Figure 2-1	中止基準に達した症例の割合の推移 (Kaplan-Meier)	33
Figure 2-2	300 mg/日投与群の漸減期における投与量と中止率	34
Figure 2-3	投与量群別の中止率の Kaplan-Meier 生存率曲線	39
Figure 2-4	初回発作までの時間に対する Kaplan-Meier 曲線	42
Figure 2-5	SST1 発作データに基づく中止基準に達するまでの時間	48

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 12h)	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	定常状態における平均血漿中薬物濃度

GTD 2.7.3 臨床的有効性

略号	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日)
	concentration	
Ccr	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
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	—
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	—
ITT	intention-to-treat	—
kel	elimination rate constant	消失速度定数

略号	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日)
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
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

略号	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日)
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 背景及び概観

NPC-04 (オクスカルバゼピン)は、19[]年代より海外開発が行われ、その有効性及び安全性が検討されてきた。その結果、本剤は、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及び単剤療法の有効性及び安全性が確認されたため、1999年にEUで、2000年に米国で承認され、2005年には米国において対象年齢がより低年齢層まで拡大され、併用療法では2歳以上の小児、単剤療法では4歳以上の小児に使用できることになった。現在、世界90カ国以上で発売されている。

てんかんの部分発作に対する治療は抗てんかん薬による薬物療法が主体であり、既存の抗てんかん薬による治療で十分な発作コントロールができない患者に対しては、新たな抗てんかん薬の併用療法が行われ、新たに診断された未治療のてんかん患者に対しては、抗てんかん薬の単剤療法が行なわれる。そのため、NPC-04の部分発作に対する有効性の評価は、Table 1-1に示したように、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。すなわち、本剤併用投与時の有効性評価は、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てんかん患者を対象として、本剤を併用投与した外国のOT/PE1試験、及び②同様に小児てんかん患者を対象として、本剤を併用投与した国内のB1301試験、外国の011試験及び2340試験を用いて行った。本剤の単剤投与時の有効性評価は、③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て、本剤への切替えを行った外国の026試験及び028試験、④部分発作を有する未治療の成人てんかん患者を対象として、本剤の単剤投与を行った外国の004試験、025試験及びOT/F02試験、並びに⑤同様に小児てんかん患者を対象として、本剤の単剤投与を行った外国のOT/F04試験及び2339試験を用いて行った。

本剤の長期投与時の有効性評価については、上記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、効果不十分による中止率のみを評価した。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全21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て、効果不十分による中止率の併合解析に含めて行った。ただし、4歳未満の低年齢を含む小児患者については、対象集団の特性から個々の長期継続投与試験を評価した。

なお、国内B1301試験からの長期継続投与試験である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 1-1 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	①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成人てんかん患者	—	OT/PE1 試験*
	②小児併用投与試験	同上 (小児)	B1301 試験 (評価)	011 試験*, 2340 試験*
本剤の単剤投与	③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成人てんかん患者	—	026 試験*, 028 試験*
	④成人単剤投与試験 (initiation of monotherapy)	未治療成人てんかん患者	—	004 試験**, 025 試験*, OT/F02 試験*
	⑤小児単剤投与試験 (initiation of monotherapy)	未治療小児てんかん患者	—	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成人てんかん患者	—	OT/PE1E 試験*
	小児併用投与試験	同上 (小児)	B1301E1 試験 (評価)	011E 試験*
	・ 4 歳未満の低年齢を含む小児単剤投与試験, ・ 4 歳未満の低年齢の小児併用投与試験	・ 未治療の小児てんかん患者 ・ 既存の抗てんかん薬でコントロール不良の小児てんかん患者	—	2339E1 試験* (単剤) 2340E1 試験* (併用)
	併合解析	—	—	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

** : 004 試験は, 48 時間前までの抗てんかん薬の服薬は可。

*** : 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。

1.1 試験デザイン

1.1.1 併用投与試験

1.1.1.1 成人てんかん患者

外国 OT/PE1 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 1-2に示した。

Table 1-2 併用投与試験の試験方法一覧（成人）

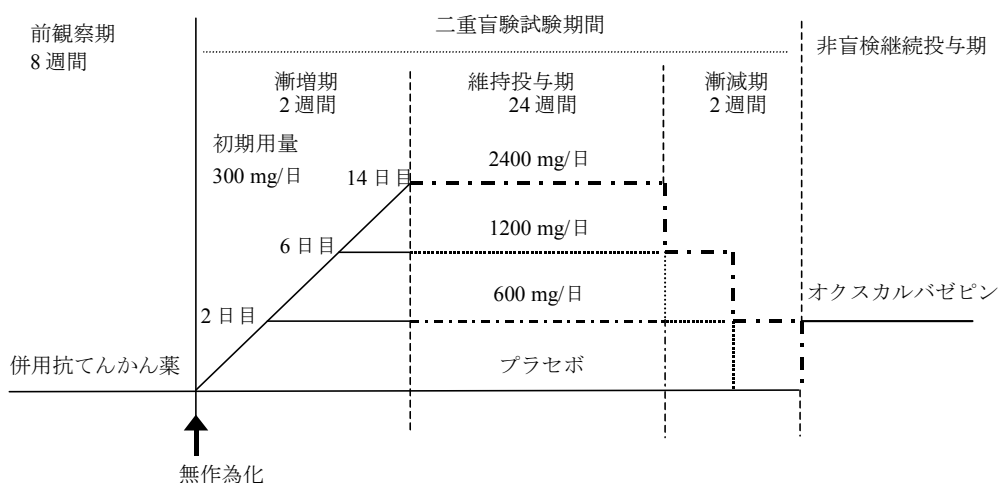
試験の種類	成人併用投与試験	
国内/ 国外試験	外国試験	
評価/ 参考資料	参考資料（外国における評価資料）	
試験番号 (添付資料)	Study OT/PE1 (5.3.5.1-1 参)	Study OT/PE1E (5.3.5.2-1 参)
試験の目的	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない部分発作を有する成人難治性てんかん患者に対する NPC-04 各用量併用投与時の有効性及び安全性を検討する	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない部分発作を有する成人難治性てんかん患者に対する NPC-04 の長期併用投与時の有効性及び安全性を検討する
デザイン (対照)	多施設共同、二重盲検、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が認められない部分発作を有する成人てんかん患者 (年齢 15～65 歳)	同左
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 日間の発作回数－前観察期 28 日間の発作回数)/前観察期 28 日間の発作回数 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

試験の種類	成人併用投与試験	
国内/ 国外試験	外国試験	
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ベースライン期 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onder) 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)	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onder率

本試験は、多施設共同、プラセボ対照、二重盲検並行群間比較試験であり、1～3種類の既存の抗てんかん薬投与で部分発作のコントロールが困難な成人てんかん患者を対象に、プラセボに対する本剤の有効性、安全性の検討及び本剤の用量反応性の検討を目的として実施され、NPC-04 600 mg、1,200 mg、2,400 mg/日又はプラセボが投与された。

Figure1-1に示したように、本試験は、8週間の前観察期、28週間の二重盲検期及び非盲検継続投与期から構成された。前観察期には、1～3種類の抗てんかん薬を投与したが、併用した抗てんかん薬の少なくとも一つは、薬剤の血中濃度が治療範囲にあるようにし、治療域が定義されていない抗てんかん薬では、最大推奨投与量を超えないようにした。28週間の二重盲検試験期は、2週間の増量期、24週間の維持投与期、2週間の漸減期の3期に分けられた。なお、2,400 mg/日投与群は忍容性に問題があった場合には、二重盲検下で1,800 mg/日に減量することが可能となるよう試験途中で試験実施計画書が変更された。

Figure 1-1 成人てんかん患者を対象とした OT/PE1 試験の概略



有効性の主要評価項目は、以下の算出方法によって得た二重盲検期 28 日あたりの発作回数の前観察期 28 日あたりの発作回数からの変化率とした。なお、28 日あたりの発作回数は、前観察期及び維持投与期における患者日誌に記録された発作回数を当該期間の日数で除して 1 日の発作回数とし、28 日間に換算して求めた。

<算出方法>

前観察期（8 週間）と維持投与期（24 週間）における発作回数の変化率及び 28 日あたりの発作回数

$$\text{発作回数変化率(\%)} = \frac{\text{投与期 28 日あたりの発作回数} - \text{前観察期 28 日あたりの発作回数}}{\text{前観察期 28 日あたりの発作回数}} \times 100$$

$$\text{28 日あたりの発作回数} = \frac{\text{当該期間（日数）の発作回数}}{\text{当該期間（日数）}} \times 28$$

また、副次的評価項目としては、二重盲検期 28 日あたりの発作回数、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）の割合、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) であった。

1.1.1.2 小児てんかん患者

他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない部分発作を有する小児てんかん患者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 1-3 に示した。

Table 1-3 小児てんかん患者に対する併用投与試験の試験方法一覧

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	部分発作を有する小児てんかん患者に 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）。	部分発作を有する小児てんかん患者に 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、並行群間比較床試験（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	同左	1~2 剤の他の抗てんかん薬で十分な効果が認	同左	1~2 剤の他の抗てんかん薬で十	同左

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		
	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)		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)		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~4 歳未満)	
投与量・ 投与回数	NPC-04 維持投与量 (最大投与量) 600 mg/日 b.i.d (15-<20 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 kg) 又は プラセボ 1日2回	同左 (NPC-04)	NPC-04 維持投与量 (最大投与量) 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	同左 (NPC-04)	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	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 維持期:9日間	24週間以上
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%レスポン ダー率 ⑤全般改善度等 (CGIC)	①28日あたりの 部分発作回数 変化率 (投与期28日間 の発作回数-前 観察期28日間 の発作回数)/前 観察期28日間 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%レスポン ダー率 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%レスポン ダー率 ⑤全般改善度 (CGIC)		②28日あたり の部分発作回数 ③50%レスポン ダー率 ④二次性全般化 発作回数変化率 ⑤投与期におけ る二次性全般化 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%レスポンダ ー率	

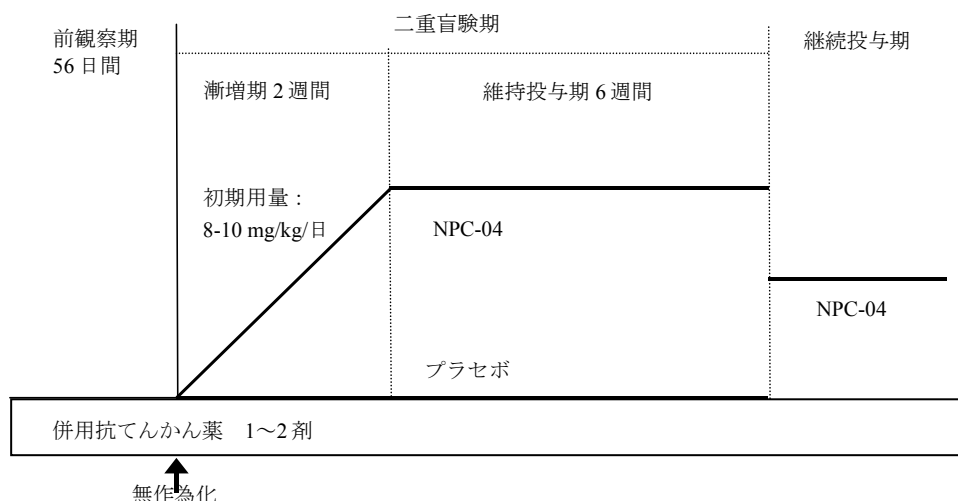
1.1.1.2.1 国内臨床試験

国内 B1301 試験, 国内 B1301E1 試験

国内 B1301 試験

国内で実施された B1301 試験は、多施設共同、プラセボ対照、二重盲検並行群間比較試験であり、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を対象として、本剤併用投与時の有効性及び安全性をプラセボと比較検討した。本試験は、Figure1-2 に示したように、8 週間の前観察期、8 週間の二重盲検期及び非盲検継続投与期からなり、二重盲検期は更に 2 週間の漸増投与期と 6 週間の維持投与期に分かれた。非盲検継続投与期に移行しなかった症例は、2 週間の漸減期及び 1~3 週間の追跡期からなる後観察期を行うこととした。なお、非盲検継続投与期は別試験（B1301E1 試験）として取扱うこととした。

Figure 1-2 小児てんかん患者を対象とした国内 B1301 試験の概略



本剤の投与は、Table 1-4に示したように、初期用量として8~10 mg/kg/日から開始し、発作のコントロール状況に基づき漸増スケジュールに従い、最大1日用量まで漸増し維持投与量としたが、維持投与量は体重により最大600~1,800 mg/日とした。忍容性に問題があり、最大1日用量まで漸増が不可能な場合は、最大忍容量を維持投与量とした。維持投与期では、漸増期で決定した維持投与量を6週間継続投与した。維持投与期に部分発作のコントロールが不良になった場合、又は忍容性に問題があり、用量調節が必要と判断された場合には、維持投与量の変更を可能とした。用量を変更する場合には、Dose Levelを1段階ずつ調節することとし、増量する場合は体重ごとに定められた最大1日用量を超えないこととした。

主要評価項目は、二重盲検期における28日あたりの部分発作回数の前観察期からの変化率である。副次的評価項目は、二重盲検期における28日あたりの部分発作回数、50%レスポンド

の割合及び治験担当医師が治療効果を7段階(著明改善, 中等度改善, 軽度改善, 不変, 軽度悪化, 中等度悪化, 著明悪化), 又は, 評価不能で評価する改善度評価 (CGIC)等であった。

Table 1-4 治験薬の漸増スケジュール及び最大1日用量：国内 B1301 試験

Dose Level	スケジュール	最大1日用量
1	Day 0~2	8~10 mg/kg/日 (600 mg/日を超えないこととした)
2	Day 3~6	16~20 mg/kg/日 (1200 mg/日を超えないこととした)
3	Day 7~10	24~30 mg/kg/日 (1800 mg/日を超えないこととした)
4	Day 11~14	600 mg/日 (体重 15.0 ~ < 20.0 kg) 900 mg/日 (体重 20.0 ~ 29.0 kg) 1200 mg/日 (体重 29.1 ~ 39.0 kg) 1800 mg/日 (体重 ≥ 39.1 kg)

国内 B1301E1 試験

B1301E1 試験は, 先行する B1301 試験で8週間の投与を完了した症例を対象とした多施設共同, 非対照, 非盲検長期継続投与試験であり, 長期投与時の安全性, 有効性及び NPC-04 内用懸濁液から錠剤へ切替えた際の薬物動態を検討することを目的とした。本試験は, 2~4 週間の移行期, 2 週間の用量調整期, 長期継続投与期で構成され, 本剤の発売まで継続する予定である。

移行期及び用量調整期は盲検下で行い, 維持用量は, B1301 試験の漸増スケジュールと同じ方法 (Table 1-4) で決定した。なお, 長期継続投与期に体重 15.0 kg 以上 20.0 kg 未満の症例は, 治験担当医師が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 600 mg/日 (Dose Level 4) 超, 900 mg/日 (Dose Level 6) までの段階的な増量 (600 mg 超, 750 mg 以下→750 mg 超, 900 mg/日以下) を可能とした。

さらに, 長期継続投与期に 300 mg/日以上維持投与量を 14 日以上投与し, 部分発作の症状が安定した症例 (CGIC を目安とする) のうち, 以下の基準を満たす場合は内用懸濁液から錠剤へ切り替えた。

- 12 歳以上の症例
- 12 歳未満で, 治験担当医師の判断により切替えが有益と判断された症例

本試験を中止若しくは終了した症例は, 漸減期に移行し, 2 週間かけて Dose Level を 1 段階ずつ下げることにより治験薬を漸減し, 治験薬の投与を終了した。最終服薬から 1~3 週後に追跡検査を実施した。

1.1.1.2.2 外国臨床試験

外国 011 試験, 外国 011E 試験, 外国 2340 試験, 外国 2340E1 試験

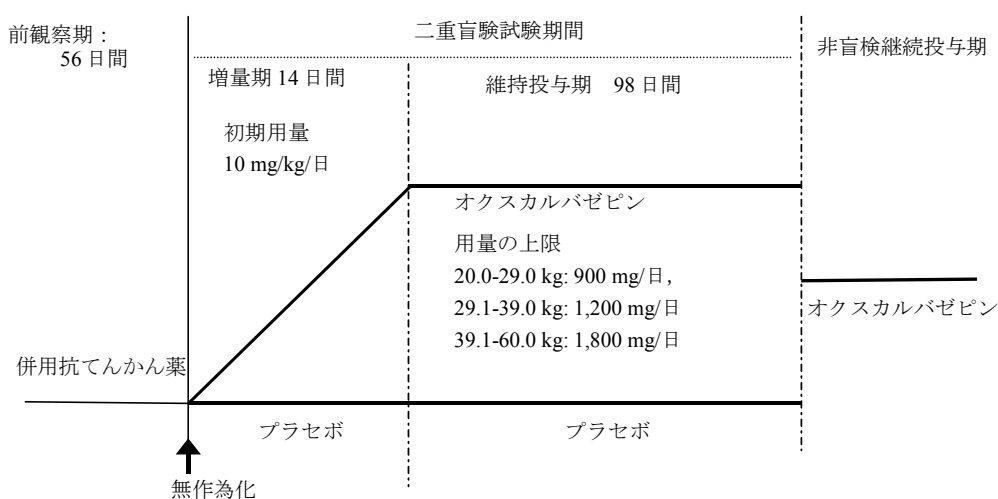
外国 011 試験, 011E 試験

011 試験は、多施設共同、プラセボ対照、二重盲検並行群間比較試験であり、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に対する NPC-04 併用投与時の有効性及び安全性をプラセボと比較検討するために実施された。本試験は、Figure1-3 に示したように、8 週間の前観察期、16 週間の二重盲検期及び非盲検継続投与期から構成され、本剤の投与量は、10 mg/kg/日から開始し体重による上限を設けた上で、二重盲検期の漸増期に最適用量まで漸増した。

主要評価項目は、二重盲検期における 28 日あたりの部分発作回数の前観察期からの変化率である。副次的評価項目は、二重盲検期における 28 日あたりの部分発作回数、50%レスポnderの割合、二重盲検期における二次性全般化部分発作発現頻度の前観察期からの変化率、二重盲検期 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率の前観察期との差、及び二重盲検期における 10 回目の部分発作発現までの期間等であった。

011E 試験は、011 試験を完了した症例が引き続き本剤の投与を受けた非盲検、非対照の長期継続投与試験であり、有効性の評価項目は、①28 日あたりの部分発作回数変化率、②50%レスポnder率及び③期間別発作消失症例の割合であった。

Figure 1-3 小児患者を対象とした 011 試験の概略



外国 2340 試験, 2340E1 試験

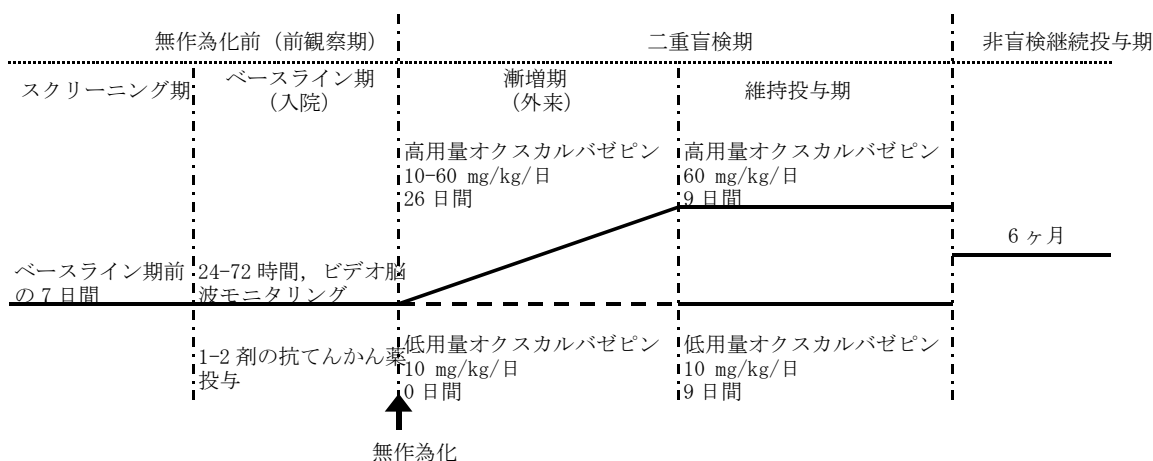
2340 試験は、多施設共同、評価者盲検比較試験であり、1~2 剤の他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない部分発作を有する小児てんかん患者に対する NPC-04 高用量（60 mg/kg/日）併用投与時の有効性及び安全性を、低用量（10 mg/kg/日）併用投与時と比較検討する目的で実施された。本試験では、本剤の製剤として 6% 懸濁液を用いたが、本剤のダブルダミー製剤を作成することが困難であったため、二重盲検法を採用できず、発作頻度を脳波から評価する評価者（central reader）に対してどちらの投与かを判別できない評価者盲検とした。

本試験は、Figure 1-4 に示したように、スクリーニング期とビデオ脳波測定期からなる前観察期、漸増期と維持投与期からなる二重盲検期及び非盲検継続投与期から構成され、漸増期に本剤 10 mg/kg/日から投与を開始し、低用量群は同用量を維持し、高用量投与群は 26 日間の漸増期に 60 mg/kg/日まで増量して 9 日間の維持投与期に移行した。

主要評価項目は、72 時間連続ビデオ脳波測定における 24 時間の Study Seizure Type 1 (SST1) 発作回数の前観察期からの減少数であり、副次的評価項目は、主要評価項目の変化率、72 時間連続ビデオ脳波測定における 24 時間あたりの部分発作（SST1 及び SST2）回数の前観察期からの減少数、24 時間あたりの SST1 の発作回数が前観察期から 50、75 及び 100% 減少した症例の割合であった。

2340E1 試験は、2340 試験を完了した症例が引き続き本剤の投与を行った長期継続投与試験であるが、2340 試験において発作に関する選択基準に合致しなかった症例も組み入れられた。有効性の評価は、行わねなかつたが、効果不十分のために中止した症例の割合を有効性の結果として示した。

Figure 1-4 低年齢を含む小児患者を対象とした外国 2340 試験の概略



1.1.2 単剤投与試験

1.1.2.1 NPC-04 への切替え試験

外国 026 試験, 外国 028 試験

外国の成人を対象とした本剤への切替え試験のデザインを Table 1-5 に示した。

Table 1-5 NPC-04 への切替え試験の試験デザイン一覧

試験の種類	NPC-04 への切替え試験	
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部分発作を有する成人難治性てんかん患者を対象として、本剤の上乗せ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部分発作を有する成人難治性てんかん患者を対象として、本剤の上乗せ投与後に、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 (二重盲検期) : 300 mg/日又は 2400 mg/日 1 日 2 回
投与期間	切替え期(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 治療期 28 日あたりの発作回数が, 前観察期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前観察期に比べて 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発作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 (いずれかに該当) ① 28 日間単位の 1 ヶ月間の発作回数が, 前観察期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前観察期に比べて 2 倍に増加した場合 ③ 無作為化の 6 ヶ月前には出現してい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発作の遷延化又は頻発化

外国 026 試験

026 試験は、多施設共同、二重盲検並行群間比較試験であり、カルバマゼピンの単剤投与でコントロール不良の部分発作を有するてんかん患者を対象として、本剤に切替えた際の有効性及び安全性を、本剤の高用量（2,400 mg/日）と低用量（300 mg/日）で比較検討した。本試験は、Figure1-5 に示したように、カルバマゼピンを漸減、中止するとともに、本剤を 2,400 mg/日まで漸増し本剤に切替える 28 日間の切替え期、本剤の 2,400 mg を投与する 56 日間の非盲検前観察期、本剤を 300 mg/日又は 2,400 mg/日投与する二重盲検期、及び非盲検継続投与期からなる。その際、300 mg/日投与群は二重盲検期開始後 42 日間かけて 2,400 mg/日から 300 mg/日に減量することとした。

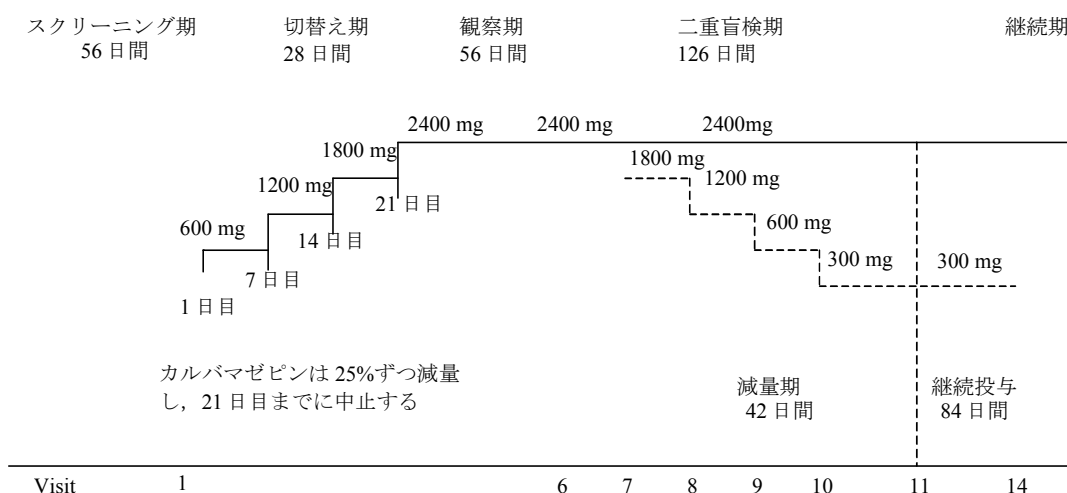
有効性の主要評価項目は、4 つの中止基準（exit criteria）の 1 つに該当するまでの期間であり、副次的評価項目は、中止基準の 1 つに該当する患者の割合であった。

なお、非盲検継続投与期のデータはてんかん患者を対象とした全 21 試験の併合データとして提示した。

【中止基準】

- ① 治療期 28 日あたりの発作回数が、前観察期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、前観察期に比べて 2 倍に増加した場合
- ③ 前観察期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発作の遷延化又は頻発化

Figure 1-5 026 試験における投与スケジュール



外国 028 試験

028 試験は、多施設共同、二重盲検並行群間比較試験であり、1~2 剤の抗てんかん薬の投与でコントロール不良の部分発作を有するてんかん患者を対象として、本剤に切替えた際の有効性及び安全性を、本剤高用量（2,400 mg/日）と低用量（300 mg/日）で比較検討した。本試験は、Figure1-6 に示したように、既存の抗てんかん薬の一定量を投与する前観察期、既存の抗てんかん薬を漸減、中止し本剤 300 mg/日又は 2,400 mg/日投与する 126 日間の二重盲検期及び非盲検継続投与期から構成され、二重盲検期はさらに漸増期と維持投与期に分けられ、増量期には、本剤高用量投与群では 1,200 mg/日から投与開始し、1,800、2,400mg/日へと 14 日間で漸増し、低用量投与群では 300 mg/日を一貫して投与した。なお、既存の抗てんかん薬は二重盲検期に 42 日間かけて漸減、中止することとした。

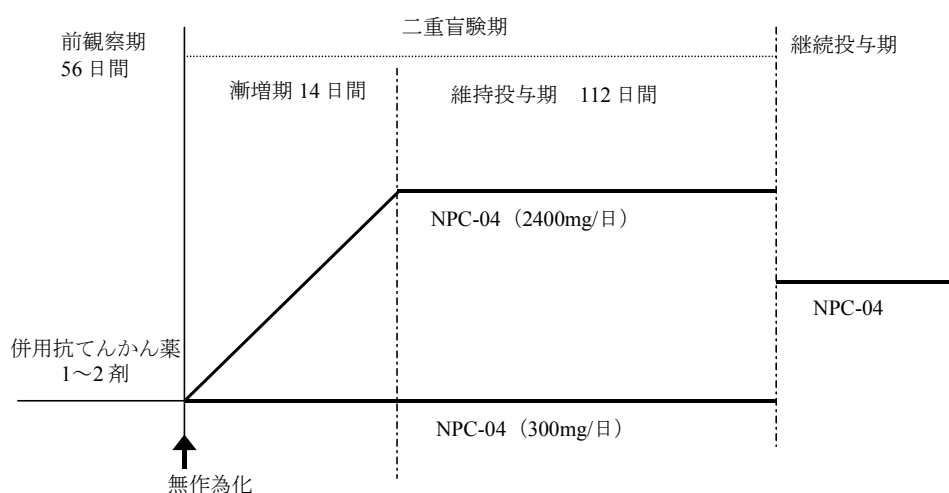
有効性の主要評価項目は、下記の中止基準のいずれか一つに該当した症例の割合とし、副次評価項目は、中止基準に該当するまでの日数とした。

なお、非盲検継続投与期のデータはてんかん患者を対象とした全 21 試験の併合データとして提示した。

【中止基準】

- (1) 治療期 28 日あたりの発作回数が、前観察期における 28 日あたり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、前観察期に比べて 2 倍に増加した場合
- (3) 無作為化の 6 ヶ月前には出現していなかった全般発作が出現した場合
- (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

Figure 1-6 028 試験の投与スケジュール



1.1.2.2 単剤投与試験 (initiation of monotherapy)

主として未治療患者を対象とした外国で実施された単剤投与試験の試験デザインをTable 1-6に示した。なお、当該試験から引続き本剤が継続投与された非盲検継続投与期のデータは、てんかん患者を対象とした全 21 試験の併合データとして提示した。

Table 1-6 単剤投与試験の試験デザイン

試験の種類	成人単剤投与試験			小児単剤投与試験	
国内/ 国外試験	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)			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)	Study OT/F04 (5.3.5.1-10 参)	Study 2339* (5.3.5.1-11 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。	未治療の全般化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	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)	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	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)	・未治療の全般化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)	未治療の全般化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 (年齢 1 ヶ月~17 歳未満)
投与量・投与方法 (経口投与)	NPC-04 : 2400 mg/日 プラセボ	NPC-04 : 1200 mg/日 プラセボ	NPC-04 最大投与量 : 2400 mg/日 (flexible dose)	NPC-04 最大投与量 : 2400 mg/日	NPC-04 : 10 mg/kg/日、又は 40~60 mg/kg/日

試験の種類	成人単剤投与試験			小児単剤投与試験	
国内/ 国外試験	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)			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)	Study OT/F04 (5.3.5.1-10 参)	Study 2339* (5.3.5.1-11 参)
	1日2回	1日2回	フェニトイン最大投与量：800 mg/日 1日3回	(flexible dose) フェニトイン最大投与量：800 mg/日 1日3回	1日2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	56週間 漸増期：8週間 維持期：48週間	5日間
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	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を対象としたため、単剤投与試験 (initiation of monotherapy) として分類した。

1.1.2.2.1 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 004 試験

004 試験は、多施設共同、プラセボ対照、二重盲検並行群間比較試験であり、てんかん外科手術前のてんかんに関する検査が終了した入院患者を対象に、本剤単剤投与の有効性及び安全性をプラセボと比較した。本試験は、Figure 1-7に示したように、抗てんかん薬の投与を中止している前観察期 (1日)、本剤 2,400 mg/日又はプラセボを投与する二重盲検期 (10日間)、本剤投与を継続する非盲検継続投与期からなり、本剤の投与は1日目に 1500 mg/日 (600 mg, 900 mg/日)、2日目以降 2,400 mg/日 (1,200 mg, 1,200 mg) を1日2回分割投与したが、無作為化前 48時間及

び無作為化後 18 時間は、発作回数が許容できる範囲に維持できるよう、必要に応じてロラゼパム 1-4 mg（最大 8 mg/24 時間）の投与は可とした。

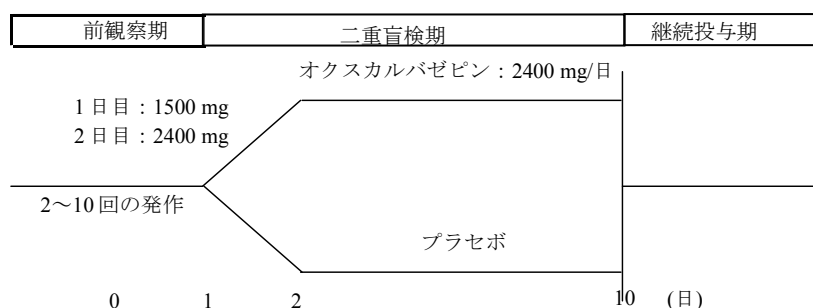
有効性の主要評価項目は、3つの中止基準のいずれか1つに該当するまでの期間とした。

副次的評価項目は、終了基準に該当した患者の割合、1日目を除く9日間に発現した部分発作の回数及び1日目を除く9日間に発現した二次性全般化発作の回数であった。

【中止基準】

- 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

Figure 1-7 004 試験の投与スケジュール



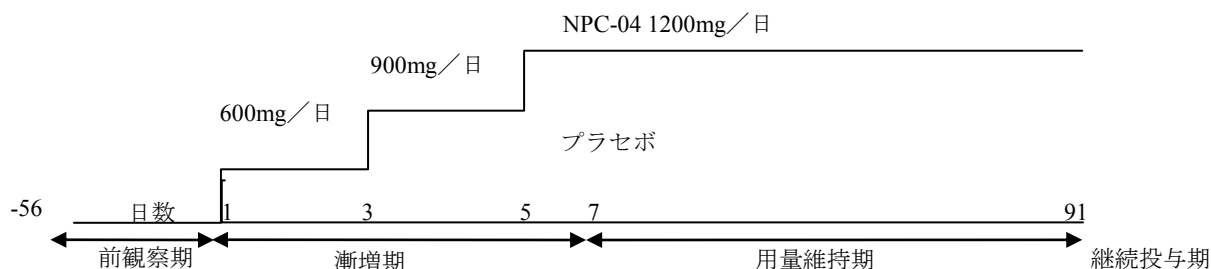
外国 025 試験

025 試験は、多施設共同、プラセボ対照、二重盲検並行群間比較試験であり、未治療の部分発作を有するてんかん患者に対する本剤単剤投与の安全性及び有効性をプラセボと比較した。

本試験は、Figure 1-8に示したように、未治療の 56 日間の前観察期、本剤 1,200 mg/日又はプラセボを投与する 91 日間の二重盲検期及び引き続き本剤を継続投与する非盲検継続投与期からなり、二重盲検期は更に 7 日間の漸増期と 84 日間の維持投与期に分かれ、漸増期には本剤を 600 mg, 900 mg, 1,200 mg/日へと増量し、1,200 mg/日投与の維持期に移行した。本剤の投与は 1 日 2 回とした。

有効性の主要評価項目は、漸増期の投与開始から最初の部分発作が起きるまでの日数であり、副次的評価項目は二重盲検期 28 日あたりの発作回数及び二重盲検期における発作を起こさなかった症例の割合とした。

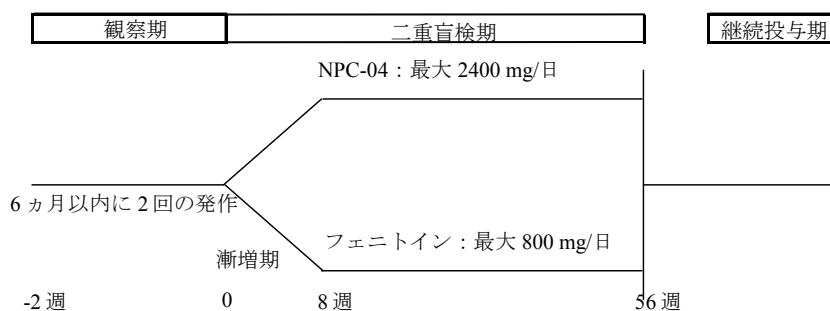
Figure 1-8 025 試験の投与スケジュール



外国 OT/F02 試験

OT/F02 試験は、多施設共同、二重盲検並行群間比較試験であり、未治療の全般化強直間代発作又は部分発作のてんかん患者に対する本剤の有効性及び安全性をフェニトインと比較した。本試験は、Figure 1-9に示したように、組入れ基準を確認する前観察期（2～14日間）、本剤の有効性及び安全性をフェニトインと比較する56週間の二重盲検期、及び引き続き本剤又はフェニトインを継続投与する12ヵ月間の非盲検継続投与期から構成されている。二重盲検期は更に8週間の漸増期と48週の維持投与期に分かれ、漸増期には本剤300mg又はフェニトイン100mg夕方投与から開始し、発作コントロール及び良好な忍容性を得る最適用量まで増量し、維持投与期に移行するが、最大投与量は本剤2,400mg/日、フェニトイン800mg/日とした。なお、本試験では、盲検性を維持するために1日3回投与とした

Figure 1-9 OT/F02 試験の投与スケジュール



1.1.2.2.2 小児てんかん患者

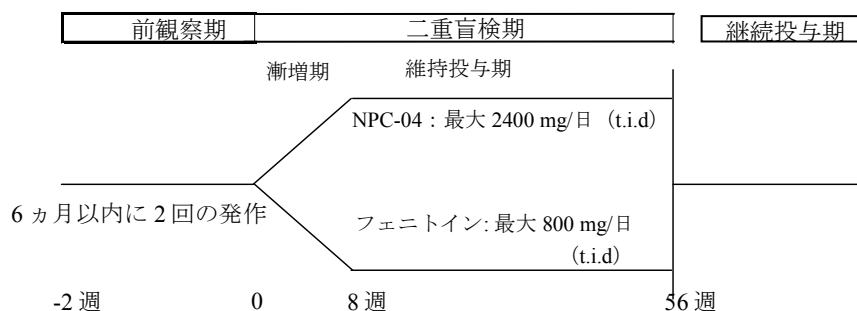
外国 OT/F04 試験, 外国 2339 試験

外国 OT/F04 試験

OT/F04 試験は、多施設共同、二重盲検並行群間比較試験であり、全般化強直間代発作又は部分発作を有する未治療の小児てんかん患者に対して、本剤又はフェニトインを投与した際の有効性及び安全性を比較検討した。本試験は、Figure 1-10に示したように、組入れ基準を確認する2～14日間の前観察期、本剤の有効性及び安全性をフェニトインと比較する56週間の二重盲検期、及び引き続き本剤又はフェニトインを継続投与する12ヵ月間の非盲検継続投与期から構成されている。二重盲検期は、最初の8週を漸増期として本剤投与群では300mgの夕方投与から開始し、発作コントロールが可能となる最適用量まで増量する。フェニトイン投与群では100mgの夕方投与から開始し、同様に最適用量まで増量する。いずれの投与群でも1日3回投与とした。最大投与量は本剤で2,400mg/日、フェニトインで800mg/日とした。

有効性の主要評価項目は、維持投与期における発作回数であり、副次的評価項目としては、維持投与期における効果不十分のために早期中止するまでの期間及び医師による改善度評価（very good, good, poor, none）であった。

Figure 1-10 OT/F04 試験の投与スケジュール



外国 2339 試験

2339 試験は、多施設共同、評価者盲検並行群間比較試験であり、コントロール不良又は新たに診断された部分発作を有する小児てんかん患者に対して、NPC-04の低用量(10 mg/kg/day)又は高用量(40～60 mg/kg/day)を単剤投与した際の有効性及び安全性を比較した。本試験では、NPC-04の製剤として6%懸濁液を用いたが、ダブルダミーの懸濁液の作成が困難であったため、二重盲検法を採用できず、発作頻度を脳波から評価する評価者（central reader）に対してどちらの投与かを判別できない評価者盲検とした。本試験は、Figure 1-11に示したように、組入れ基準を確認する7日間の前観察期、5日間の治療期及び引き続き本剤を継続投与する6ヵ月間の非盲検継

続投与期からなり、治療期には、低用量投与群では、治療期を通じて 10 mg/kg/日が投与され、高用量投与群では 20 mg/kg/日から投与開始し 3 日目 40 mg/kg/日、4、5 日目に 40-60 mg/kg/日が投与された。治験開始前に抗てんかん薬を投与されていた患者は、治療期 2 日目に 50%に減量し 3 日目に投与を中止した。

有効性の主要評価項目は、中止基準に達するまでの期間であり、副次的評価項目は中止基準に達した症例の割合、治療期 3 日目以降の 24 時間あたりの脳波上の部分発作の回数であった。

Figure 1-11 2339 試験の投与スケジュール

前観察期	1 日目	2 日目	3 日目	4 日目	5 日目	継続投与期
	NPC-04 20 mg/kg	NPC-04 20 mg/kg	NPC-04 40 mg/kg	NPC-04 40-60 mg/kg	NPC-04 40-60 mg/kg	
7 日間				Video-EEG		6 ヶ月間
	NPC-04 10 mg/kg	NPC-04 10 mg/kg	NPC-04 10 mg/kg	NPC-04 10 mg/kg	NPC-04 10 mg/kg	
併用抗てんかん薬	100%	50%	0	0	0	
	無作為化					

2 個々の試験結果の要約

国内外の部分発作を有するてんかん患者を対象とした臨床試験結果の要約を、以下に示した。

2.1 併用投与試験

2.1.1 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部分発作を有する成人難治性てんかん患者に対して NPC-04 600 mg, 1,200 mg, 又は 2,400 mg/日を上乗せ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。

(1) 症例構成

OT/PE1 試験の症例構成をTable 2-1に示した。

Table 2-1 外国 OT/PE1 試験の症例構成

症例構成	NPC-04 投与群			プラセボ投与群	合計
	600 mg/日	1200 mg/日	2400 mg/日		
割付症例数	169	178	174	173	694
ITT 解析	168	177	174	173	692
完了例数	130	97	46	124	397
中止症例数	38	80	128	49	295
有害事象による中止	20	64	116	15	215
効果不十分	6	5	1	15	27
その他	12	11	11	19	53

(2) 主要評価項目（28日あたりの発作回数変化率）

主要評価項目は、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であり、Table 2-2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、いずれの投与量もプラセボ投与時の-7.6%と比較し大きかった

($P=0.0001$)。また、この変化率は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 ($P=0.0001$)。以上のことから本剤 600 mg/日以上併用投与で発作抑制効果が認められ、最小有効量は 600 mg/日であることが推定された。

Table 2-2 OT/PE1 試験における部分発作変化率

投与群	NPC-04 投与群			プラセボ投与群
	600 mg/日	1200 mg/日	2400 mg/日	
症例数	168	177	174	173
前観察期発作回数 (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)			

(3) 副次的評価項目**① 50%レスポンド率**

二重盲検期 28 日あたりの発作回数がベースライン期 28 日あたりの発作回数から 50%以上変化した症例の割合 (50%レスポンド率) は、Table 2-3に示したように、本剤 600 mg/日、1200 mg/日、2400 mg/日投与時で、それぞれ 26.8%、41.2%、50.0%であり、プラセボ投与時の 12.7%と比較し有意に大きかった (P= 0.0008, P= 0.0001, P= 0.0001)。

Table 2-3 OT/PE1 試験における 50%レスポンド率

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
発作頻度が 50%以上変化した症例の割合	26.8	41.2	50.0	12.7
検定	P= 0.0008	P= 0.0001	P= 0.0001	
	Logistic regression analysis			

② 医師による改善度評価 (GATE : Global Assessment of Therapeutic Effect)

治験担当医師が治療効果を 4 段階(大変良い, 良い, 弱い, 無)で評価した改善度評価において、大変良いと判定された症例の割合は、Table 2-4に示したように、本剤 600mg/日投与群で 10.1%、

1200mg/日投与群で 17.0%，2400mg/日投与群で 23.6%であり，プラセボ投与群の 6.9%と比較し 1200mg 投与群及び 2400mg 投与群で有意差が認められた(P=0.0083，P=0.0001)。

Table 2-4 OT/PE1 試験における医師による全般改善度

	NPC-04 投与群						プラセボ投与群	
	600mg/日		1200mg/日		2400mg/日 g		症例数	%
	症例数	%	症例数	%	症例数	%		
全症例数	168	100	177	100	174	100	173	100
大変良い	17	10.1	30	17.0	41	23.6	12	6.9
良い	65	38.7	57	32.2	56	32.2	59	34.1
弱い	32	19.1	32	18.1	24	13.8	39	22.5
なし	43	25.6	43	24.3	28	16.1	58	33.5
不明	11	6.6	15	8.5	25	14.4	5	2.9
計	168	100	177	100	174	100	173	100
検定 (vs プラセボ)	P=0.0597		P=0.0083		P=0.0001			
	Wilcoxon rank-sum test							

2.1.2 小児てんかん患者

2.1.2.1 国内臨床試験

国内 B1301 試験

B1301 試験

国内で実施された 1301 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プラセボと比較検討した試験であり，当該結果を以下に示した。

(1) 症例構成

B1301 試験の症例構成をTable 2-5に示した。

Table 2-5 B1301 試験の症例構成

症例構成	NPC-04	プラセボ	合計
割付症例数	48	51	99
完了例数	39	50	89
中止症例数	9	1	10
有害事象による中止	8	1	9
プロトコル逸脱	1	0	1

症例構成	NPC-04	プラセボ	合計
有効性評価例数 (FAS)	47	51	98
有効性評価例数 (PPS)	44	49	93

(2) 主要評価項目 (28日あたりの発作回数変化率)

主要評価項目は、二重盲検期における28日あたりの発作回数の前観察期28日あたりの発作回数からの変化率であり、Table 2-6に示したように、本剤投与群の変化率は-15.3%、プラセボ投与群では2.4%であり、本剤投与群での変化率が大きい傾向が認められたが、有意差ではなかった (P=0.0585)。しかしながら、両群の前観察期発作回数を共変量とした共分散分析 (Rank ANOVA) では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 2-6 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

投与群, 症例数, 維持投与量	NPC-04 n=47 28.1 mg/kg/日 (中央値)	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 ^{a)} 95%CI	-18.24 (-35.78, 0.74)	
P値 (検定法)	0.0585 (Wicoxon rank-sum test ^{b)} 0.0492 (Rank ANOVA ^{c)}	

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頻度を共変量とした。有意水準: $p < 0.05$

【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 2-7)。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 2-7 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	65.78	88.07
	標準偏差	100.864	240.128
	中央値	29.78	29.40
	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	47.58	93.80
	標準偏差	75.644	280.347
	中央値	21.17	52.59
	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	-18.20	5.72
	標準偏差	63.266	54.426
	中央値	-3.70	1.23
	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

		NPC-04 N = 47	プラセボ N = 51
	平均値	-9.59	18.45
	標準偏差	60.680	89.666
	中央値	-19.56	1.79
	最小値～最大値	-88.0～186.4	-73.2～525.9
投与群間差 (%)	推定値 ^{a)}	-23.42	
	95%CI	(-42.96, -2.70)	
検定	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。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 2-8 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, 投与群間で有意差が認められた ($p=0.0118$)。

Table 2-8 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	-7.62	20.75
	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)	
検定 ^{b)}	P 値 (検定法)	0.0118 (Wilcoxon rank-sum test)	

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被験者数

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

(3) 副次的評価項目

1) 二重盲検期における 28 日あたりの部分発作回数

二重盲検期における 28 日あたりの部分発作回数を Table 2-9 に示す。

NPC-04 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の中央値は、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 回であった。いずれの期間においても、部分発作回数はプラセボ投与群と比較して NPC-04 投与群で少なかった。また、部分発作回数 (中央値) は、NPC-04 投与群では Week 0 - 4 に比べ Week 4 - 8 で減少していたが、プラセボ投与群では Week 4 - 8 で増加していた。

Table 2-9 時期別の二重盲検期における 28 日あたりの部分発作回数

期間		NPC-04 N = 47	プラセボ N = 51
Week 0 - 4 (回/28 日)	N	47	51
	平均値	65.6	90.6
	標準偏差	109.5	283.2
	中央値	25.2	34.0
	最小値～最大値	0.0～470.8	2.0～2044.0
Week 4 - 8 (回/28 日)	N	40	50
	平均値	45.4	98.7
	標準偏差	70.2	291.8
	中央値	15.5	51.5
	最小値～最大値	0.0～372.8	0.9～2083.0

2) 50%レスポonder率

二重盲検期における 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 (50%レスポonder率, 中央値) は, 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, 本剤投与で有意に大きかった (オッズ比 7.05, $P=0.0157$, ロジスティック回帰モデル)。

3) 医師による改善度評価

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 ($p=0.0003$)。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 ($p=0.0007$)。

Table 2-10 B1301 試験における全般改善度

全般改善度	NPC-04 N=47	プラセボ N=51	検定
著明改善	9 (19.1)	2 (3.9)	P=0.0003 (Wilcoxon rank sum test)
中等度改善	8 (17.0)	2 (3.9)	
軽度改善	8 (17.0)	6 (11.8)	
不変	21 (44.7)	38 (74.5)	
軽度悪化	1 (2.1)	3 (5.9)	
中等度悪化	0	0	
著明悪化	0	0	
不明	0	0	P=0.0007 (Fisher's exact test)
軽度改善以上	25 (53.2)	10 (19.6)	

全般改善度	NPC-04 N=47	プラセボ N=51	検定
改善なし	22 (46.8)	41 (80.4)	

(): %

2.1.2.2 外国臨床試験

外国 011 試験, 外国 2340 試験

外国 011 試験

011 試験は、国内 B1301 試験と同様、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プラセボと比較検討した試験であり、結果を以下に示した。

(1) 主要評価項目 (28 日あたりの発作回数変化率)

主要評価項目は、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であり、Table 2-11 に示したように、本剤投与群の変化率 (中央値) 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)。また、本剤の維持投与量 (中央値) は 31.4 mg/kg/日であった。

Table 2-11 011 試験における部分発作変化率

投与群	NPC-04 投与群	プラセボ投与群
症例数	136	128
維持投与量 mg/kg/日 (中央値)	31.4	-
前観察期発作回数 (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
検定結果	P=0.0001 (Wilcoxon rank-sum test)	

(2) 副次的評価項目

1) 二重盲検期 28 日間毎の部分発作回数

二重盲検期における 28 日間毎の部分発作回数は、Table 2-12 に示したように、本剤投与群がプラセボ投与群と比較し有意に少なかった (P=0.0108)。

Table 2-12 011 試験における時期ごとの 28 日間発作回数の比較

投与時期	NPC-04 (n=135)			プラセボ (n=128)		
	n	平均	標準偏差	n	平均	標準偏差
0~4 週	135	28.1	58.5	128	37.3	76.2

	NPC-04 (n=135)			プラセボ (n=128)		
4~8週	126	24.4	53.8	126	34.0	75.7
8~12週	120	23.9	55.6	120	34.3	83.1
12~16週	116	21.4	55.6	118	34.1	76.7
検定結果	P=0.0108 (分散分析)					

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 28 日あたりの発作回数から 50%以上減少した症例の割合（50%レスポンド率）は、本剤投与で 40.7%（55/135 例）、プラセボ投与で 21.9%（28/128 例）であり、本剤投与で有意に多かった（ $P=0.0005$ ）。また、その際のオッズ比は 2.7 であった（Table 2-13）。

Table 2-13 011 試験における 50%発作変化率

NPC-04		プラセボ		オッズ比	P 値 (Logistic regression model)
N	%	N	%		
55	40.7	28	21.9	2.675	0.0005 (Logistic regression model)

3) 二次性全般化発作回数変化率

二重盲検期における 28 日あたりの二次性全般化発作回数の前観察期からの変化率は、本剤投与群で-78.2%、プラセボ投与群で-33.3%であり、本剤投与で有意に大きかった（ $P=0.0012$ ）。

4) 部分発作に対する二次性全般化発作の割合

前観察期に二次性全般化発作を発現していた症例において、二重盲検期に二次性全般化発作回数が減少した症例の割合は、Table 2-14 に示したように、本剤投与群で 70.8%（34/48 例）、プラセボ投与群で 54.4%（31/57 例）と本剤投与群で高かったが有意ではなかった（ $P=0.085$ ）。前観察期に二次性全般化発作を発現していない症例では、本剤投与群で 5.8%（5/87 例）、プラセボ投与群で 18.3%（13/71 例）であり本剤投与群で有意に少なかった（ $P=0.014$ ）。

Table 2-14 部分発作に対する二次性全般化発作の割合

	区分	NPC-04	プラセボ	検定 (Cochran-Mantel-Haenszel test)
		N (%)	N (%)	
前観察期に二次性全般化発作した症例	発現減少	34/48 (70.8%)	31/57 (54.4%)	P=0.085
前観察期に二次性全般化発作しなかった症例	発現増加	5/87 (5.8%)	13/71 (18.3%)	P=0.014
全例	発現減少	34/135 (25.2%)	31/128 (24.2%)	P=0.856

5) 時期別二次性全般化発作回数

Table 2-15 に示したように、二重盲検期の 28 日間毎の二次性全般化発作回数を本剤投与群とプラセボ投与群で比較すると、いずれの時期でも本剤投与群が少なかった。

Table 2-15 011 試験における時期別二次性全般化発作回数

投与時期	NPC-04 (n=135)			プラセボ (n=128)		
	n	平均	標準偏差	n	平均	標準偏差
0~4 週	135	3.3	12.4	128	6.0	15.5
4~8 週	126	2.2	7.9	126	3.9	9.1
8~12 週	120	2.0	7.6	120	4.9	14.4
12~16 週	116	2.3	8.7	118	4.5	11.6
検定	P=0.0007 (analysis of covariance model)					

6) 10 回目の部分発作発現までの期間

Table 2-16 に示したように、二重盲検期に 10 回目の部分発作を発現するまでの期間は、本剤投与群で 35 日、プラセボ投与群で 18 日と本剤投与群で有意に長かった(P=0.0001)。

Table 2-16 10 回目の部分発作発現までの期間

	NPC-04 (n=135)	プラセボ (n=128)
10 回目の部分発作発現までの期間 (中央値)	35 日	18 日
検定	P=0.0001 (Cox's proportional Hazards regression model)	

外国 2340 試験

2340 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 4 歳未満の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。

(1) 症例構成

2340 試験の症例構成を Table 2-17 に示した。

Table 2-17 2340 試験における症例構成

症例構成	NPC-04		合計
	10 mg/kg/日	60 mg/kg/日	
割付症例数	64	64	128
完了例数	59	56	115
中止症例数	5	8	13
有害事象による中止	2	3	5

症例構成	NPC-04		合計
	10 mg/kg/日	60 mg/kg/日	
効果不十分	1	3	4
その他	2	2	4
有効性評価例数 (ITT)	57	59	116
有効性評価例数 (PPS)	53	53	106

(2) 主要評価項目

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)発作回数の前観察期からの変化量であり、Table 2-18に示したように、本剤高用量投与群では-7.6回(中央値:-2.0回)、低用量群で-2.8回(中央値:-1.4回)であり、高用量投与群でSST1発作回数が有意に減少した(P=0.043)。

Table 2-18 24時間あたりの部分発作(SST1)回数減少効果

	NPC-04 10 mg/kg/日 N=57	NPC-04 60 mg/kg/日 N=59	検定 (Rank Analysis of Covariance)
前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	P=0.043

(3) 副次的評価項目

1) SST1発作回数変化率

Table 2-19に示したように、SST1発作回数変化率の中央値は、本剤高用量投与群で-83.3%(平均値-45.8%)、低用量投与群で-46.2%(平均値-12.8%)であり、高用量投与群で有意に変化率が大きかった(P=0.047)。

Table 2-19 2340試験における部分発作(SST1)回数変化率

	NPC-04		検定 (Rank Analysis of Covariance)
	10 mg/kg/日 N=57	60 mg/kg/日 N=59	
前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)	
平均変化率 (SD)	-12.8 (114.7)	-45.7 (90.4)	
変化率の中央値	-46.2	-83.3	P=0.047

2) 脳波上の部分発作頻度

Table 2-20 に示したように、高用量投与群における脳波上の部分発作（SST1 及び SST2）発現回数は、前観察期が平均 10.8 回、二重盲検期が 3.1 回であり、部分発作発現回数変化量の中央値-2.3 回は、低用量群の-1.6 回と比較し有意に大きかった（P=0.020）。

Table 2-20 2340 試験における部分発作（SST1 及び SST2）回数減少効果

	NPC-04		検定 (Rank Analysis of Covariance)
	10 mg/kg/日 N=57 (%)	60 mg/kg/日 N=59 (%)	
前観察期平均発作回数 (SD)	14.0 (23.2)	10.8 (18.1)	
二重盲検期平均発作回数 (SD)	10.8 (24.1)	3.1 (5.1)	
発作回数変化量の平均値 (SD)	-3.3 (16.8)	-7.8 (17.1)	
発作回数変化量の中央値	-1.6	-2.3	P=0.020

3) 50%レスポンド率

72 時間脳波における 24 時間の SST1 の発現頻度が本剤投与後 50%以上減少した症例の割合は、Table 2-21 に示したように、高用量投与群で 64.4%（38/59 例）、低用量投与群で 47.4%（27/57 例）と高用量投与群で高かったが、有意ではなかった（P=0.088）。発作減少率 75%以上、発作消失率についても同様な傾向を示した。

Table 2-21 24 時間 SST1 発現頻度の 50%レスポンド率

	NPC-04		検定 (Cochran-Mantel- Haenszel test)
	10 mg/kg/日 N=57 (%)	60 mg/kg/日 N=59 (%)	
50%以上減少	27 (47.4)	38 (64.4)	P=0.088
75%以上減少	19 (33.3)	32 (54.2)	-
発作消失	10 (17.5)	19 (32.2)	-

2.2 単剤投与試験

2.2.1 NPC-04 への切替え試験

外国 026 試験, 外国 028 試験

外国 026 試験

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難治性てんかん患者を対象として、本剤の追加投与後にカルバマゼピンの投与を漸減、中止し、本剤の単剤投与に切替えた際の、本剤低用量と高用量の有効性及び安全性を比較検討した。

(1) 症例構成

026 試験の症例構成をTable 2-22 に示した。

Table 2-22 026 試験の症例構成

症例構成	NPC-04		合計
	300 mg/日	2400 mg/日	
割付症例数	45	51	96
ITT 解析	45	49	94
完了例数	40	46	86
中止基準に達した症例*	40	30	70
完了例	0	16	16
中止症例数	5	5	10
有害事象による中止	0	0	0
その他	5	5**	10

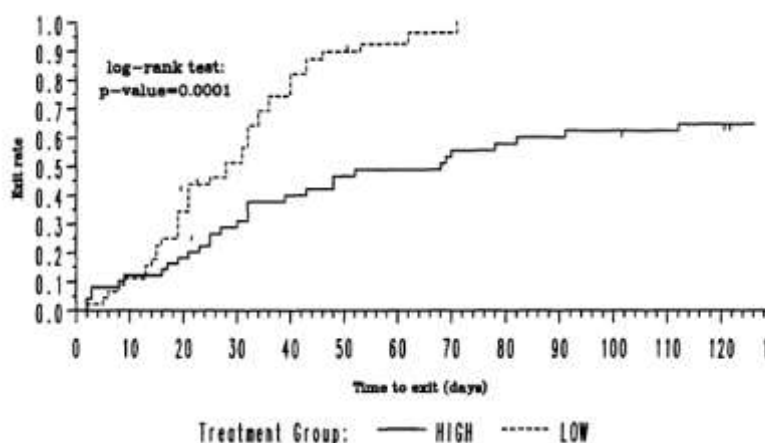
*：予め設定した中止基準 (exit criteria) に達した症例は完了例として取扱った。

**：死亡例 1 例 (本剤との因果関係は否定されている) を含む。

(2) 主要評価項目

主要評価項目は、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した期間であり、Figure 2-1に示したように、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 ($P=0.0001$, log-rank test)。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。

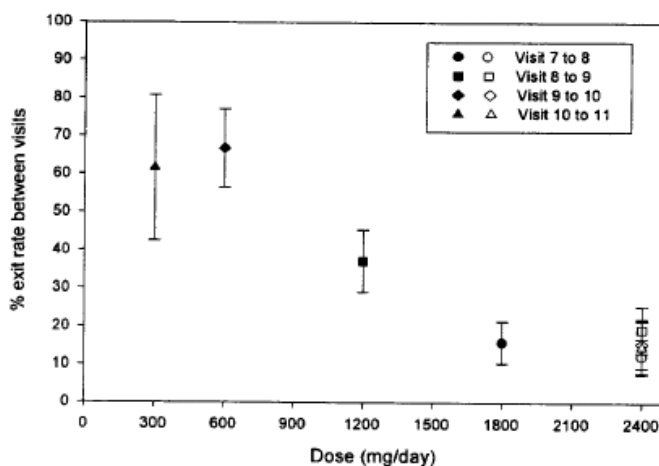
Figure 2-1 中止基準に達した症例の割合の推移 (Kaplan-Meier)



なお、本試験では、全症例が一旦 2400 mg/日を 56 日間投与した後、高用量投与群と低用量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 2-2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 2-2 300 mg/日投与群の漸減期における投与量と中止率



(3) 副次的評価項目

1) 中止基準に達した症例の割合

Table 2-23 に示したように、二重盲検期中止基準に達した症例の割合は、本剤 300 mg/日投与群で 88.9% (40/45 例) であったのに対して、2400 mg/日投与群では 67.3% (33/49 例) であり、2400 mg/日投与群で有意に小さかった (P=0.010)。

Table 2-23 中止基準に達した症例の割合

	NPC-04		検定
	300 mg/日	2,400 mg/日	
中止基準に達した症例数 (%)	40 (88.9)	33 (67.3)	P=0.010 (Cochran-Mantel-Haenszel test)

2) 中止基準毎の症例の割合

二重盲検期中止基準のいずれかに達した症例について、各中止基準の割合を検討した。Table 2-24 に示したように、「前観察期に比べ、二重盲検期 28 日あたりの部分発作回数が 2 倍に増加」に該当した症例は、本剤 300 mg/日投与群で 42.5% (17/40 例)、2400 mg/日投与群で 32.6% (15/46 例)、「発作回数が多い 2 日間の連続した発作回数が前観察期間に比べて 2 倍に増加」に該当した症例は、本剤 300 mg/日投与群で 20.0% (8/40 例)、2400 mg/日投与群で 15.2% (7/46 例)、「前観察期間に発生しなかった全般発作が発現」に該当した症例は、本剤 300 mg/日投与群で 25.0% (10/40 例)、2400 mg/日投与群で 10.9% (5/46 例)、「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」に該当した症例は、本剤 300 mg/日投与群で 12.5% (5/40 例) , 2400 mg/日投与群で 6.5% (3/46 例) であり、本剤 300 mg/日投与群はいずれの中止基準に対しても達した症例が多かった。

Table 2-24 中止基準毎の症例の割合

中止基準	NPC-04 300 mg/日 (n=40)	NPC-04 2400 mg/日 (n=46)
前観察期に比べ、二重盲検期 28 日あたりの部分発作回数が 2 倍に増加	17 (42.5%)	15 (32.6%)
発作が多い 2 日間の連続した発作回数が前観察期間に比べて 2 倍に増加	8 (20.0%)	7 (15.2%)
前観察期間に発生しなかった全般発作が発現	10 (25.0%)	5 (10.9%)
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	5 (12.5%)	3 (6.5%)

3) 中止基準に達した期間別累積症例数

二重盲検期において中止基準に達した期間別累積症例数は、Table 2-25 に示したように、本剤 300 mg/日投与群では 42 日かけて減量した際、減量が進むとともに中止症例が増え、600 mg/日から 300 mg/日へと減量した時期（二重盲検期開始後 42 日）は 85.0% (34/40 例) が中止基準に達して中止した。一方、本剤 2400 mg/日投与群の同時期では、41.3% (19/46 例) と少なかった。

Table 2-25 中止基準に達した累積症例数

二重盲検期の時期	中止基準の 1 つに達した累積症例数 (%)	
	NPC-04 300 mg/日 (n=40)	NPC-04 2400 mg/日 (n=46)
≦14 日	8 (20.0%)	6 (13.0%)
≦28 日	22 (55.0%)	14 (30.4%)
≦42 日	34 (85.0%)	19 (41.3%)
≦56 日	38 (95.0%)	23 (50.0%)
≦70 日	39 (97.5%)	26 (56.5%)
≦126 日	40 (100.0%)	30 (65.2%)
合計	40 (100.0%)	30 (65.2%)

外国 028 試験

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てんかん患者を対象として、本剤の併用投与後に、既存の抗てんかん薬の投与を漸減、中止し、本剤の単剤投与に切替えた際の、本剤低用量と高用量の有効性及び安全性を比較検討した。

(1) 症例構成

028 試験の症例構成をTable 2-26 に示した。

Table 2-26 028 試験の症例構成

症例構成	NPC-04		合計
	300 mg/日	2400 mg/日	
割付症例数	46	41	87
ITT 解析	46	41	87
完了例数	45	34	79
中止基準に達した症例*	42	14	56
完了例	3	20	23
中止症例数	1	7	8
有害事象による中止	1	6	7
その他	0	1	1

*：予め設定した中止基準（exit criteria）に達した症例は完了例として取扱った。

(2) 主要評価項目

Table 2-27 に示したように、主要評価項目は、二重盲検期中止基準のいずれかに達した症例の割合であり、本剤 300 mg/日投与群では 93.3%（42/45 例）、2400 mg/日投与群では 41.2%（14/34 例）と 2400 mg/日投与群で有意に少なかった（ $P < 0.0001$ ）。

Table 2-27 中止基準に達した症例の割合

	NPC-04 300 mg/日	NPC-04 2400 mg/日	検定
中止基準のいずれかに達した症例数 (%)	42/45 (93.3)	14/34 (41.2)	<0.0001 (Cochran-Mantel-Haenszel test)

(3) 副次的評価項目

1) 中止基準毎の症例の割合

Table 2-28 に示したように、本剤 300 mg/日投与群では、中止基準の中で「高度な 2 日間の連続した発作回数が前観察期間に比べて 2 倍に増加」に達した症例の割合が最も高く 40.0%（18/45 例）であり、2400 mg/日投与群では、「前観察期に比べ、二重盲検期 28 日あたりの部分発作回数が 2 倍に増加」であり 17.6%（6/34 例）であった。投与群間の比較では、「前観察期間に発生しなかった全般発作が発現」で中止した症例は、両群で差がなかったが、それ以外の中止基準に関してはいずれも 300 mg/日投与群で多かった。

Table 2-28 中止基準毎の症例の割合

中止基準	NPC-04 300 mg/日 (n=45)	NPC-04 2400 mg/日 (n=34)
前観察期に比べ、二重盲検期 28 日あたりの部分発作回数が 2 倍に増加	16 (35.6%)	6 (17.6%)
高度な 2 日間の連続した発作回数が前観察期間に比べて 2 倍に増加	18 (40.0%)	3 (8.8%)
前観察期間に発生しなかった全般発作が発現	5 (11.1%)	5 (14.7%)
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	3 (6.7%)	0 (0.0%)

2) 中止基準に達した期間別累積症例数

二重盲検期において中止基準に達した期間別累積症例数は、Table 2-29 に示したように、投与 4 週までで本剤 2400 mg/日投与群で 1 例 (2.9%) であったのに対して、300 mg/日投与群では 25 例 (55.6%) と 2400 mg/日投与群で少なく、投与 6 週まででも、それぞれ 6 例 (17.6%)、38 例 (84.4%) と 2400 mg/日投与群で少なかった。その後も同様な推移を示した。

Table 2-29 中止基準に達した累積症例数

二重盲検期の時期	中止基準の 1 つに達した累積症例数 (%)	
	NPC-04 300 mg/日 N=45 (%)	NPC-04 2400 mg/日 N=34 (%)
≦14 日	6 (13.3%)	1 (2.9%)
≦28 日	25 (55.6%)	1 (2.9%)
≦42 日	38 (84.4%)	6 (17.6%)
≦70 日	40 (88.9%)	8 (23.5%)
≦126 日	42 (93.3%)	14 (41.2%)
合計	42 (93.3%)	14 (41.2%)

3) 二重盲検期前 6 ヶ月以内の二次性全般化発作の有無別集計

二重盲検期前 6 ヶ月以内の二次性全般化発作発現の有無別に、中止基準に達した症例の割合をみると、Table 2-30 に示したように、二次性全般化発作の有無に関係なく 2400 mg/日投与群が 300 mg/日投与群より少なかった。

Table 2-30 二重盲検期前 6 ヶ月以内の二次性全般化発作の有無別集計

二重盲検期前 6 ヶ月以内の二次性全般化発作の有無	中止基準に達した症例数 (%)		検定 (Cochran-Mantel-Haenszel test)
	NPC-04 300 mg/日	NPC-04 2400 mg/日	
有	13/13 (100.0)	4/10 (40.0)	P=0.0042
無	29/32 (90.6)	10/24 (41.7)	P=0.0003

4) 中止基準に達した期間

Table 2-31 に示したように、50%の症例が中止基準に達した期間をみると、300 mg/日投与群では26日であったが、2400 mg/日投与群では最終的に50%の症例が中止基準に達しなかった (P<0.0001)。

Table 2-31 中止基準に達した期間

NPC-04 300 mg/日 (n=46)			NPC-04 2400 mg/日 (n=41)		
4分位			4分位		
25 TH	50 TH (Median)	75 th	25 TH	50 TH (Median)	75 th
18日	26日	46日	72日	—	—
P<0.0001 (Log-rank test)					

2.2.2 単剤投与試験 (initiation of monotherapy)

2.2.2.1 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 004 試験

004 試験は、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 10 日間の単剤投与時の有効性及び安全性をプラセボと比較検討した試験であり、結果を以下に示した。

(1) 症例構成

004 試験の症例構成を Table 2-32 に示した。

Table 2-32 004 試験の症例構成

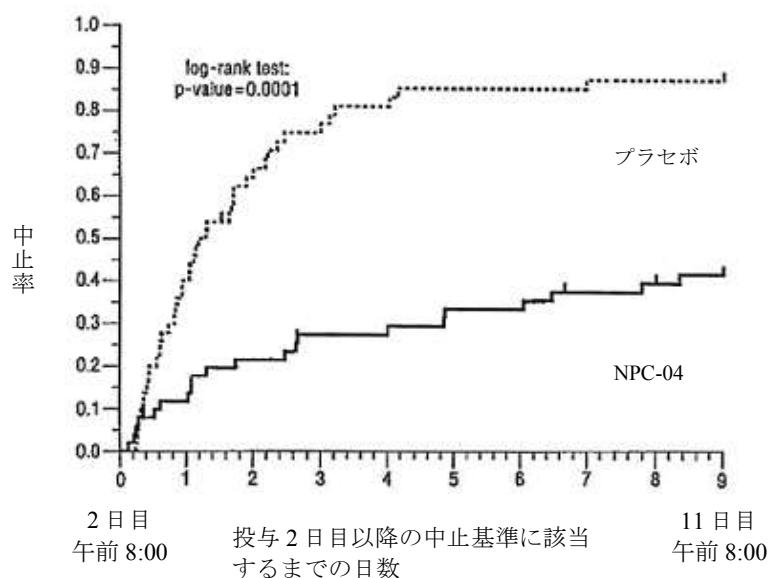
症例構成	NPC-04 2400 mg/日	プラセボ	合計
割付症例数	51	51	102
ITT 解析	51	51	102
完了例数	48	49	97
中止基準に達した症例*	21	43	64
完了例	27	6	33
中止症例数	3	2	5
有害事象による中止	2	0	2
その他	1	2	3

*：予め設定した中止基準 (exit criteria) に達した症例は完了例として取扱った。

(2) 主要評価項目

主要評価項目は、中止基準に達するまでの時間であり、Figure 2-3に示したように Kaplan-Meier 生存率曲線で、投与2日目から2.5日以内に本剤投与群の患者25%が治験を中止したが、プラセボ投与群では約75%が治験を中止した (P=0.0001)。

Figure 2-3 投与量群別中止率の Kaplan-Meier 生存率曲線



(3) 副次的評価項目

1) 中止基準に達した症例の割合

二重盲検期の維持投与期間中に中止基準に達した症例の割合は、Table 2-33に示したように、本剤投与群で47.1% (24/51例)、プラセボ投与群で84.3% (43/51例)と本剤投与群が有意に少なかった (P<0.0001)。

Table 2-33 中止基準に達した症例の割合

	NPC-04 (n=51)	プラセボ (n=51)	検定
中止基準に達した症例数 (%)	24/51例 (47.1)	43/51例 (84.3)	P < 0.0001 (Cochran-Mantel-Haenszel test)

2) 中止基準に達した期間別累積症例数

本剤投与群で中止基準に達した患者はすべて4回の部分発作が発現したためであった。一方、プラセボ投与群で中止基準に該当した患者は、76.5% (39/51)が4回の部分発作、2% (1/51)が新たに2回の二次性全般化発作、5.9% (3/51)が連続発作やてんかん重積状態が発現したためであった。

期間別の累積中止症例数をみると、Table 2-34 に示したように、本剤投与群がプラセボ投与群よりも中止基準に達した患者の割合が低いことが示された。

本剤投与群の 13 例(25.4%)、プラセボ投与群の 1 例(2.0%)は二重盲検期の 10 日間で発作が生じなかった。

Table 2-34 中止基準に該当した患者数の頻度分布

無作為化後の累積日数	除外基準に該当した患者の累積人数	
	NPC-04 (N=48)	プラセボ (N=49)
1～2 日	6/48 (12.5%)	20/49 (40.8%)
1～6 日	17/48 (35.4%)	42/49 (85.7%)
1～10 日	21/48 (43.7%)	43/49 (87.8%)
計	21/48 (43.7%)	43/49 (87.8%)

3) 維持投与期 9 日間に発現した部分発作の頻度

本剤投与群における部分発作発現頻度は、Table 2-35 に示したように、2.0 回(中央値、範囲 0-296.2)であり、プラセボ投与群の 30.8 回(中央値、範囲 0-150.3)と比較し、有意に少なかった (P=0.0001)。

Table 2-35 維持投与期に発現した部分発作回数

	NPC-04(N=51)	プラセボ(N=51)
維持投与期 (9 日間) における部分発作回数 (範囲)	2.0 (0-296.2)	30.8 (0-150.3)
検定	P= 0.0001 (Wilcoxon rank-sum test)	

4) 維持投与期 (9 日間) に発現した二次性全般化発作の頻度

Table 2-36 に示したように、維持投与期に二次性全般化発作が発現した頻度は、本剤投与群で 7.8%(4/51 例)、プラセボ投与群で 47.1%(24/51 例)と本剤投与群で有意に少なかった(P=0.0001)。

無作為化前 48 時間以内に二次性全般化発作が発現した患者において、維持投与期に二次性全般化発作が発現した頻度は、プラセボ投与群で 63.2% (12/19 例)であったのに対して、本剤投与群では 13.7%(3/22 例)であった(P=0.0006)。また、無作為化前 48 時間以内に二次性全般化発作を生じなかった患者においても、プラセボ投与群では 37.5% (12/32 例)が維持投与期に二次性全般化発作を発現したのに対して、本剤投与群では 3.4%(1/29 例)のみであった(P=0.0009)。

Table 2-36 二次性全般化発作発現頻度

	対象	NPC-04 (N=51)	プラセボ (N=51)	検定 (Wilcoxon rank-sum test)
維持投与期（9日間）における二次性全般化発作発現症例数（%）	全例	4/51 例（7.8）	24/51 例（47.1）	P=0.0001
	無作為化前 48 時間以内に二次性全般化発作が発現した患者	3/22 例（13.7）	12/19 例（63.2）	P=0.0006
	無作為化前 48 時間以内に二次性全般化発作が発現しなかった患者	1/29 例（3.4）	12/32 例（37.5）	P=0.0009

外国 025 試験

本試験は、部分発作を有する 10 歳以上の未治療てんかん患者に対して、本剤 1200 mg/日を単剤投与した際の有効性及び安全性を、プラセボと比較検討した試験であり、結果を以下に示した。

(1) 症例構成

025 試験の症例構成を Table 2-37 に示した。

Table 2-37 025 試験の症例構成

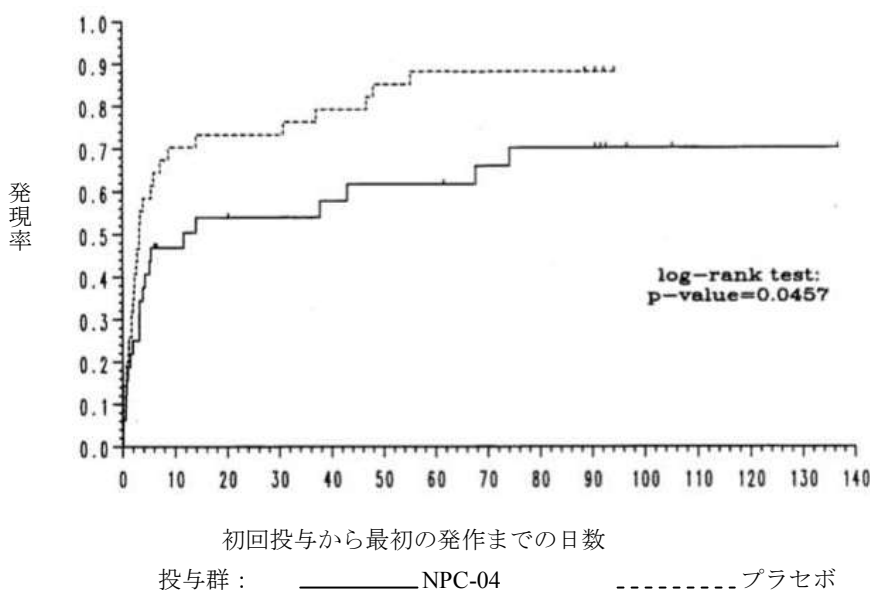
症例構成	NPC-04 1200 mg/日	プラセボ	合計
割付症例数	32	35	67
ITT 解析	32	35	67
完了例数	17	18	35
中止症例数	10	4	14
有害事象による中止	3	2	5
その他*	7	2	9

*：NPC-04 投与群（プロトコール違反 1 例，来院せず 1 例，管理上の理由 2 例，同意撤回 2 例，コンプライアンス不良 1 例，計 7 例），プラセボ投与群（同意撤回 1 例，コンプライアンス不良 1 例，計 2 例）

(2) 主要評価項目

主要評価項目は、最初の部分発作が発現するまでの日数であり、Figure 2-4に示したように、本剤投与群がプラセボ投与群と比較して有意に長い結果が得られた(P=0.0457)。また、Kaplan-Meier 曲線から 50%の症例が最初の発作を発現した日数を求めると、プラセボ投与群では 3.23 日であったが、本剤投与群では 11.67 日であった。

Figure 2-4 初回発作までの時間に対する Kaplan-Meier 曲線



(3) 副次的評価項目

1) 28日あたりの発作回数変化率

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は、Table 2-38 に示したように、本剤投与群では、平均-28.3%の減少であったが、プラセボ投与群では 11.4%増加し、両投与群間で有意差が認められた (P=0.033)。

Table 2-38 28日あたりの部分発作回数変化率

	NPC-04 (n=32)		プラセボ (n=35)		平均値の差	検定
	平均値 (SD)	中央値	平均値 (SD)	中央値		
前観察期の発作回数	7.4 (8.3)	5.0	14.8 (36.8)	5.5	-7.5	
二重盲検期の発作回数	4.8 (9.0)	0.7	13.6 (28.6)	3.5	-8.9	
変化率%	-28.3 (108.8)	-89.1	11.4 (127.1)	-37.4	-39.7	0.033 (Wilcoxon rank-sum test)

2) 二重盲検期に部分発作が発現しなかった症例の割合

Table 2-39 に示したように、二重盲検期に発作を発現しなかった症例は、発作発現がない早期中止例の取り扱いを変えて検討したが、いずれの取扱いでも本剤投与群がプラセボ投与群と比較し多かったが、有意差は認められなかった (P=0.073~0.255)。

Table 2-39 発作発現しなかった患者の割合

発作発現のない中止例の 取扱い	発作発現しなかった症例数(%)		検定 (Cochran-Mantel- Haenszel test)
	NPC-04 投与群	プラセボ投与群	
発作発現なしとして取扱う	11/32 (34.4)	5/35 (14.3)	0.073
発作発現ありとして取扱う	7/32 (21.9)	4/35 (11.4)	0.255
発作発現不明として取扱う	7/28 (25.0)	4/34 (11.8)	0.177

外国 OT/F02 試験

OT/F02 試験は、未治療の全般化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 の有効性及び安全性をフェニトインと比較検討した試験であり、結果を以下に示した。

(1) 症例構成

OT/F02 試験の症例構成を Table 2-40 に示した。

Table 2-40 OT/F02 試験の症例構成

症例構成	NPC-04 450-2400 mg/日	フェニトイン 150-800 mg/日	合計
割付症例数	143	144	287
維持投与期に移行	118	119**	237
ITT 解析	118	119	237
完了例数	87	82	169
中止症例数*	56	62	117
有害事象による中止	5	16	21
効果不十分	1	1	2
その他*	50	45	94

*：漸増期中で中止した症例を含む。

**：維持投与期の前の漸増期を終了した症例は 120 例であったが、1 例は維持投与期を開始しなかったため中止例として取扱った。

(2) 主要評価項目

主要評価項目は、48 週間の維持投与期に発現した発作回数であり、本剤投与群で平均 3.6 回、フェニトイン投与群で平均 2.1 回であった (Table 2-41)。

維持投与期間中に発作が発現しなかった症例は、本剤投与群で 70 例 (59.3%)、フェニトイン投与群で 69 例 (58.0%) であり、両群間に有意差は認められなかった (P=0.7195)。

また、維持投与期間中に部分発作の患者で部分発作が発現しなかった症例は、本剤投与群で 55.9% (38/68 例)、フェニトイン投与群で 53.1% (43/81 例)、全般化発作を有する患者で発作

が発現しなかった症例は、本剤投与群で 64.0% (32/50 例) , フェニトイン投与群で 68.4% (26/38 例) であった。

Table 2-41 維持投与期における発作発現状況

	NPC-04	フェニトイン	検定
症例数	118	119	
維持投与期間(平均) (週)	44	42	-
発作回数(平均/中央値)	3.6 / 0	2.1 / 0	P=0.0809 (poisson regression model)
週単位の発作頻度(平均±SD / 中央値)	0.08±0.3 / 0	0.06±0.2 / 0	-
発作が発現しなかった症例数 (%)	70/118 (59.3)	69/119 (58.0)	P=0.7195 (logistic regression analysis)
部分発作を有する患者 (%)	38/68 (55.9)	43/81 (53.1)	
全般化発作を有する患者 (%)	32/50 (64.0)	26/38 (68.4)	

(3) 副次的評価項目

1) 維持投与期間中に効果不十分のために投与中止するまでの期間

48 週間の維持投与期で十分な治療効果がないために治験を中止した症例は、各投与群の 1 例であり、中止時期について両群間に有意差は認められなかった (P=0.9733, log-rank test)。

2) 改善度評価

Table 2-42 に示したように、医師による改善度評価、患者による改善度評価とも本剤投与群で「大変良い」と判断された症例は多かったが、有意差は認められなかった (P=0.1928, P=0.6209)。

Table 2-42 改善度評価

	「大変良い」と判定された症例数 (%)	
	NPC-04	フェニトイン
医師による判定	73/118 (61.9)	59/119 (49.6)
	P=0.1928 (Mann-Whitney-Wilcoxon test)	
患者による判定	62/118 (52.5)	54/119 (45.4)
	P=0.6209 (Mann-Whitney-Wilcoxon test)	

2.2.2.2 小児てんかん患者

外国 OT/F04 試験, 外国 2339 試験

外国 OT/F04 試験

OT/F04 試験は、未治療の全般化強直間代発作又は部分発作の小児患者に対する本剤投与の有効性及び安全性をフェニトインと比較した。

(1) 症例構成

OT/F04 試験の症例構成をTable 2-43 に示した。

Table 2-43 OT/F04 試験の症例構成

症例構成	NPC-04 投与群	フェニトイン投与群	合計
割付症例数	97	96	193
維持投与期に移行	82*	77	159
ITT 解析	81	77	158
完了例数	73	60	133
中止症例数	24	36**	60
有害事象による中止	2	14	16
効果不十分	4	3	7
その他	18	19**	37

*：1例は維持投与期間中に発作の評価を行わなかったため、ITT 解析より除外した。

**：2例は維持投与を開始しなかったため、統計解析上は中止例として扱わなかった。

(2) 主要評価項目

維持投与期間中に発作が発現しなかった症例の割合は、Table 2-44 に示したように、本剤投与群では 60.5% (49/81 例)、フェニトイン投与群では 59.7% (46/77 例) であり両群間で差はなかった (P=0.9127)。維持投与期間中の発作回数は、本剤投与群で 2.3 回、フェニトイン投与群で 1.7 回と本剤投与群が多かったが、本剤投与群の 3 例での 20 回以上の発作が起因していると考えられた。

Table 2-44 維持投与期間中に発作が発現しなかった症例の割合

	NPC-04	フェニトイン	検定
症例数	81	77	-
維持投与期間 (週)	48	45	-

	NPC-04	フェニトイン	検定
維持投与期間中の発作回数(平均/中央値)	2.3 / 0	1.7 / 0	P=0.3594 (poisson regression model)
週あたり発作回数(平均/中央値)	0.07 / 0	0.04 / 0	-
発作なしの症例割合 (%)	49 (60.5)	46 (59.7)	P=0.9127 (logistic regression analysis)
前観察期の週あたり発作回数(平均/中央値)	0.6 / 0.3	0.7 / 0.4	-

(3) 副次的評価項目

1) 効果不十分による中止基準に達した期間

効果不十分による中止基準に達した期間に両群間で有意差は認められなかった (P=0.6615, logrank test)。なお、効果不十分のために早期に中止した症例数は、本剤投与群で2例、フェニトイン投与群で1例であった。

2) 医師による改善度評価

4段階で評価された治療効果に関する改善度評価で、医師により「大変良い」と判定された症例の割合は、本剤投与群で63.0% (51/81例)、フェニトイン投与群で51.9% (40/77例)と本剤投与群でやや多かったが、有意差は認められなかった (Table 2-45)。

【改善度】：大変良い、良い、弱い、無

Table 2-45 改善度評価

	NPC-04 N (%)	フェニトイン N (%)	検定
医師により「大変良い」と判定	51 (63.0)	40 (51.9)	P=0.339 (Mann-Whitney-Wicoxon test)
患者により「大変良い」と判定	54 (66.7)	38 (49.4)	—

外国 2339 試験

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部分発作を有する1ヵ月以上17歳未満を含む小児てんかん患者、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低用量 (10 mg/kg/日) と高用量 (40~60 mg/kg/日) の単剤療法における5日間の有効性及び安全性を比較検討した試験である。結果を以下に示した。

(1) 症例構成

2339 試験の症例構成をTable 2-46に示した。

Table 2-46 2339 試験の症例構成

症例構成	NPC-04		合計
	10 mg/kg/日	40-60 mg/kg/日	
割付症例数	46	46	92
ITT 解析	45**	42***	87
完了例数	42	44	86
中止基準に達した症例*	10	9	19
完了例	32	35	67
中止症例数	4	2	6
有害事象による中止	1	2	3
その他	3	0	3

*：予め設定した中止基準 (exit criteria) に達した症例は完了例として取扱った。

**：1例(完了例)は、EEG データが判読不能・エラーのため有効性評価症例から除いた。

***：2例(完了例)は EEG データが判読不能・エラーのため、2例は Day3 前に中止しビデオ EEG データがないため有効性評価症例から除いた。

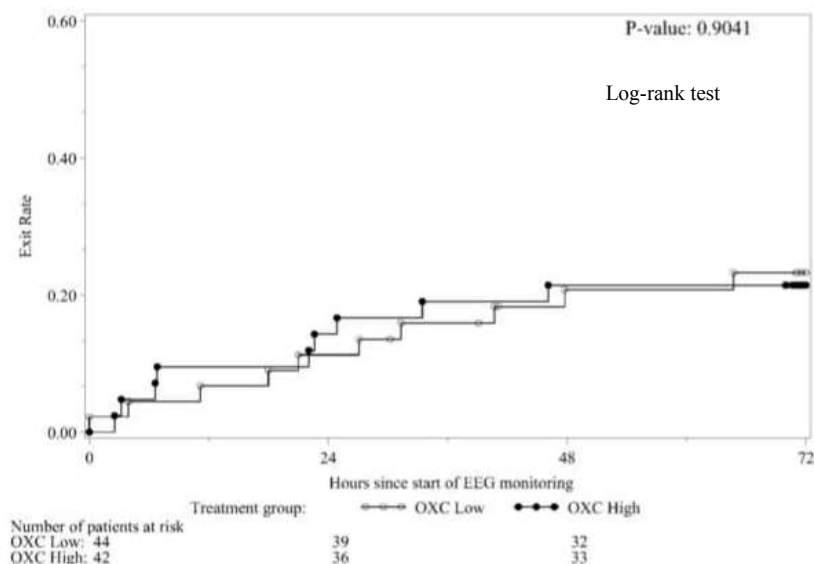
(2) 主要評価項目

主要評価項目は、ビデオ脳波測定により確認された発作に基づく下記中止基準に達するまでの期間であり、Figure 2-5に示したように、低用量投与群と高用量投与群との間で有意差は認められなかった (P=0.9041)。

【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

Figure 2-5 SST1 発作データに基づく中止基準に達するまでの時間



(3) 副次的評価項目

1) 中止基準に達した症例の割合 (%)

ビデオ脳波に基づく SST1 発現により中止基準に達した症例の割合は、10 mg/kg/日投与群で 22.2%，40～60 mg/kg/日投与群で 21.4%と両群間に有意差は認められなかった(Table 2-47)。

Table 2-47 中止基準に達した症例の割合

投与群	3 日目 N (%)	4 日目まで N (%)	5 日目まで N (%)	検定
NPC-04 10 mg/kg/日	5 (11.1)	9 (20.0)	10 (22.2)	P =0.939 (Cochran-Mantel- Haenszel test)
NPC-04 40～60mg/kg/日	6 (14.3)	9 (21.4)	9 (21.4)	

2) 治療期 24 時間あたりのビデオ脳波による部分発作 (SST1+SST2) 発現頻度

Table 2-48 に示したように、治療期 24 時間あたりのビデオ脳波による部分発作 (SST1+SST2) 発現回数は、本剤の低用量投与群で 1.0 回、高用量投与で 1.3 回と両群間に有意差は認められなかった (P=0.371)。

Table 2-48 24 時間単位での電子記録による部分発作頻度

	NPC-04 10 mg/kg/日	NPC-04 40~60mg/kg/日
症例数	45	42
平均値	1.0	1.3
標準偏差	2.16	4.33
中央値	0.0	0.0
最小値	0.0	0.0
最大値	10.1	25.6
検定	P=0.371 (Rank Analysis of Covariance model)	

2.3 長期投与試験

2.3.1 併用投与試験

2.3.1.1 成人てんかん患者

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。そのため、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）の推移を検討した。Table 2-49に示したように、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 2-49 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

2.3.1.2 小児てんかん患者

国内 B1301E1 試験, 外国 011E 試験

国内外で実施された小児てんかん患者を対象とした 2 試験は、いずれも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）推移を Table 2-50 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た後、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た後、発作回数が減少した。

Table 2-50 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 歳となった被験者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り替えた被験者集団 27 名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、Table 2-51 に示したように、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。しかしながら、各被験者の部分発作回数の推移を比較すると、多くの被験者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、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 (Appendix 1)。

Table 2-51 内用懸濁液から錠剤に切り替えた被験者の 28 日あたりの部分発作回数

		NPC-04-NPC-04	プラセボ-NPC-04	Total
		N = 19	N = 8	N = 27
切替え前（内用懸濁液）（回／28日）	n	19	8	27
	Mean	16.1	14.7	15.7
	SD	19.8	24.6	20.9
	Median	8.0	5.3	8.0
	Range	0.0～80.0	0.0～73.3	0.0～80.0
切替え後（錠剤）（回／28日）	n	19	8	27
	Mean	12.8	15.8	13.7
	SD	14.1	23.8	17.1
	Median	9.3	7.9	8.4
	Range	0.0～52.0	0.0～73.0	0.0～73.0
最終評価時（回／28日）	n	19	8	27
	Mean	31.7	14.8	26.7
	SD	70.9	10.7	59.7
	Median	15.7	15.2	15.7
	Range	0.0～317.3	0.3～36.0	0.0～317.3

最終評価時 = 2nd カットオフ時点での最終評価時（Ext Week 0 及び後観察期に得られた発作回数のデータを除く）

錠剤から内用懸濁液へ再度切り替えた被験者は、内用懸濁液から錠剤への切替え前後の部分発作回数を示した。

錠剤から内用懸濁液へ再度切り替えた被験者の最終評価時は、再切替え直前の部分発作回数を示した。

② 試験期間中に 15 歳以上となった被験者 11 名において、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 (Table 2-52)。しかしながら、いずれの被験者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、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 (Appendix 1)。

Table 2-52 試験期間中に 15 歳以上となった被験者の 28 日あたりの部分発作回数

		NPC-04-NPC-04	プラセボ-NPC-04	Total
		N = 7	N = 4	N = 11
14 歳以前（回／28日）	n	7	4	11
	Mean	85.4	5.9	56.5
	SD	148.1	3.6	121.5
	Median	10.7	7.3	8.0
	Range	3.1～400.4	0.7～8.3	0.7～400.4
15 歳以降（回／28日）	n	7	4	11
	Mean	97.1	5.7	63.9
	SD	159.3	3.9	131.8
	Median	11.7	7.2	8.4
	Range	2.5～410.1	0.0～8.4	0.0～410.1
最終評価時（回／28日）	n	7	4	11
	Mean	90.9	7.5	60.6
	SD	122.2	5.6	103.7

	NPC-04-NPC-04	プラセボ-NPC-04	Total
	N = 7	N = 4	N = 11
Median	26.8	8.1	13.5
Range	2.3~317.3	0.3~13.5	0.3~317.3

最終評価時 = 1st カットオフ時点での最終評価時 (Ext Week 0 及び後観察期に得られた発作頻度のデータを除く)

14歳以前 = 15歳になる直前の Visit

15歳以降 = 15歳以降初めての Visit

2.3.2 低年齢を含む小児てんかん患者

外国 2339E1 試験, 外国 2340E1 試験

1ヶ月以上4歳未満の低年齢を含む小児患者を対象と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。

(1) 2340E1 試験

本試験は、1ヵ月以上4歳未満の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)投与時と高用量(60 mg/kg/日)投与時で比較検討した 2340 試験からの6ヵ月継続投与試験であり、本剤の投与量は患者の発作発現状況により調整でき、また他の抗てんかん薬の投与も可とした。

Table 2-53 に示したように6ヵ月の試験期間を終了した症例は145例中115例(79.3%)であった。投与中止した症例は30例(20.7%)であり、うち11例(7.6%)が効果不十分のためであった。本試験の投与量(中央値)は41.4 mg/kg/日であった。

(2) 2339E1 試験

本試験は、1ヵ月以上17歳未満の小児てんかん患者に NPC-04 単剤投与時の有効性及び安全性を、低用量(10 mg/kg/日)投与時と高用量(40-60 mg/kg/日)投与時で比較検討した 2339 試験からの継続投与試験である。組み入れられた82例のうち6ヵ月の試験期間を終了した症例は59例(72.0%)であり、試験途中で投与中止した症例は23例(28.0%)であった。投与中止した症例のうち、効果不十分により中止した症例は9例(11.0%)であった。本試験の投与量(中央値)は40.6 mg/kg/日であった (Table 2-53)。

Table 2-53 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	2339E1
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ヵ月間継続率	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)

	併用投与試験	単剤投与試験
	2340E1	2339E1
有害事象	12 (8.3)	5 (6.1)
その他	7 (4.8)	9 ((11.0)

2.3.3 外国臨床試験の併合解析

NPC-04 の単剤継続投与試験を含むてんかん患者を対象とした全 21 試験において、6 ヶ月を超えて本剤を投与した症例を対象として、効果不十分により投与を中止した割合（中止率）を経時的に評価した。

Table 2-54 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 2-54 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

3 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 試験対象集団

3.1.1 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。

3.1.1.1 併用投与試験

難治性部分てんかんを有する患者を対象とした本剤の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 3-1及びTable 3-2に示した。併用投与試験のうち小児患者を対象とした試験は，国内の4歳以上の小児を対象とした1試験，外国の4歳以上の小児を対象とした1試験及び1ヵ月～4歳の乳児・小児を対象とした1試験の計3試験あり，成人を対象とした試験は外国の1試験であった。

男女別の症例数に関しては，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，各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1301試験で若干低かった。

また，前観察期の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。

Table 3-1 併用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		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)		NPC-04B1301 (5.3.5.1-2)		Study 011 (5.3.5.1-3 参)		Study OT/PE1 (5.3.5.1-1 参)			
薬剤・1日投与量		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 (割付症例数)		48	51	138	129	168*	177*	174*	173*
性	男性	26 (54.2)	27 (52.9)	70 (50.7)	71 (55.0)	86 (51.2)	80 (45.2)	98 (56.3)	77 (44.5)
	女性	22 (45.8)	24 (47.1)	68 (49.3)	58 (45.0)	82 (48.8)	97 (54.8)	76 (43.7)	96 (55.5)
年齢	4 - <6 歳	4 (8.3)	6 (11.8)	14 (10.1)	16 (12.4)	0	0	0	0
	6 - <12 歳	27	32	56	51	0	0	0	0

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)	NPC-04B1301 (5.3.5.1-2)		Study 011 (5.3.5.1-3 参)		Study OT/PE1 (5.3.5.1-1 参)				
薬剤・1日投与量	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	
	(56.3)	(62.7)	(40.6)	(39.5)					
12 - <18 歳	17 (35.4)	13 (25.5)	68 (49.3)	62 (48.1)	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)	11.1 (3 - 17)	10.9 (3 - 17)	34.6 (15 - 65)	33.8 (16 - 64)	35.2 (15 - 66)	34.3 (15 - 65)	
発作 頻度	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)	48.1 (12.3)	38.2 (13.0)	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)	9.8 (3.5)	11.9 (2.0)	5.1 (2.4)	5.6 (3.5)

* : ITT 症例数 () : 項目に定義がない場合は%

Table 3-2 乳児・小児に対する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	
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 ヶ月	10 (15.6)	11 (17.2)
	6 - <12 ヶ月	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)

() : %

3.1.1.2 単剤投与試験

単剤投与試験には、他の抗てんかん薬で効果不十分な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外国の 026 試験及び 028 試験と、主に未治療のてんかん患者に本剤を単剤投与した外国の OT/F04 試験、2339 試験（以上小児）、004 試験、025 試験及び OT/F02 試験（以上成人）の計 7 試験がある。これらの試験の人口統計学的及びその他の基準値特性を、試験デザイン及び評価項目等が類似しているものをまとめて Table 3-3、Table 3-4 及び Table 3-5 に示した。

外国の 026 試験及び 028 試験において、男女別の症例数については 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。両試験の投与群間では、概ね類似していた。

成人の未治療患者を対象とした 004 試験、025 試験及び OT/F02 試験では、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。004 試験と 025 試験は性別、年齢は類似していたが、025 試験で前観察期 28 日あたりの部分発作回数が多かった。この差異は前治療の有無によるもの推測された。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。

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 5 歳以上の小児を対象としたため 1 ヶ月～4 歳の乳児・小児も対象とした 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性別、年齢、発作の種類に大きな差異は認められなかった。

Table 3-3 成人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		成人切替え試験				成人単剤投与試験 (initiation of monotherapy)			
試験番号 (添付資料)		Study 026		Study 028		Study 004		Study 025	
薬剤・1 日投 与量		NPC-04 2400mg	NPC-04 300mg	NPC-04 2400mg	NPC-04 300mg	NPC-04 2400mg	プラセボ	NPC-04 1200mg	プラセボ
症 例 数 (ITT)		49	45	41	46	51	51	32	35
性	男性	22 (44.9)	24 (53.3)	15 (36.6)	19 (41.3)	31 (60.8)	25 (49.0)	16 (50.0)	17 (48.6)
	女性	27 (55.1)	21 (46.7)	26 (63.4)	27 (58.7)	20 (39.2)	26 (51.0)	16 (50.0)	18 (51.4)
年 齢	6 - 11	0	0	0	2 (4.3)	1 (2.0)	0	2 (6.3)	1 (2.9)
	12 - 17	2 (4.1)	0	4 (9.8)	3 (6.5)	3 (5.9)	4 (7.8)	6 (18.8)	3 (8.6)
	18 - 64	46 (93.9)	45 (100.0)	37 (90.2)	40 (87.0)	47 (92.2)	47 (92.2)	24 (75.0)	30 (85.7)
	65 ≤	1 (2.0)	0	0	1 (2.2)	0	0	0	1 (2.9)
	平均 (範囲)	35.6 (12-65)	34.6 (18-53)	35.1 (13-59)	36.3 (11-66)	33.1 (11-51)	33.7 (14-62)	32.7 (8-63)	36.5 (10-69)

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		成人切替え試験				成人単剤投与試験 (initiation of monotherapy)			
試験番号 (添付資料)		Study 026		Study 028		Study 004		Study 025	
薬剤・1日投 与量		NPC-04 2400mg	NPC-04 300mg	NPC-04 2400mg	NPC-04 300mg	NPC-04 2400mg	プラセボ	NPC-04 1200mg	プラセボ
発 作 頻 度	28日あたり の部分 発作平均 回数 (中央値)	10.9 (6.5)	9.1 (5.5)	13.5 (10.5)	10.5 (6.5)	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)	1.3 (0)	0.8 (0)	0.6 (0)	0.5 (0)	0.7 (0)	0.6 (0)	0.3 (0)	0.4 (0)

(): 項目に定義のない場合は%

Table 3-4 フェニトインと比較した単剤投与試験での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 (initiation of monotherapy)		小児単剤投与試験 (initiation of monotherapy)	
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	PHT 最大 800 mg	NPC-04 最大 2400 mg	PHT 最大 800 mg
症例数(ITT)		118	119	81	77
性	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 (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)

PHT : フェニトイン

Table 3-5 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/kg/日	NPC-04 : 40-60 mg/kg/日
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)

3.2 全有効性試験の結果の比較検討

本項では、併用投与試験及び単剤投与試験について以下の検討を行った。すなわち、併用投与試験については、小児てんかん患者を対象とした国内と外国の臨床試験における有効性の比較及び外国臨床試験について成人てんかん患者と小児てんかん患者の有効性の比較検討を行った。単剤投与試験については、NPC-04 への切替えを行った2つの試験における有効性の比較及び2つの単剤投与試験（Initiation of monotherapy）における成人てんかん患者と小児てんかん患者の有効性の比較検討を行った。

3.2.1 併用投与試験

3.2.1.1 国内外の小児併用投与試験の有効性比較及び国内 B1301 試験で認められた本剤の有効性の臨床的意義

3.2.1.1.1 国内外の小児併用投与試験の有効性比較

他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小児てんかん患者を対象とした試験は、国内外で3試験あるが、国内の B1301 試験と外国の 011 試験は対象年齢が類似しており、主要評価項目も同じであることから有効性を比較した。

その結果、Table.3-6に示したように、主要評価項目である部分発作回数の変化率の投与群間差（中央値）の推定値は、国内 B1301 試験では-18.24%（95%CI : -35.78, 0.74）, 外国 011 試験で

は-30.48% (95%CI : -44.53, -17.91) 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。

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。

Table 3-6 国内外の小児併用投与試験結果の一覧

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)	Study B1301 (5.3.5.1-2)	Study 011 (5.3.5.1-3 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部分発作を有する小児てんかん患者を対象に、本剤の安全性及び有効性を検討。		
対照薬	プラセボ		プラセボ
投与群 (1 日量)	・本剤 600-1800mg ・プラセボ 1 日 2 回投与	・本剤 900-1800 mg ・プラセボ 1 日 2 回投与	
症例数 FAS (年齢範囲)	本剤：47 例 プラセボ：51 例 (年齢 4～14 歳)	本剤：136 例 プラセボ：128 例 (年齢 4～17 歳)	
有効性の結果 (抜粋)			
主要評価項目	28 日あたりの部分発作回数変化率 (中央値)	本剤：-15.3% プラセボ：2.4% 投与群間差 (中央値) の推定値： -18.24% (95%CI : -35.78, 0.74) P=0.0585 (Wicoxon rank-sum test) P=0.0492 (Rank ANCOVA)	本剤：-34.8% プラセボ：-9.4% 投与群間差 (中央値) の推定値： -30.48% (95%CI : -44.53, -17.91) P=0.0001 (Wicoxon rank-sum test)
副次的評価項目	50%レスポonder率	本剤：23.4% プラセボ：3.9% P=0.0157 (Logistic regression model)	本剤：40.7% プラセボ：21.9% P=0.0005 (Logistic regression model)
	改善度評価	本剤>プラセボ P=0.0003 (Wicoxon rank-sum test)	
副次的評価項目	二次性全般化発作変化率		本剤：-78.2% プラセボ：-33.3% P=0.0012 (Wicoxon rank-sum test)

(1) てんかん病因 (症候群)

Table3-7に示したとおり、てんかん病因が「症候性」であった被験者の割合は国内 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 3-7 国内 B1301 試験, 外国 011 試験における被験者のてんかん病因

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 名 (134/1085) はそれぞれのカテゴリーに含めた。

(2) 前観察期 28 日あたりの部分発作回数

前観察期 28 日あたりの部分発作回数及び部分発作の中でより重症と考えられる二次性全般化発作回数を、国内 B1301 試験と外国 011 試験で比較した (Table 3-8)。

国内 B1301 試験の前観察期 28 日あたりの部分発作回数は全体で平均 79.6 回（中央値 30.5 回）、二次性全般化発作回数は 6.7 回（中央値 0.0 回）、外国 011 試験ではそれぞれ 43.3 回（中央値 13.0 回）、5.6 回（中央値 0.0 回）であり、国内 B1301 試験で多かった。

Table 3-8 国内 B1301 試験, 外国 011 試験における前観察期部分発作回数

前観察期の部分発作回数 (回/28 日)		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
二次性全般化発作	N	48	51	99	138	129	267
	mean	7.8	5.7	6.7	5.8	5.5	5.6
	SD	20.4	19.9	20.1	21.5	12.5	17.7
	median	0.00	0.00	0.00	0.0	0.0	0.0
	Min~Max	0.0~99.4	0.0~134.0	0.0~134.0	0.0~176.0	0.0~85.5	0.0~176.0
全体	N	48	51	99	138	129	267
	mean	70.5	88.1	79.6	48.1	38.2	43.3
	SD	106.0	240.1	186.8	139.1	74.0	112.3
	median	31.0	29.4	30.5	12.3	13.0	13.0
	Min~Max	3.6~454.9	4.3~1718.7	3.6~1718.7	3.0~1470.0	2.0~553.5	2.0~1470.0

(3) 併用抗てんかん薬数

Table 3-9に示したとおり、併用された抗てんかん薬の数が 2 剤であった被験者の割合は国内 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剤の患者（ベースライン時：単剤治療）に比べ2剤の患者（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患者と推測される。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剤を併用していた被験者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 3-9 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 (%)	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、前観察期部分発作回数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被験者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。

実際、前観察期発作回数を共変量として調整した上で解析（Rank ANCOVA）すると本剤投与群とプラセボ投与群間で有意差が認められた（ $P=0.0492$ ）。

3.2.1.1.1 国内 B1301 試験で認められた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）

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、意識減損を伴い臨床的により重症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変化率を算出した。その結果、投与群間差（NPC-04 群－プラセボ群）は -27.1%

（ $95\%CI: -48.0\sim-6.9$ ）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 $-31.2\% \sim -10.5\%$ 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かった。さらに，レスポonder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，本剤の部分発作の抑制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示すと結論した。

3.2.1.2 成人併用投与試験と小児併用投与試験の有効性比較

成人と小児とで本剤の効果に差異があるかどうかを検討するために，外国の難治性の部分発作を有する成人患者での併用投与試験（OT/PE1 試験）と小児患者での併用投与試験（011 試験）とを比較した。Table 3-10に示したように，小児併用投与試験における平均投与量が約 1300 mg/日であったことから，成人併用投与試験の 1200 mg/日投与群の効果と比較してみると，主要評価項目である「28日あたりの部分発作回数変化率」は，成人併用投与試験で 40.2%，小児併用投与試験で 34.8%であり，両試験は類似していた。

また，副次的評価項目である 50%レスポonder率は，小児患者を対象とした 011 試験で 40.7%，成人患者を対象とした OT/PE1 試験で 41.2%（1200mg/日投与群）でありほぼ同じ有効性を示した。以上より，難治性部分発作に対する本剤の効果は，成人と小児とで同様に発揮されると考えられた。

Table 3-10 併用投与試験における成人と小児の有効性

試験の種類	成人併用投与試験	小児併用投与試験
国内/ 国外試験	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）	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 011 (5.3.5.1-3 参)
試験の目的	他の抗てんかん薬で十分な効果が認めら	同左（小児てんかん患者）

試験の種類	成人併用投与試験	小児併用投与試験
国内/ 国外試験	外国試験	外国試験
	れない部分発作を有する成人てんかん患者を対象に、本剤の安全性及び有効性を検討。	
対照薬	プラセボ	プラセボ
投与群（1日量）	<ul style="list-style-type: none"> ・本剤 600 mg ・本剤 1200 mg ・本剤 2400 mg ・プラセボ 1日2回投与	<ul style="list-style-type: none"> ・本剤 900-1800 mg（平均投与量 30.0 mg/kg/日，平均体重 43.5 kg） ・プラセボ 1日2回投与
症例数 （年齢範囲）	600 mg：168例 1200 mg：177例 2400 mg：174例 プラセボ：173例 （年齢 15～66歳）	本剤：136例 プラセボ：128例 （年齢 4～17歳）
有効性の結果（抜粋）		
主要評価項目	28日あたりの部分発作回数変化率 600 mg：-26.5% 1200 mg：-40.2% 2400 mg：-50.0% プラセボ：-7.6% P=0.0001* （vs プラセボ）(Wicoxon rank-sum test) *：全ての用量で有意差あり	本剤：-34.8% プラセボ：-9.4% P=0.0001 (Wicoxon rank-sum test)
副次的評価項目	50%レスポonder率 600 mg：26.8% P=0.0008 1200 mg：41.2% P=0.0001 2400 mg：50.0% P=0.0001 プラセボ：12.7% (Logistic regression analysis)	本剤：40.7% プラセボ：21.9% P=0.0005 (Logistic regression model)

3.2.2 単剤投与試験

3.2.2.1 NPC-04 への切替え試験における有効性の比較

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を対象として、本剤の併用投与後に既存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試験は、外国で2試験（026，028）実施されており、その結果一覧をTable 3-11に示した。両試験とも二重盲検平行群間比較試験であり、026試験は、カルバマゼピンの単独投与で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剤の抗てんかん薬投与で効果が認められない患者を対象とした。

投与量はいずれも300 mg/日の低用量と2400 mg/日の高用量であり、本剤の単剤投与に切替えた後、どの位の期間単剤投与で効果が維持できるかを評価しており、評価項目としては「効果不十分なために投与中止とする中止基準に達するまでの期間」及び「中止基準に達した症例の割

合」であり、いずれの評価項目においても 2400 mg/日投与群が 300 mg/日投与群より有意に優っていた。

以上より、カルバマゼピンや他の抗てんかん薬で効果不十分な部分発作に対して、本剤の高用量に切替えた場合には、一定の効果が期待できることを示唆している。

Table 3-11 NPC-04 への切替え試験結果一覧（単剤投与試験）

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)
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部分発作を有する成人難治性てんかん患者を対象として、本剤の上乗せ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部分発作を有する成人難治性てんかん患者を対象として、本剤の上乗せ投与後に、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。
対照	用量比較	用量比較
投与群（1 日量）	NPC 300 mg NPC 2400 mg 1 日 2 回投与	NPC 300 mg NPC 2400 mg 1 日 2 回投与
症例数（年齢範囲）	NPC 300 mg : 45 例* NPC 2400 mg : 49 例* (12～65 歳) * : ITT 症例	NPC 300 mg : 45 例 NPC 2400 mg : 34 例 (11-66 歳)
有効性の結果（抜粋）		
効果不十分な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	【主要評価項目】 NPC 300 mg > NPC 2400 mg P=0.0001 (Log rank test) 50%の症例が中止基準に達した期間 NPC 300 mg : 28 日 NPC 2400 mg : 68 日	NPC 300 mg > NPC 2400 mg P<0.0001 (Log rank test) 50%の症例が中止基準に達した期間 NPC 300 mg : 26 日 NPC 2400 mg : 一日（最終的に 50%の症例が中止基準に達しなかった）
中止基準に達した症例の割合	NPC 300 mg : 88.9% (40/45 例) NPC 2400 mg : 67.3% (33/49 例) P=0.010 (Cochran-Mantel-Haenszel test)	【主要評価項目】 NPC 300 mg : 93.3% (42/45 例) NPC 2400 mg : 41.2% (14/34 例) P<0.0001 (Cochran-Mantel-Haenszel test)

3.2.2.2 単剤投与試験 (Initiation of monotherapy)

3.2.2.2.1 成人と小児における有効性の比較

外国 OT/F02 試験, 外国 OT/F04 試験

対象年齢以外の試験方法が類似しており、成人患者を対象とした OT/F02 試験と小児患者を対象とした OT/F04 試験は、ともに原発性全般発作又は部分発作を有する未治療の患者を対象として、NPC-04 の有効性をフェニトインと比較した。この 2 試験について、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有効性を比較検討した。

Table 3-12に示したように、主要評価項目である「発作が発現しなかった症例の割合」は、成人を対象とした OT/F02 試験において、NPC-04 投与群が 59.3%、フェニトイン投与群が 58.0%であり、小児患者を対象とした OT/F04 試験では、それぞれ 60.5%、59.7%であり、本剤、フェニトインとも成人と小児とで発作抑制効果はほぼ同じであった。

副次評価項目である「効果不十分による中止基準に達した期間」及び「医師による改善度評価」についても、結果は類似していた。

以上より、本剤は成人と小児てんかん患者に対する発作抑制効果はほぼ同じであり、成人及び小児患者いずれに対しても有効であると考えられた。

Table 3-12 単剤投与試験における成人と小児の有効性の比較

試験の種類	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/F02 (5.3.5.1-9 参)	Study OT/F04 (5.3.5.1-10 参)
試験の目的	未治療の全般化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	
対照薬	フェニトイン(PHT)	フェニトイン(PHT)
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：最大 2400 mg ・PHT：最大 800 mg 1日3回
症例数 (年齢範囲)	本剤：143例 PHT：144例 (15-91歳)	本剤：97例 PHT：96例 (5-17歳)
有効性の結果 (抜粋)		
発作が発現しなかった症例の割合	【主要評価項目】 本剤：59.3% PHT：58.0% P=0.7195 (Logistic regression analysis)	【主要評価項目】 本剤：60.5% PHT：59.7% P=0.9127 (Logistic regression analysis)

試験の種類	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/F02 (5.3.5.1-9 参)	Study OT/F04 (5.3.5.1-10 参)
効果不十分による中 止基準に達した期間	本剤 ≒ PHT P=0.9733 (Log rank test)	本剤 ≒ PHT P=0.6615 (Log rank test)
医師による全般改善 度	本剤 : 61.9% PHT : 49.6% P=0.1928 (Mann-Whitney-Wilcoxon test)	本剤 : 63.0% PHT : 51.9% P=0.339 (Mann-Whitney-Wilcoxon test)

3.3 部分集団における結果の比較

国内外の臨床試験における有効性を、性別及び年齢別に分けて以下に示した。

3.3.1 性別

3.3.1.1 併用投与試験

国内外の成人及び小児の難治性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つの試験について、男女別にTable 3-13に示した。

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で大きい傾向がみられた。

Table 3-13 併用投与試験における28日あたりの部分発作回数変化率 -性別-

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)	Study B1301 (5.3.5.1-2)		Study 011 (5.3.5.1-3 参)		Study OT/PE1 (5.3.5.1-1 参)				
薬剤・1日 投与量	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, 440.0	-100.0, 190.9	-100.0, 460.0	-100.0, 323.6

3.3.1.2 単剤投与試験

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 3-14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 3-14 単剤投与試験における性別による中止基準に達した症例割合（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）

3.3.2 年齢

3.3.2.1 併用投与試験

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別に層別した結果を、Table 3-15に示した。

小児、成人とも 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 3-15 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)			
薬剤・1日 投与量		NPC-04 2400mg	プラセボ	NPC-04 1200mg	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	-	-	-	-
12-17 歳	症例数	17	13	66	62	5	6	7	7
	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	-84.62 221.2	-57.0 63.6
18-64 歳	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

3.3.2.2 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 3-16 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 歳未満の 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 3-16 単剤投与試験における年齢区分による中止基準に達した症例割合（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
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）

3.4 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・成書及び国内外のてんかん治療ガイドラインから評価した。

国際的に標準とされる教科書・成書として 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, 20012）及び国際抗てんかん連盟のガイドライン（Glaser 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（Karceski S, et al., 2005，Whelness JW, et al., 2007）も併せて記載した。

3.4.1 教科書・成書

(1) CECIL 医学書

新たに診断されたてんかん患者に対する抗てんかん薬の投与により，50%以上の患者で発作は完全にコントロールされる。部分発作を有するてんかん患者に対して，はじめの抗てんかん薬の

投与で発作がコントロールできない場合に、次の抗てんかん薬の投与で発作がコントロールされるのは14～20%であり、単剤療法で発作のコントロールが失敗した後、抗てんかん薬の併用療法でコントロールできるのは10%以下である。Table 3-17に示したように、部分発作の患者に対して、単剤療法として第1又は第2選択薬として投与される抗てんかん薬は、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、ゾニサミドである。併用療法には、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組み合わせを推奨する。

Table 3-17 部分発作に対する抗てんかん薬の選択

単剤療法 第1選択薬又は第2選択薬	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	
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 クロラゼペート 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) HARRISON 内科学書

現在でも、抗てんかん薬の選択に関しては、世界的にフェニトイン、バルプロ酸、カルバマゼピンといった既存の古い薬剤が、最近上市された新しい抗てんかん薬と同じ効果が期待でき、かつ安価なために第1選択薬となっている。多くの新しい薬剤は、併用療法や代替薬として使用されているが、最近、いくつかの薬剤は、単剤療法の第1選択薬として使用され始めている。

部分発作に対する第1選択薬	カルバマゼピン、フェニトイン、ラモトリギン、オクスカルバゼピン、バルプロ酸
---------------	---------------------------------------

抗てんかん薬を選択する際には、効果とともに用法・用量の簡便さや安全を考慮する。この点、新しい抗てんかん薬は、薬物相互作用が相対的に少なく用量調整が容易であるという利点がある。しかし、ほとんどの抗てんかん薬には、鎮静作用、運動失調、複視といった用量相関のある副作用が発現するため注意が必要である。

(3) Nelson 小児科学書

【てんかんの治療/オクスカルバゼピン】

オクスカルバゼピンは、カルバマゼピンと作用が似ており、成人及び小児の部分発作の併用療法として有用である。半減期は 2 時間であるが、主代謝物である MHD は、9 時間である。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。Trileptal[®]の商品名で、150、300 及び 600 mg の錠剤と 300 mg/5 mL のシロップ剤がある。

3.4.2 治療ガイドライン

国内外のてんかん治療ガイドラインにおけるオクスカルバゼピンの臨床的位置づけを、Table 3-18に示したように検討した。

3.4.2.1 成人部分発作

(1) 併用療法

本剤は、国内の治療ガイドラインで他の新規抗てんかん薬と同様に成人の難治性部分発作に対する併用療法で推奨度 A（行うことを強く勧められる）に位置付けられている。外国では、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、他の抗てんかん薬とともに推奨度 A に位置付けられ、英国 NICE の治療ガイドラインでも同様に推奨されている。

(2) 単剤療法

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（行うよう勧められる）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）と位置づけされているが、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。

3.4.2.2 小児部分発作

(1) 併用療法

国内の日本てんかん学会の治療ガイドラインにおいて、本剤は他の新規抗てんかん薬と同様に、小児の難治性部分発作に対する併用療法で推奨度 B（行うよう勧められる）に位置付けられている。外国では、米国治療ガイドラインにおいて、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、英国 NICE の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されている。

(2) 新規に診断された小児の部分発作に対する単剤療法

新規に診断された小児部分発作に対する本剤の単剤療法は、国内の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 B と位置付けられ、米国治療ガイドライン、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米国のエキスパートコンセンサスガイドラインで推奨度 A 又は第 1 選択薬と位置付けられている。

Table 3-18 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

ガイドライン		新規抗てんかん薬の推奨度				
		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
新規抗てんかん薬	【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 (Karczeski 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パマゼピン, 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)

3.4.3 まとめ

部分発作の治療における本剤の臨床的位置づけを, 教科書・成書及び国内外のてんかん治療ガイドラインから検討した結果, 教科書・成書では CECIL 医学書, HARRISON 内科学書において, いずれも本剤は部分発作の単剤療法の第1選択薬として位置付けられ, 併用療法においても使用が推奨されている。国内外の治療ガイドラインでは, 成人及び小児の難治性部分発作の併用療法で推奨度 A 又は B, もしくは推奨されており, 新規に診断された成人及び小児の部分発作の単剤療法では, 推奨度 A 又は第1選択薬として位置付けられている。

以上より, 本剤は成人及び小児てんかん患者の難治性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。

4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本剤の用法・用量は、国内臨床試験及び外国臨床試験の結果を基に設定した。

4.1 外国における用法・用量の設定

本剤の海外開発時に実施した成人及び小児の併用投与、単剤投与の試験において、初期投与量は成人で 600 mg/日、小児で 8-10 mg/kg/日とし、fixed dose の場合には予定された用量まで、flexible dose の場合には効果が得られるまで一定間隔で漸増し、最大投与量は成人で 2400 mg/日、小児で 60 mg/kg/日とした。1日投与回数は、フェニトインを対照薬とした臨床試験のみフェニトインに合わせ1日3回投与としたが、それ以外は全て1日2回に分割投与した。

4.1.1 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成人てんかん患者を対象とした外国 OT/PEI 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。

4歳以上の小児てんかん患者を対象とした外国 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。また、外国 2340 試験成績より、1ヵ月以上4歳未満の小児患者に対して本剤の併用投与を行い、高用量投与群は（目標：60 mg/kg/日）、低用量投与群（10 mg/kg/日）より有意に部分発作のコントロールに優れた結果が得られた。

以上より、本剤を併用投与した際の最小有効量は、小児で 8-10 mg/kg/日、成人で 600 mg/日であり、最大有効量は、成人で 2400 mg/日、小児で 60 mg/kg/日であることが示された。

以上より、本剤の米国及び英国で承認された用量は、Table 4-1に示したように、初期用量として成人では 600 mg/日、小児では 8-10 mg/kg/日を1日2回に分割投与し、効果がみられるまで一定量を一定間隔（3~14日）で漸増するが、併用投与では最大用量 2400 mg/日（小児では 60 mg/kg/日）を超えないこととした。

Table 4-1 オクスカルバゼピンの外国における用法・用量（米国，英国）

用法・用量	併用投与	
	小児(2-16歳*)	成人
初期用量	【4-16歳】 8-10 mg/kg/日，600 mg/日を超えない。 【2-4歳未満】 8-10 mg/kg/日，600 mg/日を超えない。体重20kg未満の小児は16-20 mg/kg/日を検討すること。	600 mg/日
漸増量	適宜	最大 600 mg/日
漸増間隔	2週以上 (2~4歳：2~4週)	1週
推奨維持投与量	900-1800 mg/日	1200 mg/日
最大投与量	60 mg/kg/日 (46 mg/kg/日：英国)	2400 mg/日 (効果はあるが，殆どの患者で忍容性がなかった)
1日投与回数	b.i.d	b.i.d

*：英国では6歳以上の小児

【腎機能障害を合併している患者に対する用量調整の必要性】

クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満の中等度～重度の腎機能障害を合併している患者では、本剤の主要代謝物である MHD の消失半減期が延長し、AUC が 2 倍になることより、少なくとも用量の半減が必要であると考えられる（OT/E23 試験）。

【肝機能障害を合併している患者に対する用量調整の必要性】

軽度～中等度の肝機能障害を合併している患者に対して本剤を投与した場合、MHD の薬物動態に影響を及ぼさなかったため、本剤の用量調整の必要はないと考えられる（003 試験）。

【小児に対する用量調整の必要性】

小児を対象とした臨床試験では、どの年齢層においても初期用量は 8-10 mg/kg/日とし、効果が得られるまで漸増した。薬物動態のデータから、2-5 歳の小児に本剤を投与した場合、腎クリアランスが成人と比較し大きく消失半減期が短くなるため、成人と同じ血中濃度を得るためには 30% 高い用量が必要となる。しかしながら、これまでの臨床試験では 8 - 10 mg/kg/日 で投与を開始し、効果が得られるまで漸増した。

【高齢者に対する用量調整の必要性】

高齢者に対する用量調整の必要性はないと考えられる。

4.2 国内における用法・用量の設定

国内で実施された B1301 試験の有効性は、試験方法が類似している外国 011 試験に比べて若干低く出たが、原因としてより難治の被験者が多く組み入れられたと考えられ、種々の解析又は追加解析などにより、本剤の部分発作の抑制に対する効果が確認できた。従って、本剤は外国と同様に、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（3.2.1.1 項）。

国内における小児での併用療法の用法・用量の設定は、国内外の有効性に差異がないことから、外国の用法・用量に準拠することが妥当であると判断した。ただし、国内臨床試験では、最大用量を 1800 mg としたこと、また、外国試験でも 2400 mg/日投与で有害事象による中止例が多く忍容性に問題があることから、国内における最大用量を 1800 mg/日と設定することとした。

以上より、国内における用法・用量を以下のように設定した。

【用法・用量】

通常、4 歳以上の小児には、オクスカルバゼピンとして 1 日 8～10mg/kg 又は 600mg のいずれか低い方の用量で投与を開始する。増量は 1 週間以上の間隔をあけて、1 日の増量幅として 10mg/kg 又は 600mg 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
15.0kg 以上 20.0kg 未満	1 日 600mg
20.0kg 以上 29.0kg 以下	1 日 900mg
29.1kg 以上 39.0kg 以下	1 日 1,200mg
39.1kg 以上	1 日 1,800mg

5 効果の持続, 耐薬性

国内 B1301 試験, 外国 011 試験及びその長期継続投与試験である国内 B1301E1 試験, 外国 011E 試験における 28 日あたりの部分発作頻度の前観察期からの変化率 (%) を Table 5-1 に示した。

NPC-04-NPC-04 群では, 部分発作回数の変化率 (中央値) が B1301 試験の二重盲検期で -15.3% 及び 011 試験で -37.9%, 長期継続投与期でそれぞれ -26.1% 及び -59.2% であり, 国内外の試験とも NPC-04 による発作の抑制効果が維持されていた。

外国で実施された長期投与試験の併合解析において, 本剤を 6 ヶ月以上長期投与した際, 効果不十分のために投与を中止した症例の割合は, 投与 6 ヶ月時点では 15.2% であったが, 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低下した (2.3.3 項参照)。

従って, 本剤は長期投与しても効果は持続し, 耐薬性はないものと考えられた。

Table 5-1 B1301E1 試験及び 011E 試験の部分発作回数変化率 (%) (Table 2-50 の再掲)

		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

Appendix 1 錠剤への切替え集団及び15歳以上の被験者集団における28日あたりの部分発作回数の推移

被験者番号	T	≥15	BL	V 2	V 3	V 4	V 5	V 6	V 7	V 8	V 10	V 11	V 12	V 13	V 14	V 15	V 16	V 17	V 18	V 19	V 20	V 21	V 22	V 23	V 24	V 25	V 26	V 27	V 28
■■■■/00001	Y		11.7	10.4	13.4	0	7	23.7	20.2	7.6	16.5	16	23.3	15.6	8.4	16	18.7	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
■■■■/00004	Y		29.5	21	38	32	60	42	46	32.3	23.6	—	31.3	21	43.1	24.3	24	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
■■■■/00001	Y		68.8	69	68.6	102.7	80	72	62.6	78.9	106	112	48	40	48	60	57	89	76.7	69.2	62.1	73.3	73	83.7	57.7	77.4	47.7	48.7	36
■■■■/00002	Y	Y	13.5	11	16	14	17.5	14	12	9.3	5.6	7	28	2	2	2	8.3	9	7.9	8	8	8.4	6.7	9.3	9.5	—	—	—	—
■■■■/00003	Y		13	16	10	12	0	8	3.7	14	11.2	4	12	13.1	12.9	16.8	11.4	9	18.7	5.5	—	—	—	—	—	—	—	—	—
■■■■/00003	Y		6	7	5	8	0	24.5	14	12	12	8	4	8	9.3	20.4	18.7	7.5	10.5	13.1	5.7	2.6	4.8	5.5	—	—	—	—	—
■■■■/00004	Y		12	14	9.3	12	9.3	9.3	4.3	13.1	8	0	0	10	4	10.8	6.7	5.4	7.9	10.3	9.5	18.1	16.8	—	—	—	—	—	—
■■■■/00001	Y	Y	13.5	9.1	20.4	28	16	12	26	10	16	4	0	7.5	4	17.2	15	11.6	6.7	7.7*	15.2	8.7	13.5	—	—	—	—	—	—
■■■■/00001	Y		30.5	31	30	16	0	8	12	4	4	0	0	0	2	16	12	9	11.3	8	3.3	12.7	12	12.3	14.3	14.3	19.7	12.3	15.7
■■■■/00003	Y		20.5	16	23.2	12	36	14	12	14	12	4	12	8	12	6	10	10.6	12.7	9.7	5.7	7.3	10.6	10.5	6.7	8	—	—	—
■■■■/00001	Y	Y	38	33.6	43.1	52	12	0	2.3	13.1	11.2	9.3	3.5	4	2	6	6.8	2.1	8	10.7	5	10.3	9	8.3	10.7	6	5.7	2.3	—
■■■■/00005	Y		4.5	5	4	0	0	3.7	2	2	2	4	0	2	0	0	0	0	0	0.3	0	0	0	0	—	—	—	—	—
■■■■/00009	Y	Y	52.1	44	62.4	14	9.3	10.5	8	16	13.4	31.5	20	21.5	26	26	28	32.1	19.9	31.6	31.4	30.3	21	83.5	27.1	18.2	—	—	—
■■■■/00010	Y		174.2	198.2	130.7	356	555.3	428.8	380	75.4	196	174.2	132	168	342	219.3	124.2	151	132.3	146.2	222.7	202.6	198.3	185	183	204	—	—	—
■■■■/00012	Y		20.5	23	18	44.8	28	24	10	16	20	4	0	12	8	45.2	18.7	19.8	20.3	19.7	25.2	19.4	18.1	19.7	—	—	—	—	—
■■■■/00013	Y		15.1	11	18.7	24	0	10.2	8.2	10	4.7	0	0	7	4	3.3	2.1	1.1	2.3	2.3	1.1	1.3	1.1	1.5	—	—	—	—	—
■■■■/00018	Y	Y	454.9	428	490.7	416	360	205.3	118.5	84	100	84	44	80	52	88	235	386	354	400.4	410.1	344.5	317.3	—	—	—	—	—	—
■■■■/00024	Y		13.8	13	14.6	28	0	22.8	9.3	15.8	20.6	16	18.7	9.3	16	7	4.9	9.3	6.4	8.3	6.6	—	—	—	—	—	—	—	—
■■■■/00027	Y		112.5	98	127	108	20	46.1	40.7	40.9	57.9	28	38.5	37.9	38.2	23.7	21.4	18.3	23.5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
■■■■/00028	Y		28	30	25.3	32	31.1	22	28	20	14	33.6	17.5	18.7	19.3	18.7	15.9	20.5	17.5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
■■■■/00004	Y		35.3	37.7	32	4.7	38.5	8.6	14.9	12.3	14.6	12.4	24	14	22	24.3	21.8	11.4	20.5	18.6	17.1	15.6	17.3	18.5	18.8	16	—	—	—

CTD2. 7.3 臨床的有効性

被験者番号	T	≥15	BL	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V10	V11	V12	V13	V14	V15	V16	V17	V18	V19	V20	V21	V22	V23	V24	V25	V26	V27	V28
■■■■/00006	Y		4.6	5.2	4	4	4	8.6	5.3	8.6	6.7	0	0	0	6.5	9.3	3	8	5.8	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
■■■■/00002	Y	Y	4.9	5.6	4	4.7	0	2	6	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.3	0.7	0	0.3	0	0	0	0.3	
■■■■/00004	Y	Y	133.2	57	196	304	36	22	28	17.2	18	16	12	8	5.6	6	9	6	6.3	8.8	36.8	64.1	—	—	—	—	—	—	
■■■■/00003	Y	Y	14	2	26	0	0	2	12	56	0	0	4	2	0	0	36	24	10.9	3.1	11.7	17	6.5	9.5	21.3	26.8	—	—	
■■■■/00001	Y		7.5	7	7.9	20	8	12	14	17.2	20.5	24.5	12	7	17.1	12.7	16.6	13	21.4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
■■■■/00001	Y		176	65.3	334.8	1362.7	458.5	66.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	36.8	23.3	7.3	27.7	20.3	30	3.4	—	—	—	—	
■■■■/00002	Y	Y	4.9	4.8	5	4	0	6	2	4	1.3	5.6	3.1	6	2.3	1.8	1	3	3.6	4	4.3	3.6	4	2.5	4.7	3.6	—	—	
■■■■/00004	Y		8.6	8.7	8.4	0	8	6	0	2	0	5.6	3.1	3.7	0	0	1.9	0	2.6	1.9	2.9	1.3	0.7	—	—	—	—		

切替え後の Visit 15歳以降の最初 Visit

T = 錠剤への切替え, ≥15 = 15歳以上, BL = Baseline, V = Visit, Y = Yes

太字は、当該被験者における28日あたりの発作頻度の最大値

* : 切替え後でかつ15歳以降の最初の Visi

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%

第 2 部 CTD の概要（サマリー）

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性の概要

ノーベルファーマ株式会社

目 次

目 次	2
略号一覧	5
用語の定義一覧	9
開発コード番号の定義一覧	9
1 医薬品への曝露	10
1.1 安全性試験の記述	10
1.2 全般的な曝露状況	23
1.2.1 NPC-04 併用投与試験	23
1.2.2 NPC-04 単剤投与試験	27
1.2.3 併合解析	33
1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性	34
1.3.1 NPC-04 併用投与試験	34
1.3.2 NPC-04 単剤投与試験	40
1.3.3 併合解析	47
2 有害事象	49
2.1 有害事象の解析	49
2.1.1 比較的良好に見られる有害事象	49
2.1.1.1 NPC-04 併用投与試験	49
2.1.1.2 NPC-04 単剤投与試験	75
2.1.1.3 併合解析 (ISS)	92
2.1.1.4 併合解析 (SCS)	99
2.1.2 死亡	104
2.1.2.1 NPC-04 併用投与試験	104
2.1.2.2 NPC-04 単剤投与試験	107
2.1.2.3 併合解析	110
2.1.3 その他の重篤な有害事象	114
2.1.3.1 NPC-04 併用投与試験	114
2.1.3.2 NPC-04 単剤投与試験	131
2.1.3.3 併合解析 (ISS)	136
2.1.3.4 併合解析 (SCS)	146
2.1.4 その他の重要な有害事象	148

2.1.4.1 有害事象による治験薬の投与中止	148
2.1.4.1.1 NPC-04 併用投与試験	148
2.1.4.1.2 NPC-04 単剤投与試験	155
2.1.4.1.3 併合解析	164
2.1.4.1.3.1 併合解析 (ISS)	164
2.1.4.1.3.2 併合解析 (SCS)	166
3 臨床検査値の評価	169
3.1 NPC-04 併用投与試験	169
3.2 NPC-04 単剤投与試験	181
3.3 併合解析	188
4 バイタルサイン, 身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目	192
4.1 バイタルサイン及び体重	192
4.1.1 NPC-04 併用投与試験	192
4.1.2 NPC-04 単剤投与試験	196
4.1.3 併合解析	202
4.1.3.1 併合解析 (ISS)	202
4.1.3.2 併合解析 (SCS)	205
4.2 心電図	206
4.2.1 NPC-04 併用投与試験	206
4.2.2 NPC-04 単剤投与試験	208
5 特別な患者集団及び状況下における安全性	210
5.1 内因性要因	210
5.1.1 人口統計学的因子	210
5.2 外因性要因	211
5.3 内用懸濁液から錠剤へ切替え	214
5.4 薬物相互作用	217
5.5 妊娠及び授乳時の使用	219
5.6 過量投与	222
5.7 薬物乱用	222
5.8 離脱症状及び反跳現象	222
5.9 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	223
6 市販後データ	224
6.1 世界における使用状況	224

6.2 市販後に収集された重篤な有害事象.....	224
6.2.1 重篤な有害事象.....	224
6.3 特定されたリスク及び潜在的リスク収集状況.....	226
6.3.1 重要な特定されたリスク.....	226
6.3.2 重要な潜在的リスク.....	228

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)

略号	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日)
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 concentrationtime curve during a dosing interval	投与間隔 (tau) における血漿中薬物濃度曲線下面積
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
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

略号	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日)
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	—
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	—
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
log P	Partition coefficient	分配係数
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集

略号	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日)
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	selective serotonin reuptake inhibitors	選択的セロトニン再取り込み阻害薬
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

略号	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日)
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 医薬品への曝露

1.1 安全性試験の記述

(1) 安全性評価に用いた試験

NPC-04 の安全性評価に用いた臨床試験一覧を Table 1.1-1 に、試験の概略を Table 1.1-2 に示した。

国内の臨床試験については、ノバルティスファーマ社日本法人 (以下、NPKK 社) が、2011 年よりてんかんに対する国内開発を始め、第 I 相試験として、日本人における NPC-04 の薬物動態を検討する国内 B1101 試験、2 種類の錠剤の生物学的同等性を検討する国内 B1102 試験及び第 II/III 相試験として、てんかんの部分発作を有する小児患者を対象に、本剤の併用投与時の効果と安全性をプラセボと比較した二重盲検比較試験及び二重盲検比較試験からの長期継続投与試験を実施した。さらに、本開発のために、中国において中国人を対象とした錠剤と内用懸濁液の生物学的同等性を検討する C2101 試験を実施した。

外国臨床試験に関しては、ノバルティスファーマ社 (以下、NPAG 社) が、海外開発時に 41 (12 の長期継続投与試験を含む) の臨床試験を実施し、うち、33 試験がてんかん患者を対象とした臨床試験であった。さらに、その後小児年齢を拡大するために 9 つの臨床試験を実施した。

これら国内外の臨床試験成績のうち、長期継続投与試験を含め、てんかん患者を対象とした国内の 2 試験及び外国の 20 試験、計 22 試験を主要な臨床試験として、本項において安全性評価を行った。また、特別な被験者集団として、腎機能障害者及び肝機能障害者を対象とした臨床薬理試験についても安全性の評価を行った。これら安全性評価に用いた臨床試験一覧を Table 1.1-1 に、試験の概略を Table 1.1-2 に示した。なお、国内外で実施されたその他の臨床薬理試験の安全性については、「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

また、個々の試験とは別に、海外開発時に実施された臨床試験で、NPC-04 の投与を受けたてんかん患者全症例 (33 試験, 2191 例) に関する安全性データの併合解析 (ISS)、及び小児年齢を拡大するために実施された臨床試験で、NPC-04 の投与を受けたてんかんの小児患者全症例 (9 試験, 337 例) に関する臨床安全性概要 (SCS) の結果についても提示した (Table 1.1-3 参照)。なお、ISS には、NPAG 社が 1990 年代に欧州で開始した初期の開発において実施した GCP 適用前の臨床試験成績、指定患者プログラム (Named Patient Program) 及び海外開発におけるデータカットオフ時までには得られた市販後報告からの安全性データがあり、このうち、比較的信頼性の高いデータと考えられた死亡例及びその他の重篤な有害事象についても記載されているため、本項において提示した。

Table 1.1-1 安全性評価に用いた臨床試験一覧

区分	実施地域	治験の種類	治験の概要	試験番号	資料区分
成人併用	外国*	第Ⅲ相試験	プラセボ対照，二重盲検並行群間比較試験：成人，併用療法，実施国（独国等11ヵ国）	OT/PE1	参考
			長期継続投与試験：OT/PE1試験からの継続投与	OT/PE1E	参考
小児併用	日本	第Ⅱ/Ⅲ相試験	プラセボ対照，二重盲検並行群間比較試験：小児，併用療法	B1301	評価
		第Ⅲ相試験	長期継続投与試験：B1301試験からの継続投与	B1301E1	評価
	外国*	第Ⅲ相試験	プラセボ対照，二重盲検比較群間比較試験：小児，併用療法，実施国（米国等5ヵ国）	011	参考
			長期継続投与試験：011試験からの継続投与	011E	参考
			評価者盲検，並行群間用量比較試験：小児，併用療法，実施国（米国等7ヵ国）	2340	参考
			長期継続投与試験：2340試験からの継続投与	2340E1	参考
成人単剤（切替え）	外国*	第Ⅲ相試験	二重盲検並行群間用量比較試験：成人，単剤療法（併用投与後，本剤の単剤療法に置換え），実施国（米国）	026	参考
			長期継続投与試験：026試験からの継続投与	026E	参考
			二重盲検並行群間用量比較試験：成人，単剤療法（併用投与後，本剤の単剤療法に置換え），実施国（米国）	028	参考
			長期継続投与試験：028試験からの継続投与	028E	参考
成人単剤	外国	第Ⅲ相試験	プラセボ対照，二重盲検並行群間比較試験：成人，単剤療法，実施国（米国）	004	参考
			長期継続投与試験：004試験からの継続投与	004E	参考
			プラセボ対照，二重盲検並行群間比較試験：成人，単剤療法，実施国（米国）	025	参考
			長期継続投与試験：025試験からの継続投与	025E	参考
			フェニトインを対照薬とした二重盲検並行群間比較試験：成人，単剤療法，実施国（アルゼンチン等4ヵ国）	OT/F02	参考
			長期継続投与試験：OT/F02試験からの継続投与	OT/F02E	参考
小児	外国*	第Ⅲ相試験	フェニトインを対照薬とした二重盲検並行群間比較試験：小児，単剤療法，実施国（ブラジル，アルゼンチン）	OT/F04	参考

区分	実施地域	治験の種類	治験の概要	試験番号	資料区分
単剤			長期継続投与試験：OT/F04試験からの継続投与	OT/F04E	参考
			評価者盲検，並行群間比較試験：小児，単剤療法，実施国（米国等5カ国）	2339	参考
			長期継続投与試験：2339試験からの継続投与	2339E1	参考
その他	外国*	臨床薬理試験（特殊な集団）	腎機能障害患者を対象としたNPC-04単回投与での薬物動態検討	OT/E23	参考
			肝機能障害患者を対象としたNPC-04単回投与での薬物動態検討	003 (OT/HI1)	参考

*：1999年申請のための開発時には、既に本剤が旧適応（併用投与のみ）で市販されているため、第I相試験は実施しなかった。

Table 1.1-2 安全性評価に用いた臨床試験の概略

区分	実施地域	試験番号	試験デザイン	治験薬 投与方法・投与経路	被験者数	投与期間	報告書 添付場所
成人 併用	外国	OT/PE1 (参考)	プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	600, 1,200, 2,400 mg/日 又はプラセボ 1日2回，経口投与	692例（15～66歳） 600 mg 群：168例 1,200 mg 群：177例 2,400 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)	非盲検 OT/PE1 試験の 長期継続投与	600 mg/日	292例	非盲検期： 最大66ヵ月 中央値 ：12ヵ月	5.3.5.2-1 参
小児 併用	国内	B1301 (評価)	無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	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 ： 1,200 mg/日 39.1 kg 以上 ： 1,800 mg/日 ・プラセボ /1日2回/ 経口（内用懸濁液）	98例（4～14歳） NPC-04 群：47例 プラセボ群：51例	8週 漸増期：2週 維持期：6週	5.3.5.1-2
		B1301E1 (評価)	非対照 非盲検 B1301 試験の 長期継続投与	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	88例 NPC-04 群：39例 プラセボ群：49例	承認・発売さ れるまで ，もしくは開	5.3.5.2-2

区分	実施地域	試験番号	試験デザイン	治験薬 投与方法・投与経路	被験者数	投与期間	報告書 添付場所
				最大1日用量： 15.0～20.0 kg 未満：600 mg/日 ^{b)} 20.0～29.0 kg：900 mg/日 29.1～39.0 kg：1,200 mg/日 39.1 kg 以上：1,800 mg/日 / 1日2回/経口（内用懸濁液 又は錠剤 ^{c)} ）		発中止まで	
	外国	011 (参考)	プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	900 mg/日 (20～29 kg) 1,200 mg/日 (29.1～39 kg) 1,800 mg/日 (39.1～60 kg) 又はプラセボ 1日2回, 経口投与（併用療法）	267例 (4～17歳) NPC-04群：138例 プラセボ群：129例	漸増期：2週 維持期 ：14週	5.3.5.1-3 参
		011E (参考)	非盲検 011試験の長期 継続投与	患者個人個人に対し、忍容性 のある最適な発作コントロ ールのための NPC-04 最低用 量を投与し、最大用量は 1,800 mg とした。	233例	非盲検期 最大68ヵ月 中央値 ：21ヵ月	5.3.5.2-3 参
		2340 (参考)	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 (1ヵ月～4歳未 満) 60 mg/kg 群：64例 10 mg/kg 群：64例	無作為化 前：8～10日 投与期 ：35日	5.3.5.1-4 参
		2340E1 (参考)	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ヵ月	5.3.5.2-4 参
成人 単剤 (切替 え)	外国	026 (参考)	用量比較 二重盲検 並行群間比較	300 mg/日又は2,400 mg/日 1日2回 経口投与	96例 (12～65歳) 2,400 mg 群: 51例 300 mg 群: 45例	前観察期 ：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	5.3.5.1-5 参
		026E (参考)	非盲検 026試験の長期 継続投与	2,400 mg/kg/日 1日2回 経口投与	115例	非盲検期 最大23ヵ月 中央値 ：11ヵ月	5.3.5.2-5 参
		028 (参考)	用量比較 二重盲検 並行群間比較	300 mg/日又は2,400 mg/日 1日2回 経口投与	87例 (11～66歳) 2,400 mg 群: 41例 300 mg 群: 46例	前観察期 ：56日 二重盲検期	5.3.5.1-6 参

区分	実施地域	試験番号	試験デザイン	治験薬 投与方法・投与経路	被験者数	投与期間	報告書 添付場所
						: 126 日	
		028E (参考)	非盲検 028 試験の長期 継続投与	2,400 mg/kg/日 1 日 2 回 経口投与	14 例	非盲検期 最大 7 ヶ月 中央値 : 5 ヶ月	5.3.5.2-6 参
成人 単剤	外国	004 (参考)	プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較 (成人)	2,400 mg/日又はプラセボ 1 日 2 回, 経口投与	102 例 (11~62 歳) 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)	非盲検 004 試験の長期 継続投与 (成人)	2,400 mg/kg/日 1 日 2 回, 経口投与	97 例	非盲検期 最大 32 ヶ月 中央値 : 15 ヶ月	5.3.5.2-7 参
		025 (参考)	プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較 (成人)	1,200 mg/日又はプラセボ 1,200 mg/日投与群は, 1 日 2 回, 経口投与	67 例 (8~69 歳) 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)	非盲検 025 試験の長期 継続投与 (成人)	1,200 mg/kg/日 1 日 2 回, 経口投与	45 例	非盲検期 最大 19 ヶ月 中央値 : 4 ヶ月	5.3.5.2-8 参
		OT/F02 (参考)	二重盲検 PHT との比較 (成人)	NPC-04: 最大量 2,400 mg/日 PHT: 最大量 800 mg/日 1 日 3 回, 経口投与	287 例 (15~91 歳) 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
		OT/F02E (参考)	非盲検 OT/F02 試験の 長期継続投与 (成人)	NPC-04: 最大量 2,400 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	外国	OT/F04 (参考)	二重盲検 PHT との比較	NPC-04: 最大量 2,400 mg/日 PHT: 最大量 800 mg/日 1 日 3 回, 経口投与	193 例 (5~17 歳) NPC-04 群:97 例 PHT 群:96 例	前観察期: 14 日 二重盲検期: 56 週	5.3.5.1-10 参
		OT/F04E (参考)	非盲検 OT/F04 試験の 長期継続投与	NPC-04: 最大量 2,400 mg/日 PHT: 最大量 800 mg/日 1 日 2 又は 3 回, 経口投与	142 例	非盲検期 : 12 ヶ月	5.3.5.2-10 参
		2339 (参考)	評価者盲検 年齢層別化	10 又は 40~60 mg/kg/日 1 日 2 回, 経口投与	92 例 (1 ヶ月~17 歳未満) 40-60 mg/kg 群	無作為化前 :7 日	5.3.5.1-11 参

区分	実施地域	試験番号	試験デザイン	治験薬 投与方法・投与経路	被験者数	投与期間	報告書 添付場所
			並行群間比較		:46 例 10 mg/kg 群:46 例	投与期 :5 日	
		2339E1 (参考)	非盲検 2339 試験の長期継続投与	最大 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
		OT/E23 (参考)	多施設共同 非無作為化	腎障害の程度別: Group 1 : Ccr : > 90 mL/min Group 2 : Ccr : 30 - 80 mL/min Group 3 : Ccr : 10 - 30 mL/min Group 4 : Ccr : 2 - 10 mL/min Ccr : クレアチニンクリアランス NPC-04 300 mg を単回投与	27 例	単回	5.3.3.3-1 参
		003 (OT/HII) (参考)	非盲検, 多施設	I 群 : 正常な肝機能を有する被験者 II 群 : Child-Pugh 分類 A に該当する軽度の肝機能障害を有する被験者 III 群 : Child-Pugh 分類 B に該当する中等度の肝機能障害を有する被験者 NPC-04 900 mg 単回投与	18 例	スクリーニング期: -14~3 日 投与期: 単回 投与後追跡期: 6 日	5.3.3.3-2 参

PHT: フェニトイン

a) B1301 試験前観察期開始時の体重

b) 体重 15.0~20.0 kg 未満の被験者に限り, クリアランスに違いがある可能性があるため, 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。

c) 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 を目安とする) のうち治験責任医師又は治験分担医師 (以下, 治験担当医師) が可能と判断した被験者は, 治験薬の内用懸濁液から錠剤への切替えを可能とした。

Table 1.1-3 安全性併合解析及び定期的安全性最新報告 (PSUR) の概要

資料名	概要
安全性統合概要 (ISS) 臨床安全性概要 (SCS)	安全性統合概要 (ISS) 及び臨床安全性概要 (SCS) における併合データ 1. 安全性統合概要 (ISS) 1) NPC-04投与を受けた全てんかん患者33試験 (長期継続投与を含む) *の併合データ 2) 難治てんかん患者を対象とした併用投与試験及び本剤への切替え試験8試験の併合データ

試験区分	成人併用	小児併用			成人単剤 (切替え)		成人単剤			小児単剤	
試験番号	OT/PE1 OT/PE1E	B1301 B1301E1	011 011E	2340 2340E1	026 026E	028 028E	004 004E	025 025E	OT/F02 OT/F02E	OT/F04 OT/F04E	2339 2339E1
血液生化学検査 BUN, クレアチン, 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, ビル ビン, アセト/ケト, 糖, 尿細菌, 尿 上皮細胞, 尿蛋 白	—	○	○	○	○	○	—	○	—	—	○
12 誘導心電図	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

○：実施，—：実施せず

(3) 安全性の評価項目及び集計方法

1) 有害事象

・有害事象の定義

有害事象とは、治験薬投与開始後に起こるあらゆる望ましくない徴候及び症状の発現、及び臨床状態の悪化であり、その事象が治験薬に関連がないと考えられる場合も含まれる。治験薬とは、試験のいずれかの期間中に投与される評価対象の被験薬及びプラセボを含む対照薬のことである。治験薬投与開始前に存在した合併症は、それらが治験薬投与開始後に悪化した場合にのみ有害事象とみなした。臨床検査値又はその他の検査結果の異常は、それらが臨床的徴候又は症状を惹起した場合、治療を必要とした場合、又は臨床的に重要と治験担当医師が判断した場合にのみ有害事象とみなした。ただし、試験開始前より存在が確認又は検出された疾患や状態の変動が、予想される日々の変動の範囲内であるもの、あるいは悪化していないものは有害事象とはみなさないこととした。

・有害事象の収集方法

治験担当医師は、試験期間中の各来院時に被験者及び代諾者（保護者又は法定代理人）に対し誘導的でない質問によって有害事象の有無を調査した。また、有害事象は、被験者の来院時又は来院と来院の間の自発的な報告、又は内科的診察、臨床検査、又はその他の評価によって確認した。

・有害事象の判定基準

① 重症度

有害事象の重症度は、以下の3段階で評価した。

1. 軽度
2. 中等度
3. 高度

② 治験薬との関連

治験薬との関連は2段階（not suspected：関連を否定できる，suspected：関連を否定できない）で判定した。「suspected（関連を否定できない）」と判定された有害事象を副作用とした。

ただし、外国試験における有害事象の治験薬との関連は「関連なし」、「おそらく関連なし」、「関連あるかもしれない」、「おそらく関連あり」、「関連あり」の5段階で評価し、このうち「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連あり」の有害事象を副作用として集計した。本書では「関連なし」及び「おそらく関連なし」を「関連を否定できる」とし、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、及び「関連あり」を「関連を否定できない」として記載した。

③ 重篤性

以下の5つの基準のいずれかに該当する有害事象を「重篤な有害事象」として定義した。

- ・死亡又は生命を脅かすもの
- ・永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- ・先天異常又は先天的欠損症を来すもの
- ・入院又は入院期間の延長が必要となるもの。ただし、次の場合を除く：
 - ・対象疾患に関する規定どおりの治療又は観察のための入院であって、状態の悪化を伴わない場合（検査のための入院，便宜的入院）
 - ・対象疾患には無関係な既存の病態に対する待機的治療又は以前から計画された治療のための入院であって、治験薬の投与開始以降に悪化していない場合
 - ・上述の重篤な有害事象の定義のいずれにも合致しない事象に対する救急外来での治療で、入院に至らない場合
 - ・全身状態の悪化を伴わない，社会的事由及び介護者の一時休息のための入院
- ・医学的に重要なもの，すなわち被験者を危険にさらすか，又は上記のような結果に至ることを防止するために内科的又は外科的処置を必要とするような事象と定義されるもの

・使用した有害事象の辞書

有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集 (Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology, MedDRA) version 15.1 及び 16.0 を使用した。また、有害事象の日本語への翻訳には、標準化に使用した辞書に対応する MedDRA 日本語版 (MedDRA/Japanese edition, MedDRA/J) version 15.1 を使用した。有害事象は特に記載のない限り、基本語 (preferred term, PT) を記載した。

なお、外国試験 (OT/PE1 試験, OT/PE1E 試験, 011 試験, 011E 試験, OT/F02 試験, OT/F02E 試験, 004 試験, 004E 試験, 025 試験, 025E 試験, OT/F04 試験, OT/F04E 試験) 及び ISS においては、有害事象の標準化には MedDRA 以外の辞書を用いた。有害事象の和訳には、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、基本語 (preferred term, PT) を記載した。

・重要な有害事象

「治験薬の投与中止に至った有害事象」及び「治験薬投与の用量調節又は中断に至った有害事象」をその他の重要な有害事象として定義した。

・有害事象の集計方法

有害事象は、以下の項目に対して投与群ごとに有害事象の発現率を器官別大分類及び症状別に発現症例数及び発現率を集計した。

有害事象は、主に 5%以上発現した有害事象、重症度別、発現時期別、年齢別、性別、体重別、最終 1 日用量別、抗てんかん薬の併用数別、抗てんかん薬の併用種類別で集計した。また、投与群ごとに、死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象については、発現症例数及び発現率を集計し、発現した症例の一覧を作成した。なお、集計は、同一症例が同一器官別大分類のうち症状別で複数回発現した場合、器官別大分類は 1 例とカウントした。また、同一症例が同一の症状別で複数回発現した場合、症状別では 1 例とカウントした。

2) 臨床検査値

実測値及び前観察期からの変化量の記述統計量を投与群別に算出した。中央検査機関の基準値 (正常範囲) に基づき、ベースラインから最も悪化した値及びベースラインから各評価時の値へのシフトテーブルを作成した。

臨床的に注目すべき異常の基準を Table 1.1-5 に定義し、ベースライン時の測定値が欠測又は「臨床的に注目すべき異常」の基準に該当せず、投与開始後に 2 時点以上の測定値が得られた症例を対象に、投与期間中に 2 回以上連続して基準に合致した症例数とその割合を投与群別に要約した。ただし、白血球低値 ($3,000/\text{mm}^3$ 未満) とナトリウム低値 (125 mEq/L 未満) については、「臨床的に注目すべき異常」の基準に 1 回以上合致した症例数と割合を投与群別にそれぞれ要約した。なお、OT/PE1 試験ではベースライン時に正常かつベース

ライン後の測定値が得られた症例を対象に、臨床的に注目すべき異常の基準に 2 回以上連続して合致した症例の割合を投与群別に要約した。

肝機能に関して特に注目すべき肝機能検査値異常の基準 (Table 1.1-6) に 1 回以上該当した症例数と割合を投与群別に要約した。

Table 1.1-5 臨床的に注目すべき異常の基準

項目		単位	未満	超
血液学的検査	ヘモグロビン	g/dL	10	20
	ヘマトクリット	vol%	30	60
	白血球数	/mm ³	3,000	15,000
	好中球	%	30	90
	リンパ球	%	10	60
	単球	%	0	20
	好酸球	%	0	10
	好塩基球	%	0	6
	血小板数	/mm ³	100,000	600,000
血液生化学的検査	グルコース	mg/dL	50	200
	Na	mEq/L	125	154
	K	mEq/L	3.0	6.0
	Cl	mEq/L	85	119
	BUN	mg/dL	2	40
	クレアチニン	mg/dL	0.2	2.5
	総ビリルビン	mg/dL	0	2.5
	AST	U/L	0	100
	ALT	U/L	0	110
	ALP	U/L	0	280
	総蛋白	g/dL	4.0	9.5
	アルブミン	g/dL	2.5	6.0
	尿酸	mg/dL	1.5	10.0
尿検査	尿糖	-	-	1+
	pH	-	4.0	8.0
	尿蛋白	-	-	1+
	比重	-	1.001	1.035

Table 1.1-6 特に注目すべき肝機能検査値異常の基準

項目	基準
ALT	> 3 × ULN, > 5 × ULN, > 10 × ULN, > 20 × ULN
AST	> 3 × ULN, > 5 × ULN, > 10 × ULN, > 20 × ULN
ALT 又は AST	> 3 × ULN, > 5 × ULN, > 10 × ULN, > 20 × ULN
TBL	> 1.5 × ULN, > 2 × ULN
ALP	> 1.5 × ULN
ALT 又は AST, 及び TBL	ALT or AST > 3 × ULN かつ TBL > 1.5 × ULN ALT or AST > 3 × ULN かつ TBL > 2 × ULN
ALT 又は AST, 及び TBL, ALP	ALT or AST > 3 × ULN かつ TBL > 2 × ULN かつ ALP < 2 × ULN

Source : 5.3.5.1-1-B1301 試験-Table 9-10

3) バイタルサイン, 体重

脈拍数, 血圧, 体温, 呼吸数, 及び体重は, 評価時期ごとに実測値及びベースラインからの変化量の記述統計量を投与群別に算出した。さらに, 脈拍数, 血圧, 及び体重について, バイタルサイン及び体重の「注目すべき変動」の基準 (Table 1.1-7) に合致した症例数と割合を投与群別に要約した。

Table 1.1-7 バイタルサイン及び体重の「注目すべき変動」の基準

項目	年齢	基準	ベースラインからの変化量
脈拍数	12 歳未満	> 130 bpm	15 bpm 以上増加
		< 70 bpm	15 bpm 以上減少
	12 歳以上	> 120 bpm	15 bpm 以上増加
		< 50 bpm	15 bpm 以上減少
収縮期血圧	12 歳未満	> 125 mmHg	20 mmHg 以上増加
		< 70 mmHg	20 mmHg 以上減少
	12 歳以上	> 180 mmHg	20 mmHg 以上増加
		< 90 mmHg	20 mmHg 以上減少
拡張期血圧	12 歳未満	> 85 mmHg	15 mmHg 以上増加
		< 40 mmHg	15 mmHg 以上減少
	12 歳以上	> 105 mmHg	15 mmHg 以上増加
		< 50 mmHg	15 mmHg 以上減少

項目	年齢	基準	ベースラインからの変化量
体重	12歳未満	—	13%以上増加
		—	7%以上減少
	12歳以上	—	7%以上増加
		—	7%以上減少

バイタルサインの注目すべき変動は、基準かつベースラインからの変化量に合致

4) 心電図

心電図は、「臨床的に問題となる異常」の有無について、ベースラインから最終評価時のシフトテーブルを作成した。

1.2 全般的な曝露状況

1.2.1 NPC-04 併用投与試験

(1) 成人患者を対象とした臨床試験 (OT/PE1 試験, OT/PE1E 試験)

1) 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コントロール不良の部分発作を有する 15～65 歳の成人難治てんかん患者を対象に、プラセボに対する本剤の安全性及び有効性を検討し、併せて本剤の用量反応性を検討した 26 週間併用投与の試験である。本剤の曝露状況を Table 1.2.1-1 に示したが、投与量が増えるごとに投与期間が短くなる傾向を示した。この原因として投与量が増えるとともに有害事象による中止例が増大するためと考えられた (2.1.4.1.1 (1) 1) 項参照)。

Table 1.2.1-1 OT/PE1 試験における全症例の曝露状況 (漸増期及び維持投与期)

曝露期間 (週)	NPC-04 600 mg 投与群 n (%)	NPC-04 1,200 mg 投与群 n (%)	NPC-04 2,400 mg 投与群 n (%)	プラセボ 投与群 n (%)
< 1	8 (4.8)	19 (10.7)	13 (7.5)	2 (1.2)
1 - < 2	4 (2.4)	24 (13.6)	49 (28.2)	1 (0.6)
2 - < 3	1 (0.6)	6 (3.4)	33 (19.0)	5 (2.9)
3 - < 4	4 (2.4)	5 (2.8)	11 (6.3)	4 (2.3)
4 - < 13	7 (4.2)	15 (8.5)	16 (9.2)	20 (11.6)
13 - < 26	36 (21.4)	24 (13.6)	11 (6.3)	39 (22.5)
≥ 26	108 (64.3)	84 (47.5)	41 (23.6)	102 (59.0)

2) OT/PE1E 試験

本試験は、OT/PE1 試験から引き続き本剤投与を継続する長期継続投与試験である。

本剤の曝露状況を Table 7-1 に示したが、本剤投与期間は 350.0 日 (3.0～1981.0 日) [中央値 (最小値～最大値)] であった。本剤を 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。組入れ対象集団のうち 64.4% (188/292 例) の症例での平均 1 日用量は 1,200 mg/日以下であった。1 例 (被験者番号 █████/2541) で、1 日用量が 3,000 mg を超える用量が投与されていた。

(2) 小児患者を対象とした臨床試験 (B1301 試験, B1301E1 試験, 011 試験, 011E 試験, 2340 試験, 2340E1 試験)

1) B1301 試験

本試験は、国内で実施された 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 4 歳以上 14 歳以下の小児てんかん患者を対象とし、NPC-04 を 8 週間併用投与した時の有効性及び安全性をプラセボと比較した試験である。

本剤の曝露状況を Table 1.2.1-2 に示したが、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。56 日（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。本剤の平均 1 日用量（平均値±標準偏差）は 27.5 ± 7.2 mg/kg/日であった。

また、Table 1.2.1-3 に示すように、最終 1 日用量が 30 mg/kg/日以上であった症例の割合は、51.1%（24 / 47 例）であった。目標維持用量（最大 1 日用量）で二重盲検期を完了した症例の割合は本剤投与群が 44.7%（21 / 47 例）であった。

Table 1.2.1-2 B1301 試験における全症例の曝露状況

投与期間 (日)	NPC-04 N=47 n (%)	プラセボ N=51 n (%)
1 - < 7	1 (2.1)	0 (0.0)
7 - < 14	4 (8.5)	0 (0.0)
14 - < 28	2 (4.3)	1 (2.0)
28 - < 56	1 (2.1)	1 (2.0)
≥ 56	39 (83.0)	49 (96.1)
平均値	50.1	56.5
標準偏差	17.0	5.2
中央値	57.0	57.0
最小値～最大値	1～64	21～64

Table 1.2.1-3 B1301 試験における NPC-04 投与群（47 例）の平均 1 日用量、最終 1 日用量及び二重盲検終了時に最大 1 日用量が投与された症例数

平均 1 日用量	mg/kg/日
平均値	27.5
標準偏差	7.2
中央値	28.1
最小値～最大値	4.4～38.2
最終 1 日用量 (mg/kg/日)	n (%)
0 < ~ <10	3 (6.4)
10 ~ <20	3 (6.4)
20 ~ <30	17 (36.2)
≥ 30	24 (51.1)

二重盲検終了時に最大1日用量が投与された症例数		n (%)
二重盲検期を完了した症例数	最大1日用量	21 (44.7)
	最大1日用量未満	18 (38.3)
投与中止又は脱落した症例数	最大1日用量	3 (6.4)
	最大1日用量未満	5 (10.6)

2) B1301E1 試験

本試験は B1301 試験から引き続き本剤を投与する長期継続投与試験であり、本剤併用療法における長期投与時の安全性を検討した。

本剤の曝露状況を Table 7-2 に示したが、治験薬投与期間の中央値は 352.0 日であった。52 週以上投与された症例の割合は、28.4% (25 / 88 例) であった。

また、Table 7-3 に示したように、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。最大1日用量が 30mg/kg/日以上であった症例の割合は 73.9% (65 / 88 例) であった。

3) 011 試験

本試験は、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、4~17 歳の小児てんかん患者に対する、NPC-04 の 16 週間併用投与時の安全性及び有効性がプラセボと比較検討された。Table 1.2.1-4 に示したように、本剤投与群 119 例 (86.2%)、プラセボ投与群 120 例 (93.0%) は、少なくとも 12 週間以上投与された。二重盲検期の投与期間中央値は本剤投与群が 16.3 週 (範囲: 0.1~20.0 週)、プラセボ投与群が 16.1 週 (範囲: 0.1~20.9 週) であり、ほぼ同様であった。

また、Table 1.2.1-5 に示すように、本剤の平均1日用量(平均値±標準偏差)は、30.0 ± 10.5 mg/kg/日であったが、本剤投与群の 44.9% (62/138 例) は、30 mg/kg/日以下であった。

Table 1.2.1-4 011 試験における全症例の曝露状況

曝露期間 (週)	NPC-04 投与群 N=138 n (%)	プラセボ投与群 N=129 n (%)	計 N=267 n (%)
0 - < 4	9 (6.5)	2 (1.6)	11 (4.1)
4 - < 8	4 (2.9)	5 (3.9)	9 (3.4)
8 - < 12	6 (4.3)	2 (1.6)	8 (3.0)
12 - < 16	17 (12.3)	22 (17.1)	39 (14.6)
≥ 16	102 (73.9)	98 (76.0)	200 (74.9)
平均値/中央値 (範囲)	15.2 / 16.3 (0.1~20.0)	15.8 / 16.1 (0.1~20.9)	15.4 / 16.1 (0.1~20.9)

Table 1.2.1-5 011 試験における投与量と症例数

1 日用量 (mg/kg/日)	NPC-04 投与群 N=138 n (%)
<= 30	62 (44.9)
> 30 - 40	53 (38.4)
> 40 - 50	22 (15.9)
> 50	1 (0.7)
平均値±標準偏差	30.0±10.5
中央値	31.4
最小値～最大値	6.4～51.4

Appendix : Table 6.4-3

4) 011E 試験

本試験は、011 試験からの長期継続投与試験であり、本剤長期投与時の安全性及び忍容性を検討した。

治験薬投与期間の中央値は 618.0 日であった。治験薬を 12 ヶ月超投与された症例の割合は 72.8% (169 / 232 例) , 24 ヶ月超投与された症例の割合は 43.1% (100 / 232 例) であった。治験薬の平均 1 日用量が 1,800 mg/日以下の症例の割合は 76.7% (178 / 232 例) であった (Table 7-4) 。

5) 2340 試験

本試験は、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、1 ヶ月以上 4 歳未満の小児てんかん患者を対象とし、NPC-04 高用量 (60 mg/kg/日) 併用投与時の有効性及び安全性を、低用量 (10 mg/kg/日) 併用投与時と比較検討した試験であり、本剤の曝露状況を Table 1.2.1-6 に示した。

低用量及び高用量投与群の投与期間の中央値は、それぞれ 10.5 日、37.0 日であり、両投与群とも多くの症例が、規定の投与期間である 9 日間 (低用量投与群)、35 日間 (高用量投与群) の投与を受けていた。

Table 1.2.1-6 2340 試験における NPC-04 投与群別投与期間

投与期間 (日)	NPC-04 10 mg/kg/日 n (%)	NPC-04 60 mg/kg/日 n (%)	計 n (%)
≥1	64 (100.0)	64 (100.0)	128 (100.0)
≥6	59 (92.2)	64 (100.0)	123 (96.1)

投与期間 (日)	NPC-04 10 mg/kg/日 n (%)	NPC-04 60 mg/kg/日 n (%)	計 n (%)
≥9	56 (87.5)	64 (100.0)	120 (93.8)
≥20	4 (6.3)	62 (96.9)	66 (51.6)
≥35	0 (0.0)	54 (84.4)	54 (42.2)
平均値	11.8	38.6	—
中央値	10.5	37.0	—
最小値	2	12	—
最大値	29	96	—

6) 2340E1 試験

本試験は、2340 試験からの長期継続投与試験であり、本剤長期投与時の安全性を検討した。

本試験に組み入れられた 145 例のうち 115 例が治験を完了し、うち 111 例 (76.6%) が少なくとも 6 ヶ月 (180 日) 間本剤を投与され、残り 4 例はわずかに 180 日未満 (173~179 日) であった (Table 7-5)。年齢別にみると、2 歳以上の症例は 2 歳未満の症例より、6 ヶ月間投与継続した割合が高かった (2 歳未満 : 72.3%, 2 歳以上 : 84.3%)。

また、本剤の曝露期間の中央値は、6.53 ヶ月 (0.27~13.60 ヶ月) であった。

平均 1 日投与量は、2 歳未満と 2 歳以上いずれにおいても患者の過半数で 20-60 mg/kg であった (Table 7-6)。

1.2.2 NPC-04 単剤投与試験

(1) 成人患者を対象とした臨床試験

1) 切替え投与試験 (026 試験, 026E 試験, 028 試験, 028E 試験)

① 026 試験

本試験は、カルバマゼピンでコントロール不良の部分発作の成人てんかん患者に対し、本剤の単剤投与に切替えた後、高用量 (2,400 mg) と低用量 (300 mg) につき安全性及び有効性を比較した試験であり、二重盲検期の投与期間は 18 週間であった。

本剤の曝露状況を Table 1.2.2-1 に示したが、高用量投与群が低用量投与群と比較し、投与期間が長かった。この原因としては、本試験では、効果不十分のために投与を中止する基準を設定しており、低用量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 (2.7.3.2.2.1 Table 2-22 参照)。

Table 1.2.2-1 026 試験における全症例の曝露状況

投与期間 (週)	非無作為化 N = 47 n (%)	NPC-04 300 mg/日 N = 45 n (%)	NPC-04 2,400 mg/日 N = 51 n (%)	計 N=143 n (%)
0 - < 4	10 (21.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (7.0)
4 - < 12	31 (65.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	31 (21.7)
12 - < 18	6 (12.8)	25 (55.6)	16 (36.4)	47 (32.9)
18 - < 30	0 (0.0)	16 (35.5)	14 (27.4)	30 (21.0)
≥ 30	0 (0.0)	4 (8.9)	21 (41.2)	25 (17.5)
平均値/中央値 (範囲)	6.9 / 6.7 (0.4~14.3)	18.4 / 17.1 (12.7~35.9)	23.8/27.1 (12.3~32.1)	16.6 / 16.0 (0.4~35.9)

② 026E 試験

本試験は、026 試験からの長期継続投与試験であり、本剤長期投与時の安全性及び忍容性を検討した。

本剤の曝露状況を Table 7-7 に示したが、6 ヶ月超本剤投与を受けた症例は、全体で 84 例 (73.0%) であり、12~24 ヶ月の本剤投与を受けた症例は、51 例 (44.3%) であった。また、投与期間の中央値は 344 日 (11.4 ヶ月) であり、最大投与期間は 699 日 (23.3 ヶ月) であった。

③ 028 試験

本試験は、1~2 剤の抗てんかん薬でコントロール不良の部分発作のてんかん患者を対象として、本剤単剤投与に切替えた後、高用量 (2,400 mg) と低用量 (300 mg) につき有効性及び安全性を比較した試験であり、二重盲検期は 18 週間であった。

本剤の曝露状況を Table 1.2.2-2 に示したが、高用量投与群が低用量投与群と比較し、投与期間が長かった。この原因としては、本試験では、効果不十分の場合に投与を中止する基準を設定しており、低用量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 (2.7.3.2.2.1 Table 2-26 参照)。

Table 1.2.2-2 028 試験における曝露状況

投与期間 (週)	NPC-04 300 mg/日 (N = 46) n (%)	NPC-04 2,400 mg/日 (N = 41) n (%)	計 (N=87) n (%)
0 - < 2	1 (2.2)	5 (12.2)	6 (6.9)

投与期間 (週)	NPC-04 300 mg/日 (N = 46) n (%)	NPC-04 2,400 mg/日 (N = 41) n (%)	計 (N=87) n (%)
2- < 6	24 (52.2)	2 (4.9)	26 (29.8)
6- < 10	14 (30.4)	5 (12.2)	19 (21.8)
10- < 14	2 (4.3)	3 (7.3)	5 (5.7)
14- < 18	2 (4.3)	9 (21.9)	11 (12.6)
≥ 18	3 (6.5)	17 (41.5)	20 (23.0)
平均値/中央値 (範囲)	6.4 / 4.9 (1.0~18.6)	13.2 / 17.0 (0.1 ~18.4)	9.6 / 7.0 (0.1~18.6)

④ 028E 試験

本試験は、028 試験からの長期継続投与試験であり、本剤長期投与時の安全性及び忍容性を検討した。

本剤の曝露状況を Table 7-8 に示したが、3 ヶ月以上本剤投与を受けた症例は、全体で 11 例 (78.6%) であり、6~12 ヶ月の本剤投与を受けた症例は、1 例 (7.1%) であった。

また、投与期間の中央値は 136.5 日 (4.5 ヶ月) であり、最大投与期間は 201 日 (6.7 ヶ月) であった。

2) 単剤投与試験 (Initiation of monotherapy)

(004 試験, 004E 試験, 025 試験, 025E 試験, OT/F02 試験, OT/F02E 試験)

① 004 試験

本試験は、12~65 歳のでんかん外科手術前の検査が終了した部分発作を有する入院患者に対して、本剤 2,400 mg を 10 日間投与した際の有効性、安全性をプラセボと比較した試験であり、本剤の曝露状況を Table 1.2.2-3 に示した。投与期間 (中央値) は、本剤 2,400 mg 投与群が 10 日間、プラセボ投与群が 3 日間であり、本剤 2,400 mg 投与群で長かった。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 (2.7.3.2.2.2 Table 2-32 参照)。

Table 1.2.2-3 004 試験における曝露状況

治験薬	症例数	平均投与期間 (日)	標準偏差 (日)	投与期間中央値 (日) (範囲)
NPC-04	51	7.6	3.1	10 (2 - 10)
プラセボ	51	4.0	2.6	3 (2 - 10)

② 004E 試験

本試験は、004 試験からの長期継続投与試験であり、本剤長期投与時の安全性及び忍容性を検討した。

本剤の曝露状況を Table 7-9 に示したが、6 ヶ月超本剤投与を受けた症例は、全体で 73 例（75.3%）であり、12～24 ヶ月本剤投与を受けた症例は、47 例（48.5%）と期間別で最も多かった。また、本剤の投与期間の中央値は 435 日（14.5 ヶ月）であり、最大投与期間は 961 日（32.3 ヶ月）であった。

③ 025 試験

本試験は、部分発作を有する 10 歳以上の未治療てんかん患者に対して、本剤 1,200 mg/日を単剤投与した際の安全性及び有効性を、プラセボと比較した試験であり、本剤の曝露状況を Table 1.2.2-4 に示した。本剤投与群とプラセボ投与群の投与期間はほぼ同じであり、投与期間中央値はそれぞれ 13.1 週間、12.9 週間であった。

Table 1.2.2-4 025試験における曝露状況

投与期間	NPC-04 投与群	プラセボ投与群
	N=32 n (%)	N=35 n (%)
0 - < 4 週	7 (21.9)	7 (20.0)
4 - < 8 週	6 (18.8)	5 (14.3)
8 - < 12 週	1 (3.1)	5 (14.3)
12 - < 16 週	16 (50.0)	17 (48.6)
≥ 16 週	2 (6.3)	1 (2.9)
平均値/中央値（範囲）	9.6 / 13.1 (0.9～19.6)	9.6 / 12.9 (0.3～17.7)

④ 025E 試験

本試験は、025 試験からの長期継続投与試験であり、本剤長期投与時の安全性及び有効性を検討した。

本剤の曝露状況を Table 7-10 に示したが、6 ヶ月超本剤投与を受けた症例は、全体で 15 例（33.3%）であり、12～24 ヶ月本剤投与を受けた症例は、5 例（11.1%）であった。また、投与期間の中央値は 124 日（4.1 ヶ月）であり、最大投与期間は 567 日（18.9 ヶ月）であった。

⑤ OT/F02 試験

本試験は、16～65 歳の部分発作を有する成人てんかん患者に対し、本剤を最高 2,400 mg/日まで投与した際の有効性、安全性をフェニトインと比較した 56 週間投与の試験であり、

本剤の曝露状況を Table 1.2.2-5 に示した。各期間別の投与量は、本剤投与群で投与期間とともにやや増加する傾向を示したが、フェニトイン投与群ではほぼ同じであった。また、治験薬を 48 週以上投与された症例は、本剤投与群で 87/143 例 (60.8%)、フェニトイン投与群では 82/144 例 (56.9%) であった。

Table 1.2.2-5 OT/F02 試験における治験薬投与期間中の平均投与量と症例数

維持投与期	平均投与量 mg (症例数)	
	NPC-04 N=143	PHT N=144
8～16 週	1,030 (111)	316 (112)
16～24 週	1,037 (102)	318 (102)
24～32 週	1,055 (97)	318 (99)
32～40 週	1,070 (94)	317 (93)
40～48 週	1,081 (90)	319 (82)
48～56 週	1,097 (87)	320 (82)
平均値±標準偏差	1,028.4±252.9	313.4±70.0
最小値～最大値	600～2,100	100～650

PHT：フェニトイン

⑥ OT/F02E 試験

本試験は、OT/F02 試験からの長期継続投与試験であり、本剤長期投与時の安全性及び忍容性を検討した。

本剤の曝露状況を Table 7-11 に示したが、52 週以上投与された症例は、本剤投与群で 94 例 (64.8%)、フェニトイン投与群で 84 例 (58.3%) であり、104 週以上では、本剤投与群で 62 例 (42.8%)、フェニトイン投与群で 58 例 (40.3%) であった。

(2) 小児患者を対象とした臨床試験 (Initiation of monotherapy)

(OT/F04 試験, OT/F04E 試験, 2339 試験, 2339E1 試験)

1) OT/F04 試験

OT/F04 試験における NPC-04 の曝露状況を Table 1.2.2-6 に示した。

本試験は 5～18 歳の部分発作又は全般性強直間代発作と新たに診断された小児てんかん患者を対象として、NPC-04 単剤療法の有効性と安全性をフェニトイン単剤療法と比較した 56 週間投与の試験である。投与期間ごとの維持用量は両剤とも若干増量されたが、ほぼ一定であった。なお、フェニトイン投与群では、本剤投与群と比較し投与期間が長くなるにつれて症例数が減少した。

Table 1.2.2-6 OT/F04 試験における維持投与期での治験薬の平均投与量と症例数

維持投与期	平均投与量 mg (n)	
	NPC-04	PHT
8～16 週	709 (79)	227 (73)
16～24 週	717 (78)	227 (71)
24～32 週	743 (75)	231 (69)
32～40 週	759 (75)	230 (63)
40～48 週	765 (74)	232 (60)
48～56 週	778 (73)	233 (60)

PHT：フェニトイン

2) OT/F04E 試験

本試験は、OT/F04 試験からの長期継続投与試験であり、本剤長期投与時の安全性を検討した。

本剤の曝露状況を Table 7-12 に示したが、52 週以上投与された症例は、本剤投与群で 76 例 (75.2%)、フェニトイン投与群で 63 例 (65.6%) であり、104 週以上では、本剤投与群で 55 例 (54.5%)、フェニトイン投与群で 41 例 (42.7%) であった。

3) 2339 試験*

本試験は、他の抗てんかん薬でコントロール不良又は新たに診断された部分発作を有する、1 ヶ月以上 17 歳未満の乳児・小児患者を対象とした 5 日間の単剤投与試験であり、本剤の高用量 (40～60 mg/kg/日) と低用量 (10 mg/kg/日) の有効性及び安全性を比較した。本剤の曝露状況を Table 1.2.2-7 に示したが、投与期間が 5 日間という短期間であったこともあり、両群とも時期ごとの症例数に関してはほぼ同じであった。

Table 1.2.2-7 2339 試験*における治験薬の累積投与期間

投与期間	NPC-04		
	10 mg/kg/日 N=46 n (%)	40～60 mg/kg/日 N=46 n (%)	計 N = 92 n (%)
≥1 日	46 (100.0)	46 (100.0)	92 (100.0)
≥2 日	46 (100.0)	46 (100.0)	92 (100.0)
≥3 日	46 (100.0)	45 (97.8)	91 (98.9)
≥4 日	43 (93.5)	43 (93.5)	86 (93.5)
≥5 日	39 (84.8)	41 (89.1)	80 (87.0)

投与期間	NPC-04		
	10 mg/kg/日 N=46 n (%)	40~60 mg/kg/日 N=46 n (%)	計 N = 92 n (%)
平均投与期間	5.3	5.5	5.4
中央値 (範囲)	6.0 (3-7)	6.0 (2-7)	6.0 (2-7)

* : 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症例及び未治療の症例が対象となっているが、単剤投与 (Initiation of monotherapy) として分類した。

4) 2339E1 試験

本試験は、2339 試験からの継続投与試験であり、NPC-04 長期投与時の安全性を検討した。

6 ヶ月以上 NPC-04 を投与した症例は、58 例 (70.7%) であり、年齢による大きな差異はみられず、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 (Table 7-13)。また、各年齢層別の非盲検長期投与期中の治験薬の平均 1 日投与用量は 20~60mg/kg/日であった (Table 7-14)。

1.2.3 併合解析

(1) てんかん患者を対象とした 33 試験 (ISS)

ISS におけるてんかん患者を対象とした 33 試験 (長期継続投与試験を含む) の併合解析では、本剤の投与を受けた全 2,191 例での曝露状況のほかに、投与量別、年齢別及び性別の投与期間を要約した。本剤の投与を受けた 2,191 例での投与期間は、平均 11.5 ヶ月 (中央値 7.1 ヶ月) であった (Table 7-15)。

本剤の投与を受けた全 2191 例中投与期間が 3 ヶ月以上の症例は 1,524 例 (69.6%)、6 ヶ月以上 1,221 例 (55.7%)、1 年以上 840 例 (38.3%)、2 年以上 319 例 (14.6%)、3 年以上 119 例 (5.4%) 及び 4 年以上 54 例 (2.5%) であった。

平均 1 日投与量は、600 mg/日以下の症例が 343 例 (15.7%)、600 mg/日超 1,200 mg/日以下の症例が 1017 例 (46.4%)、1,200 mg/日超 1,800 mg/日以下の症例が 378 例 (17.3%)、1,800 mg/日超の症例が 453 例 (20.7%) であった (Table 7-16)。

本剤の投与を受けた全 2,191 例中、18 ~64 歳は 1,574 例 (71.8%)、6 歳未満、6~11 歳、及び 12~17 歳 が 565 例 (25.8%)、65 歳以上が 52 例 (2.4%) であった。

年齢層別の投与期間は、18 ~65 歳の年齢層では 69.0% (1,086 / 1,574 例) が 3 ヶ月以上、57.8% (909 / 1,574 例) が 6 ヶ月以上、40.0% (629 / 1,574 例) が 1 年以上、12.9% (203 / 1,574 例) が 2 年以上、4.7% (74 / 1,574 例) が 3 年以上、2.0% (32 / 1,574 例) が 4 年以上投与された (Table 7-17)。

また、18 歳未満の年齢層では 71.7% (405 / 565 例) が 3 ヶ月以上、51.0% (288 / 565 例) が 6 ヶ月以上、35.6% (201 / 565 例) が 1 年以上、20.2% (114 / 565 例) が 2 年以上、7.8% (44 / 565 例) が 3 年以上、3.7% (21 / 565 例) が 4 年以上であり、18 ~64 歳の推移と類

似していた (Table 7-17)。

本剤の投与を受けた全 2,191 例中男性が 1,102 例 (50.3%)、女性が 1,089 例 (49.7%) であり、投与期間は男女で同様であった (Table 7-18)。

(2) 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 (SCS)

低年齢を含む小児てんかん患者を対象とした 9 試験の併合解析では、本剤の投与を受けた全 337 例での投与期間、年齢別の曝露状況、4 歳未満症例の投与量別投与期間を要約した。

治験薬の平均投与期間は、4 歳以上 (5.3 ヶ月) が 4 歳未満 (4.8 ヶ月) と比較し長かった。4 歳未満のうち 2 歳以上 4 歳未満は 5.2 ヶ月、2 歳未満は 4.6 ヶ月であった。

また、6 ヶ月以上の投与期間の割合は、4 歳未満で 48.1%、4 歳以上で 49.0% であり患者の約半分であった。2 歳未満では 43.7% と低かった (Table 7-19)。

4 歳未満の患者の多く (70.1%) は、平均 1 日投与量は 20~60 mg/kg/日であった。

投与量別の 6 ヶ月以上投与の割合は、平均 1 日投与量 20 mg/kg 未満で 26.7%、20~60 mg/kg で 55.0%、60 mg/kg 超で 58.3% であった (Table 7-20)。

1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1 NPC-04 併用投与試験

(1) 成人患者を対象とした臨床試験 (OT/PE1 試験)

本試験における人口統計学的特性及び他の基準値特性を Table 1.3.1-1 に示したが、各投与群の男女比、平均年齢及び平均体重に大きな相違はなかった。また、前観察期に発現した部分発作回数は、8.6~10.0 回、二次性全般化発作回数も 2.0~3.5 回と各投与群で類似しており、併用抗てんかん薬数は全ての投与群で 2 剤の併用が最も多かった。各投与群で併用された抗てんかん薬の中で最も多かった薬剤は、カルバマゼピンで 71.1~77.6%、次いでバルプロ酸の 19.6~29.4%、フェニトインの 18.4~25.6% であった。

Table 1.3.1-1 OT/PE1 試験における人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的項目 及び基準値		600 mg 投与群 N=168	1,200 mg 投与群 N=177	2,400 mg 投与群 N=174	プラセボ投与群 N=173
性別	男性 (%)	86 (51.2)	80 (45.2)	98 (56.3)	77 (44.5)
	女性 (%)	82 (48.8)	97 (54.8)	76 (43.7)	96 (55.5)
平均年齢 歳 (範囲)		34.6 (15~65)	33.8 (16~64)	35.2 (15~66)	34.3 (15~65)
平均体重 kg (範囲)		73.1 (44~139)	70.5 (45~135)	70.9 (44~131)	70.2 (35~120)
前観察期部分発作回数 (中央値)		9.6	9.8	10.0	8.6
前観察期における		3.5	2.0	2.4	3.5

人口統計学的項目 及び基準値		600 mg 投与群 N=168	1,200 mg 投与群 N=177	2,400 mg 投与群 N=174	プラセボ投与群 N=173
二次性全般化発作回数 (中央値)					
併用抗てんかん薬 (%)	1 剤	51 (30.4)	42 (23.7)	43 (24.7)	46 (26.6)
	2 剤	64 (38.1)	91 (51.4)	82 (47.1)	91 (52.6)
	3 剤	51 (30.4)	44 (24.9)	49 (28.2)	36 (20.8)
	4 剤	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
併用頻度が高い抗てんかん薬 (%)	カルバマゼピン	122 (72.6)	130 (73.4)	135 (77.6)	123 (71.1)
	バルプロ酸	33 (19.6)	52 (29.4)	46 (26.4)	46 (26.6)
	フェニトイン	43 (25.6)	34 (19.2)	32 (18.4)	38 (22.0)

(2) 小児患者を対象とした臨床試験 (B1301 試験, 011 試験, 2340 試験)

1) B1301 試験

本試験における人口統計学的及び他の基準値の特性を Table 1.3.1-2 に示したが、NPC-04 投与群及びプラセボ投与群の平均年齢は、それぞれ 9.8 歳、9.2 歳、男性の比率はそれぞれ 54.2%、52.9%、女性の比率はそれぞれ 45.8%、47.1%、平均体重はそれぞれ 33.1 kg、32.5 kg であり、投与群間及び男女比で大きな相違はなかった。

また、前観察期 28 日あたりの部分発作頻度 (中央値) は、本剤投与群が 31.0 回 (3.6~454.9 回)、プラセボ投与群が 29.4 回 (4.3~1,718.7 回) と類似していたが、いずれの投与群もばらつきが大きかった。その他、併用した抗てんかん薬数、抗てんかん薬の種類は両投与群で類似していた。

Table 1.3.1-2 B1301 試験における人口統計学的及び他の基準値の特性

		NPC-04 N = 48	プラセボ N = 51	計 N = 99
年齢 (歳)	例数	48	51	99
	平均値	9.8	9.2	9.5
	標準偏差	2.9	2.8	2.9
	中央値	9.5	10.0	10.0
	最小値~最大値	4~14	4~14	4~14
年齢-n (%)	6 歳未満	4 (8.3)	6 (11.8)	10 (10.1)
	6~12 歳未満	27 (56.3)	32 (62.7)	59 (59.6)
	12 歳以上	17 (35.4)	13 (25.5)	30 (30.3)

		NPC-04 N = 48	プラセボ N = 51	計 N = 99
性別-n (%)	男性	26 (54.2)	27 (52.9)	53 (53.5)
	女性	22 (45.8)	24 (47.1)	46 (46.5)
体重 (kg)	例数	48	51	99
	平均値	33.1	32.5	32.8
	標準偏差	12.1	14.4	13.2
	中央値	30.6	30.0	30.5
	最小値～最大値	15.0～67.5	15.0～94.1	15.0～94.1
体重-n (%)	20 kg 未満	4 (8.3)	9 (17.6)	13 (13.1)
	20～29 kg 未満	14 (29.2)	12 (23.5)	26 (26.3)
	29～39 kg 未満	18 (37.5)	16 (31.4)	34 (34.3)
	39～60 kg 未満	10 (20.8)	13 (25.5)	23 (23.2)
	60 kg 以上	2 (4.2)	1 (2.0)	3 (3.0)
身長 (cm)	例数	48	51	99
	平均値	135.5	132.2	133.8
	標準偏差	17.1	18.8	18.0
	中央値	134.6	131.0	132.5
	最小値～最大値	103.5～168.1	97.0～176.0	97.0～176.0
てんかん発症年齢 (歳)	例数	48	51	99
	平均値	3.0	2.8	2.9
	標準偏差	3.0	2.9	2.9
	中央値	2.0	2.0	2.0
	最小値～最大値	0～10	0～11	0～11
てんかん病因-n (%)	症候性てんかん	34 (70.8)	40 (78.4)	74 (74.7)
	潜因性てんかん	11 (22.9)	11 (21.6)	22 (22.2)
	特発性てんかん	3 (6.3)	0 (0.0)	3 (3.0)
てんかん家族歴-n (%)	有	13 (27.1)	4 (7.8)	17 (17.2)
	無	35 (72.9)	47 (92.2)	82 (82.8)
前観察期の部分発作頻度 (回/28 日)				

		NPC-04 N = 48	プラセボ N = 51	計 N = 99
単純部分発作	例数	48	51	99
	平均値	17.4	17.2	17.3
	標準偏差	59.0	37.9	49.0
	中央値	0.0	0.0	0.0
	最小値～最大値	0.0～366.3	0.0～155.5	0.0～366.3
複雑部分発作	例数	48	51	99
	平均値	45.3	65.2	55.6
	標準偏差	90.8	239.5	182.6
	中央値	10.4	14.9	13.5
	最小値～最大値	0.0～450.0	0.0～1718.7	0.0～1718.7
二次性全般化発作	例数	48	51	99
	平均値	7.8	5.7	6.7
	標準偏差	20.4	19.9	20.1
	中央値	0.0	0.0	0.0
	最小値～最大値	0.0～99.4	0.0～134.0	0.0～134.0
全体	例数	48	51	99
	平均値	70.5	88.1	79.6
	標準偏差	106.0	240.1	186.8
	中央値	31.0	29.4	30.5
	最小値～最大値	3.6～454.9	4.3～1718.7	3.6～1718.7
抗てんかん薬の併用数 -n (%)	1 剤	11 (22.9)	11 (21.6)	22 (22.2)
	2 剤	37 (77.1)	40 (78.4)	77 (77.8)
抗てんかん薬の併用種 類-n (%)	カルバマゼピン	23 (47.9)	24 (47.1)	47 (47.5)
	バルプロ酸ナトリウム	19 (39.6)	28 (54.9)	47 (47.5)
	ラモトリギン	10 (20.8)	11 (21.6)	21 (21.2)
	フェニトイン	9 (18.8)	5 (9.8)	14 (14.1)
	クロバザム	8 (16.7)	4 (7.8)	12 (12.1)
	ゾニサミド	3 (6.3)	12 (23.5)	15 (15.2)

前観察期の部分発作頻度は前観察期中のデータ、抗てんかん薬の併用数及び種類はベースラインのデータ。その他は治験薬投与開始8週前のデータ

抗てんかん薬の併用種類は、カルバマゼピン、バルプロ酸ナトリウム、ゾニサミド、クロバザム、フェニトイン、ラモトリギンに限定して被験者数及び割合を算出した。

2) 011 試験

本試験における人口統計学的特性および他の基準値特性を Table 1.3.1-3 に示した。

NPC-04 投与群及びプラセボ投与群の平均年齢は、それぞれ 11.1 歳、10.9 歳、体重はそれぞれ 43.5 kg、44.2 kg、性別は男女ほぼ半数ずつであり、類似していた。人種については両群とも、白人が 85%以上と最も多かった。前観察期に発現した部分発作回数（中央値）は、本剤投与群で 12.3 回（3～1,470 回）、プラセボ投与群で 13.0 回（2～553.5 回）であり、両群で差は認められなかった。また、前観察期に二次性全般化発作を発現した症例は、本剤投与群で 36.2%（50 / 138 例）、プラセボ投与群で 44.2%（57 / 129 例）と類似していた。前観察期に投与されたカルバマゼピンの比率は、本剤投与群で 55.8%、プラセボ投与群で 42.6%と本剤投与群でやや高かったが、大きな差異ではなかった。以上より、本剤投与群とプラセボ投与群の患者背景は類似していたと考えられる。

Table 1.3.1-3 011 試験における人口統計学的及び他の基準値の特性

		NPC-04 投与群 N=138 n (%)	プラセボ投与群 N=129 n (%)	計 N=267 n (%)
性別	男性	70 (50.7)	71 (55.0)	141 (52.8)
	女性	68 (49.3)	58 (45.0)	126 (47.2)
人種	白人	120 (87.0)	112 (86.8)	232 (86.9)
	その他	18 (13.0)	17 (13.2)	35 (13.1)
年齢	6 歳未満	14 (10.1)	16 (12.4)	30 (11.2)
	6～12 歳未満	56 (40.6)	51 (39.5)	107 (40.1)
	12～18 歳未満	68 (49.3)	62 (48.1)	130 (48.7)
平均年齢（範囲）		11.1 (3～17)	10.9 (3～17)	11.0 (3～17)
無作為化時の平均体重（範囲）		43.5 (15.9～130.0)	44.2 (16.1～89.0)	43.9 (15.9～130.0)
28 日間の前観察期での部分発作回数の中央値（範囲）		12.3 (3.0～1470.0)	13.0 (2.0～553.5)	13.0 (2.0～1470.0)
前観察期での 二次性全般化発作	無	88 (63.8)	72 (55.8)	160 (59.9)
	有	50 (36.2)	57 (44.2)	107 (40.1)

		NPC-04 投与群 N=138 n (%)	プラセボ投与群 N=129 n (%)	計 N=267 n (%)
前観察期での カルバマゼピン投与	無	61 (44.2)	74 (57.4)	135 (50.6)
	有	77 (55.8)	55 (42.6)	132 (49.4)

3) 2340 試験

本試験における人口統計学的特性及び他の基準値特性を Table 1.3.1-4 に示した。年齢分布、性別及び人種は、NPC-04 高用量投与群（60 mg/日）と低用量投与群（10 mg/日）で類似していた。ILAE の発作型分類に関しては、高用量投与群が低用量投与群と比較し二次性全般化発作の比率が高かったが、最も多く併用された他の抗てんかん薬は、フェノバルビタール及びバルプロ酸/バルプロ酸塩であり、両群間で類似していた。

Table 1.3.1-4 2340 試験における人口統計学的及び他の基準値の特性

		NPC-04 投与群		
		10 mg/kg/日 N=64 n (%)	60 mg/kg/日 N=64 n (%)	計 N=128 n (%)
年齢	1 - < 6 ヶ月	10 (15.6)	11 (17.2)	21 (16.4)
	6 - < 12 ヶ月	12 (18.8)	12 (18.8)	24 (18.8)
	12 - < 24 ヶ月	19 (29.7)	19 (29.7)	38 (29.7)
	24 - < 48 ヶ月	23 (35.9)	22 (34.4)	45 (35.2)
性別	男性	35 (54.7)	38 (59.4)	73 (57.0)
	女性	29 (45.3)	26 (40.6)	55 (43.0)
人種	黒人	3 (4.7)	5 (7.8)	8 (6.3)
	白人	42 (65.6)	47 (73.4)	89 (69.5)
	その他	19 (29.7)	12 (18.8)	31 (24.2)
ILAE 分類	単純部分発作	20 (31.3)	23 (35.9)	43 (33.6)
	複雑部分発作	46 (71.9)	50 (78.1)	96 (75.0)
	二次性全般化部分発作	24 (37.5)	35 (54.7)	59 (46.1)
	その他の発作	18 (28.1)	22 (34.4)	40 (31.3)

		NPC-04 投与群		
		10 mg/kg/日 N=64 n (%)	60 mg/kg/日 N=64 n (%)	計 N=128 n (%)
症例の 20%以上が併用した他の抗てんかん薬	フェノバルビタール	24 (37.5)	24 (37.5)	48 (37.5)
	バルプロ酸	13 (20.3)	13 (20.3)	26 (20.3)
	バルプロ酸塩	8 (12.5)	14 (21.9)	22 (17.2)
	カルバマゼピン	6 (9.4)	13 (20.3)	19 (14.8)

1.3.2 NPC-04 単剤投与試験

(1) 成人患者を対象とした臨床試験

1) 本剤への切替え投与試験 (026 試験, 028 試験)

① 026 試験

本試験における人口統計学的特性及び他の基準値特性を Table 1.3.2-1 に示したが、男性患者の比率は NPC-04 300 mg 投与群で 53.3%、2,400 mg 投与群で 44.9%と 300 mg 投与群で男性比率が若干高かったが、平均年齢、平均体重、人種は各投与群で類似していた。

前観察期における 28 日間の部分発作頻度の中央値は、本剤 300 mg 投与群で 5.5 回、2,400 mg 投与群で 6.5 回、最高連続 2 日間発作頻度の中央値は、2,400 mg 投与群で 4.0 回、300 mg 投与群で 3.0 回であり、両投与群で類似していた。以上より、本試験における両投与群の被験者背景に大きな差異はないと考えられた。

Table 1.3.2-1 026 試験における人口統計学的及び他の基準値の特性

		NPC-04		
		300 mg 投与群 N=45	2,400 mg 投与群 N=49	計 N=94
性別	男性 (%)	24 (53.3)	22 (44.9)	46 (48.9)
	女性 (%)	21 (46.7)	27 (55.1)	48 (51.1)
人種	白人 (%)	39 (86.7)	42 (86.1)	81 (86.2)
	その他 (%)	6 (13.3)	7 (13.9)	13 (13.8)
平均年齢 (歳) (範囲)		34.6 (18.0~53.0)	35.6 (12.0~65.0)	35.1 (12.0~65.0)
平均体重 (kg) (範囲)		75.2 (41.0~113.6)	76.5 (46.4~152.4)	75.9 (41.0~152.4)

	NPC-04		
	300 mg 投与群 N=45	2,400 mg 投与群 N=49	計 N=94
前観察期でのカルバマゼピン 平均投与量 (mg/日) (範囲)	1275.6 (800.0~1,800.0)	1308.2 (800.0~1,800.0)	1292.6 (800.0~1,800.0)
28 日間の前観察期での部分発作頻 度の中央値 (範囲)	5.5 (0.0~71.5)	6.5 (0.0~59.5)	6.0 (0.0~71.5)
28 日間の前観察期での二次性全般 化発作頻度の中央値 (範囲)	0.0 (0.0~9.0)	0.0 (0.0~15.5)	0.0 (0.0~15.5)
前観察期での最高連続 2 日間発作頻 度の中央値 (範囲)	3.0 (0.0~18.0)	4.0 (0.0~16.0)	3.0 (0.0~18.0)

② 028 試験

本試験における人口統計学的特性及び他の基準値特性を Table 1.3.2-2 に示した。

男女比, 平均年齢, 平均体重, 人種は各投与群で類似しており, また, 無作為化前 6 ヶ月に二次性全般化発作を起こした症例の割合は, 両投与群でいずれも 30%強と類似しており, 観察期に服用していた抗てんかん薬の種類も, とともに約 50%がカルバマゼピンと類似していた。

前観察期における 28 日間の部分発作頻度の中央値は, NPC-04 2,400 mg 投与群で 10.5 回, 300 mg 投与群で 6.5 回であったが, 最高連続 2 日間発作頻度の中央値は, 2,400 mg 投与群で 3.0 回, 300 mg 投与群で 3.0 回であり両投与群で同様であった。

Table 1.3.2-2 028 試験における人口統計学的及び他の基準値の特性

		NPC-04		
		300 mg 投与群 N=46	2,400 mg 投与群 N=41	計 N=87
性別	男性 (%)	19 (41.3)	15 (36.6)	34 (39.1)
	女性 (%)	27 (58.7)	26 (63.4)	53 (60.9)
人種	白人 (%)	42 (91.3)	38 (92.7)	80 (92.0)
	その他 (%)	4 (8.7)	3 (7.3)	7 (8.0)
平均年齢 (歳) (範囲)		36.3 (11.0~66.0)	35.1 (13.0~59.0)	35.7 (11.0~66.0)
平均体重 (kg) (範囲)		81.8 (48.2~130.9)	75.8 (44.5~124.8)	79.0 (44.5~130.9)
無作為化前 6 ヶ月以内の		14 (30.4)	14 (34.1)	28 (32.2)

		NPC-04		
		300 mg 投与群 N=46	2,400 mg 投与群 N=41	計 N=87
二次性全般化発作発現例数 (%)				
前観察期での併用抗てんかん薬 (%)	カルバマゼピン	21 (45.7)	22 (53.7)	43 (49.4)
	フェニトイン	13 (28.3)	8 (19.5)	21 (24.1)
	バルプロ酸	6 (13.0)	6 (14.6)	12 (13.8)
	ラモトリギン	7 (15.2)	5 (12.2)	12 (13.8)
	ガバペンチン	7 (15.2)	4 (9.8)	11 (12.6)
28 日間の前観察期での部分発作頻度の中央値 (範囲)		6.5 (2.0~48.5)	10.5 (3.0~73.5)	8.0 (2.0~73.5)
28 日間の前観察期での二次性全般化発作頻度の中央値 (範囲)		0.0 (0.0~4.0)	0.0 (0.0~8.5)	0.0 (0.0~8.5)
前観察期での最高連続 2 日間発作頻度の中央値 (範囲)		3.0 (1.0~14.0)	3.0 (1.0~34.0)	3.0 (1.0~34.0)

2) 単剤投与試験 (Initiation of monotherapy) (004 試験, 025 試験, OT/F02 試験)

① 004 試験

本試験における人口統計学的特性及び他の基準値特性を Table 1.3.2-3 に示したが、男性患者の比率は、NPC-04 投与群がプラセボ投与群と比較し高かったが、平均年齢、平均体重、人種に関しては各投与群で類似していた。

また、無作為化前の平均部分発作頻度は、NPC-04 投与群で 4.9 回、プラセボ投与群で 4.4 回と類似しており、無作為化前後のロラゼパム服用症例数も NPC-04 投与群で 45 例 (88.3%)、プラセボ投与群で 47 例 (92.2%) と類似していた。

Table 1.3.2-3 004 試験における人口統計学的及び他の基準値の特性

		NPC-04 投与群 N=51	プラセボ投与群 N=51	計 N=102
性別	男性 (%)	31 (60.8)	25 (49.0)	56 (54.9)
	女性 (%)	20 (39.2)	26 (51.0)	46 (45.1)
平均年齢 (歳) (範囲)		33.1 (11.0~51.0)	33.7 (14.0~62.0)	33.4 (11.0~62.0)
平均体重 (kg) (範囲)		78.7 (35.0~110.9)	77.7 (47.5~144.5)	78.2 (35.0~144.5)

		NPC-04 投与群 N=51	プラセボ投与群 N=51	計 N=102
人種	白人 (%)	41 (80.4)	40 (78.4)	81 (79.4)
	その他 (%)	10 (19.6)	11 (21.6)	21 (20.6)
平均部分発作頻度* (範囲)		4.9 (2.0~19.0)	4.4 (2.0~11.0)	4.6 (2.0~19.0)
ロラゼパム服用**	無 (%)	6 (11.7)	4 (7.8)	10 (9.8)
	有 (%)	45 (88.3)	47 (92.2)	92 (90.2)

* 無作為化前 48 時間, ** 無作為化前 48 時間~無作為化後 18 時間

② 025 試験

本試験における人口統計学的特性及び他の基準値特性を Table 1.3.2-4 に示した。平均体重は、プラセボ投与群でやや大きかったが、男女比はほぼ 1 : 1 であり、平均年齢及び人種も両群間で類似していた。

前観察期における 28 日間の発作頻度の中央値は、NPC-04 投与群で 5.0 回、プラセボ投与群で 5.5 回と類似しており、二次性全般化発作頻度も同様であった。従って、本試験における両群間の患者背景は類似していたと考えられた。

Table 1.3.2-4 025 試験における人口統計学的及び他の基準値の特性

		NPC-04 投与群 N=32	プラセボ投与群 N=35	計 N=67
性別	男性 (%)	16 (50.0)	17 (48.6)	33 (49.3)
	女性 (%)	16 (50.0)	18 (51.4)	34 (50.7)
平均年齢 (平均値±標準偏差) (範囲)		32.7±15.6 (8.0~63.0)	36.5±14.7 (10.0~69.0)	34.7±15.2 (8.0~69.0)
平均体重 (kg, 平均値±標準偏差) (範囲)		69.4±16.9 (26.3~103.0)	76.1±22.6 (42.2~119.0)	72.9±20.2 (26.3~119.0)
人種	白人 (%)	31 (96.9)	30 (85.7)	61 (91.0)
	その他 (%)	1 (3.1)	5 (14.3)	6 (9.0)
28 日間の前観察期での全発作頻度の 中央値 (範囲)		5.0 (2.0~45.6)	5.5 (0.5~220.6)	5.0 (0.5~220.6)
28 日間の前観察期での単純部分発作頻 度の中央値 (範囲)		0.0 (0.0~45.6)	1.0 (0.0~220.6)	0.0 (0.0~220.6)
28 日間の前観察期での複雑部分発作頻		3.2 (0.0~23.6)	2.5 (0.0~42.0)	2.9 (0.0~42.0)

	NPC-04 投与群 N=32	プラセボ投与群 N=35	計 N=67
度の中央値（範囲）			
28 日間の前観察期での二次性全般化部分発作頻度の中央値（範囲）	0.0 (0.0~2.3)	0.0 (0.0~5.3)	0.0 (0.0~5.3)
28 日間の前観察期での一次性全般化部分発作頻度の中央値（範囲）	0.0 (0.0~0.0)	0.0 (0.0~0.0)	0.0 (0.0~0.0)

③ OT/F02 試験

本試験における人口統計学的特性及び他の基準値特性を Table 1.3.2-5 に示したが、男女比、平均年齢、平均体重で類似しており、人種に関しては白人が最も多く、NPC-04 投与群で 72 例（50.3%）、フェニトイン投与群で 68 例（47.2%）であった。

また、前観察期における週単位での平均てんかん発現期間は、NPC-04 投与群で 94.6 週、フェニトイン投与群で 89.4 週であり、週単位での平均発作頻度は、NPC-04 投与群で 0.98、フェニトイン投与群で 0.84 と類似していた。このことから、NPC-04 投与群及びフェニトイン投与群において前観察期におけるてんかん発現期間及び発作頻度で差異は認められなかった。

Table 1.3.2-5 OT/F02 試験における人口統計学的及び他の基準値の特性

		NPC-04 投与群 N=143	PHT 投与群 N=144
性別	男性	82	92
	女性	61	52
平均年齢（歳）（範囲）		27.1 (16~63)	26.6 (15~91)
平均体重（kg）		63.6	64.9
人種	白人	72	68
	黒人	22	23
	その他	49	53
週単位での前観察期におけるてんかん平均発現期間（範囲）		94.6 (0.4~1,144)	89.4 (0.8~1,300)
前観察期での平均発作回数		17.5	20.0
週単位での前観察期における平均発作頻度（標準偏差）		0.98 (2.86)	0.84 (2.19)
前観察期での発作回数	2 回	34	33

		NPC-04 投与群 N=143	PHT 投与群 N=144
	3~10 回	68	71
	11~99 回	35	35
	100 回以上	6	5

PHT：フェニトイン

(2) 小児患者を対象とした試験 (OT/F04 試験, 2339 試験)

1) OT/F04 試験

本試験における人口統計学的特性及び他の基準値特性を Table 1.3.2-6 に示したが、両投与群の男女比はほぼ 1 : 1 であり、また、平均年齢、平均体重及び人種に大きな相違はなく、人口統計学的特性は類似していた。

前観察期における平均発作回数は、NPC-04 投与群で 6.4 回、フェニトイン投与群で 15.0 回とフェニトイン投与群で多かったが、週単位での発作頻度は NPC-04 投与群で 0.68、フェニトイン投与群で 0.66 であり、両投与群で差異は認められなかった。

Table 1.3.2-6 OT/F04 試験における人口統計学的及び他の基準値の特性

		NPC-04 投与群 N=97	PHT 投与群 N=96
性別	男性	46	50
	女性	51	46
人種	白人	80	80
	黒人	11	6
	その他	6	10
平均年齢 (歳) (範囲)		10.22 (5~17)	10.85 (6~17)
平均体重 (kg)		36.4	40.7
週単位での前観察期の てんかん平均発現期間/標準偏差 (範囲)		30.2 / 45 (0.8~272)	37.7 / 92 (0.8~728)
前観察期での発作平均回数		6.4	15.0
週単位での前観察期の平均発作頻度 (標準偏差)		0.68 (1.25)	0.66 (1.04)
前観察期での発作回数	2 回	40	47
	3~10 回	45	38
	11~99 回	11	7

		NPC-04 投与群 N=97	PHT 投与群 N=96
	100 回以上	1	4

PHT : フェニトイン

2) 2339 試験

本試験における人口統計学的特性及び他の基準値特性を Table 1.3.2-7 に示したが、男児の比率は NPC-04 10mg/kg/日投与群で 60.9%、40~60 mg/kg/日投与群で 45.7%と、10 mg/kg/日投与群で男児の比率が高かった。年齢については、両投与群で 4 歳未満の症例が過半数を占め、大きな相違はなかった。人種についても両投与群で大きな差異はみられなかった。

また、ILAE の発作型分類では、両投与群で複雑部分発作症例数が 35 例 (76.1%) と最も多く、同じであった。従って、被験者背景については、一部相違が認められるものの全体として大きな差異はないと考えられた。

Table 1.3.2-7 2339 試験における被験者の人口統計学的特性 (安全性評価症例)

		NPC-04		
		10 mg/kg/日 N=46 n (%)	40~60 mg/kg/日 N=46 n (%)	計 N=92 n (%)
年齢	1~6 ヶ月未満	4 (8.7)	4 (8.7)	8 (8.7)
	6~12 ヶ月未満	7 (15.2)	6 (13.0)	13 (14.1)
	12~24 ヶ月未満	6 (13.0)	6 (13.0)	12 (13.0)
	24~48 ヶ月未満	9 (19.6)	9 (19.6)	18 (19.6)
	4~8 歳未満	10 (21.7)	11 (23.9)	21 (22.8)
	8~17 歳未満	10 (21.7)	10 (21.7)	20 (21.7)
性別	男性	28 (60.9)	21 (45.7)	49 (53.3)
	女性	18 (39.1)	25 (54.3)	43 (46.7)
人種	黒人	8 (17.4)	4 (8.7)	12 (13.0)
	白人	30 (65.2)	26 (56.5)	56 (60.9)
	その他	8 (17.4)	16 (34.8)	24 (26.1)
単剤療法の開始	有	5 (10.9)	10 (21.7)	15 (16.3)
	無	41 (89.1)	36 (78.3)	77 (83.7)

		NPC-04		
		10 mg/kg/日 N=46 n (%)	40~60 mg/kg/日 N=46 n (%)	計 N=92 n (%)
ILAE 分類	単純部分発作	13 (28.3)	13 (28.3)	26 (28.3)
	複雑部分発作	35 (76.1)	35 (76.1)	70 (76.1)
	二次性全般化部分発作	22 (47.8)	23 (50.0)	45 (48.9)
	その他の発作	13 (28.3)	12 (26.1)	25 (27.2)

1.3.3 併合解析

(1) てんかん患者を対象とした 33 試験 (ISS)

33 試験において安全性評価の対象となった 2191 例の男女比については、男性患者が 1102 例 (50.3%)、女性患者が 1089 例 (49.7%) であり、ほぼ同比率であった。人種は 44.1% (967 例) が白人であり、平均年齢は 29.5 歳 (2~88 歳) であり、71.8% の症例 (1574 例) が 18~64 歳であった (Table 7-21)。

(2) 難治てんかん患者を対象とした併用投与及び切替え投与の 8 つの二重盲検試験

(対象試験 : 011, OT/PE1, 026, 028, OT/F10, 004, OT/E25, NIOC03)

上記 (1) の 33 試験のうち、難治てんかん患者を対象とした 8 つの二重盲検試験につき併合解析を行った。性別による患者分布は各投与群でほぼ同様であり、人種については、本剤投与群とプラセボ投与群で類似した構成であった。平均年齢は、本剤投与群で 32.5 歳 (3~74 歳)、プラセボ投与群で 25.7 歳 (3~65 歳)、カルバマゼピン投与群で 37.4 歳 (17~81 歳)、フェノバルビタール投与群で 33.9 歳 (17~64 歳) であった (Table 7-22)。

(3) 未治療患者における単剤投与の 6 つの二重盲検試験

(対象試験 : 006, 010, 025, OT/F02, OT/F04, OT/F01)

上記 (1) の 33 試験のうち、未治療患者における単剤投与の 6 つの二重盲検試験につき併合解析を行った。性別による患者分布は、各投与群で若干の差異がみられたもののほぼ類似していた。人種は、いずれの投与群でも白人が最も多かった。

平均年齢は、本剤投与群で 28.5 歳 (5~88 歳)、プラセボ投与群で 41.3 歳 (4~85 歳)、フェニトイン投与群で 20.2 歳 (6~91 歳)、バルプロ酸投与群で 32.5 歳 (15~64 歳) であり、本剤及びフェニトイン投与群で平均年齢が低かったが、小児患者を対象とした試験を実施したためであった (Table 7-23)。

(4) 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 (SCS)

(対象試験: 2337, 2338, 2338E1, 2339, 2339E1, 2340, 2340E1, 2341, 2341E1)

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337例の年齢構成は、2歳未満が158例(46.9%)、2歳以上4歳未満が83例(24.6%)、4歳以上が96例(28.5%)と2歳未満の症例が約50%近くを占めた。男女の比率は、男性52.2%(176例)、女性47.8%(161例)と大きな差異はなく、人種は白人が70.3%(237例)を占めた (Table 7-24)。

2 有害事象

2.1 有害事象の解析

2.1.1 比較的良好に見られる有害事象

2.1.1.1 NPC-04 併用投与試験

(1) 成人患者を対象とした臨床試験 (OT/PE1 試験, OT/PE1E 試験)

1) OT/PE1 試験

① 有害事象の概要

Table 2.1.1.1-1 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、また投与量増大に従い高くなった。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、同様に用量増加に伴い多くなり、特に 2,400 mg/日群で中止例が多かった。

Table 2.1.1.1-1 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 (%)	1,200 mg/日 n (%)	2,400 mg/日 n (%)	合計 n (%)	
安全性評価症例数	168 (100.0)	177 (100.0)	174 (100.0)	519 (100.0)	173 (100.0)
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)

症状別の発現状況をみると、Table 2.1.1.1-2 に示したように、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、投与量の増加に従い多くなり、「消化管障害」では嘔吐及び悪心に、「特殊感覚障害」ではいずれも投与量の増加に従い多くなった。これら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高く、また、高度の発現率も、投与量が増大するに従い高くなった。

Table 2.1.1.1-2 OT/PE1 試験における用量群別に 5%以上発現した有害事象

		NPC-04 投与群						プラセボ投与群 N=173	
		600 mg/日 N=168		1,200 mg/日 N=177		2,400 mg/日 N=174			
		n (%)	高度 (%)	n (%)	高度 (%)	n (%)	高度 (%)	n (%)	高度 (%)
有害事象発現例数		141 (83.9)	29 (17.3)	160 (90.4)	41 (23.2)	170 (97.7)	77 (44.3)	132 (76.3)	11 (6.4)
神経系 障害	浮動性めまい	42 (25.0)	3 (1.8)	56 (31.6)	15 (8.5)	74 (42.5)	22(12.6)	23(13.3)	0 (0.0)
	頭痛	54 (32.1)	6 (3.6)	48 (27.1)	8 (4.5)	40 (23.0)	4 (2.3)	41 (23.7)	1 (0.6)
	傾眠	33 (19.6)	3 (1.8)	48 (27.1)	4 (2.3)	56 (32.2)	13 (7.5)	20 (11.6)	1 (0.6)
	運動失調	16 (9.5)	5 (3.0)	31 (17.5)	7 (4.0)	56 (32.2)	19 (10.9)	9 (5.2)	1 (0.6)
	眼振	11 (6.5)	3 (1.8)	36 (20.3)	4 (2.3)	41 (23.6)	10 (5.7)	7 (4.0)	1 (0.6)
	歩行異常	9 (5.4)	0 (0.0)	17 (9.6)	3 (1.7)	26 (14.9)	6 (3.4)	2 (1.2)	0 (0.0)
	振戦	6 (3.6)	0 (0.0)	14 (7.9)	0 (0.0)	25 (14.4)	2 (1.1)	7 (4.0)	0 (0.0)
消化管 障害	嘔吐	22 (13.1)	6 (3.6)	44 (24.9)	11(6.2)	58 (33.3)	16(9.2)	8 (4.6)	0 (0.0)
	悪心	25 (14.9)	7 (4.2)	43 (24.3)	5 (2.8)	49 (28.2)	16(9.2)	14 (8.1)	2 (1.2)
	腹痛	16 (9.5)	1 (0.6)	22 (12.4)	1 (0.6)	14 (8.0)	2 (1.1)	8 (4.6)	0 (0.0)
	下痢	8 (4.8)	1 (0.6)	10 (5.6)	0 (0.0)	10 (5.7)	1 (0.6)	10 (5.8)	0 (0.0)
	消化不良	9 (5.4)	0 (0.0)	8 (4.5)	1 (0.6)	9 (5.2)	1 (0.6)	3 (1.7)	0 (0.0)
	便秘	4 (2.4)	0 (0.0)	4 (2.3)	0 (0.0)	9 (5.2)	1 (0.6)	7 (4.0)	0 (0.0)
特殊感 覚障害	複視	23 (13.7)	1 (0.6)	54 (30.5)	8 (4.5)	68 (39.1)	16(9.2)	8 (4.6)	0 (0.0)
	視覚異常	11 (6.5)	1 (0.6)	24 (13.6)	1 (0.6)	30 (17.2)	5 (2.9)	7 (4.0)	0 (0.0)
	回転性めまい	11 (6.5)	2 (1.2)	20 (11.3)	3 (1.7)	24 (13.8)	7 (4.0)	4 (2.3)	0 (0.0)
一般的 全身障 害	無力症	10 (6.0)	2 (1.2)	5 (2.8)	1 (0.6)	10 (5.7)	4 (2.3)	9 (5.2)	0 (0.0)
	疲労	25 (14.9)	1 (0.6)	21 (11.9)	2 (1.1)	26 (14.9)	5 (2.9)	12 (6.9)	1 (0.6)
呼吸器 系障害	咽頭炎	5 (3.0)	0 (0.0)	4 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (5.2)	0 (0.0)
感染症・ 寄生虫 症	ウイルス 感染	20 (11.9)	0 (0.0)	17 (9.6)	0 (0.0)	10 (5.7)	0 (0.0)	24 (13.9)	0 (0.0)

② 発現時期別有害事象

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 50%以上の症例に有害事象が発現しており、投与量が大きいほど発現率も高かった。有害事象の新規発現率は、以降漸次減少し、3 週以降は 1 週間あたりに換算すると 0~2.3%/週の範囲で推移した。投与初期に高頻度に発現した有害事象の器官分類は、「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」であった。

また、投与初期には発現せず、遅発的に発現した有害事象は、2,400 mg 投与群の筋肉痛であり、投与 13~26 週に 3 例 (5.8%) 発現が認められたが、1 週間あたりに換算すると 0.4%/週であった。

Table 2.1.1.1-3 OT/PE1 試験における発現時期別有害事象 (5%以上発現*)

NPC-04 600 mg/日

発現時期	<1 週間		1- <2 週		2- <3 週		3- <4 週		4- <13 週		13- <26 週		26- <52 週		
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
安全性評価例数	168	(100.0)	160	(100.0)	156	(100.0)	155	(100.0)	151	(100.0)	144	(100.0)	108	(100.0)	
有害事象発現例数	86	(51.2)	14	(8.8)	9	(5.8)	3	(1.9)	17	(11.3)	11	(7.6)	1	(0.9)	
一般的全身障害	疲労	12	(7.1)	4	(2.5)	1	(0.6)	5	(3.2)	2	(1.3)	1	(0.7)	0	(0.0)
	悪心	11	(6.5)	4	(2.5)	2	(1.3)	0	(0.0)	5	(3.3)	3	(2.1)	0	(0.0)
神経系障害	浮動性めまい	22	(13.1)	3	(1.9)	4	(2.6)	1	(0.6)	5	(3.3)	6	(4.2)	1	(0.9)
	頭痛	19	(11.3)	4	(2.5)	9	(5.8)	1	(0.6)	14	(9.3)	6	(4.2)	1	(0.9)
	傾眠	25	(14.9)	3	(1.9)	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.3)	2	(1.4)	0	(0.0)
特殊感覚障害	複視	11	(6.5)	4	(2.5)	2	(1.3)	1	(0.6)	2	(1.3)	3	(2.1)	0	(0.0)

NPC-04 1,200 mg/日

発現時期	<1 週間		1- <2 週		2- <3 週		3- <4 週		4- <13 週		13- <26 週		26- <52 週		
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
安全性評価例数	177	(100.0)	158	(100.0)	134	(100.0)	128	(100.0)	123	(100.0)	108	(100.0)	84	(100.0)	
有害事象発現例数	114	(64.4)	18	(11.4)	6	(4.5)	3	(2.3)	17	(13.8)	2	(1.9)	0	(0.0)	
一般的全身障害	疲労	14	(7.9)	2	(1.3)	2	(1.5)	0	(0.0)	2	(1.6)	1	(0.9)	0	(0.0)
	悪心	22	(12.4)	14	(8.9)	2	(1.5)	2	(1.6)	2	(1.6)	1	(0.9)	0	(0.0)
消化管障害	嘔吐	14	(7.9)	11	(7.0)	2	(1.5)	4	(3.1)	9	(7.3)	3	(2.8)	1	(1.2)
	ウイルス感染	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.5)	1	(0.8)	10	(8.1)	3	(2.8)	0	(0.0)
神経系障害	運動失調	16	(9.0)	8	(5.1)	2	(1.5)	2	(1.6)	3	(2.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	浮動性めまい	35	(19.8)	8	(5.1)	5	(3.7)	4	(3.1)	3	(2.4)	1	(0.9)	0	(0.0)
	歩行異常	9	(5.1)	5	(3.2)	2	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
	頭痛	20	(11.3)	6	(3.8)	2	(1.5)	5	(3.9)	11	(8.9)	4	(3.7)	0	(0.0)

発現時期		<1 週間	1- <2 週	2- <3 週	3- <4 週	4- <13 週	13- <26 週	26- <52 週
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
眼振	眼振	9 (5.1)	16 (10.1)	4 (3.0)	3 (2.3)	1 (0.8)	3 (2.8)	0 (0.0)
	傾眠	37 (20.9)	5 (3.2)	3 (2.2)	1 (0.8)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
特殊感覚障害	複視	26 (14.7)	16 (10.1)	5 (3.7)	3 (2.3)	3 (2.4)	1 (0.9)	0 (0.0)
	視覚異常	10 (5.6)	4 (2.5)	3 (2.2)	2 (1.6)	5 (4.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	回転性めまい	15 (8.5)	2 (1.3)	2 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)

NPC-04 2,400 mg/日

発現時期		<1 週間	1- <2 週	2- <3 週	3- <4 週	4- <13 週	13- <26 週	26- <52 週
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性評価例数		174 (100.0)	161 (100.0)	112 (100.0)	79 (100.0)	68 (100.0)	52 (100.0)	41 (100.0)
有害事象発現例数		124 (71.3)	30 (18.6)	11 (9.8)	0 (0.0)	3 (4.4)	2 (3.8)	0 (0.0)
一般的全身障害	疲労	14 (8.0)	10 (6.2)	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	発熱	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.8)	0 (0.0)
消化管障害	悪心	19 (10.9)	19 (11.8)	5 (4.5)	1 (1.3)	3 (4.4)	2 (3.8)	0 (0.0)
	嘔吐	20 (11.5)	22 (13.7)	9 (8.0)	0 (0.0)	6 (8.8)	1 (1.9)	0 (0.0)
筋・骨格系障害	筋肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.8)	0 (0.0)
神経系障害	運動失調	23 (13.2)	24 (14.9)	6 (5.4)	0 (0.0)	1 (1.5)	2 (3.8)	0 (0.0)
	浮動性めまい	38 (21.8)	20 (12.4)	13 (11.6)	2 (2.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
	歩行異常	9 (5.2)	7 (4.3)	3 (2.7)	2 (2.5)	3 (4.4)	2 (3.8)	0 (0.0)
	頭痛	23 (13.2)	5 (3.1)	4 (3.6)	0 (0.0)	4 (5.9)	4 (7.7)	0 (0.0)
	眼振	6 (3.4)	17 (10.6)	10 (8.9)	1 (1.3)	2 (2.9)	4 (7.7)	1 (2.4)
	傾眠	34 (19.5)	13 (8.1)	3 (2.7)	1 (1.3)	3 (4.4)	2 (3.8)	0 (0.0)
	振戦	5 (2.9)	8 (5.0)	5 (4.5)	1 (1.3)	2 (2.9)	3 (5.8)	1 (2.4)
呼吸器系障害	鼻炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)	4 (7.7)	0 (0.0)
特殊感覚障害	複視	22 (12.6)	27 (16.8)	12 (10.7)	4 (5.1)	2 (2.9)	1 (1.9)	0 (0.0)
	視覚異常	13 (7.5)	7 (4.3)	2 (1.8)	0 (0.0)	7 (10.3)	1 (1.9)	0 (0.0)
	回転性めまい	13 (7.5)	9 (5.6)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)

プラセボ

発現時期	<1 週間		1- <2 週		2- <3 週		3- <4 週		4- <13 週		13- <26 週		26- <52 週		
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
安全性評価例数	173	(100.0)	171	(100.0)	170	(100.0)	165	(100.0)	161	(100.0)	141	(100.0)	102	(100.0)	
有害事象発現例数	50	(28.9)	21	(12.3)	17	(10.0)	6	(3.6)	22	(13.7)	15	(10.6)	1	(1.0)	
感染症・寄生虫	ウイルス感染	2	(1.2)	2	(1.2)	2	(1.2)	1	(0.6)	9	(5.6)	8	(5.7)	0	(0.0)
神経系障害	頭痛	8	(4.6)	7	(4.1)	6	(3.5)	2	(1.2)	12	(7.5)	6	(4.3)	0	(0.0)

*: いずれかの投与時期で、5%以上の発現率を示した有害事象

③ 性別

男女別の有害事象発現状況を Table 2.1.1.1-4 に示した。

本剤投与群で発現した有害事象のうち「神経系障害」の浮動性めまい、歩行異常、傾眠、「消化管障害」の悪心、嘔吐及び「特殊感覚障害」の視覚異常が全ての投与量で男性より女性に多く発現した。特に、浮動性めまい及び悪心で顕著であった。ただし、嘔吐については、プラセボ投与群でも男性 1.3%、女性 7.3%と女性に多く発現していた。

Table 2.1.1.1-4 OT/PE1 試験における 5%以上発現した有害事象（性別）

	NPC-04 投与群												
	600 mg/日		1,200 mg/日		2,400 mg/日								
	男性 n (%)	女性 n (%)	男性 n (%)	女性 n (%)	男性 n (%)	女性 n (%)							
安全性評価例数	86	(100.0)	82	(100.0)	80	(100.0)	97	(100.0)	98	(100.0)	76	(100.0)	
有害事象発現例数	68	(79.1)	73	(89.0)	72	(90.0)	88	(90.7)	96	(98.0)	74	(97.4)	
神経系障害	運動失調	8	(9.3)	8	(9.8)	9	(11.3)	22	(22.7)	32	(32.7)	24	(31.6)
	浮動性めまい	19	(22.1)	23	(28.0)	20	(25.0)	36	(37.1)	34	(34.7)	40	(52.6)
	感情不安定	1	(1.2)	0	(0.0)	4	(5.0)	3	(3.1)	0	(0.0)	2	(2.6)
	歩行異常	3	(3.5)	6	(7.3)	7	(8.8)	10	(10.3)	11	(11.2)	15	(19.7)
	頭痛	25	(29.1)	29	(35.4)	16	(20.0)	32	(33.0)	23	(23.5)	17	(22.4)
	神経過敏	0	(0.0)	4	(4.9)	4	(5.0)	3	(3.1)	2	(2.0)	1	(1.3)
	眼振	6	(7.0)	5	(6.1)	14	(17.5)	22	(22.7)	21	(21.4)	20	(26.3)
	傾眠	14	(16.3)	19	(23.2)	18	(22.5)	30	(30.9)	29	(29.6)	27	(35.5)
	異常思考	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.5)	1	(1.0)	1	(1.0)	4	(5.3)
	振戦	3	(3.5)	3	(3.7)	7	(8.8)	7	(7.2)	14	(14.3)	11	(14.5)
消化管障害	食欲減退	0	(0.0)	6	(7.3)	2	(2.5)	1	(1.0)	2	(2.0)	0	(0.0)
	便秘	3	(3.5)	1	(1.2)	1	(1.2)	3	(3.1)	5	(5.1)	4	(5.3)
	下痢	4	(4.7)	4	(4.9)	4	(5.0)	6	(6.2)	7	(7.1)	3	(3.9)

	NPC-04 投与群						
	600 mg/日		1,200 mg/日		2,400 mg/日		
	男性	女性	男性	女性	男性	女性	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
	消化不良	6 (7.0)	3 (3.7)	2 (2.5)	6 (6.2)	5 (5.1)	4 (5.3)
	悪心	8 (9.3)	17 (20.7)	7 (8.8)	36 (37.1)	21 (21.4)	28 (36.8)
	腹痛	8 (9.3)	8 (9.8)	8 (10.0)	14 (14.4)	6 (6.1)	8 (10.5)
	歯痛	1 (1.2)	2 (2.4)	4 (5.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
	嘔吐	8 (9.3)	14 (17.1)	16 (20.0)	28 (28.9)	31 (31.6)	27 (35.5)
特殊感覚障害	複視	13 (15.1)	10 (12.2)	23 (28.7)	31 (32.0)	43 (43.9)	25 (32.9)
	視覚異常	1 (1.2)	10 (12.2)	5 (6.3)	19 (19.6)	15 (15.3)	15 (19.7)
	回転性めまい	6 (7.0)	5 (6.1)	6 (7.5)	14 (14.4)	16 (16.3)	8 (10.5)
一般的全身障害	無力症	5 (5.8)	5 (6.1)	2 (2.5)	3 (3.1)	3 (3.1)	7 (9.2)
	疲労	10 (11.6)	15 (18.3)	7 (8.8)	14 (14.4)	16 (16.3)	10 (13.2)
	発熱	2 (2.3)	5 (6.1)	5 (6.3)	1 (1.0)	3 (3.1)	2 (2.6)
	損傷	2 (2.3)	2 (2.4)	4 (5.0)	2 (2.1)	1 (1.0)	2 (2.6)
呼吸器系障害	鼻炎	2 (2.3)	1 (1.2)	4 (5.0)	3 (3.1)	3 (3.1)	4 (5.3)
	上気道感染	0 (0.0)	2 (2.4)	4 (5.0)	3 (3.1)	2 (2.0)	0 (0.0)
感染症・寄生虫症	ウイルス感染	11 (12.8)	9 (11.0)	8 (10.0)	9 (9.3)	8 (8.2)	2 (2.6)
泌尿器系・生殖器障害	月経困難症	0 (0.0)	5 (6.1)	0 (0.0)	6 (6.2)	0 (0.0)	5 (6.6)

2) OT/PE1E 試験

有害事象概要

長期継続投与試験における有害事象の概要を Table 2.1.1.1-5 に示した。

有害事象は、238/292 例 (81.5%) に認められ、多くが軽度～中等度であり、高度と判定された有害事象は、42 例 (14.4%) であった。有害事象による中止率は 8.6% (25/292 例) であった。長期継続投与試験における有害事象発現率等はもとの二重盲検試験での結果を上回るものではなかった。

Table 2.1.1.1-5 OT/PE1E 試験における有害事象の概要

	NPC-04 投与群	
	N=292	
	n (%)	
有害事象発現例数	238 (81.5)	
軽度	91 (31.2)	
中等度	105 (36.0)	
高度	42 (14.4)	
投与中止に至った有害事象	25 (8.6)	

Source : 5.3.5.2-1 OT/PE1E 試験-Post-text Table 10.1-1, Post-text Table 10.2-1, Post-text Listing 10.2-1~10.2-4

本試験において5%以上の頻度で発現した有害事象を Table 2.1.1.1-6 に示した。

頻度が高かった有害事象の器官分類は、「神経系障害」及び「胃腸障害」であり、症状としては頭痛(28.8%)が最も多く、ついで浮動性めまい(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%)の順であった。

Table 2.1.1.1-6 OT/PE1E 試験で5%以上発現した有害事象

	NPC-04 投与群 (N=292)	
	n (%)	高度 (%)
有害事象発現例数	238 (81.5)	42 (14.4)
頭痛	84 (28.8)	5 (1.7)
浮動性めまい	63 (21.6)	4 (1.4)
ウイルス感染	59 (20.2)	0 (0.0)
複視	51 (17.5)	4 (1.4)
腹痛	35 (12.0)	2 (0.7)
悪心	33 (11.3)	0 (0.0)
嘔吐	33 (11.3)	3 (1.0)
傾眠	31 (10.6)	3 (1.0)
疲労	21 (7.2)	1 (0.3)
下痢	21 (7.2)	0 (0.0)
振戦	21 (7.2)	1 (0.3)

	NPC-04 投与群 (N=292)	
	n (%)	高度 (%)
眼振	19 (6.5)	1 (0.3)
運動失調	17 (5.8)	2 (0.7)
視覚異常	17 (5.8)	0 (0.0)
発熱	15 (5.1)	0 (0.0)

Source : 5.3.5.2-1 OT/PE1E 試験-Post-text Table 10.1-1, 10.1-3

(2) 小児患者を対象とした臨床試験

(B1301 試験, B1301E1 試験, 011 試験, 011E 試験, 2340 試験, 2340E1 試験)

1) B1301 試験

①有害事象の概要

B1301 試験における有害事象を Table 2.1.1.1-7, Table 2.1.1.1-8 に示した。

NPC-04 投与群及びプラセボ投与群の有害事象発現率は、それぞれ 85.1% (40/47 例) , 60.8% (31/51 例) と本剤投与群での発現率が高かった。有害事象の程度は、両投与群とも軽度及び中等度の有害事象が多かったが、高度と判定された有害事象の発現率は本剤投与群が 19.1% (9/47 例) , プラセボ投与群が 2.0% (1/51 例) であり、本剤投与群で高かった。

有害事象による投与中止に至った症例の割合は、本剤投与群で 17.0% (8/47 例) , プラセボ投与群で 2.0% (1/51 例) と本剤投与群で中止例が多かった。また、治験薬との因果関係が否定できない副作用発現率は、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、有害事象と同様に本剤投与群で多かった。

Table 2.1.1.1-7 B1301 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
安全性評価症例数	N=47	N=51
有害事象発現例数 (%)	40 (85.1)	31 (60.8)
軽度 (%)	6 (12.8)	5 (9.8)
中等度 (%)	25 (53.2)	25 (49.0)
高度 (%)	9 (19.1)	1 (2.0)
有害事象による投与中止例数 (%)	8 (17.0)	1 (2.0)
副作用発現例数 (%)	29 (61.7)	6 (11.8)

有害事象の器官別大分類は、本剤投与群では「神経系障害」、「感染症および寄生虫症」及び「胃腸障害」が多く、プラセボ投与群では「感染症および寄生虫症」、「皮膚および皮下組織障害」及び「胃腸障害」の発現が多かった。高頻度に発現した有害事象は、本剤投与群では傾眠（44.7%）、鼻咽頭炎（10.6%）及び嘔吐（10.6%）であり、プラセボ投与群では鼻咽頭炎（17.6%）、傾眠（9.8%）及び上気道感染（9.8%）であった。

また、高度と判定された有害事象で頻度が高かったものは、本剤投与群では傾眠（8.5%）発疹（6.4%）の順であった。

Table 2.1.1.1-8 B1301 試験において二重盲検試験期に 5%以上発現した有害事象

	NPC-04 投与群 N=47		プラセボ投与群 N=51	
	n (%)	高度 (%)	n (%)	高度 (%)
有害事象発現例数	40 (85.1)	9 (19.1)	31 (60.8)	1 (2.0)
神経系障害	23 (48.9)	4 (8.5)	5 (9.8)	0 (0.0)
傾眠	21 (44.7)	4 (8.5)	5 (9.8)	0 (0.0)
胃腸障害	11 (23.4)	0 (0.0)	6 (11.8)	0 (0.0)
嘔吐	5 (10.6)	0 (0.0)	3 (5.9)	0 (0.0)
便秘	3 (6.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	2 (4.3)	0 (0.0)	3 (5.9)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (6.4)	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (10.6)	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	10 (21.3)	5 (10.6)	9 (17.6)	1 (2.0)
発疹	4 (8.5)	3 (6.4)	2 (3.9)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	16 (34.0)	0 (0.0)	20 (39.2)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	5 (10.6)	0 (0.0)	9 (17.6)	0 (0.0)
上気道感染	4 (8.5)	0 (0.0)	5 (9.8)	0 (0.0)
インフルエンザ	2 (4.3)	0 (0.0)	3 (5.9)	0 (0.0)
眼障害	6 (12.8)	1 (2.1)	2 (3.9)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	5 (10.6)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	3 (6.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

② 副作用

二重盲検期における副作用を Table 2.1.1.1-9 に示した。

二重盲検期における副作用の発現率は、NPC-04 投与群が 61.7%（29/47 例）、プラセボ投与群が 11.8%（6/51 例）であり、プラセボ投与群に比べ NPC-04 投与群で高かった。

症状別で発現率が最も高かった副作用は、NPC-04 投与群では傾眠（40.4%）、次いで発疹（8.5%）、嘔吐（6.4%）の順であった。プラセボ投与群では傾眠（7.8%）が最も高く、次いで嘔吐及び蕁麻疹（各 2.0%）の順であった。プラセボ投与群に比べて NPC-04 投与群の発現症例数が 2 例以上多かった副作用は、傾眠、発疹、嘔吐、白血球減少症、回転性めまい、複視、低ナトリウム血症、及び運動失調であった。

Table 2.1.1.1-9 B1301 試験の二重盲検期における副作用

		NPC-04 投与群 N = 47 n (%)	プラセボ投与群 N = 51 n (%)
副作用発現例数		29 (61.7)	6 (11.8)
神経系障害		21 (44.7)	4 (7.8)
	傾眠	19 (40.4)	4 (7.8)
	運動失調	2 (4.3)	0 (0.0)
	意識レベルの低下	1 (2.1)	0 (0.0)
	浮動性めまい	1 (2.1)	0 (0.0)
	失神	1 (2.1)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害		6 (12.8)	1 (2.0)
	発疹	4 (8.5)	0 (0.0)
	蕁麻疹	2 (4.3)	1 (2.0)
眼障害		4 (8.5)	0 (0.0)
	複視	2 (4.3)	0 (0.0)
	眼の異常感	1 (2.1)	0 (0.0)
	眼瞼浮腫	1 (2.1)	0 (0.0)
胃腸障害		4 (8.5)	1 (2.0)
	嘔吐	3 (6.4)	1 (2.0)
	悪心	1 (2.1)	0 (0.0)
代謝および栄養障害		3 (6.4)	0 (0.0)
	低ナトリウム血症	2 (4.3)	0 (0.0)
	食欲減退	1 (2.1)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害		2 (4.3)	0 (0.0)

		NPC-04 投与群 N = 47 n (%)	プラセボ投与群 N = 51 n (%)
	白血球減少症	2 (4.3)	0 (0.0)
耳および迷路障害		2 (4.3)	0 (0.0)
	回転性めまい	2 (4.3)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態		2 (4.3)	0 (0.0)
	歩行障害	1 (2.1)	0 (0.0)
	倦怠感	1 (2.1)	0 (0.0)
臨床検査		1 (2.1)	0 (0.0)
	血中尿酸減少	1 (2.1)	0 (0.0)
血管障害		1 (2.1)	0 (0.0)
	潮紅	1 (2.1)	0 (0.0)

NPC-04 投与群での発現率が高い順に表示

同一症例に同一の有害事象が複数回発現している場合、1例としてカウント

③ 用量別有害事象発現率

B1301 試験において NPC-04 投与群の最終用量別有害事象を Table 7-25 に示した。有害事象発現頻度は、10 mg/kg/日未満が 100.0% (3 / 3 例) , 10 mg/kg/日以上 20 mg/kg/日未満が 100.0% (3 / 3 例) , 20 mg/kg/日以上 30 mg/kg/日未満が 94.1% (16 / 17 例) , 30 mg/kg/日以上が 75.0% (18 / 24 例) であり、用量増加に伴う有害事象発現頻度の増加は認められなかった。有害事象の症状別でも、同様であったが、低ナトリウム血症が本剤 30 mg/kg/日以上でのみ 8.3% (2/24 例) に発現した。いずれも最終観察時点で継続中であったが、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。

④ 併用抗てんかん薬の種類別及び併用薬数別有害事象発現率

二重盲検期における抗てんかん薬の併用種類別の有害事象発現例数・発現率を Table 2.1.1.1-10 に示した。

本試験において、最も多く併用された抗てんかん薬は、カルバマゼピン及びバルプロ酸ナトリウムであり、NPC-04 投与群の併用有無別の有害事象発現率は、カルバマゼピンで 86.4% (19 / 22 例) , 84.0% (21/25 例), バルプロ酸ナトリウムで 78.9% (15 / 19 例) , 89.3% (25/28 例) であり、いずれの薬剤も併用により有害事象発現率が高くなる傾向は示されなかった。プラセボ投与群でも同様な結果であった。

ゾニサミド及びクロバザムは、併用した症例数が少ないため、評価には注意が必要であるが、NPC-04 投与群でゾニサミド又はクロバザムを併用した症例における有害事象発現率は 100.0% (3/3 例, 8/8 例) であり、全体集団の NPC-04 投与群での有害事象発現率よりも高かった。

また、併用した抗てんかん薬により特定の有害事象が発現、又は有害事象発現率が高くなる傾向は示されなかった (5.3.5.1-2-B1301 試験-Table 14.3.1-3.5 参照)。

Table 2.1.1.1-10 抗てんかん薬の併用種類別の有害事象発現率 (B1301 試験, SAF)

併用薬	NPC-04 投与群				プラセボ投与群			
	有		無		有		無	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
カルバマゼピン	22	19 (86.4)	25	21 (84.0)	24	13 (54.2)	27	18 (66.7)
バルプロ酸ナトリウム	19	15 (78.9)	28	25 (89.3)	28	17 (60.7)	23	14 (60.9)
ゾニサミド	3	3 (100.0)	44	37 (84.1)	12	10 (83.3)	39	21 (53.8)
クロバザム	8	8 (100.0)	39	32 (82.1)	4	1 (25.0)	47	30 (63.8)
フェニトイン	9	8 (88.9)	38	32 (84.2)	5	3 (60.0)	46	28 (60.9)
ラモトリギン	9	7 (77.8)	38	33 (86.8)	11	5 (45.5)	40	26 (65.0)

Source : 5.3.5.1-2-B1301 試験-Table 14.3.1-3.5

同一被験者に同一の有害事象が複数回発現している場合、1 例としてカウント

二重盲検期における抗てんかん薬の併用数別の有害事象発現率は、NPC-04 投与群で 1 剤併用が 81.8% (9/11 例), 2 剤併用が 86.1% (31/36 例) であった。プラセボ投与群では、それぞれ 72.7% (8/11 例), 57.5% (23/40 例) であった。両群の併用薬剤数別の症例数が限られており、評価には限界があるが、いずれの投与群でも抗てんかん薬の併用数と発現率の関連は認められなかった (5.3.5.1-2-B1301 試験-Table 14.3.1-3.4 参照)。

⑤ 性別

二重盲検期における男女別の有害事象発現率は、本剤投与群では男児が 88.5% (23/26 例), 女児が 81.0% (17/21 例) とやや男児で高かったが、プラセボ投与群では男児が 51.9% (14/27 例), 女性が 70.8% (17/24 例) と逆に女児が高かった。

Table 2.1.1.1-11 B1301 試験における有害事象（性別）

	NPC-04 投与群		プラセボ投与群	
	N	n (%)	N	n (%)
男性	26	23 (88.5)	27	14 (51.9)
女性	21	17 (81.0)	24	17 (70.8)

⑥ 年齢別

二重盲検期における年齢カテゴリー別の有害事象の発現率は、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、年齢の上昇とともに有害事象発現率は低下する傾向があった。この傾向はプラセボ投与群でもみられた。

Table 2.1.1.1-12 B1301 試験における有害事象（年齢別）

	NPC-04 投与群		プラセボ投与群	
	N	n (%)	N	n (%)
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)

⑦ 体重別

二重盲検期における体重別の有害事象の発現率は、両投与群とも体重の増加とともに有害事象発現率が減少する傾向がみられたが、本剤投与群の傾向は明確ではなかった。

Table 2.1.1.1-13 B1301 試験における有害事象（体重別）

	NPC-04		プラセボ	
	N	n (%)	N	n (%)
<20 kg	4	4 (100.0)	9	7 (77.8)
20-<29 kg	13	13 (100.0)	12	8 (66.7)
29-<39 kg	18	13 (72.2)	16	9 (56.3)
39-<60 kg	10	9 (90.0)	13	7 (53.8)
≥ 60 kg	2	1 (50.0)	1	0 (0.0)

2) B1301E1 試験

① 有害事象の概要

B1301E1 試験における有害事象を Table 2.1.1.1-14, Table 2.1.1.1-15 に示した。

有害事象発現率は、全体で 92.0% (81/88 例) であり、二重盲検試験で NPC-04 が投与され、長期継続投与試験で引き続き本剤が投与された NPC-04 - NPC-04 投与症例では 89.7% (35/39 例)、二重盲検試験でプラセボが投与され、長期継続投与試験から本剤が投与されたプラセボ-NPC-04 投与症例では 93.9% (46/49 例) であり、ややプラセボ-NPC-04 投与症例で発現率が高かった。

有害事象の程度は、軽度及び中等度が多く、高度と判定された有害事象の発現率は全体で 17.0% (15 / 88 例) であった。NPC-04 - NPC-04 投与症例では 10.3% (4 / 39 例)、プラセボ-NPC-04 投与症例では 22.4% (11 / 49 例) であり、プラセボ - NPC-04 投与症例で高かった。

有害事象による投与中止に至った症例については、2 週時点ではプラセボ-NPC-04 投与症例で中止例が多く、52 週完了時では差異はみられなかった。これは、本剤投与による有害事象は、比較的早期に発現することを示している (1) OT/PE1 試験参照)。また、治験薬との因果関係が否定できない副作用発現率は、NPC-04 - NPC-04 投与症例で 33.3% (13 / 39 例)、プラセボ-NPC-04 投与症例で 59.2% (29 / 49 例) であり、有害事象と同様にプラセボ-NPC-04 投与症例で高かった。

以上より、本試験においては、プラセボ-NPC-04 投与症例で有害事象発現率、高度と判定された有害事象の発現率及び有害事象による中止率が、いずれも NPC-04 - NPC-04 投与症例より高かったが、その理由として NPC-04 - NPC-04 投与症例では、本剤に対する忍容性が比較的良好な症例が継続投与されたためと考えられた。

Table 2.1.1.1-14 B1301E1 試験における有害事象の概要

		NPC-04 - NPC-04 投与群	プラセボ-NPC-04 投与群	計
安全性評価症例数		N=39	N=49	N=88
有害事象発現例数 (%)		35 (89.7)	46 (93.9)	81 (92.0)
軽度 (%)		1 (2.6)	3 (6.1)	4 (4.5)
中等度 (%)		30 (76.9)	32 (65.3)	62 (70.5)
高度 (%)		4 (10.3)	11 (22.4)	15 (17.0)
有害事象による投与 中止例数 (%)	2 週完了時	0 (0.0)	8 (16.3)	8 (9.1)
	52 週完了時	4 (10.3)	3 (6.1)	7 (8.0)
副作用発現例数 (%)		13 (33.3)	29 (59.2)	42 (47.7)

有害事象の器官別大分類では、NPC-04 - NPC-04 投与症例で「感染症および寄生虫症」(61.5%)、「胃腸障害」(33.3%)、「障害、中毒および処置合併症」(35.9%)、「神経系障害」(30.8%)、「皮膚および皮下組織障害」(17.9%)、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」(20.5%)の発現率が高く、プラセボ - NPC-04 投与症例で「神経系障害」(53.1%)、

「感染症および寄生虫症」(51.0%)、「胃腸障害」(34.7%)、「皮膚および皮下組織障害」(34.7%)の発現率が高かった。

有害事象の症状では、NPC-04 - NPC-04 投与症例で鼻咽頭炎(35.9%)、傾眠(23.1%)、上気道感染(17.9%)、インフルエンザ(15.4%)、アレルギー性鼻炎(12.8%)、胃腸炎(10.3%)、頭部損傷(10.3%)の発現率が高く、プラセボ - NPC-04 投与症例で傾眠(34.7%)、鼻咽頭炎(26.5%)、嘔吐(16.3%)、浮動性めまい(12.2%)の発現率が高かった。

高度と判定された有害事象は、NPC-04 - NPC-04 投与症例では傾眠が2例(5.1%)であり、その他、嘔吐、悪心及び複視が各1例に発現した。プラセボ - NPC-04 投与群では発疹が3例(6.1%)であり、次いで嘔吐及び腹痛が各2例(4.1%)、傾眠、頭痛、浮動性めまい、悪心が各1例に発現した。

Table 2.1.1.1-15 B1301E1 試験において5%以上発現した有害事象

	NPC-04 - NPC-04 投与群 N=39		プラセボ - NPC-04 投与群 N=49		計 N=88		
	n (%)	高度 (%)	n (%)	高度 (%)	n (%)	高度 (%)	
有害事象発現例数	35 (89.7)	4 (10.3)	46 (93.9)	11 (22.4)	81 (92.0)	15 (17.0)	
神経系障害	傾眠	12 (30.8)	3 (7.7)	26 (53.1)	2 (4.1)	38 (43.2)	5 (5.7)
	頭痛	9 (23.1)	2 (5.1)	17 (34.7)	1 (2.0)	26 (29.5)	3 (3.4)
	浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (10.2)	1 (2.0)	5 (5.7)	1 (1.1)
胃腸障害	浮動性めまい	2 (5.1)	0 (0.0)	6 (12.2)	1 (2.0)	8 (9.1)	1 (1.1)
	嘔吐	13 (33.3)	2 (5.1)	17 (34.7)	2 (4.1)	30 (34.1)	4 (4.5)
	腹痛	3 (7.7)	1 (2.6)	8 (16.3)	2 (4.1)	11 (12.5)	3 (3.4)
	便秘	1 (2.6)	0 (0.0)	3 (6.1)	2 (4.1)	4 (4.5)	2 (2.3)
	悪心	3 (7.7)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	4 (4.5)	0 (0.0)
	下痢	3 (7.7)	1 (2.6)	2 (4.1)	1 (2.0)	5 (5.7)	2 (2.3)
	齲歯	2 (5.1)	0 (0.0)	2 (4.1)	0 (0.0)	4 (4.5)	0 (0.0)
	口内炎	3 (7.7)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	4 (4.5)	0 (0.0)
一般・全身 障害および 投与部位の 状態	口内炎	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.1)	0 (0.0)	3 (3.4)	0 (0.0)
	発熱	2 (5.1)	0 (0.0)	3 (6.1)	0 (0.0)	5 (5.7)	0 (0.0)
呼吸器、胸 郭および縦 隔障害	鼻出血	8 (20.5)	0 (0.0)	3 (6.1)	0 (0.0)	11 (12.5)	0 (0.0)
	喘息	3 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.4)	0 (0.0)
	アレルギー性鼻	2 (5.1)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	3 (3.4)	0 (0.0)

	NPC-04 - NPC-04 投与群 N=39		プラセボ- NPC-04 投与群 N=49		計 N=88		
	n (%)	高度 (%)	n (%)	高度 (%)	n (%)	高度 (%)	
	炎						
皮膚および 皮下組織障 害		7 (17.9)	0 (0.0)	17 (34.7)	6 (12.2)	24 (27.3)	6 (6.8)
	発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.1)	3 (6.1)	3 (3.4)	3 (3.4)
	接触性皮膚炎	3 (7.7)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	4 (4.5)	0 (0.0)
感染症およ び寄生虫症		24 (61.5)	0 (0.0)	25 (51.0)	0 (0.0)	49 (55.7)	0 (0.0)
	鼻咽頭炎	14 (35.9)	0 (0.0)	13 (26.5)	0 (0.0)	27 (30.7)	0 (0.0)
	上気道感染	7 (17.9)	0 (0.0)	4 (8.2)	0 (0.0)	11 (12.5)	0 (0.0)
	インフルエンザ	6 (15.4)	0 (0.0)	3 (6.1)	0 (0.0)	9 (10.2)	0 (0.0)
	胃腸炎	4 (10.3)	0 (0.0)	2 (4.1)	0 (0.0)	6 (6.8)	0 (0.0)
	レンサ球菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (8.2)	0 (0.0)	4 (4.5)	0 (0.0)
	気管支炎	2 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.3)	0 (0.0)
免疫系障害	1 (2.6)	0 (0.0)	3 (6.1)	2 (4.1)	4 (4.5)	2 (2.3)	
精神障害	2 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.3)	0 (0.0)	
眼障害		4 (10.3)	1 (2.6)	4 (8.2)	0 (0.0)	8 (9.1)	1 (1.1)
	複視	2 (5.1)	1 (2.6)	1 (2.0)	0 (0.0)	3 (3.4)	1 (1.1)
傷害、中毒 および処置 合併症		14 (35.9)	0 (0.0)	5 (10.2)	0 (0.0)	19 (21.6)	0 (0.0)
	頭部損傷	4 (10.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (4.5)	0 (0.0)
	挫傷	3 (7.7)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	4 (4.5)	0 (0.0)
	擦過傷	2 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.3)	0 (0.0)
	口唇損傷	2 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.3)	0 (0.0)

② 用量別有害事象発現率

B1301E1 試験において最終用量別の有害事象を Table 7-26 に示した。

最終用量別の有害事象の発現率は、NPC-04- NPC-04 投与症例では 10 mg/kg/日未満が 0.0% (0 例)、10 mg/kg/日以上 20 mg/kg/日未満が 100.0% (5 / 5 例)、20 mg/kg/日以上 30 mg/kg/日未満が 88.9% (8 / 9 例)、30 mg/kg/日以上が 88.0% (22 / 25 例) であった。プラセボ- NPC-04 投与症例では、10 mg/kg/日未満が 100.0% (3 / 3 例)、10 mg/kg/日以上 20 mg/kg/日未満が 100.0% (8 / 8 例)、20 mg/kg/日以上 30 mg/kg/日未満が 100.0% (6 / 6 例)、30 mg/kg/日以上が 90.6% (29 / 32 例) であった。NPC-04- NPC-04 投与症例及びプラセボ- NPC-04 投与症例はいずれも用量増加に伴う有害事象発現率の増加はみられなかった。

有害事象の器官別大分類では、いずれの投与症例も「感染症および寄生虫症」で高用量が低用量に比べ発現率が高くなる傾向がみられた。このうち、特に高用量で発現率が高かった個別有害事象は鼻咽頭炎及び上気道感染であった。症例数が少ないもののこれ以外に

については用量増加に伴う有害事象発現率の増加はみられなかったことから、本試験の用量範囲であれば高用量の投与により明らかな安全性リスクの上昇は示唆されなかった。

③ 併用抗てんかん薬の種類及び併用薬数別有害事象発現率

B1301E1 試験の抗てんかん薬の併用種類別の有害事象発現率を Table 2.1.1.1-16 に示す。

本剤の他の抗てんかん薬との長期併用投与において、クロバザムを除き特定の他の抗てんかん薬との併用投与により有害事象発現率が高くなる傾向は示されなかった。クロバザムとの併用で有害事象発現率が高くなったが、例数が 9 例と少なかったため、臨床的意義は不明であった。また、最も多く併用されたカルバマゼピン及びバルプロ酸ナトリウムとの併用投与で発現した有害事象は、他の抗てんかん薬との併用投与で認められており、特定の有害事象の発現率が高くなる傾向はみられなかった。

Table 2.1.1.1-16 B1301E1 試験における抗てんかん薬の併用種類別の有害事象発現率

併用	NPC-04 - NPC-04				プラセボ- NPC-04				計			
	有		無		有		無		有		無	
併用薬	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
カルバマゼピン	19	18 (94.7)	20	17 (85.0)	24	22 (91.7)	25	24 (96.0)	43	40 (93.0)	45	41 (91.1)
バルプロ酸ナトリウム	15	12 (80.0)	24	23 (95.8)	26	25 (96.2)	23	21 (91.3)	41	37 (90.2)	47	44 (93.6)
ゾニサミド	2	1 (50.0)	37	34 (91.9)	12	11 (91.7)	37	35 (94.6)	14	12 (85.7)	74	69 (93.2)
クロバザム	5	5 (100.0)	34	30 (88.2)	4	4 (100.0)	45	42 (93.3)	9	9 (100.0)	79	72 (91.1)
フェニトイン	9	8 (88.9)	30	27 (90.0)	5	4 (80.0)	44	42 (95.5)	14	12 (85.7)	74	69 (93.2)
ラモトリギン	8	7 (87.5)	31	28 (90.3)	11	10 (90.9)	38	36 (94.7)	19	17 (89.5)	69	64 (92.8)

Source : 5.3.5.2-2-B1301E1 試験(12M)-Table 14.3.1-1.8

同一被験者に同一の有害事象が複数回発現している場合、1例としてカウント

国内 B1301E1 試験における抗てんかん薬併用数別の有害事象発現率は、併用薬剤数別の被験者数が限られており、評価には限界があるが、抗てんかん薬の併用数の増加に伴う有害事象発現率の大幅な上昇はみられなかったことから、抗てんかん薬併用数と発現率の相関は示唆されなかった (5.3.5.2-2-B1301E1 試験(12M)-Table 14.3.1-1.7)。

④ 性別

男女別有害事象の発現率は、NPC-04 - NPC-04 投与症例で男性が 95.0% (19 / 20 例)、女性が 84.2% (16 / 19 例) であり、プラセボ- NPC-04 投与症例で男性が 92.3% (24 / 26 例)、女性が 95.7% (22 / 23 例) であり、一定の傾向は示されなかった。

Table 2.1.1.1-17 B1301E1 試験における有害事象（性別）

	NPC-04 - NPC-04		プラセボ- NPC-04		計	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
男性	20	19 (95.0)	26	24 (92.3)	46	43 (93.5)
女性	19	16 (84.2)	23	22 (95.7)	42	38 (90.5)

⑤ 年齢別

年齢カテゴリー別の有害事象の発現率は、NPC-04- NPC-04 投与症例で6歳未満が66.7% (2/3例)、6歳以上12歳未満が90.9% (20/22例)、12歳以上が92.9% (13/14例)と例数は少なかったものの年齢による一定の傾向は認められず、プラセボ- NPC-04 投与症例同様であった。

Table 2.1.1.1-18 B1301E1 試験における有害事象（年齢別）

	NPC-04 - NPC-04		プラセボ- NPC-04		計	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
6歳未満	3	2 (66.7)	5	4 (80.0)	8	6 (75.0)
6~12歳未満	22	20 (90.9)	31	29 (93.5)	53	49 (92.5)
12歳以上	14	13 (92.9)	13	13 (100.0)	27	26 (96.3)

⑥ 体重別

体重別の有害事象の発現率は、両投与症例とも明らかな差異は認められなかった。

Table 2.1.1.1-19 B1301E1 試験における有害事象（体重別）

	NPC-04 - NPC-04		プラセボ- NPC-04		計	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
<20 kg	3	1 (33.3)	8	7 (87.5)	11	8 (72.7)
20-<29 kg	10	10 (100.0)	12	11 (91.7)	22	21 (95.5)
29-<39 kg	16	14 (87.5)	15	14 (93.3)	31	28 (90.3)
39-<60 kg	8	8 (100.0)	13	13 (100.0)	21	21 (100.0)
≥60 kg	2	2 (100.0)	1	1 (100.0)	3	3 (100.0)

3) 011 試験

① 有害事象の概要

011 試験における有害事象を Table 2.1.1.1-20 に示した。NPC-04 投与群の有害事象発現率は90.6% (125 / 138 例)、プラセボ投与群で82.2% (106 / 129 例)と本剤投与群で高く、程度別では高度の有害事象が多い傾向を示した。有害事象による投与中止に至った症例につ

いても、本剤投与群で中止例が多かった。また、治験薬との因果関係が否定できない副作用発現率は、本剤投与群で75.4% (104 / 138 例)、プラセボ投与群で45.7% (59 / 129 例)であり、有害事象と同様に本剤投与群が多かった。

Table 2.1.1.1-20 011 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
安全性評価症例数	138 例	129 例
有害事象発現例数 (%)	125 (90.6)	106 (82.2)
軽度 (%)	32 (23.2)	58 (45.0)
中等度 (%)	61 (44.2)	34 (26.4)
高度 (%)	32 (23.2)	14 (10.9)
有害事象による投与中止例数 (%)	14 (10.1)	4 (3.1)
副作用発現例数 (%)	104 (75.4)	59 (45.7)

有害事象の器官別大分類では、全体的に「神経系障害」、「一般的全身障害」及び「消化管障害」が多く、本剤投与群がプラセボ投与群よりも多い傾向を示した。個別有害事象では、「神経系障害」の運動失調、浮動性めまい、歩行障害、頭痛、眼振、傾眠、「消化管障害」の悪心及び嘔吐、並びに「特殊感覚障害」の複視及び視覚異常が本剤投与群で多く発現した。そのうち、運動失調、浮動性めまい、情緒不安定、歩行障害、傾眠、悪心及び嘔吐は、本剤投与群で高度と判定された症例が多かった (Table 2.1.1.1-21)。

Table 2.1.1.1-21 011 試験において二重盲検期に5%以上発現した有害事象

	NPC-04 投与群 N=138		プラセボ投与群 N=129		
	n (%)	高度 (%)	n (%)	高度 (%)	
有害事象発現例数	125 (90.6)	32 (23.2)	106 (82.2)	14 (10.9)	
神経系障害	運動失調	19 (13.8)	3 (2.2)	6 (4.7)	0 (0.0)
	浮動性めまい	40 (29.0)	4 (2.9)	10 (7.8)	0 (0.0)
	情動不安定	13 (9.4)	3 (2.2)	4 (3.1)	0 (0.0)
	歩行障害	14 (10.1)	4 (2.9)	4 (3.1)	0 (0.0)
	頭痛	44 (31.9)	5 (3.6)	23 (17.8)	3 (2.3)
	神経過敏	8 (5.8)	1 (0.7)	7 (5.4)	0 (0.0)
	眼振	14 (10.1)	2 (1.4)	2 (1.6)	0 (0.0)
	傾眠	48 (34.8)	11 (8.0)	18 (14.0)	2 (1.6)
消化管障害	振戦	10 (7.2)	0 (0.0)	6 (4.7)	1 (0.8)
	食欲減退	9 (6.5)	2 (1.4)	13 (10.1)	0 (0.0)

	NPC-04 投与群 N=138		プラセボ投与群 N=129		
	n (%)	高度 (%)	n (%)	高度 (%)	
	便秘	7 (5.1)	0 (0.0)	2 (1.6)	0 (0.0)
	下痢	6 (4.3)	0 (0.0)	7 (5.4)	0 (0.0)
	悪心	30 (21.7)	3 (2.2)	7 (5.4)	0 (0.0)
	腹痛	12 (8.7)	1 (0.7)	13 (10.1)	1 (0.8)
	嘔吐	50 (36.2)	6 (4.3)	19 (14.7)	0 (0.0)
一般的全身障害	疲労	18 (13.0)	1 (0.7)	11 (8.5)	0 (0.0)
	発熱	21 (15.2)	0 (0.0)	20 (15.5)	2 (1.6)
	損傷	7 (5.1)	0 (0.0)	6 (4.7)	0 (0.0)
呼吸器系障害	咳嗽	8 (5.8)	1 (0.7)	9 (7.0)	0 (0.0)
	咽頭炎	12 (8.7)	0 (0.0)	15 (11.6)	1 (0.8)
	鼻炎	16 (11.6)	0 (0.0)	11 (8.5)	0 (0.0)
	副鼻腔炎	3 (2.2)	0 (0.0)	7 (5.4)	0 (0.0)
	上気道感染	10 (7.2)	0 (0.0)	15 (11.6)	0 (0.0)
皮膚・皮膚付属器障害	発疹	5 (3.6)	0 (0.0)	7 (5.4)	0 (0.0)
特殊感覚障害	複視	23 (16.7)	2 (1.4)	1 (0.8)	0 (0.0)
	視覚異常	19 (13.8)	0 (0.0)	2 (1.6)	0 (0.0)
感染症・寄生虫症	ウイルス感染	19 (13.8)	0 (0.0)	21 (16.3)	0 (0.0)

② 副作用

Table 2.1.1.1-22 に示したように、副作用の発現例数は、NPC-04 投与群で 104 例 (75.4%)、プラセボ投与群で 59 例 (45.7%) であり、NPC-04 投与群が多かった。NPC-04 投与群で最も発現頻度が高かった副作用は、「神経系障害」の傾眠 45 例 (32.6%)、浮動性めまい 39 例 (28.3%)、頭痛 28 例 (20.3%)、運動失調 18 例 (13.0%)、眼振 14 例 (10.1%)、「消化管障害」の嘔吐 34 例 (24.6%)、悪心 23 例 (16.7%)、「特殊感覚障害」の複視 22 例 (15.9%)、視覚異常 17 例 (12.3%)、「一般的全身障害」の疲労 18 例 (13.0%) であった。

プラセボ投与群で最も発現頻度が高かった有害事象は、「神経系障害」の傾眠 15 例 (11.6%) であった。

Table 2.1.1.1-22 副作用発現例数 (5%以上)

		NPC-04 投与群 N = 138 n (%)	プラセボ投与群 N = 129 n (%)
副作用発現例数		104 (75.4)	59 (45.7)
神経系障害		87 (63.0)	47 (36.4)
	傾眠	45 (32.6)	15 (11.6)
	頭痛	28 (20.3)	10 (7.8)
	浮動性めまい	39 (28.3)	6 (4.7)
	運動失調	18 (13.0)	5 (3.9)
	歩行障害	12 (8.7)	3 (2.3)
	眼振	14 (10.1)	1 (0.8)
	情動不安定	11 (8.0)	0 (0.0)
	振戦	9 (6.5)	5 (3.9)
消化管障害		54 (39.1)	22 (17.1)
	嘔吐	34 (24.6)	9 (7.0)
	悪心	23 (16.7)	6 (4.7)
	腹痛	8 (5.8)	7 (5.4)
	食欲減退	7 (5.1)	9 (7.0)
一般的全身障害		23 (16.7)	13 (10.1)
	疲労	18 (13.0)	9 (7.0)
特殊感覚障害		35 (25.4)	3 (2.3)
	複視	22 (15.9)	1 (0.8)
	視覚異常	17 (12.3)	2 (1.6)
皮膚・皮膚付属器障害		16 (11.6)	3 (2.3)

③ 用量別有害事象発現率

011 試験において漸増期含む投与期間中に 5%以上の頻度で発現した用量別有害事象を Table 7-27 に示した。有害事象発現率は、600 mg/日未満で 100% (7/7 例)、600 mg/日超・1,200 mg/日以下で 92.2% (59/64 例)、1,200 mg/日超・1,800 mg/日以下で 84.3% (43/51 例) 及び 1,800 mg/日超で 50.0% (1/2 例) であった。

④ 併用抗てんかん薬の種類及び併用抗てんかん薬数別有害事象発現率

二重盲検期における抗てんかん薬の併用種類別の有害事象発現率を Table 2.1.1.1-23 に示した。

カルバマゼピンを併用した症例の有害事象発現率は、NPC-04 投与群で 89.7% (26 / 29 例)、プラセボ投与群で 75.0% (12 / 16 例) であり、バルプロ酸で NPC-04 投与群 85.7% (6 / 7 例)、プラセボ投与群 90.0% (9 / 10 例) であり、NPC-04 投与群、プラセボ投与群とも全体集団の有害事象発現率 (NPC-04 投与群 90.6%, プラセボ投与群 82.2%) と大きな違いはなかった。その他、フェノバルビタール、フェニトインも同様であったが、ラモトリギンについては NPC-04 投与群、プラセボ投与群とも発現率は 100% (4 / 4 例, 6 / 6 例) であり、全体集団の有害事象発現率より高かった。

Table 2.1.1.1-23 抗てんかん薬の併用種類別の有害事象発現率
(011 試験, 治験薬投与集団)

併用薬	NPC-04 投与群		プラセボ投与群	
	N	n (%)	N	n (%)
カルバマゼピン	29	26 (89.7)	16	12 (75.0)
バルプロ酸	7	6 (85.7)	10	9 (90.0)
フェノバルビタール	2	1 (50.0)	3	2 (66.7)
フェニトイン	6	5 (83.3)	7	5 (71.4)
ラモトリギン	4	4 (100.0)	6	6 (100.0)

Source : 5.3.5.1-3-011 試験-Table 9.1-5

本剤投与群において併用薬数別の有害事象発現率は、多剤併用が単剤併用より、高い傾向を示した (Table 7-28)。

4) 011E 試験

011E 試験における有害事象発現率を Table 2.1.1.1-24 に示した。

有害事象発現率は、96.1% (224/233 例) であり、元の二重盲検試験 (011 試験) の 90.6% (125/138 例) より若干高かった。重症度別の有害事象発現率は中等度が多く、高度の有害事象の発現率は 28.8% (67 / 233 例) であり元の試験 (011 試験) と同様であったが、重症度は元の試験より軽度が少なく中等度が多かった。有害事象による投与中止に至った症例数は 18 例 (7.7%) であった。

なお、本試験では副作用の集計は行われていない。

Table 2.1.1.1-24 011E 試験における有害事象の概要

	NPC-04 投与群
安全性評価症例数	233 例
有害事象発現例数 (%)	224 (96.1)
軽度 (%)	44 (18.9)
中等度 (%)	113 (48.5)
高度 (%)	67 (28.8)
有害事象による投与中止例数 (%)	18 (7.7)
副作用発現例数 (%)	—

また、症状別発現率は Table 2.1.1.1-25 に示したが、「神経系障害」(82.4%)、「消化管障害」(60.9%)、「一般的全身障害」(55.4%)の順で高かった。発現率が最も高かった有害事象は、頭痛(39.1%)であり、次いで嘔吐(37.8%)、傾眠(33.9%)、浮動性めまい(33.0%)、及びウイルス感染(29.6%)の順であった。

Table 2.1.1.1-25 011E 試験において5%以上発現した有害事象

	NPC-04 投与群 N=233				
	n	(%)	高度	(%)	
有害事象発現例数	224	(96.1)	67	(28.8)	
神経系障害		191	(82.0)	53	(22.7)
	頭痛	91	(39.1)	10	(4.3)
	傾眠	79	(33.9)	10	(4.3)
	浮動性めまい	77	(33.0)	5	(2.1)
	運動失調	38	(16.3)	5	(2.1)
	人格障害	24	(10.3)	6	(2.6)
	痙攣増悪	22	(9.4)	6	(2.6)
	情動不安定	22	(9.4)	4	(1.7)
	振戦	20	(8.6)	3	(1.3)
	攻撃的反応	19	(8.2)	7	(3.0)
	眼振	17	(7.3)	0	(0.0)
	歩行障害	16	(6.9)	0	(0.0)
	神経過敏	16	(6.9)	2	(0.9)
	不眠症	15	(6.4)	0	(0.0)
会話障害	13	(5.6)	1	(0.4)	

		NPC-04 投与群			
		N=233			
		n	(%)	高度	(%)
消化管障害		142	(60.9)	11	(4.7)
	嘔吐	88	(37.8)	4	(1.7)
	悪心	47	(20.2)	1	(0.4)
	腹痛	40	(17.2)	0	(0.0)
	下痢	27	(11.6)	0	(0.0)
	食欲減退	26	(11.2)	2	(0.9)
	便秘	22	(9.4)	2	(0.9)
	胃腸炎	17	(7.3)	3	(1.3)
	胃腸障害	13	(5.6)	1	(0.4)
一般的全身障害		129	(55.4)	18	(7.7)
	発熱	60	(25.8)	2	(0.9)
	疲労	36	(15.5)	7	(3.0)
	損傷	29	(12.4)	5	(2.1)
	アレルギー	19	(8.2)	2	(0.9)
	疼痛	14	(6.0)	1	(0.4)
	外傷	13	(5.6)	0	(0.0)
呼吸器系障害		125	(53.6)	13	(5.6)
	上気道感染	56	(24.0)	2	(0.9)
	鼻炎	40	(17.2)	3	(1.3)
	咳嗽	38	(16.3)	0	(0.0)
	咽頭炎	33	(14.2)	0	(0.0)
	副鼻腔炎	28	(12.0)	4	(1.7)
	気管支炎	18	(7.7)	0	(0.0)
特殊感覚障害		95	(40.8)	6	(2.6)
	複視	32	(13.7)	1	(0.4)
	視覚異常	23	(9.9)	2	(0.9)
	耳感染	20	(8.6)	0	(0.0)
	中耳炎	20	(8.6)	3	(1.3)
感染症・寄生虫症		91	(39.1)	6	(2.6)
	ウイルス感染	69	(29.6)	6	(2.6)
	細菌感染	15	(6.4)	0	(0.0)
皮膚・皮膚付属器障害		72	(30.9)	4	(1.7)
	発疹	29	(12.4)	1	(0.4)
筋・骨格系障害		37	(15.9)	5	(2.1)

	NPC-04 投与群 N=233			
	n	(%)	高度	(%)
泌尿器系・生殖器障害	32	(13.7)	3	(1.3)
心・血管障害	17	(7.3)	3	(1.3)
血液・リンパ系障害	16	(6.9)	0	(0.0)
代謝・栄養障害	14	(6.0)	7	(3.0)

5) 2340 試験

本試験において発現した有害事象を Table 2.1.1.1-26 に示したが、本剤高用量（60 mg/kg/日）投与群の有害事象発現率は 73.4%（47 / 64 例）であり、低用量（10 mg/kg/日）投与群の 40.6%（26 / 64 例）より高かった。有害事象による投与中止に至った症例については両投与群で大きな差異は認められなかった。

器官別大分類では、「感染症および寄生虫症」、「神経系障害」、「胃腸障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」が多く発現し、いずれも本剤高用量（60 mg/kg/日）投与群での発現意率が高かった。

Table 2.1.1.1-26 2340 試験における 5%以上発現した器官別大分類ごとの有害事象

	NPC-04 投与群		
	10 mg/kg/日 n (%)	60 mg/kg/日 n (%)	合計 n (%)
安全性評価例数	64 (100)	64 (100)	128 (100)
有害事象発現例数	26 (40.6)	47 (73.4)	73 (57.0)
有害事象による投与中止例数	2 (3.1)	3 (4.7)	5 (3.9)
感染症および寄生虫症	9 (14.1)	25 (39.1)	34 (26.6)
神経系障害	6 (9.4)	24 (37.5)	30 (23.4)
胃腸障害	4 (6.3)	14 (21.9)	18 (14.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (9.4)	13 (20.3)	19 (14.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.6)	10 (15.6)	11 (8.6)
精神障害	3 (4.7)	6 (9.4)	9 (7.0)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	4 (6.3)	4 (3.1)
皮膚および皮下組織障害	4 (6.3)	4 (6.3)	8 (6.3)

本試験で最も高頻度に発現した有害事象は、Table 2.1.1.1-27 に示したように、発熱と傾眠であった。発熱の発現率は本剤低用量投与群で 9.4%（6/64 例）、高用量投与群で 17.2%（11/64

例), 傾眠はそれぞれ 4.7% (3/64 例), 17.2% (11/64 例) であり, いずれも高用量投与群での発現率が高かった。

Table 2.1.1.1-27 10%以上発現した有害事象

	NPC-04		
	10 mg/kg/日	60 mg/kg/日	計
	N=64 n (%)	N=64 n (%)	N=128 n (%)
発熱	6 (9.4)	11 (17.2)	17 (13.3)
傾眠	3 (4.7)	11 (17.2)	14 (10.9)

6) 2340E1 試験

本試験において発現した有害事象を Table 2.1.1.1-28 に示した。

本剤投与群の有害事象発現率は 84.1% (122 / 145 例) であり, 元の試験における本剤高用量 (60 mg/kg/日) 投与群での発現率 73.4% (47/64 例) より高かった。有害事象の器官別大分類で高頻度に発現したものは, 「感染症および寄生虫症」(64.1%), 「胃腸障害」(27.6%), 「神経系障害」(24.1%), 「一般・全身障害および投与部位の状態」(22.1%) の順であり, 元の試験と同様であったが発現頻度は高かった。

Table 2.1.1.1-28 2340E1 試験で発現した有害事象

	NPC-04 投与群 n (%)
安全性評価例数	145 (100.0)
有害事象発現例数	122 (84.1)
有害事象による投与中止例数	12 (8.3)
感染症および寄生虫症	93 (64.1)
胃腸障害	40 (27.6)
神経系障害	35 (24.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	32 (22.1)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	27 (18.6)
皮膚および皮下組織障害	20 (13.8)
代謝および栄養障害	16 (11.0)
精神障害	16 (11.0)
臨床検査	13 (9.0)
傷害, 中毒および処置合併症	11 (7.6)
眼障害	5 (3.4)

	NPC-04 投与群 n (%)
血液およびリンパ系障害	3 (2.1)
免疫系障害	2 (1.4)
心臓障害	1 (0.7)
耳および迷路障害	1 (0.7)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.7)
腎および尿路障害	1 (0.7)
外科および内科処置	1 (0.7)
血管障害	1 (0.7)

また、Table 2.1.1.1-29 に示したように、個々の有害事象で最も高頻度に発現したものは、発熱 (18.6%)、鼻咽頭炎 (13.1%)、上気道感染 (12.4%)、嘔吐 (11.7%) の順であった。

Table 2.1.1.1-29 2340E1 試験で 10%以上発現した有害事象

	NPC-04 投与群 N=145 n (%)
発熱	27 (18.6)
鼻咽頭炎	19 (13.1)
上気道感染	18 (12.4)
嘔吐	17 (11.7)

2.1.1.2 NPC-04 単剤投与試験

(1) 成人患者を対象とした臨床試験

1) 本剤への切替え試験 (026 試験, 026E 試験, 028 試験, 028E 試験)

① 026 試験

026 試験は、カルバマゼピンでコントロール不良の部分発作のてんかん患者に対して、非盲検下で本剤を 2,400 mg/日まで追加投与するとともに、カルバマゼピンを漸減、中止し、本剤の単剤 (2,400 mg/日) 投与に切替えたのち、二重盲検下で低用量 (300 mg) と高用量 (2,400 mg) に無作為に振り分け、安全性及び有効性を比較した試験である。そのため、有害事象発現率は非盲検期及び二重盲検期に分けて示した。

非盲検期における有害事象発現率を二重盲検期に移行しなかった症例と移行した症例に分けて Table 2.1.1.2-1 に示した。有害事象発現率は、二重盲検期に移行しなかった症例と移

行した症例で差はなかったが、有害事象の程度については二重盲検期に移行しなかった症例が高度の有害事象が多かった。また、有害事象のために投与中止に至った症例も、二重盲検期に移行しなかった症例で 24 例 (51.1%) と多かった。これは、二重盲検期に移行しなかった症例の約半数が有害事象により移行できなかったことを示している。

Table 2.1.1.2-1 026 試験の非盲検期に発現した有害事象の概要

	二重盲検期 非移行症例 n (%)	二重盲検期 移行症例 n (%)	合計 n (%)
安全性評価症例数	47 (100.0)	96 (100.0)	143 (100.0)
有害事象発現例数	44 (93.6)	89 (92.7)	133 (93.0)
軽度	15 (31.9)	59 (61.5)	74 (51.7)
中等度	17 (36.2)	27 (28.1)	44 (30.8)
高度	12 (25.5)	3 (3.1)	15 (10.5)
有害事象による投与中止例数	24 (51.1)	0 (0.0)	24 (16.8)

非盲検期の使用薬剤：NPC-04 600～2,400 mg/日、カルバマゼピン 800～1600 mg/日

症状別にみると非盲検期に最も多くみられた有害事象の器官別大分類は、「神経系障害」、「消化管障害」及び「一般的全身障害」であり、具体的な症状としては浮動性めまい(36.4%)、頭痛 (35.7%)、悪心 (17.5%) 及び疲労 (25.9%) であった。

また、二重盲検期に移行した症例と移行しなかった症例で有害事象を比較すると、移行しなかった症例で発現した「運動失調」、「不眠症」及び「嘔吐」は、移行した症例より 2 倍以上高い発現率であった。

高度と判定された有害事象は、二重盲検期に移行しなかった症例が 12 例 (25.5%) と移行した症例の 3 例 (3.1%) と比較し多く、症状としては「浮動性めまい」、「低ナトリウム血症」などであった (Table 2.1.1.2-2)。

Table 2.1.1.2-2 026 試験において非盲検期に 5%以上発現した有害事象

		二重盲検期 非移行症例 N=47		二重盲検期 移行症例 N=96		計 N=143	
		n (%)	高度 (%)	n (%)	高度 (%)	n (%)	高度 (%)
有害事象発現例数		44 (93.6)	12 (25.5)	89 (92.7)	3 (3.1)	133 (93.0)	15 (10.5)
神経系障害	記憶喪失	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (7.3)	0 (0.0)	7 (4.9)	0 (0.0)
	不安症	1 (2.1)	0 (0.0)	5 (5.2)	0 (0.0)	6 (4.2)	0 (0.0)
	運動失調	8 (17.0)	0 (0.0)	5 (5.2)	0 (0.0)	13 (9.1)	0 (0.0)
	錯乱状態	3 (6.4)	0 (0.0)	2 (2.1)	0 (0.0)	5 (3.5)	0 (0.0)
	浮動性めまい	19 (40.4)	2 (4.3)	33 (34.4)	1 (1.0)	52 (36.4)	3 (2.1)
	歩行障害	3 (6.4)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	4 (2.8)	0 (0.0)
	頭痛	17 (36.2)	0 (0.0)	34 (35.4)	0 (0.0)	51 (35.7)	0 (0.0)
	感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (5.2)	1 (1.0)	5 (3.5)	1 (0.7)
	不眠症	8 (17.0)	0 (0.0)	7 (7.3)	0 (0.0)	15 (10.5)	0 (0.0)
	神経過敏	2 (4.3)	0 (0.0)	7 (7.3)	0 (0.0)	9 (6.3)	0 (0.0)
	傾眠	7 (14.9)	0 (0.0)	11 (11.5)	0 (0.0)	18 (12.6)	0 (0.0)
振戦	3 (6.4)	0 (0.0)	5 (5.2)	0 (0.0)	8 (5.6)	0 (0.0)	
消化管障害	食欲減退	3 (6.4)	0 (0.0)	3 (3.1)	0 (0.0)	6 (4.2)	0 (0.0)
	下痢	5 (10.6)	0 (0.0)	13 (13.5)	0 (0.0)	18 (12.6)	0 (0.0)
	消化不良	6 (12.8)	0 (0.0)	9 (9.4)	0 (0.0)	15 (10.5)	0 (0.0)
	歯肉炎	3 (6.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.1)	0 (0.0)
	悪心	11 (23.4)	1 (2.1)	14 (14.6)	0 (0.0)	25 (17.5)	1 (0.7)
	嘔吐	8 (17.0)	0 (0.0)	5 (5.2)	0 (0.0)	13 (9.1)	0 (0.0)
一般的全身障害	疲労	14 (29.8)	1 (2.1)	23 (24.0)	1 (1.0)	37 (25.9)	2 (1.4)
	損傷	3 (6.4)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	4 (2.8)	0 (0.0)
呼吸器系障害	咳嗽	4 (8.5)	0 (0.0)	3 (3.1)	0 (0.0)	7 (4.9)	0 (0.0)
	鼻炎	3 (6.4)	0 (0.0)	4 (4.2)	0 (0.0)	7 (4.9)	0 (0.0)
	上気道感染	2 (4.3)	0 (0.0)	9 (9.4)	0 (0.0)	11 (7.7)	0 (0.0)
皮膚・皮膚付属器障害	発疹	3 (6.4)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.1)	1 (0.7)
	皮膚乾燥症	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (5.2)	0 (0.0)	5 (3.5)	0 (0.0)
代謝・栄養障害	低ナトリウム血症	3 (6.4)	3 (6.4)	1 (1.0)	0 (0.0)	4 (2.8)	3 (2.1)
特殊感覚障害	複視	8 (17.0)	0 (0.0)	13 (13.5)	1 (1.0)	21 (14.7)	1 (0.7)
	視覚異常	6 (12.8)	0 (0.0)	10 (10.4)	0 (0.0)	16 (11.2)	0 (0.0)
感染症・寄生虫症	ウイルス感染	3 (6.4)	0 (0.0)	7 (7.3)	0 (0.0)	10 (7.0)	0 (0.0)

二重盲検期における本剤の低用量（300 mg/日）と高用量（2,400 mg/日）の有害事象発現率を比較すると、高用量投与群の発現率は76.5% (39/51 例)であり、低用量群の60.0% (27/45 例)より高かったが、高用量投与群が低用量群と比較し、より長期間（37%）投与されたことも一因と考えられた。また、有害事象の程度については、高用量群で中等度、高度の有害事象がやや多かった。

Table 2.1.1.2-3 026 試験の二重盲検期に発現した有害事象の概要

	NPC-04 300 mg/日投与群 n (%)	NPC-04 2,400 mg/日投与群 n (%)	合計 n (%)
安全性評価症例数	45 (100.0)	51 (100.0)	96 (100.0)
有害事象発現例数	27 (60.0)	39 (76.5)	66 (68.8)
軽度	16 (35.6)	19 (37.3)	35 (36.5)
中等度	7 (15.6)	14 (27.5)	21 (21.9)
高度	4 (8.9)	6 (11.8)	10 (10.4)
有害事象による投与中止例数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

二重盲検期に高頻度に発現した有害事象の器官別大分類は、「神経系障害」と「消化管障害」であり、症状としては頭痛、浮動性めまい、悪心であった。これら有害事象の発現率は、高用量投与群で低用量投与群の2倍以上であった。高度の有害事象は、高用量投与群で6例（11.8%）であり、内訳は損傷、体重増加、虚血、関節痛、運動失調、痙攣増悪、浮動性めまい及び頭痛であった。低用量群では4例（8.9%）に高度の有害事象が発現し、頭痛、無力症、痙攣及び浮動性めまいであった。

Table 2.1.1.2-4 026 試験における二重盲検期に5%以上発現した有害事象

		NPC-04 投与群					
		300 mg/日 N=45		2,400 mg/日 N=51		計 N=96	
		n (%)	高度 (%)	n (%)	高度 (%)	n (%)	高度 (%)
有害事象		27 (60.0)	4 (8.9)	39 (76.5)	6 (11.8)	66 (68.8)	10 (10.4)
神経系障害	不安症	3 (6.7)	0 (0.0)	4 (7.8)	0 (0.0)	7 (7.3)	0 (0.0)
	運動失調	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.9)	1 (2.0)	3 (3.1)	1 (1.0)
	痙攣増悪	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.9)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	浮動性めまい	3 (6.7)	1 (2.2)	6 (11.8)	1 (2.0)	9 (9.4)	2 (2.1)
	頭痛	5 (11.1)	2 (4.4)	15 (29.4)	1 (2.0)	20 (20.8)	3 (3.1)
	傾眠	2 (4.4)	0 (0.0)	3 (5.9)	0 (0.0)	5 (5.2)	0 (0.0)
消化管障害	嘔吐	2 (4.4)	0 (0.0)	4 (7.8)	0 (0.0)	6 (6.3)	0 (0.0)

		NPC-04 投与群					
		300 mg/日 N=45		2,400 mg/日 N=51		計 N=96	
	悪心	1 (2.2)	0 (0.0)	6 (11.8)	0 (0.0)	7 (7.3)	0 (0.0)
一般的全身障害	疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (7.8)	0 (0.0)	4 (4.2)	0 (0.0)
	損傷	4 (8.9)	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)	6 (6.3)	0 (0.0)
呼吸器系障害	上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (7.8)	0 (0.0)	4 (4.2)	0 (0.0)
特殊感覚障害	視覚異常	1 (2.2)	0 (0.0)	5 (9.8)	0 (0.0)	6 (6.3)	0 (0.0)
感染症・寄生虫症	ウイルス感染	2 (4.4)	0 (0.0)	3 (5.9)	0 (0.0)	5 (5.2)	0 (0.0)

② 026E 試験

026E 試験における有害事象発現率は、84.3% (97/115 例) であり、高頻度に発現した有害事象の器官別大分類は、「神経系障害」57.4% (66/115 例)、「消化管障害」33.0% (38/115 例)、「特殊感覚障害」26.1% (30/115 例)、「感染症・寄生虫症」13.0% (15/115 例) であった。発現頻度が高かった有害事象は、浮動性めまい 26.1% (30/115 例)、頭痛 17.4% (20/115 例)、悪心 12.2% (14/115 例)、視覚異常 14.8% (17/115 例)、ウイルス感染 12.2% (14/115 例) であり、026 試験と同様な結果であった。

③ 028 試験

028 試験は、1~2 剤の抗てんかん薬でコントロール不良の部分発作のてんかん患者を対象として、026 試験と同様に本剤の単剤投与に切替えた際の低用量 (300 mg) と高用量 (2,400 mg) の有効性及び安全性を二重盲検法で比較した試験である。

本試験における有害事象発現率は、低用量投与群 (300 mg) で 78.3% (36 例)、高用量投与群 (2,400 mg) で 92.7% (38 例) であり、高用量投与群の有害事象発現率が高かった。また有害事象の程度も高用量投与群で中等度及び高度の有害事象が多かった。

有害事象のために投与中止となった症例は、低用量投与群で 1 例 (2.2%)、高用量投与群で 6 例 (14.6%) と高用量投与群が多かった。なお、高用量投与群ではこれ以外に臨床検査値異常のために投与中止となった症例が 1 例あった (Table 2.1.1.2-5)。

Table 2.1.1.2-5 028 試験の二重盲検期に発現した有害事象の概要

	NPC-04 投与群		
	300 mg/日投与群 n (%)	2,400 mg/日投与群 n (%)	計
安全性評価症例数	46 (100.0)	41 (100.0)	87 (100.0)
有害事象発現例数	36 (78.3)	38 (92.7)	74 (85.1)
軽度	16 (34.8)	7 (17.1)	23 (26.4)

	NPC-04 投与群		
	300 mg/日投与群 n (%)	2,400 mg/日投与群 n (%)	計
中等度	15 (32.6)	25 (61.0)	40 (46.0)
高度	5 (10.9)	6 (14.6)	11 (12.6)
有害事象による投与中止例数	1 (2.2)	6 (14.6)	7 (8.0)

発現した有害事象を器官別大分類でみると、両群とも「神経系障害」、「消化管障害」及び「一般的全身障害」が多く、発現頻度が高い症状としては「神経系障害」の浮動性めまい、頭痛及び傾眠、「消化管障害」の悪心及び嘔吐、「一般的全身障害」の疲労であった。これら発現頻度が高かった有害事象は、いずれも高用量投与群で発現頻度が高かった。

Table 2.1.1.2-6 028 試験における 5%以上発現した有害事象

	300 mg/日 N=46		2,400 mg/日 N=41		計 N=87		
	n (%)	高度 (%)	n (%)	高度 (%)	n (%)	高度 (%)	
有害事象発現例数	36 (78.3)	5 (10.9)	38 (92.7)	6 (14.6)	74 (85.1)	11 (12.6)	
神経系障害	運動失調	2 (4.3)	0 (0.0)	3 (7.3)	0 (0.0)	5 (5.7)	0 (0.0)
	錯乱状態	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (12.2)	0 (0.0)	5 (5.7)	0 (0.0)
	大発作痙攣	3 (6.5)	2 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.4)	2 (2.3)
	浮動性めまい	5 (10.9)	0 (0.0)	19 (46.3)	1 (2.4)	24 (27.6)	1 (1.1)
	頭痛	8 (17.4)	0 (0.0)	15 (36.6)	2 (4.9)	23 (26.4)	2 (2.3)
	感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (7.3)	0 (0.0)	3 (3.4)	0 (0.0)
	不眠症	1 (2.2)	0 (0.0)	4 (9.8)	0 (0.0)	5 (5.7)	0 (0.0)
	神経過敏	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (9.8)	0 (0.0)	4 (4.6)	0 (0.0)
	錯知覚症	4 (8.7)	0 (0.0)	2 (4.9)	0 (0.0)	6 (6.9)	0 (0.0)
	傾眠	2 (4.3)	0 (0.0)	13 (31.7)	0 (0.0)	15 (17.2)	0 (0.0)
	振戦	2 (4.3)	0 (0.0)	3 (7.3)	0 (0.0)	5 (5.7)	0 (0.0)
消化管障害	食欲減退	3 (6.5)	0 (0.0)	3 (7.3)	0 (0.0)	6 (6.9)	0 (0.0)
	下痢	2 (4.3)	1 (2.2)	6 (14.6)	0 (0.0)	8 (9.2)	1 (1.1)
	消化不良	1 (2.2)	0 (0.0)	4 (9.8)	0 (0.0)	5 (5.7)	0 (0.0)
	口腔乾燥症	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (7.3)	0 (0.0)	3 (3.4)	0 (0.0)
	悪心	5 (10.9)	0 (0.0)	13 (31.7)	0 (0.0)	18 (20.7)	0 (0.0)

		300 mg/日 N=46		2,400 mg/日 N=41		計 N=87	
		n (%)	高度 (%)	n (%)	高度 (%)	n (%)	高度 (%)
	腹痛	2 (4.3)	0 (0.0)	4 (9.8)	1 (2.4)	6 (6.9)	1 (1.1)
	嘔吐	3 (6.5)	0 (0.0)	10 (24.4)	0 (0.0)	13 (14.9)	0 (0.0)
一般的全身障害	疲労	4 (8.7)	0 (0.0)	16 (39.0)	1 (2.4)	20 (23.0)	1 (1.1)
	発熱	2 (4.3)	0 (0.0)	3 (7.3)	0 (0.0)	5 (5.7)	0 (0.0)
	損傷	1 (2.2)	0 (0.0)	3 (7.3)	0 (0.0)	4 (4.6)	0 (0.0)
代謝・栄養障害	低ナトリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (9.8)	1 (2.4)	4 (4.6)	1 (1.1)
呼吸器系障害	気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (7.3)	0 (0.0)	3 (3.4)	0 (0.0)
	咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (7.3)	0 (0.0)	3 (3.4)	0 (0.0)
	咽頭炎	1 (2.2)	0 (0.0)	4 (9.8)	0 (0.0)	5 (5.7)	0 (0.0)
	上気道感染	4 (8.7)	0 (0.0)	5 (12.2)	0 (0.0)	9 (10.3)	0 (0.0)
皮膚・皮膚付属器障害	発疹	3 (6.5)	0 (0.0)	6 (14.6)	0 (0.0)	9 (10.3)	0 (0.0)
特殊感覚障害	複視	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (19.5)	0 (0.0)	8 (9.2)	0 (0.0)
	味覚倒錯	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (9.8)	0 (0.0)	4 (4.6)	0 (0.0)
	視覚異常	1 (2.2)	0 (0.0)	7 (17.1)	0 (0.0)	8 (9.2)	0 (0.0)
泌尿器系・生殖器障害	尿路感染症	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (7.3)	0 (0.0)	3 (3.4)	0 (0.0)
感染症・寄生虫症	ウイルス感染	2 (4.3)	0 (0.0)	3 (7.3)	0 (0.0)	5 (5.7)	0 (0.0)

④ 028E 試験

028E 試験で発現した有害事象発現率は、71.4% (10/14 例) であった。また、高頻度に発現した有害事象の器官別大分類は、「神経系障害」50.0% (7/14 例), 「消化管障害」42.9% (6/14 例), 「特殊感覚障害」28.6% (4/14 例) であった。症状別でみると、浮動性めまい 21.4% (3/14 例), 酩酊感 14.3% (2/14 例), 悪心 14.3% (2/14 例), 下痢 14.3% (2/14 例), 複視 28.6% (4/14 例) であった。

2) 単剤投与試験 (Initiation of monotherapy)

(004 試験, 004E 試験, 025 試験, 025E 試験, OT/F02 試験, OT/F02E 試験)

① 004 試験

004 試験における有害事象を Table 2.1.1.2-7 に示した。

本剤投与群における有害事象発現率は74.5% (38/51例)であり、プラセボ投与群の56.9% (29/51例)と比較し、高い発現率であった。プラセボ投与群では、発作発現のために投与中止した症例が本剤と比較して多く、平均投与期間が本剤投与群の7.6日に対してプラセボ投与群で4.0日と短かったことも、発現率の違いの一因になったと考えられた。

有害事象のために投与中止した症例は、本剤投与群の2例に認められ、1例は発疹のため、他の1例は発作後の精神病のため投与を中止した。

両投与群で最も頻繁に発現した有害事象の器官別大分類は、主として「神経系障害」と「消化管障害」であった。症状としては、本剤投与群で頭痛 (19.6%)、悪心 (19.6%)、浮動性めまい (17.6%)、そう痒症 (17.6%)、傾眠 (15.7%)、複視 (11.8%) が高頻度で発現し、プラセボ投与群では、頭痛 (19.6%)、浮動性めまい (11.8%) が高頻度で発現し、頭痛を除き本剤投与群での発現率が高かった。

Table 2.1.1.2-7 004 試験における5%以上発現した有害事象

		NPC-04 投与群 N=51		プラセボ投与群 N=51	
		n (%)	高度 (%)	n (%)	高度 (%)
有害事象発現例数		38 (74.5)	3*	29 (56.9)	1*
有害事象による投与中止例数 (%)		2 (3.9)	—	0 (0.0)	—
神経系障害	浮動性めまい	9 (17.6)	0 (0.0)	6 (11.8)	0 (0.0)
	頭痛	10 (19.6)	1 (2.0)	10 (19.6)	0 (0.0)
	不眠症	4 (7.8)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
	傾眠	8 (15.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化管障害	便秘	4 (7.8)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
	消化不良	4 (7.8)	0 (0.0)	3 (5.9)	0 (0.0)
	悪心	10 (19.6)	1 (2.0)	3 (5.9)	0 (0.0)
	嘔吐	5 (9.8)	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)
一般的全身障害	疲労	5 (9.8)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
皮膚・皮膚付属器障害	そう痒症	9 (17.6)	0 (0.0)	4 (7.8)	0 (0.0)
特殊感覚障害	複視	6 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

* 高度の有害事象の全件数

② 004E 試験

004E 試験で発現した有害事象発現率は、99.0% (96/97例)であった。また、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」、「一般的全身障害」、「特殊感覚障害」であり、症状別でみると、頭痛 60.8% (59/97例)、浮動性めまい 57.7% (56/97例)、複視 42.3% (41/97例)、疲労 40.2% (39/97例)、悪心 35.1% (34/97例)、嘔吐 25.8% (25/97)

例), 傾眠 22.7% (22/97 例) の順であった。有害事象の発現頻度は 004 試験より高かったが, いずれも 004 試験でも比較的高頻度に発現しており, 長期投与により新たに発現した有害事象はなかった。

③ 025 試験

025 試験において二重盲検期に発現した有害事象の概要を Table 2.1.1.2-8 に示した。

有害事象発現率は, 本剤 1,200 mg/日投与群で 78.1% (25/32 例), プラセボ投与群で 85.7% (30/35 例) であった。また, 有害事象の程度は両群とも軽度～中等度が多く, 高度と判定された有害事象は, 本剤 1,200 mg/日投与群で 1 例 (3.1%), プラセボ投与群で 3 例 (8.6%) と少なかった。有害事象のために投与中止した症例数についても両投与群でそれぞれ 3 例 (9.4%), 2 例 (5.7%) と類似していた。

Table 2.1.1.2-8 025 試験の二重盲検期に発現した有害事象の概要

	NPC-04 1,200 mg/日投与群 n (%)	プラセボ投与群 n (%)
安全性評価症例数	32 (100.0)	35 (100.0)
有害事象発現例数	25 (78.1)	30 (85.7)
因果関係が否定できない有害事象発現例数	16 (50.0)	22 (62.9)
軽度	14 (43.8)	10 (28.6)
中等度	10 (31.3)	17 (48.6)
高度	1 (3.1)	3 (8.6)
有害事象による投与中止例数	3 (9.4)	2 (5.7)

有害事象の器官別大分類では, 両群とも「神経系障害」, 「消化管障害」, 「一般的全身障害」及び「感染症・寄生虫症」の発現頻度が高く, 具体的な症状として浮動性めまい, 頭痛, 悪心, 疲労及びウイルス感染が最も発現頻度が高かった。浮動性めまいについては本剤投与群がプラセボ投与と比較し高い発現率を示した (Table 2.1.1.2-9)。

Table 2.1.1.2-9 025 試験における 5%以上発現した有害事象

		NPC-04 投与群 N=32		プラセボ投与群 N=35	
		n (%)	高度 (%)	n (%)	高度 (%)
有害事象発現例数		25 (78.1)	1 (3.1)	30 (85.7)	3 (8.6)
神経系障害	不安症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.7)	0 (0.0)
	錯乱状態	2 (6.3)	0 (0.0)	2 (5.7)	0 (0.0)
	うつ病	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.7)	0 (0.0)
	浮動性めまい	8 (25.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)

	NPC-04 投与群 N=32		プラセボ投与群 N=35		
	n (%)	高度 (%)	n (%)	高度 (%)	
	歩行障害	1 (3.1)	0 (0.0)	2 (5.7)	0 (0.0)
	頭痛	5 (15.6)	0 (0.0)	4 (11.4)	0 (0.0)
	不眠症	1 (3.1)	0 (0.0)	2 (5.7)	0 (0.0)
	偏頭痛	1 (3.1)	0 (0.0)	2 (5.7)	0 (0.0)
	神経過敏	2 (6.3)	0 (0.0)	2 (5.7)	0 (0.0)
	錯感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (8.6)	0 (0.0)
	傾眠	2 (6.3)	0 (0.0)	4 (11.4)	0 (0.0)
消化管障害	食欲亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (8.6)	0 (0.0)
	消化不良	2 (6.3)	0 (0.0)	2 (5.7)	1 (2.9)
	悪心	4 (12.5)	0 (0.0)	6 (17.1)	0 (0.0)
	口内出血	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.7)	0 (0.0)
	腹痛	2 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	嘔吐	1 (3.1)	0 (0.0)	3 (8.6)	0 (0.0)
一般的全身障害	疲労	7 (21.9)	0 (0.0)	5 (14.3)	0 (0.0)
心・血管障害	頻脈	1 (3.1)	0 (0.0)	2 (5.7)	0 (0.0)
呼吸器系障害	鼻出血	2 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	副鼻腔炎	2 (6.3)	0 (0.0)	2 (5.7)	0 (0.0)
	上気道感染	4 (12.5)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)
皮膚・皮膚付属器障害	発疹	2 (6.3)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)
感染症・寄生虫症	ウイルス感染	4 (12.5)	0 (0.0)	4 (11.4)	0 (0.0)

④ 025E 試験

025E 試験における有害事象発現率は、84.4% (38/45 例) であった。最も頻繁に発現した有害事象は、「神経系障害」の頭痛 31.1% (14/45 例)、浮動性めまい 22.2% (10/45 例)、錯感覚 11.1% (5/45 例)、「消化管障害」の悪心 17.8% (8/45 例)、「一般的全身障害」の疲労 17.8% (8/45 例)、「感染症・寄生虫症」のウイルス感染 13.3% (6/45 例)、「呼吸器系障害」の上気道感染 11.1% (5/45 例) であり、025 試験と同じ傾向であった。

⑤ OT/F02 試験

OT/F02 試験における有害事象を Table 2.1.1.2-10 に示した。

本剤投与群における有害事象発現率は 83.8% (114/136 例)、フェニトイン投与群で 85.9% (122/142 例) であり、両群間に差異はみられなかった。有害事象のうち、高度と判定され

たものは、本剤投与で 31 件、フェニトイン投与で 42 件とフェニトイン投与群でやや多かった。また、有害事象のために投与中止に至った症例の割合は、本剤投与群で 3.7% (5/136 例)、フェニトイン投与群で 11.3% (16/142 例) であり、フェニトイン投与群で高かった。

有害事象の器官別大分類で発現頻度が高かったものは、両群とも「神経系障害」と「消化管障害」であった。個別有害事象では、両群とも頭痛、傾眠、浮動性めまい、悪心及びウイルス感染の発現率が高く、両群でほぼ同じ発現頻度であった。両群で発現頻度に差がみられた有害事象は、振戦、眼振、歯肉増殖、神経過敏、注意力障害、不眠症、複視及び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。

Table 2.1.1.2-10 OT/F02 試験における 5%以上発現した有害事象

		NPC-04 投与群 N=136		PHT 投与群 N=142	
		n (%)	高度 (%)	n (%)	高度 (%)
有害事象発現例数		114 (83.8)	31*	122 (85.9)	42*
神経系障害	頭痛	69 (50.7)	9 (6.6)	79 (55.6)	9 (6.3)
	傾眠	47 (34.6)	1 (0.7)	47 (33.1)	3 (2.1)
	浮動性めまい	34 (25.0)	2 (1.5)	31 (21.8)	2 (1.4)
	局所的痙攣	9 (6.6)	1 (0.7)	13 (9.2)	2 (1.4)
	振戦	6 (4.4)	0 (0.0)	14 (9.9)	0 (0.0)
	眼振	3 (2.2)	0 (0.0)	9 (6.3)	0 (0.0)
消化管障害	悪心	23 (16.9)	0 (0.0)	29 (20.4)	0 (0.0)
	腹痛	14 (10.3)	2 (1.5)	17 (12.0)	2 (1.4)
	嘔吐	12 (8.8)	0 (0.0)	16 (11.3)	0 (0.0)
	胃腸障害 NOS	10 (7.4)	0 (0.0)	8 (5.6)	0 (0.0)
	下痢	10 (7.4)	0 (0.0)	10 (7.0)	0 (0.0)
	歯肉増殖	3 (2.2)	0 (0.0)	19 (13.4)	2 (1.4)
精神障害	感情鈍麻	12 (8.8)	0 (0.0)	7 (4.9)	0 (0.0)
	不安症	11 (8.1)	3 (2.2)	9 (6.3)	2 (1.4)
	うつ病	11 (8.1)	2 (1.5)	9 (6.3)	2 (1.4)
	神経過敏	7 (5.1)	0 (0.0)	16 (11.3)	0 (0.0)
	注意力障害	3 (2.2)	0 (0.0)	7 (4.9)	0 (0.0)
	不眠症	2 (1.5)	0 (0.0)	8 (5.6)	0 (0.0)
一般的全身障害	疲労	9 (6.6)	0 (0.0)	9 (6.3)	0 (0.0)
	発熱	7 (5.1)	3 (2.2)	8 (5.6)	1 (0.7)
筋・骨格系障害	関節痛	10 (7.4)	0 (0.0)	5 (3.5)	0 (0.0)
	背部痛	8 (5.9)	1 (0.7)	9 (6.3)	1 (0.7)
呼吸器系障害	咽頭炎	7 (5.1)	0 (0.0)	12 (8.5)	0 (0.0)

		NPC-04 投与群 N=136		PHT 投与群 N=142	
		n (%)	高度 (%)	n (%)	高度 (%)
皮膚・皮膚付属器障害	ざ瘡	10 (7.4)	0 (0.0)	7 (4.9)	0 (0.0)
	発疹	11 (8.1)	0 (0.0)	14 (9.9)	2 (1.4)
視覚障害	複視	1 (0.7)	0 (0.0)	14 (9.9)	0 (0.0)
泌尿器系障害		9 (6.6)	0 (0.0)	6 (4.2)	1 (0.7)
心・血管障害		9 (6.6)	2 (1.5)	7 (4.9)	0 (0.0)
臨床検査	肝臓関連酵素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (5.6)	0 (0.0)
肝・胆道系障害	肝機能異常	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (5.6)	1 (0.7)
生殖器系障害 (女性)		6 (4.4)	1 (0.7)	8 (5.6)	0 (0.0)
感染症・寄生虫症	ウイルス感染	26 (19.1)	0 (0.0)	30 (21.1)	1 (0.7)

PHT：フェニトイン

*：高度の有害事象で NPC-04 投与群 5 件及びフェニトイン投与群 11 件は、発現が 5%未満のため本表より除外した。

*：高度の有害事象の全件数

⑥ OT/F02E 試験

OT/F02E 試験で発現した有害事象発現率は、NPC-04 投与群で 77.6% (66/85 例)、フェニトイン投与群で 64.9% (50/77 例) であった。

また、最も頻繁に発現した有害事象の器官別大分類は、両投与群とも、「神経系障害」、「感染症・寄生虫症」、「消化管障害」であった。個別有害事象は、いずれの投与群も頭痛、ウイルス感染、浮動性めまいの順であり、その頻度も類似していた。

(2) 小児患者を対象とした臨床試験

(OT/F04 試験, OT/F04E 試験, 2339 試験, 2339E1 試験)

1) OT/F04 試験

OT/F04 試験における有害事象を Table 2.1.1.2-11 に示した。

OT/F04 試験における有害事象発現率は、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が高く、有害事象のうち高度と判定されたものは、本剤投与群で 12 件、フェニトイン投与群で 36 件とフェニトイン投与群が多かった。発現頻度の高かった有害事象器官別大分類は、「神経系障害」、「消化管障害」及び「感染症・寄生虫症」であった。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、発熱であった。また、両群で発現頻度に 10%以上の差がみられた有害事象は、歯肉増殖、運動失調、浮動性めまい、嘔吐、ウイルス感染であり、いずれもフェニトイン投与群で発現頻度が高かった。

Table 2.1.1.2-11 OT/F04 試験における 5%以上発現した有害事象

		NPC-04 投与群 N=96		フェニトイン投与群 N=94	
		n (%)	高度 (%)	n (%)	高度 (%)
有害事象発現例数		79 (82.3)	12*	84 (89.4)	36*
神経系障害	頭痛	51 (53.1)	4 (4.2)	46 (48.9)	4 (4.3)
	傾眠	24 (25.0)	3 (3.1)	29 (30.9)	3 (3.2)
	浮動性めまい	16 (16.7)	0 (0.0)	28 (29.8)	1 (1.1)
	運動失調	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (13.8)	3 (3.2)
消化管障害	悪心	9 (9.4)	0 (0.0)	10 (10.6)	0 (0.0)
	腹痛	9 (9.4)	0 (0.0)	14 (14.9)	1 (1.1)
	嘔吐	8 (8.3)	0 (0.0)	18 (19.1)	2 (2.1)
	食欲減退	6 (6.3)	0 (0.0)	5 (5.3)	1 (1.1)
	下痢	6 (6.3)	0 (0.0)	2 (2.1)	0 (0.0)
	歯肉増殖	2 (2.1)	0 (0.0)	24 (25.5)	4 (4.3)
呼吸器系障害	扁桃炎	9 (9.4)	0 (0.0)	9 (9.6)	1 (1.1)
	上気道感染	9 (9.4)	0 (0.0)	18 (19.1)	0 (0.0)
	咳嗽	4 (4.2)	0 (0.0)	8 (8.5)	0 (0.0)
感染症・寄生虫症	ウイルス感染	20 (20.8)	0 (0.0)	29 (30.9)	2 (2.1)
	寄生虫症	7 (7.3)	0 (0.0)	9 (9.6)	0 (0.0)
一般的全身障害	発熱	17 (17.7)	0 (0.0)	20 (21.3)	1 (1.1)
	胸痛	5 (5.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
精神障害	無感情	11 (11.5)	0 (0.0)	12 (12.8)	0 (0.0)
	神経過敏	6 (6.3)	1 (1.0)	14 (14.9)	1 (1.1)
	異常思考	5 (5.2)	1 (1.0)	7 (7.4)	0 (0.0)
皮膚・皮膚付属器障害	発疹	6 (6.3)	0 (0.0)	7 (7.4)	4 (4.3)
	ざ瘡	5 (5.2)	1 (1.0)	7 (7.4)	0 (0.0)
	多毛症	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (8.5)	1 (1.1)
筋・骨格系障害		8 (8.3)	1 (1.0)	8 (8.5)	1 (1.1)
生殖器系障害 (女性)		4 (4.2)	0 (0.0)	5 (5.3)	1 (1.1)
耳および迷路障害		3 (3.1)	0 (0.0)	5 (5.3)	2 (2.1)
臨床検査	γ-GT 増加	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (5.3)	1 (1.1)
視覚障害		2 (2.1)	0 (0.0)	9 (9.6)	0 (0.0)

*: 高度の有害事象の全件数

2) OT/F04E 試験

OT/F04E 試験における有害事象発現率は、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が OT/F04 試験を上回るものではなかった。高頻度に発現した有害事象の器官別大分類は、両群で共通しており「神経系障害」、「消化管障害」、「感染症・寄生虫症」、「呼吸器系障害」及び「一般的全身障害」であった。高頻度に発現した有害事象は、NPC-04 投与群で頭痛 28.8% (21/73 例)、ウイルス感染 15.1% (11/73 例)、発熱 11.0% (8/73 例)、傾眠 9.6% (7/73 例) 及び悪心 8.2% (6/73 例)、フェニトイン投与群で頭痛 27.6% (16/58 例)、歯肉増殖 15.5% (9/58 例)、扁桃炎 15.5% (9/58 例)、ウイルス感染 12.1% (7/58 例) 及び腹痛 10.3% (6/58 例) であり、いずれも OT/F04 試験で発現した有害事象と同じであり、長期投与により新たに発現したものはなかった。

3) 2339 試験

2339 試験における有害事象発現率を Table 2.1.1.2-12、年齢を 4 歳以上と 4 歳未満に層別した年齢別の有害事象発現率を Table 2.1.1.2-13 に示した。

有害事象発現率は、本剤の低用量 (10 mg/kg/日) 投与群で 47.8% (22/46 例)、高用量 (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。有害事象により投与中止に至った症例の割合は、低用量投与群で 2.2% (1/46 例)、高用量投与群で 4.3% (2/46 例) と高用量投与群で高かった。

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、悪心及び嘔吐であり、低用量投与群では嘔吐及び発疹であった。

年齢を 4 歳未満とそれ以上に分けて層別してみると、低用量投与群及び高用量投与群とも全体の有害事象発現率は年齢による差異は認められなかった。個別有害事象については、低用量投与群では年齢層の違いによる明確な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、歩行障害及び頭痛が 4 歳以上の症例で高い発現頻度であった。

Table 2.1.1.2-12 2339 試験における 5%以上発現した有害事象

		NPC-04 投与群	
		10 mg/kg/日 n (%)	40-60 mg/kg/日 n (%)
安全性評価例数		46 (100.0)	46 (100.0)
有害事象発現例数		22 (47.8)	28 (60.9)
有害事象による投与中止例数		1 (2.2)	2 (4.3)
神経系障害	傾眠	0 (0.0)	8 (17.4)
	浮動性めまい	0 (0.0)	6 (13.0)

		NPC-04 投与群	
		10 mg/kg/日 n (%)	40-60 mg/kg/日 n (%)
安全性評価例数		46 (100.0)	46 (100.0)
胃腸障害	悪心	0 (0.0)	5 (10.9)
	嘔吐	6 (13.0)	5 (10.9)
皮膚および皮下組織障害	発疹	3 (6.5)	0 (0.0)

Table 2.1.1.2-13 2339 試験における 5%以上発現した有害事象 (年齢別)

		NPC-04 投与群			
		10 mg/kg/日		40-60 mg/kg/日	
		4 歳未満 n (%)	4 歳以上 n (%)	4 歳未満 n (%)	4 歳以上 n (%)
安全性評価例数		26 (100.0)	20 (100.0)	25 (100.0)	21 (100.0)
有害事象発現例数		13 (50.0)	9 (45.0)	15 (60.0)	13 (61.9)
神経系障害	傾眠	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (16.0)	4 (19.0)
	浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.0)	4 (19.0)
	痙攣	1 (3.8)	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)
	歩行障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)
	頭痛	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)
	易刺激性	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (4.0)	0 (0.0)
胃腸障害	上腹部痛	1 (3.8)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (4.8)
	悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (12.0)	2 (9.5)
	嘔吐	4 (15.4)	2 (10.0)	3 (12.0)	2 (9.5)
	便秘	1 (3.8)	1 (5.0)	1 (4.0)	0 (0.0)
	胃部不快感	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (4.8)
	食欲減退	0 (0.0)	2 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	下痢	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	2 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	1 (3.8)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	鼻出血	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	鼻漏	2 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査異常	心電図 QT 延長	0 (0.0)	2 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	そう痒症	0 (0.0)	2 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	発疹	1 (3.8)	2 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

4) 2339E1 試験

① 有害事象発現率

Table 2.1.1.2-14 に示したように、本試験における有害事象発現率は、84.1% (69 例) であり、発現率 10%以上の有害事象は、発熱 24.4% (20/82 例)、痙攣 18.3% (15/82 例)、上気道感染 17.1% (14/82 例)、嘔吐 17.1% (14/82 例)、傾眠 13.4%(11/82 例)、下痢 11.0% (9/82 例)、鼻咽頭炎 11.0% (9/82 例)、中耳炎 11.0% (9/82 例) であった。

Table 2.1.1.2-14 2339E1 試験で 10%以上発現した有害事象

	NPC-04 投与群 n (%)
安全性評価例数	82 (100.0)
有害事象発現例数	69 (84.1)
有害事象による投与中止例数	5 (6.1)
発熱	20 (24.4)
痙攣	15 (18.3)
上気道感染	14 (17.1)
嘔吐	14 (17.1)
傾眠	11 (13.4)
下痢	9 (11.0)
鼻咽頭炎	9 (11.0)
中耳炎	9 (11.0)

② 年齢別

年齢を 4 歳未満と 4 歳以上に層別した場合の有害事象発現率は、4 歳未満で 84.1% (37/44 例)、4 歳以上で 84.2% (32/38 例) と差異は認められなかった。

4 歳以上と 4 歳未満において発現率で 10%以上差異がみられた有害事象は、傾眠、浮動性めまい、痙攣、下痢、発熱、上気道感染及び中耳炎であり、傾眠及び浮動性めまいが、4 歳以上で 4 歳未満よりも発現頻度が高かったが、それ以外は 4 歳未満で高かった。

Table 2.1.1.2-15 2339E1 試験で 5%以上発現した有害事象（年齢別）

		NPC-04 投与群		
		4 歳未満 N=44 n (%)	4 歳以上 N=38 n (%)	計 N=82 n (%)
有害事象発現例数		37 (84.1)	32 (84.2)	69 (84.1)
神経系障害	傾眠	3 (6.8)	8 (21.1)	11 (13.4)
	浮動性めまい	0 (0.0)	6 (15.8)	6 (7.3)
	痙攣	11 (25.0)	4 (10.5)	15 (18.3)
	頭痛	0 (0.0)	3 (7.9)	3 (3.7)
	運動失調	2 (4.5)	3 (7.9)	5 (6.1)
胃腸障害	悪心	1 (2.3)	3 (7.9)	4 (4.9)
	嘔吐	8 (18.2)	6 (15.8)	14 (17.1)
	便秘	1 (2.3)	2 (5.3)	3 (3.7)
	胃食道逆流性疾患	3 (6.8)	0 (0.0)	3 (3.7)
	食欲減退	1 (2.3)	4 (10.5)	5 (6.1)
	下痢	8 (18.2)	1 (2.6)	9 (11.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	14 (31.8)	6 (15.8)	20 (24.4)
	疲労	0 (0.0)	3 (7.9)	3 (3.7)
	易刺激性	4 (9.1)	0 (0.0)	4 (4.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	上気道感染	12 (27.3)	2 (5.3)	14 (17.1)
	気管支炎	2 (4.5)	2 (5.3)	4 (4.9)
	肺炎	4 (9.1)	0 (0.0)	4 (4.9)
	咳嗽	4 (9.1)	1 (2.6)	5 (6.1)
	鼻咽頭炎	6 (13.6)	3 (7.9)	9 (11.0)
	鼻閉	3 (6.8)	0 (0.0)	3 (3.7)
	鼻漏	1 (2.3)	2 (5.3)	3 (3.7)
精神障害	不眠症	3 (6.8)	1 (2.6)	4 (4.9)
	異常行動	0 (0.0)	2 (5.3)	2 (2.4)
	攻撃性	0 (0.0)	2 (5.3)	2 (2.4)
眼障害	眼窩周囲血腫	0 (0.0)	2 (5.3)	2 (2.4)
	複視	0 (0.0)	3 (7.9)	3 (3.7)
	霧視	0 (0.0)	2 (5.3)	2 (2.4)
耳および迷路障害	中耳炎	8 (18.2)	1 (2.6)	9 (11.0)
	耳感染	3 (6.8)	0 (0.0)	3 (3.7)
感染症および寄生虫症	インフルエンザ	4 (9.1)	2 (5.3)	6 (7.3)
	レンサ球菌性咽頭炎	0 (0.0)	2 (5.3)	2 (2.4)

		NPC-04 投与群		
		4 歳未満 N=44 n (%)	4 歳以上 N=38 n (%)	計 N=82 n (%)
皮膚および皮下組織障害	湿疹	0 (0.0)	2 (5.3)	2 (2.4)

2.1.1.3 併合解析 (ISS)

欧州及び米国で承認申請資料として使用された安全性に関する併合解析 (ISS) の結果について、てんかん患者を対象とした長期継続投与を含む全 33 試験における有害事象、そのうちで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 つの二重盲検試験に限定した有害事象及び未治療のてんかん患者を対象とした単剤療法の 6 つの二重盲検試験に限定した有害事象に分けて以下に示した。

(1) てんかん患者を対象とした 33 試験

1) 有害事象の概要

全 33 試験の 2,191 例を対象とした有害事象発現率を Table 2.1.1.3-1 に示した。

有害事象発現率は、85.0% (1,863 例) であり、有害事象により投与中止に至った症例の割合は、18.2% (398/2,191 例) であった。また、有害事象の程度は、中等度が多く、高度と判定された症例は 24.6% (540/2,191 例) であった。

また、器官分類別有害事象発現例数では、「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。

Table 2.1.1.3-1 ISS における全症例 (33 試験, 2191 例) の有害事象発現率

	NPC-04 投与群	
	n	%
安全性評価例数	2,191	100.0
有害事象発現例数	1,863	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
神経系障害	1,483	67.7
消化管障害	943	43.0
一般的全身障害	718	32.8
特殊感覚障害	608	27.7

	NPC-04 投与群	
	n	%
呼吸器系障害	470	21.5
皮膚・皮膚付属器障害	416	19.0
感染症・寄生虫症	356	16.2
筋・骨格系障害	292	13.3
泌尿器系・生殖器障害	222	10.1
心・血管障害	109	5.0
代謝・栄養障害	73	3.3
血液・リンパ管障害	62	2.8
臨床検査異常	31	1.4
外科および内科処置	30	1.4
内分泌障害	15	0.7
胎児，新生児および乳児障害	3	0.1

症状別では、Table 2.1.1.3-2 に示したように、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 (13.6%)、疲労 (13.4%) の順で発現した。なお、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、運動失調であり、発現頻度が高い有害事象であった。

Table 2.1.1.3-2 ISS における全症例 (33 試験, 2191 例) の
10%以上発現のあった有害事象 (発現率の降順)

	NPC-04 投与群	
	n	%
安全性評価例数	2,191	100.0
有害事象発現例数	1,863	85.0
頭痛	666	30.4
浮動性めまい	569	26.0
傾眠	543	24.8
悪心	394	18.0
嘔吐	350	16.0
複視	324	14.8
ウイルス感染	298	13.6
疲労	294	13.4

副作用発現頻度は、Table 2.1.1.3-3 に示したように、頭痛 (14.6%)、浮動性めまい (22.6%)、傾眠 (22.5%)、頭痛 (14.6%)、悪心 (14.1%)、複視 (13.9%)、疲労 (12.0%)、嘔吐 (11.1%)

の順であった。

Table 2.1.1.3-3 ISSにおける全症例（33 試験，2191 例）の 10%以上の発現率の副作用（発現率の降順）

	NPC-04 投与群	
	n	%
安全性評価例数	2,191	100.0
副作用発現例数	1,506	68.7
浮動性めまい	495	22.6
傾眠	494	22.5
頭痛	319	14.6
悪心	308	14.1
複視	304	13.9
疲労	263	12.0
嘔吐	244	11.1

2) 年齢による層別

年齢で層別した有害事象発現率は、6歳未満で73.6%、6～11歳で77.3%、12～17歳で88.7%、18～64歳で86.5%、65歳以上で80.8%であり、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（Table 7-29）。

症状別では、発熱は低年齢層ほど発現率が高くなる傾向を示したが、悪心、腹痛、浮動性めまいおよび頭痛は、逆に小児の年齢層が高くなるほど発現率が高くなる傾向を示した。

3) 性別有害事象

男女別の有害事象発現率は、男性で83.0%（915/1102例）、女性で87.1%（948/1089例）であり、大きな差異は見られなかった。器官別大分類では、「消化管障害」及び「泌尿器系・生殖器系障害」が女性での発現率が高く、特に「泌尿器系・生殖器系障害」の発現率が15.2%（165/1089例）と男性の5.2%（57/1102例）と比較し約3倍の発現率であった。また、具体的症状としては、悪心が女性の発現率が男性と比較して2倍高かったが、それ以外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（Table 7-30）。

(2) 難治てんかん患者を対象とした併用投与及び切替え投与の8つの二重盲検試験

（対象試験；011, OT/PE1, 026, 028, OT/F10, 004, OT/E25, NIOC03）

1) 有害事象の概要

難治てんかん患者を対象とした併用療法及び単剤療法の8つの二重盲検試験における器

官分類別有害事象発現率を対照薬とともに Table 2.1.1.3-4 に示した。

有害事象発現率は、NPC-04 投与で 86.3% (1098/1272 例)、カルバマゼピン投与で 84.3% (113/134 例)、フェノバルビタール投与で 75.0% (39/52 例) 及びプラセボ投与で 75.6% (267/353 例) であり、フェノバルビタール及びプラセボ投与での発現率がやや低かった。

有害事象の器官別大分類において、プラセボ投与と比較して発現率が高くなったのは、本剤投与での「神経系障害」、「消化管障害」及び「特殊感覚障害」、カルバマゼピン投与での「神経系障害」であった。これは、本剤の投与量が 1,800 mg/日を超える症例が比較的多かったことが原因として考えられた (Table 2.1.1.3-5)。

Table 2.1.1.3-4 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器官分類別有害事象

	NPC-04 投与群		CBZ 投与群		PB 投与群		プラセボ投与群	
	n	%	n	%	n	%	n	%
安全性評価例数	1272	100.0	134	100.0	52	100.0	353	100.0
有害事象発現例数	1098	86.3	113	84.3	39	75.0	267	75.6
神経系障害	879	69.1	87	64.9	29	55.8	181	51.3
消化管障害	533	41.9	41	30.6	12	23.1	111	31.4
特殊感覚障害	392	30.8	12	9.0	6	11.5	46	13.0
一般的全身障害	374	29.4	37	27.6	8	15.4	94	26.6
呼吸器系障害	194	15.3	17	12.7	8	15.4	71	20.1
皮膚・皮膚付属器障害	194	15.3	25	18.7	3	5.8	48	13.6
感染症・寄生虫症	123	9.7	7	5.2	7	13.5	54	15.3
筋・骨格系障害	120	9.4	11	8.2	8	15.4	41	11.6
泌尿器系生殖器障害	103	8.1	8	6.0	4	7.7	30	8.5
心・血管障害	49	3.9	9	6.7	3	5.8	8	2.3
代謝・栄養障害	45	3.5	5	3.7	0	0	4	1.1
血液・リンパ管障害	25	2.0	8	6.0	0	0	8	2.3
臨床検査異常	14	1.1	9	6.7	1	1.9	0	0
外科および内科処置	12	0.9	2	1.5	0	0	1	0.3
内分泌障害	8	0.6	1	0.7	0	0	1	0.3
胎児、新生児および乳児障害	1	0.1	0	0	0	0	0	0

CBZ : カルバマゼピン, PB : フェノバルビタール

注：本併合解析は、他の抗てんかん薬で効果不十分な難治てんかん患者を対象とした試験をまとめているが、併用投与試験のほか、単剤投与試験（切替え試験：026, 028, 単剤投与試験：004）も含まれている。

2) 用量別有害事象

用量別有害事象発現状況を Table 2.1.1.3-5 に示した。

本剤の投与量別症例数は、600 mg/日超 1,200 mg/日以下の投与症例が 441 例 (34.7%)、1,800 mg/日超の症例が 376 例 (29.6%)、600 mg/日以下の症例が 251 例 (19.7%)、1,200 mg/日超 1,800 mg/日以下の症例が 204 例 (16.0%) の順であり、1,800 mg/日超の高用量を投与した症例が約 3 割と比較的多かった。

有害事象発現率は、本剤 600 mg/日以下で 84.1% (211/251 例)、600 mg/日超 1,200 mg/日以下の投与量で 83.9% (370/441 例)、1,200 mg/日超 1,800 mg/日以下の投与量で 85.3% (174/204 例)、1,800 mg/日超の投与量で 91.2% (343/376 例) と、1,800 mg/日超の投与量での発現率が高かった。有害事象の器官分類では、全体として「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」の発現頻度が高く、投与量別では、1,800 mg/日を超える投与量での発現率が他の投与量と比較し高かった。

Table 2.1.1.3-5 難治性てんかん患者における 8 つの二重盲検比較試験での用量別有害事象

	≤600 mg/日		> 600-1,200 mg/日		> 1,200-1,800 mg/日		> 1,800 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
神経系障害	156	62.2	302	68.5	137	67.2	284	75.5	879	69.1
消化管障害	97	38.6	168	38.1	79	38.7	189	50.3	533	41.9
特殊感覚障害	51	20.3	117	26.5	68	33.3	156	41.5	392	30.8
一般的全身障害	72	28.7	117	26.5	52	25.5	133	35.4	374	29.4
呼吸器系障害	29	11.6	75	17.0	36	17.6	54	14.4	194	15.3
皮膚・皮膚付属器障害	36	14.3	72	16.3	30	14.7	56	14.9	194	15.3
感染症・寄生虫症	31	12.4	42	9.5	20	9.8	30	8.0	123	9.7
筋・骨格系障害	23	9.2	41	9.3	14	6.9	42	11.2	120	9.4
泌尿器系・生殖器系障害	23	9.2	31	7.0	16	7.8	33	8.8	103	8.1
心・血管障害	5	2.0	24	5.4	5	2.5	15	4.0	49	3.9
代謝・栄養障害	9	3.6	13	2.9	10	4.9	13	3.5	45	3.5
血液・リンパ管障害	3	1.2	14	3.2	2	1.0	6	1.6	25	2.0
臨床検査異常	2	0.8	6	1.4	5	2.5	1	0.3	14	1.1
外科および内科処置	1	0.4	6	1.4	1	0.5	4	1.1	12	0.9
内分泌障害	3	1.2	2	0.5	2	1.0	1	0.3	8	0.6

	≤ 600 mg/日		> 600-1,200 mg/日		> 1,200-1,800 mg/日		> 1,800 mg/日		計	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
胎児, 新生児および乳児障害	0	0	1	0.2	0	0	0	0	1	0.1

(3) 未治療患者における単剤投与の6つの二重盲検試験

(対象試験 ; 006, 010, 025, OT/F01, OT/F02, OT/F04)

1) 有害事象の概要

未治療患者における単剤投与の6つの二重盲検試験における有害事象発現状況を Table 2.1.1.3-6 に示した。

有害事象発現率は、本剤投与で 82.5% (363/440 例)、フェニトイン投与で 84.6% (203 / 240 例)、バルプロ酸投与で 87.6% (106 / 121 例) 及びプラセボ投与で 74.2% (49 / 66 例) であり、実薬投与で発現率が高かったが、薬剤間の差異は認められなかった。

有害事象の器官別大分類では、全体的に「神経系障害」、「消化管障害」及び「一般的全身障害」の発現が多く、実薬投与群がプラセボ投与群と比較して発現率が高い傾向を示した。また、実薬同士の比較では、フェニトイン投与群で「神経系障害」、「消化管障害」、「感染症・寄生虫症」及び「呼吸器系障害」の発現率が他の2剤より高く、バルプロ酸で「一般的全身障害」の発現率が他の2剤より高かった。

Table 2.1.1.3-6 未治療てんかん患者における6つの二重盲検試験での有害事象

	NPC-04 投与群		PHT 投与群		VPA 投与群		プラセボ投与群	
	n	%	n	%	n	%	n	%
安全性評価例数	440	100.0	240	100.0	121	100.0	66	100.0
有害事象発現例数	363	82.5	203	84.6	106	87.6	49	74.2
神経系障害	266	60.5	174	72.5	84	69.4	30	45.5
消化管障害	167	38.0	128	53.3	53	43.8	20	30.3
一般的全身障害	117	26.6	64	26.7	55	45.5	13	19.7
皮膚・皮膚付属器障害	102	23.2	65	27.1	32	26.4	8	12.1
感染症・寄生虫症	86	19.5	69	28.7	21	17.4	8	12.1
呼吸器系障害	81	18.4	65	27.1	17	14.0	9	13.6
筋・骨格系障害	53	12.0	28	11.7	11	9.1	7	10.6
泌尿器系・生殖器系障害	47	10.7	25	10.4	16	13.2	2	3.0
特殊感覚障害	46	10.5	32	13.3	16	13.2	2	3.0
心・血管障害	24	5.5	9	3.8	6	5.0	4	6.1

	NPC-04 投与群		PHT 投与群		VPA 投与群		プラセボ投与群	
	n	%	n	%	n	%	n	%
血液・リンパ管障害	16	3.6	15	6.3	4	3.3	2	3.0
外科および内科処置	6	1.4	3	1.2	3	2.5	0	0
臨床検査異常	5	1.1	12	5.0	1	0.8	1	1.5
内分泌障害	4	0.9	0	0	1	0.8	1	1.5
代謝・栄養障害	3	0.7	3	1.2	1	0.8	1	1.5
胎児, 新生児および乳児障害	1	0.2	0	0	0	0	0	0

PHT:フェニトイン, VPA:バルプロ酸

2) 本剤の用量別有害事象

本剤の投与量別有害事象発現状況を Table 2.1.1.3-7 に示した。

600 mg/日超 1,200 mg/日以下の症例が 297 例 (67.5%) と最も多く, 1,800 mg/日超の症例は 3 例 (0.7%) のみであった。

投与量別の有害事象発現率及び器官別大分類ごとの発現率は, 用量増加に伴い増加し, 全体として「神経系障害」, 「消化管障害」及び「一般的全身障害」の順で多く発現した。

Table 2.1.1.3-7 未治療てんかん患者における 6 つの二重盲検試験の用量別有害事象

	≤600 mg/日		> 600-1,200 mg/日		> 1,200-1,800 mg/日		> 1,800 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
神経系障害	48	50.0	180	60.6	35	79.5	3	100.0	266	60.5
消化管障害	32	33.3	115	38.7	19	43.2	1	33.3	167	38.0
一般的全身障害	24	25.0	77	25.9	16	36.4	0	0	117	26.6
皮膚・皮膚付属器障害	19	19.8	68	22.9	15	34.1	0	0	102	23.2
感染症・寄生虫症	14	14.6	61	20.5	10	22.7	1	33.3	86	19.5
呼吸器系障害	18	18.8	54	18.2	9	20.5	0	0	81	18.4
筋・骨格系障害	7	7.3	36	12.1	9	20.5	1	33.3	53	12.0
泌尿器系・生殖器系障害	5	5.2	34	11.4	7	15.9	1	33.3	47	10.7
特殊感覚障害	4	4.2	36	12.1	6	13.6	0	0	46	10.5
心・血管障害	1	1.0	20	6.7	3	6.8	0	0	24	5.5
血液・リンパ管障害	3	3.1	11	3.7	2	4.5	0	0	16	3.6
外科および内科処置	1	1.0	5	1.7	0	0	0	0	6	1.4

	≤ 600 mg/日		> 600-1,200 mg/日		> 1,200-1,800 mg/日		> 1,800 mg/日		計	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
臨床検査異常	0	0	4	1.3	1	2.3	0	0	5	1.1
内分泌障害	1	1.0	1	0.3	2	4.5	0	0	4	0.9
代謝・栄養障害	1	1.0	2	0.7	0	0	0	0	3	0.7
胎児, 新生児および乳児障害	0	0	1	0.3	0	0	0	0	1	0.2

2.1.1.4 併合解析 (SCS)

(1) 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

(対象試験: 2337, 2338, 2338E1, 2339, 2339E1, 2340, 2340E1, 2341, 2341E1)

1) 年齢区分別有害事象

1ヵ月以上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試験における有害事象発現率を、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 2.1.1.4-1, Table 2.1.1.4-2 に示した。

全体としての有害事象発現率は82.2% (277 / 337 例) であり、最も多く発現した有害事象の器官別大分類は、「感染症および寄生虫症」(53.7%) と「神経系障害」(40.4%) であった。

年齢区分別の有害事象発現率は、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。

有害事象の器官別大分類をみると、「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。個々の症状では、全体として最も発現頻度が高い有害事象は、発熱、嘔吐、傾眠及び上気道感染であった。4歳以上と4歳未満で比較してみると、発熱、上気道感染、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。

Table 2.1.1.4-1 低年齢層を含む小児てんかん患者での9試験における年齢区分別有害事象

	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
有害事象発現例数	134	84.8	72	86.7	206	85.5	71	74.0	277	82.2
感染症および寄生虫症	102	64.6	49	59.0	151	62.7	30	31.3	181	53.7
神経系障害	66	41.8	31	37.3	97	40.2	39	40.6	136	40.4
胃腸障害	51	32.3	33	39.8	84	34.9	23	24.0	107	31.8
一般・全身障害および投与部位の状態	52	32.9	22	26.5	74	30.7	25	26.0	99	29.4
呼吸器、胸郭および縦隔障害	39	24.7	25	30.1	64	26.6	5	5.2	69	20.5
精神障害	30	19.0	18	21.7	48	19.9	14	14.6	62	18.4
皮膚および皮下組織障害	28	17.7	13	15.7	41	17.0	14	14.6	55	16.3
代謝および栄養障害	21	13.3	9	10.8	30	12.4	10	10.4	40	11.9
臨床検査	15	9.5	9	10.8	24	10.0	4	4.2	28	8.3
傷害、中毒および処置合併症	7	4.4	14	16.9	21	8.7	6	6.3	27	8.0
眼障害	4	2.5	4	4.8	8	3.3	9	9.4	17	5.0
血液およびリンパ系障害	4	2.5	3	3.6	7	2.9	2	2.1	9	2.7
筋骨格系および結合組織障害	2	1.3	2	2.4	4	1.7	1	1.0	5	1.5
心臓障害	1	0.6	1	1.2	2	0.8	2	2.1	4	1.2
耳および迷路障害	0	0.0	1	1.2	1	0.4	3	3.1	4	1.2
免疫系障害	3	1.9	0	0.0	3	1.2	1	1.0	4	1.2
腎および尿路障害	2	1.3	0	0.0	2	0.8	2	2.1	4	1.2
血管障害	2	1.3	1	1.2	3	1.2	1	1.0	4	1.2
生殖系および乳房障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.1	2	0.6
外科および内科処置	0	0.0	1	1.2	1	0.4	1	1.0	2	0.6

Table 2.1.1.4-2 小児てんかん患者での9試験における年齢区分別
有害事象発現率（5%以上）

	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
発熱	45	28.5	19	22.9	64	26.6	9	9.4	73	21.7
嘔吐	24	15.2	16	19.3	40	16.6	10	10.4	50	14.8
傾眠	21	13.3	13	15.7	34	14.1	13	13.5	47	13.9
上気道感染	30	19.0	11	13.3	41	17.0	2	2.1	43	12.8
痙攣	25	15.8	9	10.8	34	14.1	4	4.2	38	11.3
鼻咽頭炎	17	10.8	15	18.1	32	13.3	5	5.2	37	11.0
咳嗽	17	10.8	11	13.3	28	11.6	2	2.1	30	8.9
中耳炎	18	11.4	7	8.4	25	10.4	1	1.0	26	7.7
耳感染	16	10.1	8	9.6	24	10.0	1	1.0	25	7.4
下痢	13	8.2	8	9.6	21	8.7	3	3.1	24	7.1
易刺激性	14	8.9	6	7.2	20	8.3	1	1.0	21	6.2
鼻閉	15	9.5	6	7.2	21	8.7	0	0.0	21	6.2
肺炎	17	10.8	4	4.8	21	8.7	0	0.0	21	6.2
運動失調	7	4.4	9	10.8	16	6.6	4	4.2	20	5.9
気管支炎	9	5.7	7	8.4	16	6.6	3	3.1	19	5.6
便秘	9	5.7	5	6.0	14	5.8	3	3.1	17	5.0
発疹	8	5.1	2	2.4	10	4.1	7	7.3	17	5.0
頭痛	1	0.6	4	4.8	5	2.1	11	11.5	16	4.7
インフルエンザ	9	5.7	5	6.0	14	5.8	2	2.1	16	4.7
浮動性めまい	1	0.6	1	1.2	2	0.8	13	13.5	15	4.5
食欲減退	6	3.8	2	2.4	8	3.3	6	6.3	14	4.2
疲労	3	1.9	1	1.2	4	1.7	10	10.4	14	4.2
てんかん重積状態	10	6.3	3	3.6	13	5.4	1	1.0	14	4.2
悪心	4	2.5	3	3.6	7	2.9	6	6.3	13	3.9
不眠症	6	3.8	5	6.0	11	4.6	1	1.0	12	3.6
鼻漏	4	2.5	6	7.2	10	4.1	2	2.1	12	3.6
生歯	10	6.3	0	0.0	10	4.1	0	0.0	10	3.0
尿路感染症	8	5.1	1	1.2	9	3.7	1	1.0	10	3.0
細気管支炎	9	5.7	0	0.0	9	3.7	0	0.0	9	2.7

2) 用量別有害事象

小児てんかん患者を対象として、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率を Table 2.1.1.4-3, Table 2.1.1.4-4 に示した。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。有害事象の器官別大分類では、「神経系障害」、「胃腸障害」、「感染症および寄生虫症」及び「一般・全身障害および投与部位の状態」の発現率が高く、いずれも高用量投与群が低用量投与群と比較して発現率が高かった。また、個々の有害事象では、傾眠、発熱、嘔吐の発現率が高く、いずれも高用量投与群が低用量投与群と比較し発現率が高かった。

Table 2.1.1.4-3 低年齢層を含む小児てんかん患者での2試験における投与量別有害事象

	NPC-04		
	低用量 10 mg/kg/日 n (%)	高用量 40～60 mg/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)
神経系障害	9 (8.2)	43 (39.1)	52 (23.6)
胃腸障害	15 (13.6)	27 (24.5)	42 (19.1)
感染症および寄生虫症	12 (10.9)	26 (23.6)	38 (17.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (9.1)	18 (16.4)	28 (12.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (7.3)	10 (9.1)	18 (8.2)
皮膚および皮下組織障害	9 (8.2)	5 (4.5)	14 (6.4)
精神障害	4 (3.6)	9 (8.2)	13 (5.9)
臨床検査	5 (4.5)	5 (4.5)	10 (4.5)
代謝および栄養障害	4 (3.6)	4 (3.6)	8 (3.6)
眼障害	0 (0.0)	3 (2.7)	3 (1.4)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.9)	2 (1.8)	3 (1.4)
心臓障害	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)
血管障害	0 (0.0)	2 (1.8)	2 (0.9)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)
腎および尿路障害	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)

Table 2.1.1.4-4 低年齢層を含む小児てんかん患者での2試験における
投与量別最頻度有害事象（発現5%以上）

	NPC-04		
	低用量 10 mg/kg/日 n (%)	高用量 40~60 mg/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)
傾眠	3 (2.7)	19 (17.3)	22 (10.0)
発熱	8 (7.3)	12 (10.9)	20 (9.1)
嘔吐	7 (6.4)	11 (10.0)	18 (8.2)
痙攣	2 (1.8)	8 (7.3)	10 (4.5)
てんかん重積状態	3 (2.7)	6 (5.5)	9 (4.1)
咳嗽	2 (1.8)	6 (5.5)	8 (3.6)
運動失調	0 (0.0)	7 (6.4)	7 (3.2)
浮動性めまい	0 (0.0)	6 (5.5)	6 (2.7)
悪心	0 (0.0)	6 (5.5)	6 (2.7)

3) 時期別有害事象

有害事象発現率を時期別にみると、1ヵ月未満の61.4%（207/337例）から、1ヶ月以上3ヵ月未満59.9%（182/304例）、3ヵ月以上6ヵ月未満51.6%（128/248例）、6ヵ月以降が24.5%（40/163例）と推移し、投与初期の発現率が高く6ヵ月以降は半減した。

また、有害事象の器官別大分類は、全体の有害事象発現率と同様、投与期間が長くなるとともに発現率は低下する傾向を示した。特に顕著な差異が見られたものは「神経系障害」と「胃腸障害」であり、投与1ヵ月未満の発現率がそれぞれ27.9%（94/337例）、20.2%（68/337例）であったが、投与6ヵ月以上では3.7%（6/163例）、4.9%（8/163例）と低下した（Table 7-31）。

個別症状で最も頻度が高かった有害事象は、発熱、傾眠、嘔吐及び上気道感染であり、傾眠と嘔吐を除き発現時期ごとの差異はみられなかったが、傾眠と嘔吐は投与6ヵ月以降の発現率は低かった（Table 7-31）。

4) 性別有害事象

4歳未満の症例について、有害事象発現率を性別でみると、男児が83.3%（110/132例）、

女児が 88.1% (96/109 例) とほぼ同じであった。全体で最も頻度が高かった有害事象は発熱であり、男児 24.2% (32/132 例)、女児 29.4% (32/109 例) と大きな差異はなかった。

インフルエンザは男児 3.0% (4/132 例)、女児 9.2% (10/109 例) と女児での発現率が高かったが、その他の有害事象について性差は認められなかった (Table 7-32)。

2.1.2 死亡

2.1.2.1 NPC-04 併用投与試験

(1) 成人患者を対象とした臨床試験 (OT/PE1 試験, OT/PE1E 試験)

1) OT/PE1 試験

成人患者に対する本剤の併用療法において、本剤 600 mg 投与群 3 例、2,400 mg 投与群 1 例及びプラセボ投与群 2 例の計 6 例で死亡が報告された。死亡例について経過を以下の表に示したが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

Table 2.1.2.1-1 OT/PE1 試験における死亡例

被験者番号	年齢性別	投与群 投与量 (日)	死亡に至った有害事象	因果関係	他の医学的状态
■ /4458	20 歳 男性	600 mg	外傷性ショック	なし	2 年前 4 月からカルバマゼピン 1,500 mg/日、ラモトリギン 400 mg/日、クロバザム 50 mg/日を服用していた。19■年 4 月 16 日に 600 mg 投与群に割り付けられた。割り付け後約 4 カ月の同年 8 月 17 日にバイク事故による外傷性ショックで即死した。死亡前にてんかん発作の発現はなく、治験薬との因果関係はないと判断した。
■ /583	58 歳 女性	600 mg	脳出血	おそらくなし	14 年前 5 月からアセタゾラミド 500 mg/日、1 年前 7 月からプリミドン 750 mg/日、6 年前からカルバマゼピン 1,200 mg/日を服用していた。割り付け後約 128 日の 19■年 5 月 4 日 11:00 に自宅で意識不明の状態で見られ、同年 5 月 5 日 17:00 に病院に運び込まれた。CT スキャンの結果、脳内出血であると判明したが、治験前と治験中に出血性訴因や高血圧は確認されていなかった。同年 5 月 8 日に死亡した。治験薬との因果関係はおそらくないと判断した。
■	34 歳	600 mg	大発作後の	おそ	10 年前 12 月からカルバマゼピン 1000 mg/

被験者 番号	年齢 性別	投与群 投与量 (日)	死亡に至った有 害事象	因果 関係	他の医学的状態
/933	男性		突然死	ら く な し	/日を服用し、治験中服用を継続した。19■■年5月15日に600 mg 投与群に割り付けられた。同年4月9日から頭痛のためパラセタモール 2000 mg/日を服用していた。割り付け後約120日の同年9月16日に発作により死亡した。治験薬との因果関係はおそらくないと判断した。
■■ /646	60 歳 男性	2,400 mg	肺塞栓症 の疑い	な し	3 年前 3 月からフェノバルビタール 100 mg /日、2 年前 6 月からカルバマゼピン 800 mg /日、19■■年 4 月から翌年2月24日までビガバトリン 1500 mg/日服用していた。 同年 11 月 14 日に 2,400 mg 投与群に割り付けられた。割り付け後約 103 日かつ骨折した手首等の外科手術をし退院後 4 日の 翌年2月25日に悪心、発汗、呼吸困難になりおそらく肺塞栓症で死亡した。治験薬との因果関係はないと判断した。
■■■■ /241	20 歳 男性	プラセボ	突然死	な し	1 年前 10 月からカルバマゼピン 1,600 mg /日を服用し治験中も継続していた。19■■年 7 月 11 日にプラセボ投与群に割り付けられた。割り付け後約 172 日の同年 12 月 30 日にまくらに顔をうずめて死亡していた。治験薬との因果関係はないが、発作によって引き起こされる無意識状態が関係していたと判断した。
■■■■ /4050	33 歳 男性	プラセボ	てんかん発作に よる死亡	な し	1 年前 12 月 21 日からビガバトリン 2,500 mg/日、19■■年 3 月 23 日からカルバマゼピン 1600 mg/日、バルプロ酸 100 mg/日服用していた。同年 8 月 21 日にプラセボ投与群に割り付けられた。割り付け後 14 日の同年9月3日に死亡状態で発見された。部検の結果、舌を咬んでいたこと、死後 2~4 日経過していることが判明した。割り付け後 1 週の患者の状態及び患者日誌より治験薬との因果関係はないと判断した。

2) OT/PE1E 試験

本試験において、292 例のうち 2 例の死亡が報告された。死因はそれぞれ大発作痙攣及び心停止であり、いずれも重症度は高度であったが、大発作痙攣に対する処置は行われなかった。治験担当医師により治験薬との関連は、大発作痙攣に対しては「おそらく関連なし」、心停止に対しては「関連なし」と判断された。

Table 2.1.2.1-2 OT/PE1E 試験における死亡例

被験者番号	年齢 性別	主たる死因	投与量 (mg/日)	発現日 (日)	因果関係	処置	重症度
■	31 歳 女性	大発作痙攣	1,200	229	おそらくなし	なし	高度
■	46 歳 男性	心停止	1,800	223	なし	入院又は入院 期間の延長	高度

(2) 小児患者を対象とした臨床試験

(B1301 試験, B1301E1 試験, 011 試験, 011E 試験, 2340 試験, 2340E1 試験)

1) B1301 試験

本試験において死亡例の報告はなかった。

2) B1301E1 試験

本試験において死亡例の報告はなかった。

3) 011 試験

本試験で 1 例の死亡が報告された。死亡例について経過を以下の表に示したが、死亡の原因は痙攣であり、治験薬との因果関係は否定された。

Table 2.1.2.1-3 011 試験における死亡例

被験者番号	年齢 性別	投与群 投与量 (日)	死亡に至った 有害事象	因果 関係	他の医学的状態
■ /733	4 男性	450 mg	痙攣 (分類不可の発作)	なし	被験者は NPC-04 450 mg 投与開始 9 日目の 19■ 年 12 月 22 日に発作が発現し、その時段階の上にあった。被験者は 25 段で倒れ、無反応だった。口-口式蘇生法を試み、緊急病棟に運び込まれたが、死亡した。治験薬との因果関係はないと判断した。

4) 011E 試験

本試験において死亡例の報告はなかった。

5) 2340 試験

本試験で1例の死亡が報告された。死亡例について経過を Table 2.1.2.1-4 に示したが、死亡の原因は肺障害であり本剤との因果関係は否定された。

Table 2.1.2.1-4 2340 試験における死亡例

被験者番号	年齢(月) 性別	投与群 投与量(日)	死亡に至った有害事象	因果関係	他の医学的状態
■■■■/0005	10 男性	0 mg/kg	発作の増加 肺障害, 肺感染症	なし	20■■年3月2日に発作による二次性肺疾患が発現した。同年3月24日に肺障害で死亡した。死亡時に NPC-04 投与は終了しており、服用していなかった。死亡時に服用していた薬剤はクロバザム、バルプロ酸塩、ピガバトリンであった。治験薬との因果関係はないと判断した。

6) 2340E1 試験

本試験において3例の死亡例が報告された。死亡例について経過を以下の表に示したが、本剤との因果関係はないと判断された。

Table 2.1.2.1-5 2340E1 試験における死亡例

被験者番号	年齢(月)	性別	死亡に至った有害事象	因果関係	他の医学的状態
■■■■/00005	5	男性	突然死	なし	待機的手術(右前頭頂皮質の切除)後の治験186日目に突然死した。
■■■■/00001	18	男性	肺炎, 敗血症	なし	治験136日目に肺炎と敗血症のため死亡した。
■■■■/00003	31	男性	誤嚥	なし	長期継続投与期を完了後 NPC-04 の服用を継続し、約1ヵ月後に発作が4時間持続し、自宅で誤嚥のため死亡した。

2.1.2.2 NPC-04 単剤投与試験

(1) 成人患者を対象とした臨床試験

1) 本剤への切替え投与試験 (026 試験, 026E 試験, 028 試験, 028E 試験)

① 026 試験

本試験において1例の死亡が報告された。死亡例について経過を Table 2.1.2.2-1 に示したが、本剤との因果関係は否定された。

Table 2.1.2.2-1 026 試験における死亡例

被験者番号	年齢 性別	投与群 投与量 (mg/日)	死亡に至った 有害事象	因果 関係	他の医学的状態
██████ ██████/522	50歳 男性	2,400	虚血	おそらく なし	前観察期の本剤への切替え期及び本剤 2,400 mg/日投与期を終了し、二重盲検期で本剤 2,400 mg/日に割り付けられたが、二重盲検の治験薬服用前の 19██年 2月 9日に高度の急性虚血のため死亡。

② 026E 試験

本長期継続投与試験において2例（1.7%）の死亡の報告があり、1例は3ヵ所の冠血管閉塞、もう1例は心肺停止であった。いずれも治験薬との因果関係は否定された。

③ 028 試験

本試験において死亡例の報告はなかった。

④ 028E 試験

本試験において死亡例の報告はなかった。

2) 単剤投与試験 (Initiation of monotherapy)

(004 試験, 004E 試験, 025 試験, 025E 試験, OT/F02 試験, OT/F02E 試験)

① 004 試験

本試験において死亡例の報告はなかった。

② 004E 試験

本試験において死亡例の報告はなかった。

③ 025 試験

本試験において死亡例の報告はなかった。

④ 025E 試験

本試験において死亡例の報告はなかった。

⑤ OT/F02 試験

本試験において、フェニトイン 300 mg 投与群で2例の死亡が報告された。死亡例について経過を Table 2.1.2.2-2 に示したが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

Table 2.1.2.2-2 OT/F02 試験における死亡例

被験者番号	年齢 性別	投与群 投与量 (mg/日)	死亡に至った 有害事象	因果 関係	他の医学的状態
■/423	21歳 男性	PHT: 300	死亡	なし	19■年5月11日から25日までフェノバルビタール 90 mg を服用し、他の併用薬は服用していなかった。同年5月26日にフェニトイン投与に割り付けられた。割付後12カ月の翌年5月に政治的暴力発生の渦中に巻き込まれ、対立から逃れようとして殺害された。発作や行動変化の兆候はなく、治験薬との因果関係はないと判断した。
■/197	26歳 男性	PHT: 300	てんかん 重積状態 (死亡)	なし	19■年2月18日にフェニトイン投与を開始した。割付後約4ヵ月たった同年6月17日にてんかん重積状態を発症し死亡した。 被験者はコンプライアンス不良であり、自ら治験薬の投与を中止した。被験者の血漿中濃度は低かったが、この間3回の発作はなかった。また、検死はしていないが、治験薬との因果関係はないと判断した。

⑥ OT/F02E 試験

本長期継続投与試験で2例の死亡が報告され、1例は心筋梗塞による心肺停止であり、他の1例はモーターサイクル事故による頭部損傷であった。いずれも治験薬との因果関係は否定された。

(2) 小児を対象とした臨床試験 (OT/F04 試験, OT/F04E 試験, 2339 試験, 2339E1 試験)

1) OT/F04 試験

本試験において死亡例の報告はなかった。

2) OT/F04E 試験

本試験において死亡例の報告はなかった。

3) 2339 試験

本試験において死亡例の報告はなかった。

4) 2339E1 試験

本試験においては、治験期間中の死亡はなかった。1 例（被験者番号 ■■■/00001, 13 ヶ月の女兒）が治験薬投与中止の約 8.5 ヶ月後に疾患（部分てんかん）の進行で死亡したが、治験薬との因果関係は否定された。本症例は、治験開始 46 日目に重篤な有害事象と判断された痙攣で治験薬の投与を中止したが、NPC-04 との因果関係は否定された。

2.1.2.3 併合解析

(1) ISS による死亡例の解析

本併合解析では、計 54 例の死亡例が報告された。54 例のうち、41 臨床試験（てんかん患者を対象とした 33 試験＋てんかん患者以外を対象とした 8 試験）から 28 例報告され、また GCP 適用前の臨床試験から 1 例、Named Patient Program から 17 例及び市販後調査から 8 例の計 26 例が報告された。

1) 41 試験の全症例における死亡例の解析

41 試験において 28 例の死亡例が報告されたが、本剤投与中に死亡が報告されたのは 21 例、対照薬投与中が 5 例、残り 2 例は本剤投与から数ヶ月間経過した状態での死亡であった。本剤投与中死亡例の死因としては、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。

本剤投与中に死亡が報告されたのは 21/2327 例 (0.9%)、対照薬投与中の死亡例の内訳はプラセボ投与群で 2/462 例 (0.4%)、フェニトイン投与群で 2/252 例 (0.8%)、バルプロ酸投与群で 1/121 例 (0.8%) の計 5 例であった。前記死亡例は、いずれも死亡と治験薬との関連性は否定されている。

2) GCP 適用前 62 試験の臨床試験における死亡例の解析（2 次データベース）

GCP 適用前に実施された 62 試験の全症例 1999 例中 1 例 (0.05%) で死亡が報告された。死亡例について経過を以下の表に示したが、死亡と治験薬との因果関係は否定された。

Table 2.1.2.3-1 GCP 適用前 62 試験における死亡例

被験者番号	年齢 性別	投与群 投与量 (mg/日)	死亡に至った 有害事象	因果 関係	他の医学的状态
■■■■ /38	68 歳 男性	NPC-04 : 900	心肺停止	なし	NPC-04 試験開始時に、合併症として肺気腫を伴う慢性閉塞性気管支炎が合併症として記録されていた。また、本症例は肺炎のため、治験期間中に少なくとも 1 回入院があった。本症例は NPC-04 投与 26 ヶ月後に心肺停止のため死亡した。治験責任医師は治験薬と因果関係はないと判断した。

3) Named Patient Program での死亡例の解析 (2 次データベース)

Named Patient Program で本剤の投与を受けた 2,886 例中 17 例 (0.59%) で死亡が報告された。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因果関係はないと判断され、残り 3 例はおそらくなしと判断された。死亡例について Table 2.1.2.3-2 に示した。

Table 2.1.2.3-2 Named Patient Program における死亡例

被験者番号	年齢	性別	投与量 (mg/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	1,500	低酸素症, 発作	なし	2 年
■■■/9999	18	男性	900	ミトコンドリア細胞症 てんかん重積状態	おそらく なし	280 日
■■■/9999	1	男性	120	おそらくウイルス性脳炎	なし	9 日
■■■/22	24	男性	600	肺炎, 呼吸不全, 心血管虚脱	おそらく なし	1 ヶ月
■■■/23	2	女性	360	肺炎	なし	15 日
■■■/24	1	女性	420	呼吸不全	なし	195 日
■■■/73	74	男性	900	パーキンソン病合併症の悪化	なし	129 日
■■■/70054	75	男性	1,500	直腸腺癌	なし	10 年
■■■/16/01	17	男性	900	肺炎	なし	37 ヶ月

被験者番号	年齢	性別	投与量 (mg/日)	死亡に至った有害事象	因果関係	死亡までの 投与期間
■■■■/6	74	男性	1,500	肺癌	なし	25 ヶ月
■■■■/16	6	女性	600	肺炎	なし	16 ヶ月
■■■■/98	56	男性	2,400	脳血栓症	おそらく なし	3 日
■■■■/124	55	女性	1,500	肺炎	なし	2 年
■■■■/0/4	84	男性	2,400	急性肺水腫	なし	58 ヶ月
■■■■/22	42	男性	1,500	虚血性冠動脈疾患	なし	54 ヶ月
■■■■/3	72	男性	1,800	気管閉塞	なし	8 年
■■■■/2501	68	女性	300	おそらく心臓起因の死	なし	不明

4) 製造販売後調査における死亡例

製造販売後調査において 19■■年 ■月 ■日までに報告された死亡例は 8 例あり、Table 2.1.2.3-3 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おそらくありと判断された。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 2.1.2.3-3 市販後臨床試験での死亡例（自発レポート報告）

被験者番号	年齢	性別	死亡の原因	NPC-04 投与量 (mg/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, 二次的な突発性 脳浮腫	2,100	75 日	あるかも しれない
■■■■	63	女性	肝機能障害	900	43 日	おそらく あり
■■■■	36	男性	大動脈弁狭窄症, 心停止	不明	37 日	おそらく なし
■■■■	82	女性	心臓ブロック	600	3 ヶ月	なし
■■■■	34	女性	突然死	600	210 日	データ 不十分

被験者番号	年齢	性別	死亡の原因	NPC-04 投与量 (mg/日)	死亡までの投与期間	因果関係
■■■■	26	男性	突然死	2,400	不明	おそらくなし

(2) SCS による死亡例の解析

低年齢を含む小児てんかん患者を対象とした9試験において、5/337例(1.5%)の死亡が報告された。死亡例について経過をTable 2.1.2.3-4に示したが、5例のうち3例が男児、2例が女児であり、年齢は10ヵ月～40ヵ月であった。2例は治験薬投与中に死亡し、1例は治験終了後継続投与中に死亡し、1例は本剤投与終了後28日以内に死亡し、残り1例は本剤投与終了後28日以上経過後死亡した。死因は、疾患増悪が1例、合併症によるものが2例、痙攣発作が1例、突然死が1例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

Table 2.1.2.3-4 SCS (9試験)における死亡例

被験者番号	年齢 性別	投与群 投与量 (mg/kg/日)	死亡に至った有害事象	因果関係	他の医学的状態
■■■■ /00001	12ヵ月 女性	0	原疾患増悪 (部分発作)	なし	NPC-04を約1.5ヵ月投与後中止し、その約8.5ヵ月後の20■■年8月8日に原疾患(部分発作)の増悪により死亡した。治験責任医師は治験薬と因果関係はないと判断した。
■■■■ /0005	10ヵ月 男性	0	発作の増加 肺疾患	なし	20■■年3月2日に発作の増加による二次性肺疾患を発現した。同年3月24日に肺疾患で死亡した。死亡時にNPC-04を服用していなかった(2日前に投与完了)。治験責任医師は、治験薬との因果関係はないと判断した。
■■■■ /00005	10ヵ月 男性	18	突然死	なし	20■■年1月29日に外科開頭手術を実施し、発作がなくなった。同年2月16日に被験者は突然死した。死亡時NPC-04 18 mg/kg/日で投与を継続し入院していた。治験責任医師は治験薬と因果関係はないと判断した。
■■■■	22ヵ月	60	肺炎	なし	20■■年12月21日、肺炎に罹患した被験

被験者 番号	年齢 性別	投与群 投与量 (mg/kg/日)	死亡に 至った 有害事象	因果 関係	他の医学的状態
/00001	男性			し	者は神経学的検査でグラスゴースケール 11～13 と衰弱し、酸素飽和度も 79% と低下し人工呼吸器を必要とした。心拍数と動脈圧が低下し、同年 12 月 26 日に肺炎及び敗血症のため死亡した。
■■■■ /00003	40 ヶ月 女性	60	痙攣	なし	被験者は 20■■ 年 4 月 30 日に非盲検継続期を完了した。その約 1 ヶ月後、4 時間発作が発現し、誤嚥のため自宅で死亡した。死亡時 NPC-04 60 mg/kg/日 を服用していたが、治験責任医師は治験薬との因果関係はないと判断した。

2.1.3 その他の重篤な有害事象

2.1.3.1 NPC-04 併用投与試験

(1) 成人患者を対象とした臨床試験 (OT/PE1 試験, OT/PE1E 試験)

1) OT/PE1 試験

Table 2.1.3.1-1 に示したように、本試験では、二重盲検期において 43 例に 65 件の重篤な有害事象が発現し、内訳は NPC-04 600 mg 投与群 9 例 (5.4%) 15 件、NPC-04 1,200 mg 投与群 9 例 (5.1%) 13 件、NPC-04 2,400 mg 投与群 18 例 (10.3%) 29 件及びプラセボ投与群 7 例 (4.0%) 8 件であった。本剤の投与群に 2 件以上発現した重篤な有害事象は、嘔吐 (計 6 件、600 mg/日群、1,200 mg/日群、2,400 mg/日群各 2 件)、運動失調 (計 6 件、600 mg/日群 1 件、2,400 mg/日群 5 件)、痙攣 (痙攣増悪及び大発作痙攣を含む) (計 4 件、600 mg/日群 3 件、1,200 mg/日群 1 件)、傾眠 (計 4 件、600 mg/日群及び 2,400 mg/日群各 2 件)、回転性めまい (計 3 件、2,400 mg/日群 3 件)、頭痛 (計 2 件、600 mg/日群及び 1,200 mg/日群各 1 件)、悪心 (計 2 件、600 mg/日群及び 2,400 mg/日群各 1 件)、血栓性静脈炎 (計 2 件、600 mg/日群 2 件) であり、その他の重篤な有害事象の発現はすべて 1 件であった。

治験担当医師により、治験薬との関連が否定できないと判断された重篤な有害事象は、NPC-04 600 mg/日群で 5 件、1,200 mg/日群で 9 件、2,400 mg/日群で 22 件であり、プラセボ群での発現はなかった。

Table 2.1.3.1-1 OT/PE1 試験における重篤な有害事象

被験者 番号	年齢	性別	投与群 投与量 (mg/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
■/48	41	男性	600	46	肛門障害	回復	なし	無
■/497	34	男性	600	118	嘔吐	回復	なし	無
■/151	24	女性	600	12	大発作痙攣	回復	おそらくなし	有
■/4007	18	女性	600	107	痙攣増悪, 頭痛	回復	おそらくなし	無
■/311	16	男性	600	152	痙攣	回復	なし	有
■/637	37	女性	600	51	卵巣嚢胞	回復	なし	無
■/275	54	女性	600	112	傾眠, 悪心, 嘔吐, 運動失調	継続	あるかもしれない	有
■/647	46	男性	600	106 144	血栓静脈炎 血栓静脈炎	回復	なし なし	無
■/399	31	女性	600	1 8	小脳症候群 傾眠	回復	あるかもしれない おそらくなし	無
■/274	58	女性	1,200	1	外傷	回復	なし	無
■/385	40	女性	1,200	8	胆石症	回復	なし	無
■/256	35	女性	1,200	20	好中球減少症	回復	あるかもしれない	有
■/769	24	女性	1,200	1 5	浮動性めまい 歩行障害	回復	おそらくあり おそらくあり	有
■/586	26	男性	1,200	195	痙攣増悪	回復	なし	無
■/263	24	男性	1,200	1	関節痛, 筋肉痛, 発疹	回復	あり	無
■/423	64	女性	1,200	11	嘔吐	回復	おそらくあり	有
■/453	30	女性	1,200	9	嘔吐, 頭痛	回復	あるかもしれない	有
■/367	52	男性	1,200	3	高血圧	継続	なし	無
■/706	64	男性	2,400	5	無力症	回復	あるかもしれない	有
■/461	24	男性	2,400	59	アレルギー反応	回復	なし	無
■/585	17	男性	2,400	14	薬物不耐性	回復	おそらくあり	有

被験者 番号	年齢	性別	投与群 投与量 (mg/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
■/686	49	男性	2,400	32	肝炎	回復	おそらくあり	有
■/409	16	男性	2,400	18	虫垂炎	回復	おそらくなし	有
■/247	39	女性	2,400	22	低ナトリウム血症	回復	おそらくあり	有
■/102	45	男性	2,400	16	運動失調	回復	おそらくあり	有
■/155	50	男性	2,400	112	意識消失	回復	なし	無
■/874	27	男性	2,400	132	幻覚	回復	おそらくなし	有
■/888	16	女性	2,400	13	舞蹈病アテトーゼ	回復	おそらくあり	有
■/619	50	女性	2,400	66	運動過多	回復	なし	有
■/4018	15	男性	2,400	62	肺炎	回復	なし	無
■/652	34	男性	2,400	17	回転性めまい	回復	おそらくあり	有
■/150	33	男性	2,400	9 10	複視, 回転性めまい, 運動 失調	回復	あり	有
■/646	60	男性	2,400	86	骨折	継続	なし	無
■/694	32	女性	2,400	15	運動失調, 回転性めまい	回復	おそらくあり	無
■/419	22	女性	2,400	8 9 10 12 13	眼振 運動失調 悪心, 嘔吐 傾眠 測定障害	回復	おそらくあり あるかもしれない あるかもしれない おそらくあり おそらくあり	有
■/421	22	女性	2,400	2 6 8 10	傾眠 嘔吐 運動失調 振戦	回復	おそらくあり あるかもしれない おそらくあり おそらくあり	有
■/529	62	男性	プラセボ	112	狭心症, 左心不全	回復	なし	無
■/4020	17	男性	プラセボ	59	骨折	回復	なし	無

被験者 番号	年齢	性別	投与群 投与量 (mg/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
■/62	50	男性	プラセボ	148	神経疾患	回復	なし	無
■/799	30	女性	プラセボ	49	うつ病	回復	なし	有
■/873	31	女性	プラセボ	128	大発作痙攣	回復	なし	有
■/633	33	女性	プラセボ	104	頭蓋内損傷	回復	なし	無
■/882	20	女性	プラセボ	104	水腎症	回復	なし	無

2) OT/PE1E 試験

重篤な有害事象の一覧を Table 2.1.3.1-2 に示した。

本試験では、34 例* (11.6%) に 50 件の重篤な有害事象が発現し、2 件以上発現した重篤な有害事象は、大発作痙攣、浮動性めまい、及び痙攣増悪 (各 3 件)、骨折、情動不安定、及び頭部損傷 NOS (各 2 件) であり、その他の重篤な有害事象はすべて 1 件の発現であった。治験薬との関連が否定できないと判断された重篤な有害事象は 16 件あり、内訳は浮動性めまい及び情動不安定が各 2 件、LE 症候群、心嚢液貯留、心膜炎、胸膜炎、大発作痙攣、視覚異常、肝酵素増加、思考異常、便秘、腹痛、嘔吐、及び脱水が各 1 件であった。

重篤な有害事象うち投与中止に至った症例は 7 例 (2.4%) であり、内訳は LE 症候群、心嚢液貯留、心膜炎及び胸膜炎の 1 例、自殺企図及び思考異常の 1 例、気管支肺炎 NOS、情動不安定、頭部損傷 NOS、低カリウム血症及び高血圧の各 1 例であった。

*: 総括報告書の本文では、重篤な有害事象の発現率が 7.2% (21 / 292 例) であると報告されているが、総括報告書のデータ (Post-text Listing 10.2-2 及び Post-text supplement 2) に基づき、34 例とした。

Table 2.1.3.1-2 OT/PE1E 試験における重篤な有害事象

被験者番号	年齢	性別	発現時用 量 (mg/日)	発現日 ^{a)} (日)	投与 期間 (日)	有害事象	因果関係	重症度	中止
■/2561	40	男性	900	532	535	LE 症候群	あるかもしれない	中等度	有
			1,200	532	535		あるかもしれない	中等度	有
			1,500	532	535		あるかもしれない	中等度	有
			1,800	532	535		あるかもしれない	中等度	有
			2,100	532	535		あるかもしれない	中等度	有

被験者番号	年齢	性別	発現時用量 (mg/日)	発現日 ^{a)} (日)	投与期間 (日)	有害事象	因果関係	重症度	中止
			2,400	532	535		あるかもしれない	中等度	有
			2,400	519	535	心嚢液貯留	あるかもしれない	高度	有
			2,400	525	535		あるかもしれない	高度	有
			2,400	502	535	心膜炎	あるかもしれない	高度	有
			2,400	502	535	胸膜炎	あるかもしれない	高度	有
■■■■/2524	44	女性	1,800	671	1176	過敏性腸症候群	なし	中等度	無
■■■■/2596	37	女性	1,800	149	1261	骨折	なし	中等度	無
■■■■/1108	39	女性	1,200	328	1051	女性生殖器に関する処置	なし	軽度	無
■■■■/7057	21	男性	2,400	151	666	痙攣増悪	なし	中等度	無
■■■■/8133	20	女性	1,200	357	354	痙攣	おそらくなし	高度	無
			1,500	187	354	大発作痙攣	おそらくなし	高度	無
			1,800	187	354		おそらくなし	高度	無
■■■■/6021	45	男性	600	493	742	激越	なし	高度	無
■■■■/6096	32	女性	1,500	99	720	子宮類線維症	なし	中等度	無
			1,800	251	720	悪性子宮内膜新生物	なし	高度	無
■■■■/6091	46	男性	1,800	202	205	気管支肺炎 NOS	なし	高度	有
			1,800	207	205	心停止	なし	高度	無
■■■■/9119	37	男性	450	50	55	情動不安定	あり	高度	有
■■■■/9120	35	女性	300	66	63	大発作痙攣	おそらくあり	高度	無
			600	66	63		おそらくあり	高度	無
			900	66	63		おそらくあり	高度	無
			1,200	66	63		おそらくあり	高度	無
			1,350	66	63		おそらくあり	高度	無
			1,500	66	63		おそらくあり	高度	無
■■■■/9125	34	女性	600	25	1,050	浮動性めまい	あるかもしれない	軽度	無
			900	25	1,050		あるかもしれない	軽度	無

被験者番号	年齢	性別	発現時用量 (mg/日)	発現日 ^{a)} (日)	投与期間 (日)	有害事象	因果関係	重症度	中止
			600	25	1,050	視覚異常	あるかもしれない	軽度	無
			900	25	1,050		あるかもしれない	軽度	無
/9126	17	男性	300	26	173	浮動性めまい	あるかもしれない	中等度	無
			450	26	173		あるかもしれない	中等度	無
			600	26	173		あるかもしれない	中等度	無
			300	15	173	情動不安定	あるかもしれない	軽度	無
			450	15	173		あるかもしれない	軽度	無
			600	15	173		あるかもしれない	軽度	無
/9133	18	男性	600	499	762	虫垂炎	なし	中等度	無
/9143	48	男性	600	107	1,123	蜂巣炎	なし	高度	無
			600	119	1,123		なし	高度	無
			600	590	1,123	大発作痙攣	おそらくなし	高度	無
			600	104	1,123	損傷	なし	高度	無
/9144	25	男性	900	872	1,154	痙攣増悪	なし	高度	無
			900	530	1,154	局在性痙攣	なし	中等度	無
/3002	22	女性	1,200	176	180	頭部損傷 NOS	なし	中等度	有
			1,500	176	180		なし	中等度	有
			1,650	176	180		なし	中等度	有
/3104	57	女性	600	1	8	低カリウム血症	おそらくなし	高度	有
			900	1	8		おそらくなし	高度	有
/3105	25	男性	900	245	447	浮動性めまい	なし	軽度	無
			900	245	447	背部痛	なし	軽度	無
/3107	40	女性	1,200	233	358	胆道痛	なし	中等度	無
/3118	41	女性	900	267	371	胃腸炎	なし	軽度	無
/3142	43	男性	600	15	357	肝酵素上昇	あるかもしれない	軽度	無
			750	15	357		あるかもしれない	軽度	無
			900	15	357		あるかもしれない	軽度	無
/3011	39	男性	1,200	110	114	自殺企図	なし	高度	有

被験者番号	年齢	性別	発現時用量 (mg/日)	発現日 ^{a)} (日)	投与期間 (日)	有害事象	因果関係	重症度	中止
			1,200	86	114	思考異常	あるかもしれない	高度	有
■■■■/3207	37	女性	1,200	299	301	高血圧	おそらくなし	高度	有
■■■■/3316	56	男性	1,650	293	343	心室性頻脈	おそらくなし	高度	無
			1,800	293	343		おそらくなし	高度	無
■■■■/3262	35	男性	300	295	359	肺炎	なし	中等度	無
■■■■/3264	36	女性	600	170	315	子宮頸部癌	なし	高度	無
■■■■/3265	27	女性	1,800	231	316	頭部損傷 NOS	なし	高度	無
			1,800	231	316	骨折	おそらくなし	高度	無
■■■■/3026	62	女性	900	34	353	静脈瘤	なし	中等度	無
■■■■/3289	31	女性	1,500	288	323	脳嚢胞	なし	中等度	無
			1,800	288	323		なし	中等度	無
■■■■/3190	20	女性	900	166	234	便秘	おそらくあり	高度	無
■■■■/5506	62	男性	600	296	350	血腫	なし	中等度	無
■■■■/3034 ^{b)}	27	女性	2,400	252	520	腹痛	おそらくあり	不明	無
			2,400	252	520	嘔吐	おそらくあり	不明	無
			2,400	252	520	脱水	おそらくあり	不明	無
■■■■/3292 ^{b)}	35	男性	1,200	122	542	痙攣増悪	おそらくなし	不明	無

Source : Post-text Listing 10.2-2

a) OT/PE1E 試験の治験薬投与開始日を 1 日目として算出

b) Narrative のみに記載されていた被験者

(2) 小児患者を対象とした臨床試験

(B1301 試験, B1301E1 試験, 011 試験, 011E 試験, 2340 試験, 2340E1 試験)

1) B1301 試験

本試験では 2 例に重篤な有害事象が発現し、NPC-04 投与群での傾眠の 1 例 (2.1%) 及びプラセボ投与群での気管支肺炎の 1 例 (2.0%) であり、同程度の頻度であった (Table 2.1.3.1-3)。本剤投与群で発現した傾眠は、治験薬との因果関係が否定できないと判定され、プラセボ投与群の気管支肺炎は、治験薬との因果関係は否定された。なお、重篤な有害事象が認められた症例の叙述を Table 7-62 に示した。

Table 2.1.3.1-3 B1301 試験における重篤な有害事象

被験者 番号	年齢	性別	投与群 発現時投与量 (mg/kg/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
■■■■ 00002	9	男性	NPC-04 22.3	10	傾眠	回復	あり	有
■■■■/00004	6	女性	プラセボ	55	気管支肺炎	継続	なし	無

2) B1301E1 試験

本長期継続投与試験において、11.4% (10/88 例) 10 件の重篤な有害事象表が発現した。2 件以上認められた重篤な有害事象は、薬物過敏症 (2 件) 及びマイコプラズマ性肺炎 (3 件) であった。重篤な有害事象のうち、本剤との因果関係が否定できないものは、嘔吐 (1 件)、痙攣 (1 件) 及び薬物過敏症 (2 件) であった。薬物過敏症の 2 件は いずれも 1301 試験でプラセボが投与され、本試験で NPC-04 投与に移行した症例で発現しており、本剤投与 1 日後及び 10 日後の投与初期に発現した。なお、重篤な有害事象が認められた症例の叙述を Table 7-63 に示した。

Table 2.1.3.1-4 B1301E1 試験における重篤な有害事象

被験者 番号	年齢	性別	発現時 投与量 (mg/kg/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
NPC-04 – NPC-04 投与群								
■■■■/00005	5	男性	26.7	61	嘔吐	回復	あり	有
■■■■/00003	9	女性	41.2	223	痙攣	回復	あり	無
■■■■/00010	13	女性	35.3	526	脱水	回復	なし	無
■■■■/00003	13	女性	39.2	257	マイコプラズマ性肺炎	回復	なし	無
プラセボ- NPC-04 投与群								
■■■■/00004	6	女性	—	-21	気管支肺炎	回復	なし	無
■■■■/00006	11	男性	8.9	129	マイコプラズマ性肺炎	回復	なし	無
■■■■/00001	10	男性	9.4	1	薬物過敏症	回復	あり	有
■■■■/00006	12	男性	27.0	10	薬物過敏症	回復	あり	有
■■■■/00007	10	女性	40.0	29	マイコプラズマ性肺炎	回復	なし	無

被験者 番号	年齢	性別	発現時 投与量 (mg/kg/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
■■■■/00014	5	男性	37.5	21	肺炎	回復	なし	無

3) 011 試験

011 試験における重篤な有害事象一覧を Table 2.1.3.1-5 に示した。

本試験では 15 例に重篤な有害事象が発現し、本剤投与群で 7 例 (5.1%)、プラセボ投与群で 8 例 (6.2%) であり、発現率は両投与群で同程度であった。なお、この他 1 例が前観察期に重篤な有害事象を発現したが、その後プラセボ投与群に割り付けられた。

NPC-04 投与群で 2 件以上発現した重篤な有害事象は嘔吐 (2 件) であり、その他の事象はすべて 1 件であった。プラセボ群で 2 件以上発現した重篤な有害事象は痙攣 (3 件)、発熱及び大発作痙攣 (各 2 件) であり、その他の事象はすべて 1 件であった。治験薬との関連が否定できないと判断された重篤な有害事象は、NPC-04 投与群で 15 件中 7 件、プラセボ群で 10 件中 3 件であった。NPC-04 投与群での 7 件の内訳は、嘔吐、運動失調、複視、浮動性めまい、歩行障害、眼振、及び食欲減退であった。

Table 2.1.3.1-5 011 試験における重篤な有害事象

被験者 番号	年齢	性別	発現時 投与量 (mg/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
■■■■/ 648	12	男性	150	36	歯の障害	回復	おそらくなし	無
■■■■/ 1110	14	女性	1,800	56	嘔吐	回復	おそらくあり	無
■■■■/ 1080	17	女性	1,800	72	自殺企図	回復	おそらくなし	有
■■■■/ /625	16	女性	900	11	痙攣増悪	継続	おそらくなし	無
■■■■/555	12	男性	450	8	肺炎	回復	なし	無
■■■■/ /1087	8	男性	900	39 42	運動失調、複視、 浮動性めまい、 歩行障害 眼振	継続	あり	有
■■■■/ /558	17	女性	1,350	40 70	食欲減退 食欲減退	回復	あるかもしれない おそらくなし	無

被験者 番号	年齢	性別	発現時 投与量 (mg/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
				73 75	嘔吐 傾眠, 無感情		おそらくなし おそらくなし	
■■■■ /1009	8	女性	プラセボ	11	発熱	回復	なし	無
■■■■ /1090	9	男性	プラセボ	41	白血球減少症	回復	おそらくあり	有
■■■■ /744	15	男性	プラセボ	67	糖尿病	回復	なし	無
■■■■ /825	9	男性	プラセボ	111	痙攣 (てんかん発作)	継続	あるかもしれない	無
■■■■ /1096	5	男性	プラセボ	30	痙攣 (反復性二次性 全般化部分発作)	回復	なし	無
■■■■ /569	8	女性	プラセボ	30	痙攣増悪 (発作頻度 増加)	回復	あるかもしれない	有
■■■■/651	10	女性	プラセボ	46	大発作痙攣 (てんかん 重積状態) 肺炎	回復	なし	有
■■■■ /743	9	男性	プラセボ	87	胃腸炎 大発作痙攣 (てんかん 重積状態)	回復	なし おそらくなし	無
■■■■ /1085	4	男性	プラセボ	0	発熱, 咽頭炎, 痙攣	回復	なし	無

4) 011E 試験

011E 試験における重篤な有害事象一覧を Table 2.1.3.1-6 に示した。

本試験では、重篤な有害事象が 39 例 (16.7%) に 92 件発現した。2 件以上発現した重篤な有害事象は、痙攣増悪 (11 例)、ウイルス感染、胃腸炎 (各 5 例)、傾眠、脱水、嘔吐 (各 4 例)、大発作痙攣、発熱 (各 3 例)、情動不安定、食欲減退、人格障害、損傷、頭痛 (各 2 例) であった。

また、重篤な有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定できないと判断された事象は、5 例にみられた痙攣増悪 2 件、痙攣増悪、運動失調、頭痛、傾眠、情緒不安定、及び歩行障害の各 1 件であった。

重篤な有害事象のうち治験薬の投与中止に至った症例は、痙攣増悪を発現した 1 例のみであるが、治験薬との因果関係は否定された。

Table 2.1.3.1-6 011E 試験における重篤な有害事象

被験者番号	年齢	性別	発現時 投与量 (mg/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
██████████ /183	9	男性	1,500 1,800 1,800 1,800 1,200 1,200	156 355 411 513 763 812	痙攣増悪	回復	おそらくなし なし おそらくなし あり おそらくなし おそらくなし	無
██████████ /184	9	女性	750	38	痙攣増悪	回復	おそらくなし	無
██████████ /105	11	女性	2,100 600	414 414	痙攣増悪 痙攣増悪	回復	なし なし	無
██████████ /101	13	男性	1,500	677	損傷	継続	なし	無
██████████ /144	5	男性	900	370	胃腸炎	回復	なし	無
██████████ /158	6	男性	900	187	痙攣増悪	回復	おそらくなし	有
██████████ /109	8	女性	900	114 114 114	関節脱臼 靭帯障害 歯の障害	回復	なし なし なし	無
██████████ /110	13	女性	1,500	298 387	痙攣増悪 局在性痙攣	回復	おそらくなし おそらくなし	無
██████████ /111	11	男性	1,800	105	人格障害	継続	おそらくなし	無
██████████ /116	6	女性	1,200	175 175	耳感染 胃腸障害	回復	なし なし	無
██████████ /103	11	男性	900	8 8 8 8	運動失調 痙攣増悪 頭痛 傾眠	継続 回復 継続 回復	おそらくあり おそらくあり おそらくあり おそらくあり	無
██████████ /101	13	男性	1,350	80	情動不安定	継続	あるかもしれない	無
██████████ /107	13	女性	1,200	148 148 147 155 149 149	成人呼吸窮迫症 候群 循環不全 発熱 多臓器不全 心筋炎	回復	おそらくなし おそらくなし おそらくなし おそらくなし おそらくなし おそらくなし	無

被験者番号	年齢	性別	発現時 投与量 (mg/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
				148	肺虚脱 尿毒症		おそらくなし	
██████████ /101	12	男性	450	679 683	発熱 嘔吐	回復	なし なし	無
██████████ /101	11	女性	1,200	185 184	脱水 胃腸炎	回復	なし なし	無
██████████ /101	4	女性	900 900 900 900 900 600 750	239 233 239 263 263 11 52	食欲減退 不安 脱水 下痢 腸炎 頭蓋内圧亢進症 脊髄炎	回復	なし なし なし なし なし なし なし	無
██████████ /102	11	女性	750 450	16 15	脱水 ウイルス感染	回復	なし なし	無
██████████ /103	15	男性	1,350 1,350 1,350 1,350 1,200 1,350 1,350 1,350 1,350	194 189 177 542 213 542 192 192 542	脱水 歩行障害 胃腸炎 胃腸炎 胃食道逆流 頭痛 ウイルス感染 傾眠 嘔吐	回復 回復 回復 回復 回復 回復 回復 継続 回復	なし あるかもしれない なし なし おそらくなし おそらくなし なし おそらくなし おそらくなし	無
██████████ /104	17	女性	1,200	769	脳神経病変	回復	なし	無
██████████ /106	16	男性	750	824	痙攣増悪	回復	あるかもしれない	無
██████████ /110	12	男性	2,100	495	薬物濃度増加	回復	なし	無
██████████ /113	6	女性	900	263	嘔吐	不明	おそらくなし	無
██████████ /114	13	男性	1,050	173	胃腸炎	回復	おそらくなし	無
██████████ /117	9	男性	2,700	846 842	電解質異常 ウイルス感染	回復	なし なし	無
██████████ /106	13	男性	2,100 900	309 382	大発作痙攣	回復	なし なし	無

被験者番号	年齢	性別	発現時 投与量 (mg/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
■■■■■ /108	15	女性	3,300	578 578 584	胃腸炎 ウイルス感染 筋肉痛	回復	なし なし なし	無
■■■■■ /113	14	男性	1,800	463	情動不安定	回復	おそらくなし	無
■■■■■ /103	6	女性	900	550	痙攣増悪	回復	なし	無
■■■■■ /105	5	女性	1,200	242	不全片麻痺	回復	なし	無
■■■■■ /106	11	男性	1,800	590 589 589 589	大発作痙攣 眼球浮腫 発熱 疼痛	回復	なし なし なし なし	無
■■■■■ /107	5	女性	900	812 532	胃炎 ウイルス感染	回復	なし なし	無
■■■■■ /110	10	女性	1,800	1,085 1,085 1,084 1,084 1,085 1,085	激越 食欲減退 頭部損傷 損傷 傾眠 嘔吐	回復	なし なし なし なし なし なし	無
■■■■■ /112	5	男性	1,350	658 954 662 769	痙攣増悪 大発作痙攣 傾眠 傾眠	回復	おそらくなし なし おそらくなし なし	無
■■■■■ /101	16	男性	1,800	22	腎膿瘍	回復	なし	無
■■■■■ /106	10	女性	2,550	1,100	脳症	継続	なし	無
■■■■■ /109	17	女性	1,500	124	上気道感染	回復	なし	無
■■■■■ /105	13	男性	3,300	1,015	痙攣増悪	回復	なし	無
■■■■■ /106	9	男性	600	199	人格障害	回復	なし	無
■■■■■ /107	9	女性	150 600	637 584	脳出血 痙攣増悪	回復	なし なし	無

Source : Post-text Listing 10.2-2

5) 2340 試験

2340 試験における重篤な有害事象を Table 2.1.3.1-7 に示した。

本試験で発現した重篤な有害事象は、NPC-04 高用量投与群で 10 例（15.6%）22 件及び低用量投与群 5 例（7.8%）8 件に認められ、高用量投与群での発現率が高かった。このうち治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、高用量投与群の 2 例 4 件及び低用量投与群の 1 例 2 件、計 3 例 6 件であった。高用量投与群の 2 例は、1 例が嘔吐、他の 1 例が傾眠 2 件及びトランスアミナーゼの上昇及び高熱であった。低用量投与群の 1 例は傾眠及び痙攣であった。

Table 2.1.3.1-7 2340 試験における重篤な有害事象

被験者 番号	年齢 (月)	性別	発現時 投与量 (mg/kg/日)	有害事象 発生まで の投与期 間 (日) ¹	有害事象	重症度	転帰	因果 関係	中止
低用量投与群 (10 mg/kg/日)									
██████ /00005	20	女性	9.1	8	大腸菌感染 発熱 腎盂腎炎	高度 中等度 高度	回復	なし	無
██████ /00004	3	女性	9.1	3	傾眠、痙攣	高度	継続	あり	有
██████ /00002	21	女性	9.8	2	てんかん重積状態	高度	回復	なし	有
██████ /00007	10	男性	10	4	てんかん重積状態	高度	回復	なし	無
██████ /00008	5	女性	10.1	6	てんかん重積状態	中等度	回復	なし	無
高用量投与群 (60 mg/kg/日)									
██████ /00001	42	男性	40.7 52.2	17 18 33	気管支炎 貧血、肺炎 呼吸窮迫	中等度 高度 高度	回復	なし	無
██████ /00002	36	男性	52	43	嘔吐	高度	回復	あり	無
██████	6	男性	50	24	てんかん重積状態	中等度	回復	なし	無

被験者 番号	年齢 (月)	性別	発現時 投与量 (mg/kg/日)	有害事象 発生まで の投与期 間 (日) ¹	有害事象	重症度	転帰	因果 関係	中止
/00004			60	42	尿路感染				
■■■■ /00001	3	女性	40	23 24	肺炎 痙攣	中等度 軽度	回復	なし	無
■■■■ /00001	3	女性	38.2	21	高血圧	軽度	回復	なし	無
■■■■ /00002	9	男性	10.7 33.3 40	4 11 19	傾眠 高熱 トランスアミナーゼ 上昇 傾眠	高度 中等度 中等度 中等度	回復	あり なし あり あり	無
■■■■ /00006	15	女性	10.7 32	2 4	てんかん重積状態	高度	回復	なし	無
■■■■ /00010	31	男性	40	21	敗血症性ショック てんかん重積状態	高度	回復	なし	無
■■■■ /00001	44	女性	51.4	23	脱水, 発熱 ウイルス感染, 嘔吐	高度	回復	なし	無
■■■■ /00005	11	男性	50.5	28	肺炎	高度	回復	なし	無

1: 2340 試験の初回投与日を 1 日目とする。

6) 2340E1 試験

2340E1 試験における重篤な有害事象を Table 2.1.3.1-8 に示した。

本試験において重篤な有害事象を発現した症例数は 30 例 (20.7%) 52 件であり, その器官別大分類のほとんどは「感染症および寄生虫症」(17 例) 及び「神経系障害」(13 例) であった。症状としては, 痙攣が 9 例, 肺炎が 8 例, てんかん重積状態が 4 例, 細気管支炎及び嘔吐が各 3 例, 脱水, 気管支痙攣及び誤嚥性肺炎が各 2 例等であった。

治験薬との因果関係が否定できなかった重篤な有害事象は, 低ナトリウム血症 (被験者番号 ■■■■/00002) 及びてんかん重積状態 (被験者番号 ■■■■/00001) の 2 例のみであった。

重篤な有害事象を発現したほとんどの症例は入院し, うち 4 例は治験薬の投与を中止した。中止理由としては, 1 例が高度の血小板減少, 2 例が高度の痙攣及び 1 例が高度のてん

かん重積状態のためであった。

Table 2.1.3.1-8 2340E1 試験における重篤な有害事象

被験者番号	年齢 (月)	性別	有害事象	有害事象 発生日 ¹ (日)	有害事象 消失日 ¹ (日)	重症度	因果関係	中止
■■■■/00001	42	男性	肺炎	144	150	中等度	なし	無
			気管支痙攣	284	継続	高度		
			肺炎	284	継続	高度		
■■■■/00002	4	女性	痙攣	46	継続	高度	なし	有
			血小板数減少	46	53	高度		
■■■■/00004	6	男性	肺炎	120	293	高度	なし	無
■■■■ 00003	15	女性	肺炎	70	81	高度	なし	無
■■■■/00009	23	男性	肺炎	97	108	高度	なし	無
			敗血症	97	101	高度		
			てんかん重積状態	97	101	高度		
■■■■/00005	5	男性	嘔吐	127	129	中等度	なし	無
■■■■/00009	13	女性	痙攣	109	114	中等度	なし	無
■■■■ 00002	14	男性	痙攣	150	151	中等度	なし	無
■■■■/00002	9	男性	痙攣	56	58	軽度	なし	無
■■■■/00002	8	男性	気管支肺炎	24	35	中等度	なし	無
■■■■/00006	15	女性	てんかん重積状態	39	39	中等度	なし	無
			てんかん重積状態	55	55	中等度		
			てんかん重積状態	56	56	中等度		
			てんかん重積状態	76	76	中等度		
			てんかん重積状態	82	82	中等度		
てんかん重積状態	161	216	高度					
■■■■ 00007	10	男性	肺炎	81	135	高度	なし	無
■■■■/00010	31	男性	咽頭扁桃炎	189	199	高度	なし	無
■■■■/00011	39	男性	デング熱	140	144	中等度	なし	無
■■■■/00001	35	女性	痙攣	49	継続	高度	なし	有
■■■■/00008	9	女性	発熱	25	31	高度	なし	有
			尿路感染	25	31			
			痙攣	49	継続			
■■■■/00001	12	男性	重複感染	106	156	高度	なし	無
■■■■/00001	44	女性	嘔吐	52	57	高度	なし	無
			糞塊	54	57	高度		
			誤嚥性肺炎	111	121	高度		
			多汗症	111	125	中等度		

被験者番号	年齢 (月)	性別	有害事象	有害事象 発生日 ¹ (日)	有害事象 消失日 ¹ (日)	重症度	因果関係	中止
			呼吸窮迫	111	121	中等度		
			頻呼吸	111	125	中等度		
			呼吸窮迫	115	121	高度		
			嘔吐	158	173	高度		
			誤嚥性肺炎	164	174	高度		
			誤嚥性肺炎	165	174	高度		
			誤嚥性肺炎	203	210	高度		
■/00002	21	女性	低ナトリウム血症	69	71	高度	あり	
			低ナトリウム血症	82	85	高度	あり	
			嗜眠	82	85	高度	なし	無
			喘息	189	196	高度	なし	
			感染性クループ	189	192	高度	なし	
■/00003	10	女性	痙攣	24	25	軽度		
			細気管支炎	187	188	高度	なし	無
■/00005	11	男性	肺炎	54	57	高度		
			細気管支炎	96	100	中等度	なし	無
			肺炎	96	100	中等度		
■/00001	21	男性	嘔吐	140	141	中等度		
			痙攣	140	141	中等度	なし	無
■/00005	40	男性	RS ウイルス感染	69	78	中等度	なし	無
■/00008	1	男性	細気管支炎	59	69	中等度		
			胃腸炎	59	61	中等度	なし	無
■/00001	11	男性	てんかん重積状態	20	継続	高度	あり	有
■/00002	18	男性	痙攣	43	49	高度		
			痙攣	92	92	中等度		
			誤嚥性肺炎	120	125	中等度	なし	無
			てんかん重積状態	120	125	中等度		
■/00005	29	女性	脳振盪	66	68	軽度	なし	無
■/00010	29	女性	肺炎	109	119	中等度		
			脱水	111	114	中等度	なし	無
■/00012	8	女性	気管支痙攣	56	68	中等度		
			脱水	63	68	高度	なし	無
			高ナトリウム血症	116	118	中等度		

1: 2340 試験の初回投与日を1日目とする。

2.1.3.2 NPC-04 単剤投与試験

(1) 成人患者を対象とした試験

1) 本剤への切替え投与試験 (026 試験, 026E 試験, 028 試験, 028E 試験)

① 026 試験

026 試験における重篤な有害事象を Table 2.1.3.2-1 に示した。

本試験は、カルバマゼピンから本剤に切替える非盲検切替え期、本剤を 2,400 mg/日投与する前観察期及び無作為化後の二重盲検期からなり、二重盲検期前から本剤が投与されている。

本試験では、二重盲検期前の非盲検切替え期及び前観察期で 7 例 (4.9%)、二重盲検期で 4 例 (4.2%)、計 11 例が重篤な有害事象が発現し、このうち二重盲検期前に発現した 4 例は治験を中止した。二重盲検期前に 7 例に発現した重篤な有害事象の内訳は、発作の増加、てんかん重積状態、浮動性めまい、傾眠、低ナトリウム血症等であった。また、7 例中 4 例は治験薬との因果関係は否定されている。

二重盲検期に 4 例で発現した重篤な有害事象のうち、2 例が本剤 300 mg 投与群 (4.4%)、2 例が 2,400 mg 投与群 (3.9%) であり、用量による差異は認められなかった。症状としては発作の増加又は全般強直間代発作であったが、いずれも治験の中止には至らず、本剤との因果関係は否定されている。

Table 2.1.3.2-1 026 試験における重篤な有害事象

被験者 番号	年齢	性別	投与群 投与量 (mg/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
非盲検切替え期及び前観察期								
■■■■ /109	25	男性	2,400	25	痙攣 (発作の増加)	回復	なし	無
■■■■ /110	44	男性	1,800	14	大発作痙攣 (発作の増加)	回復	なし	有
■■■ 104	20	女性	1,200	12 20	大発作痙攣 (てんかん重積状態)	回復	おそらく なし	有
■■■■ 569	35	女性	1,800	35	浮動性めまい、感覚麻痺 視覚障害、複視、感覚異常 発作 (椎骨動脈痙攣)	回復	なし	無
■■■■/106	45	女性	2,400	47	傾眠	回復	あり	有

被験者 番号	年齢	性別	投与群 投与量 (mg/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
				53 54	錯乱状態 運動失調			
■■■■ /101	22	女性	2,400	71	低ナトリウム血症, 痙攣 (全般強直間代発作)	回復	あり	有
■■■■/108	47	女性	2,100	59	低ナトリウム血症	回復	おそらくあり	無
二重盲検期								
■■■■ /546	31	女性	300	140	痙攣 (発作の増加)	回復	おそらくなし	無
■■■■/556	43	女性	300	154	痙攣 (発作の増加)	回復	なし	無
■■■■ /520	28	女性	2,400	182	痙攣 (発作の増加)	継続	なし	無
■■■■ 569	35	女性	2,400	112	痙攣 (全般強直間代発作)	回復	なし	無

② 026E 試験

重篤な有害事象を発現した症例数は、8例 (7.0%) であり、026 試験よりも発現率は高かった。8例中6例が本剤との因果関係が否定できないと判定された (Table 7-33)。

③ 028 試験

028 試験において二重盲検期に発現した重篤な有害事象を Table 2.1.3.2-2 に示したが、本剤 300 mg 投与群で3例 (6.5%), 2,400 mg 投与群で2例 (4.9%) に発現し、用量による差異は認められなかった。300 mg 投与群では、発作回数の増加が2例及び発作後精神障害を発現した症例が1例であり、後者の1例は治験薬との因果関係が否定できないと判定され、治験を中止した。2,400 mg 投与群の2例の内訳は、それぞれ狭心症、低ナトリウム血症、運動失調及び心不全が悪化した1例、肋骨骨折及び血胸を発現した1例であり、運動失調は治験薬との因果関係が否定できないと判定された。

Table 2.1.3.2-2 028 試験において二重盲検試験期の重篤な有害事象

被験者番号	年齢	性別	投与群 投与量 (mg/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
■■■■ /574	39	男性	300	28	発作後精神障害	継続	おそらくあり	有
■■■■ /545	17	女性	300	50	大発作痙攣	継続	おそらくなし	無
■■■■ /540	38	女性	300	47	大発作痙攣 (複雑部分発作 14 回, 大発作 1 回)	回復	なし	無
■■■■ /525	58	男性	1,800	10 20	狭心症, 心不全 低ナトリウム血症 運動失調	回復	なし おそらくなし あるかもしれない	無
■■■■ /531	44	女性	2,400	29	骨折, 血胸	回復	なし	無

④ 028E 試験

重篤な有害事象を発現した症例数は 2 例 (14.3%) で、そのうち 1 例は重篤な有害事象として精神病を発現し、本剤との因果関係が否定できなかった (Table 7-34)。

2) 単剤投与試験 (Initiation of monotherapy)

(004 試験, 004E 試験, 025 試験, 025E 試験, OT/F02 試験, OT/F02E 試験)

① 004 試験

004 試験において、NPC-04 投与群の 1 例 (1%) に重篤な有害事象である発作後の精神病が認められ、投与を中止した。本剤との因果関係は否定できないと判定された。

Table 2.1.3.2-3 004 試験における重篤な有害事象

被験者番号	年齢	性別	投与群 投与量 (mg/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
■■■■ 510	41	男性	2,400	8	発作後の精神病	回復	あるかもしれない	有

② 004E 試験

本試験で発現した重篤な有害事象は 13 例 (13.4%) 19 件であり、うち 5 例 6 件が本剤と

の因果関係が否定できないと判定された。(Table 7-35)。

③ 025 試験

025 試験において重篤な有害事象は認められなかった。

④ 025E 試験

025E 試験で重篤な有害事象を発現した症例数は、4 例 (8.9%) 5 件であり、うち 1 例 2 件は NPC-04 との因果関係は否定できないと判定された (Table 7-36)。

⑤ OT/F02 試験

OT/F02 試験における重篤な有害事象を Table 2.1.3.2-4 に示した。

NPC-04 投与群で 3 例 (2%) 4 件、フェニトイン投与群で 6 例 (4%) 9 件に重篤な有害事象が認められた。うち NPC-04 投与群の 1 例 (小脳毒性/症候群)、フェニトイン投与群の 4 例 (斑点状丘疹, スティーブンス・ジョンソン症候群, 小脳毒性/症候群, 運動失調, 複視及び眼振) が治験薬と因果関係が否定できないと判定された。

Table 2.1.3.2-4 OT/F02 試験における重篤な有害事象

被験者 番号	年齢	性別	投与群 投与量 (mg/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
■/23 ¹	16	男性	18,000	203	過量投与 ² (嘔吐, 鎮静状態, 眼振)	継続	なし	有
■/67	21	女性	1650	163	右側半身麻痺	回復	なし	有
■/426	63	男性	900	18 21	小脳毒性/症候群 急性錯乱状態	回復	おそらくあり おそらくなし	無
■/411 ³	21	男性	PHT: 300	29	小脳症候群/毒性	回復	おそらくあり	無
■/430	21	男性	PHT: 200	21 383	運動失調症, 複視, 眼振 重篤なミオクローヌス	回復	おそらくあり おそらくなし	有
■/145	23	男性	PHT: 300	218	胃腸炎	回復	なし	無
■/138	28	男性	PHT: 300	25	斑点状丘疹	回復	おそらくあり	有
■/220 ¹	23	男性	PHT: 300	27	スティーブンス・ジョン ソン症候群	回復	あり	有
■/81	37	男性	PHT: 300	224	腱断裂	回復	なし	無

PHT: フェニトイン

Appendix: Section 9.3.4

1: 被験者番号 ■/23 及び ■/220 は二重盲検期に NPC-04 投与を中止したが、非盲検追跡調査に参加した。

2: 過量投与は治験責任医師の判断で有害事象として扱われず、Data listing 22 に記載されていない。

3: 被験者番号 ■/411 は小脳毒性, 傾眠, 勃起不全を発現後, 約 2 ヶ月治験薬の投与を中止した。

⑥ OT/F02E 試験

重篤な有害事象を発現した症例数は、NPC-04 投与群で 3 例 (3.5%) 3 件、フェニトイン投与群で 2 例 (2.6%) 4 件であった。NPC-04 投与群で発現した重篤な有害事象は腹部痛、脳血管障害、頭蓋内出血であり、いずれも NPC-04 との因果関係は否定された。フェニトイン投与群で発現した重篤な有害事象は、胆道仙痛、嘔吐、肝機能異常及び痙攣であり、フェニトインとの因果関係は嘔吐、肝機能異常及び痙攣で「明らかに関連あり」と判断された。(Table 7-37)。

(2) 小児を対象とした試験 (OT/F04 試験, OT/F04E 試験, 2339 試験, 2339E1 試験)

1) OT/F04 試験

OT/F04 試験で発現した重篤な有害事象を Table 2.1.3.2-5 に示した。NPC-04 投与群の 2 例 (2.1%)、フェニトイン投与群の 1 例 (1.1%) で発現した。

本剤投与群の 2 例は、腹痛の 1 例及び発熱、気管支炎、気管支肺炎、発熱及び寄生虫症の 1 例であり、いずれも本剤との因果関係は否定された。フェニトイン投与群の 1 例は、斑状丘疹状皮疹、全身性浮腫であり、フェニトインとの因果関係は否定できなかった。

Table 2.1.3.2-5 OT/F04 試験における重篤な有害事象

被験者 番号	年齢	性別	投与群 投与量 (mg/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
■/276	8	男性	300	87	腹痛	回復	おそらく なし	無
■/347	5	女性	300	47 50 145	発熱 気管支炎 気管支肺炎、発熱、寄生虫感 染	回復	なし	無
■/295	15	女性	PHT 300	21 24	斑状丘疹状皮疹 全身性浮腫	回復	おそらく あり	有

2) OT/F04E 試験

OT/F04E 試験で重篤な有害事象を発現した症例数は、OT/F04 試験時の NPC-04 投与群で 3 例 (4.1%) であり、PHT 投与群での発現はなかった。

NPC-04 投与群の 3 例中 2 例は過量投与であり、1 例 (被験者番号 ■/235) は 3 週間後

に 24,000 mg/日で 10 回服用していた。もう 1 例（被験者番号 ■■■■/267）は 3,900 mg/日での服用の影響で自殺を試みた。また、この 1 例（被験者番号 ■■■■/267）は重篤な有害事象として傾眠、浮動性めまい、悪心及び嘔吐を発現しており、治験薬との因果関係は明らかに関連ありと判断された（Table 7-38）。

3) 2339 試験

本試験で発現した重篤な有害事象は、Table 2.1.3.2-6 に示したように、低用量投与群で 1 例（2.2%）、本剤高用量投与群で 2 例（4.3%）であり、高用量投与群での発現率が高かった。いずれも治験薬との因果関係は否定され、また投与を中止することはなく治験を継続した。

Table 2.1.3.2-6 2339 試験における重篤な有害事象

被験者番号	年齢 (月)	性別	投与群 投与量 (mg/kg/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
■■■■/00008	3	女性	61.9	6	てんかん重積状態	回復	なし	無
■■■■/00002	22	男性	60.6	4	てんかん重積状態	回復	なし	無
■■■■/00009	9	女性	9.9	6	5 秒間の無呼吸発作、 心停止、脳波図異常	回復	なし	無

4) 2339E1 試験

2339E1 試験における重篤な有害事象を Table 7-39 に示した。

重篤な有害事象を発現した症例数は、15 例（18.3%）であり、そのうち 4 歳未満が 10 例（12.2%）、4 歳以上が 5 例（6.1%）であった。いずれも本剤との因果関係は否定された。

高頻度で認められた重篤な有害事象の器官別大分類は、「神経系障害」（10 件）と「感染症および寄生虫症」（3 件）であり、症状別では痙攣（8 件）、てんかん重積状態（2 件）であった。

2.1.3.3 併合解析 (ISS)

本併合解析は、てんかん患者を対象とした 33 試験で本剤を投与された全症例、難治性てんかん患者を対象とした併用投与及び切替え投与の 8 つの二重盲検試験及び未治療患者における単剤投与の 6 つの二重盲検試験に分類し実施した。また、GCP 適用前に実施した臨床試験及び Named Patient Program からの重篤な有害事象も提示した。なお、健康被験者 84

例を対象とした臨床薬理試験では、重篤な有害事象の発現は認められなかった。

(1) てんかん患者を対象とした 33 試験

てんかん患者を対象とした 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 2.1.3.3-1 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別大分類は、「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」の 28 / 124 件、「一般的全身障害」の 2 / 52 件、「精神障害」の 9 / 32 件、「消化管系害」の 3 / 20 件、「代謝・栄養障害」の 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、「神経系障害」では、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、精神病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すべて低ナトリウム血症であった。

Table 2.1.3.3-1 33 試験の併合解析における重篤な有害事象

		重篤な有害事象の 件数	因果関係が否定できな い件数
重篤な有害事象発現件数		296	71
皮膚・皮膚付属器 障害	発疹	8	6
	皮膚炎, 湿疹	5	4
	皮膚アレルギー反応	1	1
	歯および粘膜障害	1	1
筋・骨格系障害		3	0
	関節障害	3	0
神経系障害		124	28
	頭痛	2	1
	平衡, 歩行および協調運動障害	18	15
	麻痺症状	2	0
	痙攣性疾患	80	8

		重篤な有害事象の 件数	因果関係が否定できな い件数
	末梢および脳神経障害	1	0
	不随意運動および運動障害	1	1
	意識, 精神障害および局所的脳 障害	7	3
	頭蓋内脊髄障害	13	0
視覚障害		2	2
		32	9
精神障害	興奮	5	1
	鎮静	3	2
	情動障害	8	2
	精神錯乱, 精神病性徴候	10	4
	行動および人格障害	5	0
	その他	1	0
		20	3
消化管障害	胃・十二指腸潰瘍	1	0
	下部腸管障害	1	0
	食道障害	1	0
	その他	17	3
		5	3
肝臓・胆汁系障害	黄疸を伴う肝炎, 胆汁うっ滞性 肝炎	2	2
	肝機能障害	1	1
	その他	2	0
代謝・栄養障害		14	10
	電解質障害	14	10
		4	0
心・血管障害	血圧変化	4	0
	心筋, 心内膜, 心	5	1

		重篤な有害事象の 件数	因果関係が否定できな い件数
膜障害及び弁障害	心筋虚血	5	1
心拍障害		2	0
		3	0
血管障害	末梢血管障害	2	0
	静脈血栓症, 静脈塞栓症	1	0
		3	0
呼吸器系障害	咽頭, 喉頭, 気管, 鼻部障害	1	0
	気管支および下気道障害	1	0
	肺実質障害	1	0
		1	1
白血球障害	白血球減少症, 顆粒球減少症	1	1
血小板, 出血および		2	0
凝固障害	凝固および止血障害	2	0
血液, リンパ管およ		1	0
び網内皮系障害	汎血球減少	1	0
		1	0
泌尿系障害	その他	1	0
		1	1
男性生殖器障害	性機能障害	1	1
		3	1
女性生殖器障害	女性生殖器障害	1	0
	妊娠, 母乳保育障害	1	0
	避妊の失敗	1	1
		5	0
腫瘍	良性	2	0
	悪性	2	0
	不特定	1	0
一般的全身障害		52	2

		重篤な有害事象の 件数	因果関係が否定できな い件数
	不特定の障害	3	1
	体温変化	1	0
	感染症, 敗血症関連の影響	16	0
	突然死	1	0
	治療での悪化, 有効性欠落, 基礎疾患の悪化	1	1
	合併症, 原疾患の悪化	9	0
	分類名欠落	18	0
	その他, 分類不可	3	0
免疫系障害		4	3
	アナフィラキシー様反応	2	1
	その他	2	2
臨床症状・兆候のない臨床, 機器, 身体検査上の異常		1	1

(2) 難治てんかん患者を対象とした併用投与及び切替え投与の8つの二重盲検試験

(対象試験 ; 011, OT/PE1, 026, 028, OT/F10, 004, OT/E25, NIOC03)

Table 2.1.3.3-2 に示したように, 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発現し, 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, 歩行及び協調運動障害, 並びに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では重篤な有害事象は発現しなかった。

Table 2.1.3.3-2 難治性てんかん患者での8つの二重盲検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 属器障害		0	0/1	1/3	0
	発疹	0	0	1/2	0
	皮膚および外皮の出血	0	0/1	0	0
	歯および粘膜障害	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
神経系障害		0/8	1/5	21/66	0
	頭痛	0	0/1	1/1	0
	平衡, 歩行および協調運動障 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
	不随意運動および運動障害	0	0	1/1	0
	意識, 精神障害および局所的 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・十二指腸潰瘍	0	0	0/1	0

		プラセボ	CBZ	NPC-04	PB
安全性評価例数		353	134	1272	52
	下部腸管障害	0	0	0/1	0
	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，薬物中毒性肝炎，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 および弁障 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
	末梢血管障害	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

		プラセボ	CBZ	NPC-04	PB
安全性評価例数		353	134	1272	52
	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
	分類名欠落	0/2	0	0/4	0
	その他, 分類不可	0	0/1	0/1	0
免疫系障害		0	0/1	2/3	0
	アナフィラキシー様反応	0	0	1/2	0
	詳細不明のアレルギー反応	0	0/1	0	0
	その他	0	0	1/1	0

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

(3) 未治療患者における単剤投与の6つの二重盲検試験

(対象試験 ; 006, 010, 025, OT/F01, OT/F02, OT/F04)

6つの二重盲検試験における重篤な有害事象を Table 2.1.3.3-3 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重篤な有害事象の中で, 最も多く見られたものは「皮膚および皮下組織障害」の発疹であった。

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。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 2.1.3.3-3 新規てんかん患者での6つの二重盲検試験における重篤な有害事象

		プラセボ	PHT	VPA	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
因果関係が否定できない SAE 件数 / SAE 総数 (全 SAE 例数)		2/5	9/15	1/12	10/43
皮膚・皮膚付属 器障害		0	5/5	0	3/3
	発疹	0	2/2	0	2/2
	皮膚アレルギー反応	0	0	0	1/1
	多形紅斑, 類似疾患	0	1/1	0	0
	歯および粘膜障害	0	1/1	0	0
	脈管炎	0	1/1	0	0
筋・骨格系障害		0	0/1	0	0
	その他	0	0/1	0	0
神経系障害		0/3	2/4	1/3	3/12
	平衡, 歩行および協調運動障害	0	2/2	0	1/1
	痙攣性疾患	0/3	0/1	1/3	1/5
	末梢および脳神経障害	0	0	0	0/1
	不随意運動および運動障害	0	0/1	0	0
	意識, 精神障害および局所的脳障害	0	0	0	1/3
	頭蓋内および脊髄障害	0	0	0	0/2
視覚障害		0	0	0/1	
精神障害		0	0	0/1	0/6
	興奮	0	0	0	0/1
	情動障害	0	0	0/1	0/2
	行動および人格障害	0	0	0	0/2
消化管障害		1/1	0/1	0/1	0/2
	胃腸出血	1/1	0	0	0
	食道障害	0	0	0	0/1
	その他	0	0/1	0/1	0/1

		プラセボ	PHT	VPA	NPC-04
肝臓・胆汁系障害		1/1	1/2	0	0
	肝機能障害	1/1	1/1	0	0
	その他	0	0/1	0	0
代謝・栄養障害		0	0	0	1/2
	電解質障害	0	0	0	1/2
心筋, 心内膜, 心膜障害および 弁障害		0	0	0	1/1
	心筋虚血	0	0	0	1/1
心拍障害		0	0	0	0/1
血管障害		0	0	0/1	0
	末梢血管障害	0	0	0/1	0
呼吸器系障害		0		0/1	0/1
	気管支および下気道障害	0	0	0	0/1
	その他	0	0	0/1	0
血液, リンパ管 および網内皮系 障害		0	0	0	0/1
	汎血球減少	0	0	0	0/1
男性生殖器障害		0	0	0	1/1
	性機能障害	0	0	0	1/1
女性生殖器障害		0	0	0/2	0
	女性生殖器障害	0	0	0/1	0
	その他	0	0	0/1	0
腫瘍		0	0	0/1	0
	悪性	0	0	0/1	0
一般的全身障害		0	0/1	0/1	1/3
	不特定の疾患	0	0	0	0/1
	感染症, 敗血症関連の影響	0	0	0	0/2
	治療での悪化, 有効性欠落, 基礎疾患の悪化	0	0	0/1	1/1
	合併症, 原疾患の悪化	0	0	0	0/5

		プラセボ	PHT	VPA	NPC-04
	分類名欠落	0	0/1	0	0/3
	その他, 分類不可	0	0	0	0/1
免疫系障害		0	1/1	0	1/1
	アナフィラキシー様反応	0	1/1	0	0
	その他	0	0	0	1/1

PHT：フェニトイン，VPA：バルプロ酸

(4) GCP 適用前 62 試験の臨床試験（2 次データベース）

GCP 適用前 62 試験において、1,999 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) Named Patient Program（2 次データベース）

Named Patient Program に登録された 2,886 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）、ステイブンス・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）、肝臓トランスアミナーゼ増加（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。

2.1.3.4 併合解析（SCS）

(1) 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

（対象試験：2337, 2338, 2338E1, 2339, 2339E1, 2340, 2340E1, 2341, 2341E1）

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の器官別大分類を Table 2.1.3.4-1 に示した。4 歳未満の小児患者での発現率は 22.8%（55/241 例）、4 歳以上の小児患者で 7.3%（7/96 例）と 4 歳未満での発現率が高かった。高頻度で発現した重篤な有害事象の器官別大分類は、「神経系障害」（10.1%）と「感染症および寄生虫症」（8.0%）であった。両器官別大分類の発現頻度を 4 歳以上と 4 歳未満に分けて比較すると、「神経系障害」は 4 歳未満で 12.9%（31/241 例）、4 歳以上で 3.1%（3/96 例）、「感染症および寄生虫症」はそれぞれ 10.8%（26/241 例）、1.0%（1/96 例）であり、両器官別大分類とも 4 歳未満の小児での発現頻度が高かった。4 歳未満をさらに 2 歳未満と 2～4 歳未満に層別してみると、両器官別大分類とも 2 歳未満での発現頻度が高かった（神経系障害：15.8% vs 7.2%，感染症および寄生虫症：12.0% vs 8.4%）。

また、2%以上の頻度で発現した重篤な有害事象を Table 2.1.3.4-2 に示したが、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%）であった。これら有害事象について、発現頻度を4歳未満と4歳以上で比較すると、4歳未満でそれぞれ7.9%、5.0%、4.1%、4歳以上でそれぞれ1.0%、1.0%、0%と4歳未満での発現頻度が高かった。4歳未満をさらに2歳未満と2～4歳未満に層別して比較しすると、同様に2歳未満での発現頻度が高かった。

Table 2.1.3.4-1 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、胸郭および縦隔障害	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
外科および内科処置	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	1	0.3

Table 2.1.3.4-2 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
痙攣	15	9.5	4	4.8	19	7.9	1	1.0	20	5.9
てんかん重積状態	10	6.3	2	2.4	12	5.0	1	1.0	13	3.9
肺炎	8	5.1	2	2.4	10	4.1	0	0.0	10	3.0
細気管支炎	5	3.2	0	0.0	5	2.1	0	0.0	5	1.5
発熱	4	2.5	1	1.2	5	2.1	0	0.0	5	1.5
嘔吐	3	1.9	2	2.4	5	2.1	0	0.0	5	1.5
脱水	1	0.6	2	2.4	3	1.2	0	0.0	3	0.9

2.1.4 その他の重要な有害事象

2.1.4.1 有害事象による治験薬の投与中止

2.1.4.1.1 NPC-04 併用投与試験

(1) 成人患者を対象とした臨床試験 (OT/PE1 試験, OT/PE1E 試験)

1) OT/PE1 試験

OT/PE1 試験において治験薬の投与中止に至った有害事象を Table 2.1.4.1.1-1 に示した。

有害事象のために治験を中止した症例は、本剤 600 mg 投与群で 20 例 (11.9%)、1,200 mg 投与群で 64 例 (36.2%)、2,400 mg 投与群で 116 例 (66.7%) 及びプラセボ投与群 15 例 (8.7%) であり、本剤の投与量の増加とともに中止頻度は高くなった。特に、本剤 2,400 mg/日投与群での投与中止例が著しく多かった。有害事象のために治験を中止した症例の 75.5%は、当該有害事象が治験薬投与開始 3 週間以内に発現していた。

また、臨床検査値の異常変動により治験薬の投与中止に至った症例一覧を Table 2.1.4.1.1-2 に示した。600 mg 投与群で 1 例、1,200 mg 投与群で 2 例、2,400 mg 投与群で 1 例及びプラセボ投与群の 2 例の計 6 例は、臨床検査値異常のために治験を中止した。本剤投与群 4 例中 2 例は低ナトリウム血症、1 例は好中球減少症、1 例は肝炎であった。プラセボ投与群の 2 例は低ナトリウム血症と好中球減少症であった。

なお、2 例が二重盲検期に妊娠したことが判明したため、治験薬の投与を中止した (Table 2.1.4.1.1-3)。

Table 2.1.4.1.1-1 OT/PE1 試験における治験薬の投与中止に至った有害事象（5%以上）

	NPC-04 投与群			プラセボ 投与群 n (%)	
	600 mg n (%)	1,200 mg n (%)	2,400 mg n (%)		
症例数	168	177	174	173	
中止に至った有害事象発現例数	20 (11.9)	64 (36.2)	116 (66.7)	16 (9.2)*	
神経系障害		19 (11.3)	51 (28.8)	96 (55.2)	12 (6.9)
	浮動性めまい	9 (5.4)	24 (13.6)	41 (23.6)	5 (2.9)
	運動失調	6 (3.6)	20 (11.3)	47 (27.0)	4 (2.3)
	傾眠	3 (1.8)	12 (6.8)	30 (17.2)	2 (1.2)
	眼振	4 (2.4)	15 (8.5)	21 (12.1)	2 (1.2)
	頭痛	5 (3.0)	12 (6.8)	12 (6.9)	1 (0.6)
	歩行障害	1 (0.6)	7 (4.0)	15 (8.6)	0 (0.0)
消化管障害		0 (0.0)	5 (2.8)	16 (9.2)	1 (0.6)
		11 (6.5)	31 (17.5)	60 (34.5)	3 (1.7)
	嘔吐	7 (4.2)	21 (11.9)	41 (23.6)	1 (0.6)
		8 (4.8)	16 (9.0)	33 (19.0)	2 (1.2)
特殊感覚障害		6 (3.6)	40 (22.6)	66 (37.9)	3 (1.7)
	複視	5 (3.0)	25 (14.1)	43 (24.7)	2 (1.2)
	回転性めまい	1 (0.6)	13 (7.3)	18 (10.3)	0 (0.0)
	視覚異常	1 (0.6)	9 (5.1)	17 (9.8)	1 (0.6)
一般的全身障害		4 (2.4)	6 (3.4)	22 (12.6)	2 (1.2)
	疲労	2 (1.2)	4 (2.3)	16 (9.2)	1 (0.6)

*: 臨床検査値異常による投与中止例であるが、低ナトリウム血症を投与中止に至った有害事象として記録された1例を含む。

Table 2.1.4.1.1-2 臨床検査値異常により治験薬の投与中止に至った症例一覧

被験者 番号	年齢	性別	投与群 投与量 (mg/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
■■■■/417	25	女性	600	97	低ナトリウム血症	回復	不明
■■■■/256	35	女性	1,200	20	好中球減少症	継続	あるかもしれない
■■■■/686	49	男性	1,200	32	肝炎	継続	おそらくあり
■■■■/247	39	女性	2,400	21	低ナトリウム血症	回復	おそらくあり
■■■■/779	31	女性	プラセボ	96	低ナトリウム血症	継続	おそらくあり
■■■■/4005	33	男性	プラセボ	76	好中球減少症	継続	不明

Table 2.1.4.1.1-3 治験薬投与中の妊娠が判明した事例

被験者 番号	年齢	性別	投与群 投与量 (mg/日)	妊娠報告まで の投与期間 (日)	結果
■■■■/4423	17	女性	1,200	22	人工妊娠中絶
■■■■/402	21	女性	1,200	120	人工妊娠中絶

2) OT/PE1E 試験

本試験において投与中止に至った有害事象は 25 例 (8.6%) に発現した。2 例以上に発現した投与中止に至った有害事象は、浮動性めまい及び複視が各 5 例、疲労が 4 例、腹痛、嘔吐、低ナトリウム血症、うつ病、頭痛、傾眠、及び振戦が各 2 例であった (Table 7-40)。

また、2 例が治験薬投与後に妊娠し、1 例は試験を中止し、正常分娩した。他の 1 例は投与を継続し、人工中絶を行った (Table 7-41)。

(2) 小児患者を対象とした臨床試験

(B1301 試験, B1301E1 試験, 011 試験, 011E 試験, 2340 試験, 2340E1 試験)

1) B1301 試験

国内で実施した B1301 試験において治験薬の投与中止に至った有害事象を Table 2.1.4.1.1-4 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, 12 件), プラセボ投与群で 2.0% (1 / 51 例, 1 件) であり、プラセボ投与群と比較し本剤投与群で高かった。

本剤投与群で高頻度に発現した投与中止に至った有害事象は、傾眠及び発疹が各 6.4% (3/47 例)，次いで薬疹が 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) であった。すべて治験薬との関連を否定できないと判断された。

本剤投与群で認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、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 (被験者番号 ■■■/00002) は重篤な有害事象として報告された。

Table 2.1.4.1.1-4 B1301 試験における治験薬の投与中止に至った有害事象

被験者番号	年齢	性別	投与群 投与量 (mg/kg/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
■■■/00003	14	男性	17.8	6 6	浮動性めまい 傾眠	回復	あり
■■■/00002	9	男性	22.3	10	傾眠	回復	あり
■■■/00003	12	女性	32.3	12	薬疹	回復	あり
■■■/00007	13	女性	4.4	1 1 1	眼瞼浮腫 発疹 潮紅	回復	あり
■■■/00002	6	男性	17.7 39.1	4 12	傾眠 発疹	回復	あり
■■■/00001	9	男性	26.9	9	発疹	回復	あり
■■■/00003	4	男性	26.6	8	薬疹	継続	あり
■■■/00008	7	男性	26.6	34	回転性めまい	回復	あり
■■■/00004	4	男性	プラセボ	16	薬疹	回復	あり

2) B1301E1 試験

B1301E1 試験において治験薬の投与中止に至った有害事象を Table 2.1.4.1.1-5 に示した。

B1301E1 試験移行後に投与中止に至った有害事象は 88 例中 15 例 (17.0%) に発現し、NPC-04 - NPC-04 投与例で 4 例 (10.3%)，プラセボ- NPC-04 投与例で 11 例 (22.4%) であり、プラセボ- NPC-04 投与例が多かった。

有害事象の重症度はいずれも高度で、発疹の 1 例を除き、いずれも本剤との関連は否定できないと判断された。また、1 例 (被験者番号 ■■■/00004) は、内用懸濁液から錠剤に切

替え後の治験薬投与 78 日後に傾眠を発現した。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。

投与中止に至った有害事象のうち、嘔吐（被験者番号 ■■■/00005）及び薬物過敏症（被験者番号 ■■■/00001 及び ■■■/00006）は重篤な有害事象として報告された。

Table 2.1.4.1.1-5 B1301E1 試験における治験薬の投与中止に至った有害事象

被験者番号	年齢	性別	投与量 (mg/kg/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
NPC-04 – NPC-04 投与群							
■■■/00004	13	男性	32.6	78	傾眠	回復	あり
■■■/00005	5	男性	26.7	61	嘔吐	継続	あり
■■■/00001	11	女性	26.9	16	複視, 傾眠	回復	あり
■■■/00005	9	女性	18.0	14	運動失調, 悪心	回復	あり
プラセボ- NPC-04 投与群							
■■■/00001	10	男性	9.4	1	薬物過敏症	回復	あり
■■■/00005	13	男性	24.0	92	疲労	回復	あり
■■■/00002	11	女性	26.7	8	薬疹	回復	あり
■■■/00002	11	男性	37.0	12	発疹	回復	あり
■■■/00006	12	男性	27.0	10	薬物過敏症	継続	あり
■■■/00009	8	女性	18.0	8	発疹	回復	なし
■■■/00005	14	男性	8.9	2	浮動性めまい, 悪心	回復	あり
			17.8	5	頭痛, 嘔吐		
			8.9	6	腹痛		
■■■/00001	12	男性	27.2	8	発疹	回復	あり
■■■/00005	10	女性	26.8	8	薬疹	回復	あり
■■■/00006	7	男性	26.7	10	傾眠	回復	あり
			44.6	11	腹痛, 嘔吐		
■■■/00001	10	男性	9.0	14	紅斑	回復	あり

3) 011 試験

011 試験において治験薬の投与中止に至った有害事象を Table 2.1.4.1.1-6 に示した。

本剤投与群の 14 例 (10.1%) 及びプラセボ投与群の 4 例 (3.1%) は、二重盲検期に有害事象のため治験薬の投与を中止した。治験薬投与の中止に至った有害事象の器官別大分類で最も多かったものは、消化器系障害 (悪心, 嘔吐) 及び皮膚および皮膚付属器障害 (紅斑性皮膚疹) であった。

なお、治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、臨床検査値異常が 1 例に認められ、プラセボ投与群の 1 例で白血球減少症のため治験薬の投与を中止した。

Table 2.1.4.1.1-6 011 試験における治験薬の投与中止に至った有害事象

被験者番号	年齢	性別	投与群 投与量 (mg/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
■■■■/678	7	男性	1,200	22	血管性浮腫	継続	あるかもしれない
■■■■/649	13	女性	300	14	嘔吐	継続	おそらくあり
■■■■/813	13	男性	750	34 38	体重減少 嘔吐	継続 回復	おそらくあり あり
■■■■ /530	17	女性	900	5	情動不安定, 神経過敏	回復	あるかもしれない
■■■■ /1080	17	女性	1,800	72	自殺企図	回復	おそらくなし
■■■■ ■■■■/1099	16	男性	—	1	紅斑性皮疹	回復	あり
■■■■ ■■■■/1120	17	男性	900	6	発疹	回復	おそらくあり
■■■■/703	5	女性	600	9	斑丘疹	継続	あり
■■■■ /1015	13	女性	450	10	紅斑性皮疹	回復	あり
■■■■/586	12	男性	900	20 35	悪心 疲労	回復	あるかもしれない
■■■■/1104	12	女性	900	3 15	頭痛 複視	継続	おそらくあり
■■■■ /1087	8	男性	900	39 42	運動失調, 複視 浮動性めまい, 歩行障害 精神障害, 発音障害, 眼振	継続	あり
■■■■/840	14	男性	900	81	悪心 嘔吐 眼振	回復 回復 継続	おそらくあり おそらくあり あり

被験者番号	年齢	性別	投与群 投与量 (mg/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
■■■■/803	8	男性	450	2 6	歩行障害 疲労 嘔吐	回復	なし おそらくあり おそらくなし
■■■■/1090	9	男性	プラセボ	41	白血球減少症	回復	おそらくあり
■■■■/651	10	女性	プラセボ	52	大発作痙攣	回復	なし
■■■■/569	8	女性	プラセボ	30	痙攣増悪	回復	あるかもしれない
■■■■/560	7	男性	プラセボ	79	食欲減退, 歩行障害, 不眠症, 神経過敏, 傾眠	継続	なし

4) 011E 試験

011E 試験において治験薬の投与中止に至った有害事象発現率は 7.7% (18/233 例) であり, そのうち本剤との因果関係が否定できない有害事象は 16 例 (6.9%) であった。2 例以上に発現した有害事象は, 傾眠, 運動失調, 疲労, 嘔吐, 痙攣増悪, 発疹, 頭痛, 浮動性めまい, 及び攻撃的反応であった (Table 7-42)。

5) 2340 試験

2340 試験において治験薬の投与中止に至った有害事象を Table 2.1.4.1.1-7 に示した。

本剤高用量投与群の 3 例 (4.7%) 及び低用量投与群の 2 例 (3.1%) が有害事象により治験薬の投与を中止した。被験者のほとんどは発作の悪化が要因であった。なお, 臨床検査異常のために治験薬の投与を中止した症例は認められなかった。

Table 2.1.4.1.1-7 2340 試験における治験薬の投与中止に至った有害事象

被験者番号	年齢 (月)	性別	投与群 投与量 (mg/kg/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
■■■■/00004	3	女性	9.1	3	傾眠, 痙攣	回復	あり
■■■■/00002	21	女性	9.8	2	てんかん重積状態	回復	なし
■■■■/00001	35	男性	40	35	痙攣	継続	なし
■■■■/00001	43	男性	58.5	37	てんかん重積状態	回復	なし

被験者番号	年齢 (月)	性別	投与群 投与量 (mg/kg/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
■■■■/0004	35	男性	12.0 32	5 11	運動失調, 振戦 嘔吐	回復	あり

6) 2340E1 試験

2340E1 試験における治験薬の投与中止に至った有害事象は、12 例 (8.3%) に認められ、うち 4 例は重篤な有害事象と判断された。また、7 例 (4.8%) は治験薬との因果関係が否定されなかった。

投与中止した症例の症状としては、「神経系障害」7 例 (痙攣 3 例, 運動失調 1 例, てんかん 1 例, 傾眠 1 例, てんかん重積状態 1 例, 振戦 1 例), 「臨床検査」3 例 (血中アルカリホスファターゼ増加 1 例, 肝機能検査異常 1 例, 血小板数減少 1 例), 「皮膚および皮下組織障害」2 例 (丘疹性皮疹 1 例, 顔面腫脹 1 例), 「筋骨格系および結合組織障害」1 例 (筋攣縮 1 例) であった (Table 7-43)。

2.1.4.1.2 NPC-04 単剤投与試験

(1) 成人患者を対象とした臨床試験

1) 本剤への切替え投与試験 (026 試験, 026E 試験, 028 試験, 028E 試験)

① 026 試験

026 試験において治験薬の投与中止に至った有害事象を Table 2.1.4.1.2-1 に示した。

NPC-04 を投与した切替え期及び観察期において、24 例が有害事象により治験薬投与を中止したが、2 例を除いた 22 例で本剤との因果関係が否定できないと判定された。最も良くみられた有害事象の器官別大分類は、「神経系障害」(浮動性めまい, 運動失調, 頭痛等), 「消化管障害」(悪心, 嘔吐等) 及び「一般的全身障害」(疲労等) であった。二重盲検期では、有害事象のために治験薬投与を中止した症例はなかった。

また、臨床検査値異常のために治験薬の投与を中止した症例が、切替え期及び観察期で 2 例認められ、1 例は血中グルコース濃度の上昇 (107 mg/dL → 237~368 mg/dL) であり、他の 1 例は白血球数増加 ($2.5 \times 10^9/L \rightarrow 3.8 \times 10^9/L$) であった。

Table 2.1.4.1.2-1 026 試験において治験薬の投与中止に至った有害事象

被験者番号	年齢	性別	投与群 投与量 (mg/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
■■■■■ /110	53	男性	600	4 5 7	傾眠 下痢, 悪心, 嘔吐 頭痛, 浮動性めまい 周辺の浮腫	回復	あるかもしれない
■■■■■ /111	20	女性	600	3	発作後精神錯乱	継続	あるかもしれない
■■■■■/110	44	男性	NPC-04 : 1,800 CBZ : 300	15	大発作痙攣	回復	なし
■■■■■/117	26	女性	2,400	36	朦朧状態, 悪心	継続	おそらくあり
■■■■■/104	20	女性	NPC-04 : 1,200 CBZ : 400	12 20	てんかん重積状態	回復	おそらくなし
■■■■■ /103	27	女性	2,400	7	浮動性めまい	回復	あり
■■■■■/103	41	女性	1,200	14 31	錯乱状態 運動失調	継続	あるかもしれない おそらくあり
■■■■■/108	56	男性	1,800	18 18 18 18	複視 嘔吐 浮動性めまい 運動失調	回復	あるかもしれない あるかもしれない おそらくあり おそらくあり
■■■■■/101	50	女性	600	30	頭痛, 運動失調 浮動性めまい	継続	あるかもしれない
■■■■■/106	45	女性	2,400	42 48 49	傾眠, 錯乱状態, 思考異常 運動失調	回復	あるかもしれない
■■■■■/106	26	女性	2,400	87	血中グルコース増加	継続	あるかもしれない
■■■■■/107	35	女性	2,400	27 28	複視, 頭痛 歩行障害	回復	あるかもしれない
■■■■■/108	66	男性	1,200	30 31	浮動性めまい 視覚障害	継続	おそらくあり
■■■■■/109	58	女性	2,400	29	運動失調	継続	おそらくあり
■■■■■/113	33	女性	600	3 22	浮動性めまい 運動失調	回復	おそらくあり
■■■■■/114	44	女性	1,200	12	発疹	回復	あり
■■■■■/120	33	女性	2,400	29	白血球減少症	回復	おそらくあり

被験者番号	年齢	性別	投与群 投与量 (mg/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
■■■■ /103	42	男性	2,400	64	悪心, 嘔吐	回復	おそらくあり
■■■■ /107	24	男性	2,400	29	インフルエンザ様症 候群	継続	あるかもしれない
■■■■/105	51	女性	2,400	18	疲労	継続	おそらくあり
■■■■/101	33	男性	600	2	振戦, 疲労, 筋緊張 亢進	継続	あるかもしれない
■■■■/101	39	女性	600	2 3 8 9	疲労 咽頭炎, 胸痛 悪心 悪寒	継続	あるかもしれない あるかもしれない おそらくあり なし
■■■■ /103	36	女性	1,200	85	視覚障害	継続	あるかもしれない
■■■■/107	58	男性	2,400	81	発疹	回復	おそらくあり
■■■■ /101	22	女性	2,400	72	全般化強直間代発作 低ナトリウム血症	回復	あり

② 026E 試験

有害事象により治験薬の投与中止に至った症例数は、5 例 (4.3%) であり、いずれも本剤との因果関係は否定できなかった。本剤と因果関係のあった有害事象は、運動失調、浮動性めまい、霧視、異常な夢、記憶力低下、体重増加であった。

③ 028 試験

028 試験において二重盲検期に治験薬の投与中止に至った有害事象を Table 2.1.4.1.2-2 に示した。

本試験において、NPC-04 300 mg 投与群の 1 例 (2.2%) 及び 2,400 mg 投与群の 6 例 (14.6%) が有害事象により治験を中止し、2,400 mg 投与群での発現率が高かった。7 例で発現した有害事象のうち 2,400 mg 投与群で発現した頭痛を除き、治験薬との因果関係が否定できないと判定された。また、300 mg 投与群の 1 例で発現した発作後精神病は、重篤な有害事象とされた。

なお、上記有害事象以外に、2,400 mg 投与群の 1 例が臨床検査値異常 (低ナトリウム血症) のために投与を中止した。本症例は血中ナトリウム値が前観察期の 137 mEq/L から本剤投与後 10 日目に 121 mEq/L まで減少したが、治験薬投与中止後 4 日間で 131 mEq/L まで

回復した。

Table 2.1.4.1.2-2 028 試験における治験薬の投与中止に至った有害事象
／臨床検査値異常

被験者番号	年齢	性別	投与群 投与量 (mg/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
■■■■/528	38	女性	2,400	16	嘔吐, 悪心 頭痛, 錯乱状態	回復	あり
■■■■/603	51	女性	1,200	4	頭痛	回復	おそらくなし
■■■■/533	59	女性	1,200	2 10	浮動性めまい, 疲労 傾眠, 複視	回復	おそらくあり
■■■■/508	36	女性	2,400	16	嘔吐, 悪心	継続	あるかもしれない
■■■■/537	44	女性	2,400	11	発疹	回復	あるかもしれない
■■■■/538	31	男性	2,400	2	浮動性めまい そう痒症	回復	あるかもしれない
■■■■/574	39	男性	300	28	発作後精神病	継続	おそらくあり
■■■■/598	39	女性	2,400	11	低ナトリウム血症	回復	あり

④ 028E 試験

028E 試験において治験薬の投与中止に至った症例の報告はなかった。

2) 単剤投与試験 (Initiation of monotherapy)

(004 試験, 004E 試験, 025 試験, 025E 試験, OT/F02 試験, OT/F02E 試験)

① 004 試験

004 試験において治験薬の投与中止に至った有害事象を Table 2.1.4.1.2-3 に示した。

本試験において有害事象のために治験を中止した症例は、102 例中 2 例 (2.0%) であり、いずれも本剤投与群で治験薬との因果関係は否定できないと判断された。1 例の有害事象は、発作後の精神病であり、他の 1 例は発疹であった。

Table 2.1.4.1.2-3 004 試験において治験薬の投与中止に至った有害事象

被験者 番号	年齢	性別	投与群 投与量 (mg/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
■■■■/503	36	男性	2,400	4	発疹	回復	あるかもしれない
■■■■/510	41	男性	2,400	8	発作後の精神病	回復	あるかもしれない

② 004E 試験

本試験において、有害事象により治験薬の投与中止に至った症例は 14 例（14.4%）であった。また、臨床検査値異常により治験薬の投与中止に至った症例数は 2 例であり、1 例は低ナトリウム血症、もう 1 例は低ナトリウム血症と白血球減少症であった。

③ 025 試験

025 試験における治験薬の投与中止に至った有害事象を Table 2.1.4.1.2-4 に示した。

本試験において 67 例中 5 例が有害事象のために治験を中止し、うち 3 例（9.4%）は本剤投与群、2 例（5.7%）はプラセボ投与群であった。このうち本剤投与群の 2 例及びプラセボ投与群の 1 例は治験薬との関連が否定できないと判定され、内訳は、本剤投与群で発疹 1 例及び悪心、浮動性めまい、頭痛及び眼病の 1 例であり、プラセボ投与群で不眠症及び消化不良の 1 例であった。

Table 2.1.4.1.2-4 025 試験における治験薬の投与中止に至った有害事象

被験者番号	年齢	性別	投与群 投与量 (mg/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
■■■■/594	37	女性	1,200	9	胸痛	継続	おそらくなし
■■■■/617	9	男性	1,200	9	発疹	継続	あり
■■■■/625	36	女性	600	1	悪心、浮動性めまい、 頭痛、目病	回復	おそらくあり
■■■■/593	39	男性	プラセボ	1	不眠症、消化不良	回復	あるかもしれない
■■■■/509	69	女性	プラセボ	46	錯感覚	回復	おそらくなし

④ 025E 試験

有害事象により治験薬の投与中止に至った症例数は4例（8.9%）であり、うち3例で発現したそう痒性皮疹，斑状丘疹状皮疹，両腕痙攣，筋痙攣，無力症，錯覚は本剤との因果関係は否定されなかった。

⑤ OT/F02 試験

OT/F02 試験において治験薬の投与中止に至った有害事象を Table 2.1.4.1.2-5 に示した。

本試験で有害事象のために治験を中止した症例は，NPC-04 投与群で5例（3.7%），フェニトイン投与群で16例（11.3%）であり，フェニトイン投与群が多かった。このうちNPC-04 投与群の2例及びフェニトイン投与群の16例で発現した有害事象は，治験薬との因果関係が否定できないと判定された。治験薬との因果関係が否定できないと判定された本剤投与群の2例は，胃腸障害と発疹のために投与を中止し，フェニトイン投与群の16例では，10例が主にスティーブンス・ジョンソン症候群の1例を含む発疹のため，6例が多毛症又は歯肉増殖のために投与を中止した。

また，本剤投与群の5例及びフェニトイン投与群の2例で治験中に妊娠が認められ，全例が治験薬の投与を中止したが，うち1例のみ有害事象として報告された（Table 2.1.4.1.2-6）。

さらに，臨床検査値異常のためにフェニトイン投与群の2例が治験薬の投与を中止したが，1例は，エイズ検査で陽性のため，他の1例は歯肉増殖，傾眠及び女性化乳房を伴う肝機能障害のためであった（Table 2.1.4.1.2-7）。

Table 2.1.4.1.2-5 OT/F02 試験において治験薬の投与中止に至った有害事象

被験者 番号	年齢	性別	投与群 投与量 (mg/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
■/143	29	女性	NPC-04 : 1050	31	胃腸障害	継続	あるかもしれない
■/23	16	男性	NPC-04 : 1650	202	過量投与 (嘔吐，鎮静状態， 眼振)	回復	なし
■/67	21	女性	NPC-04 : 1650	163	片麻痺（右側）	回復	なし
■/26	27	女性	NPC-04 : 900	10	発疹	回復	あるかもしれない
■/83	28	女性	NPC-04 : 900	約2ヵ月	妊娠	—	なし
■/160	19	男性	PHT : 300	46 56	眼振 歯肉増殖	継続	あるかもしれない
■/161	31	女性	PHT : 300	12	不眠症，神経過敏，	継続	おそらくあり

被験者 番号	年齢	性別	投与群 投与量 (mg/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
				13	頭痛不快感 発疹, 発熱, 腱障害		
■/411	21	男性	PHT : 300	3 29 44	傾眠 小脳症候群 無気力	回復	おそらくあり おそらくあり あるかもしれない
■/162	25	男性	PHT : 300	18 22 36 255	歯肉増殖 傾眠 肝機能異常 女性化乳房	継続	あるかもしれない おそらくあり あるかもしれない あるかもしれない
■/102	32	女性	PHT : 300	約 6 ヶ月	多毛症	継続	おそらくあり
■/146	23	女性	PHT : 250	不明	多毛症	継続	あるかもしれない
■/4	19	女性	PHT : 300	約 1 ヶ月	歯肉肥厚	回復	おそらくあり
■/159	22	女性	PHT : 300	15	発疹	継続	おそらくあり
■/191	18	男性	PHT : 300	34	発疹, 口唇浮腫, 倦 怠感	継続	おそらくあり
■/187	23	男性	PHT : 300	7	斑状丘疹状皮疹, 傾 眠, 発熱, 筋肉痛, 浮動性めまい	継続	おそらくあり
■/138	28	男性	PHT : 300	33	斑状丘疹状皮疹	回復	おそらくあり
■/172	55	女性	PHT : 300	11	発疹	継続	あり
■/220	23	男性	PHT : 300	27	スティーブンス・ ジョンソン症候群	回復	あり
■/8	25	女性	PHT : 300	14 15	発疹, 発熱 血管炎	回復	おそらくあり
■/340	20	男性	PHT : 300	27	発疹	継続	あるかもしれない
■/429	20	女性	PHT : 300	32	発疹	継続	おそらくあり

Table 2.1.4.1.2-6 OT/F02 試験において治験薬投与中の妊娠事例

被験者 番号	年齢	性別	投与群 投与量 (mg/日)	有害事象発 生までの投 与期間 (日)	有害事象	結果	因果 関係
■/83	28	女性	NPC-04: 900	約2ヵ月	妊娠	健康で正常な幼児	なし
■/154	24	女性	NPC-04: 900	82	妊娠	情報なし	なし
■/169	22	女性	NPC-04: 900	57	妊娠	流産	なし
■/179	22	女性	NPC-04: 900	213	妊娠	健康で正常な幼児	なし
■/420	17	女性	NPC-04: 900	約1年	妊娠	健康で正常な幼児	なし
■/170	25	女性	PHT: 300	約3ヵ月	妊娠	健康で正常な幼児	なし
■/180	29	女性	PHT: 400	約9ヵ月	妊娠	流産	なし

Table 2.1.4.1.2-7 OT/F02 試験において治験薬の投与中止に至った臨床検査値異常

被験者 番号	年齢	性別	投与群 投与量(mg/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
■/18	21	男性	PHT: 250	13	HIV 検査陽性	—	なし
■/162	25	男性	PHT: 300	18	歯肉増殖	継続	あるかもしれない
				22	傾眠		おそらくあり
				36	肝機能障害		あるかもしれない
				257	女性化乳房		あるかもしれない

⑥ OT/F02E 試験

本試験において、有害事象により治験薬の投与中止に至った症例は、NPC-04 投与群で 1 例 (1.2%)、フェニトイン投与群で 1 例 (1.3%) であり、治験薬との因果関係は、いずれも否定された。

また、妊娠が 6 例あり、いずれも治験薬の投与を中止しているが、その理由としては、プロトコール違反: 3 例、合併症: 1 例、臨床検査値異常: 1 例、不明: 1 例であった。

(2) 小児を対象とした試験 (OT/F04 試験, OT/F04E 試験, 2339 試験, 2339E1 試験)

1) OT/F04 試験

OT/F04 試験における治験薬の投与中止に至った有害事象を Table 2.1.4.1.2-8 に示した。

NPC-04 投与群で 2 例 (2.1%)、フェニトイン投与群で 14 例 (14.9%) が有害事象のために治験薬の投与を中止し、フェニトイン投与群で中止率が高かった。両投与群のいずれの

症例も治験薬との因果関係が否定できないと判定された。NPC-04 投与群の 2 例は発疹のため投与を中止した。フェニトイン投与群の 14 例で発現した主な有害事象は発疹 7 例、多毛症 2 例、歯肉増殖 8 例であった。

Table 2.1.4.1.2-8 OT/F04 試験における治験薬の投与中止に至った有害事象

被験者 番号	年齢	性別	投与群 投与量 (mg/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
■/297	14	女性	NPC-04 : 300	18	発疹	回復	あり
■/339	11	男性	NPC-04 : 450	29	発疹	継続	おそらくあり
■/238	11	女性	PHT : 300	67	多毛症, 歯肉増殖	継続	おそらくあり
■/260	6	女性	PHT : 150	138 218	多毛症 歯肉増殖 (発作コントロール不良)	継続	あるかもしれない
■/305	10	男性	PHT : 300	37 43	発疹, 食欲減退, 倦怠感 無感情, 傾眠, 発熱 リンパ節症	継続	おそらくあり あるかもしれない おそらくあり
■/307	14	男性	PHT : 300	20	発疹	継続	おそらくあり
■/318	7	女性	PHT : 200	16 20 21 22	傾眠, 浮動性めまい 嘔吐, 運動失調 発熱 発疹	継続	おそらくあり
■/295	15	女性	PHT : 300	21 24	発疹, 斑状丘疹状皮疹 全身性浮腫	回復	おそらくあり
■/250	6	女性	PHT : 200	30 43 50	歯肉増殖 傾眠, 運動失調 神経過敏	継続	おそらくあり
■/253	6	男性	PHT : 200	97	歯肉増殖	継続	おそらくあり
■/301	7	男性	PHT : 150	171	歯肉増殖	継続	あるかもしれない
■/322	9	男性	PHT : 200	約 4 ヶ月	歯肉増殖	継続	おそらくあり
■/340	10	女性	PHT : 250	約 6 ヶ月	歯肉増殖	継続	あるかもしれない
■/341	10	男性	PHT : 250	179	歯肉増殖	継続	あるかもしれない
■/270	11	女性	PHT : 200	14	紅斑性皮疹	回復	あり
■/27	12	男性	PHT : 100	5	発疹	継続	おそらくあり

PHT : フェニトイン

2) OT/F04E 試験

有害事象により治験薬の投与中止に至った症例は、フェニトイン投与群で 5 例 (8.6%) であり、NPC-04 投与群では認められなかった。フェニトイン投与群の 5 例のうち、4 例は治験薬との因果関係が否定できなかった。フェニトイン投与群における投与中止に至った有害事象は、歯肉増殖、頭痛、悪心、傾眠等であった。

3) 2339 試験

本試験において治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤低用量投与群 (10 mg/kg/日) で 1 例 (2.2%)、高用量投与群 (40~60 mg/kg/日) で 2 例 (4.3%) であり、高用量投与群での中止率が高かった。投与中止に至った有害事象は、低用量投与群の点頭てんかん、高用量投与群の痙攣及び斑状丘疹状皮疹であったが、斑状丘疹状皮疹が治験薬との因果関係が否定できないと判定された。

Table 2.1.4.1.2-9 2339 試験における治験薬の投与中止に至った有害事象

被験者番号	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
■■■■/00001	9 ヶ月	男性	高用量 9 mg/kg	2	痙攣	回復	なし
■■■■/00006	3 歳	男性	高用量 18.9 mg/kg	2	斑状丘疹状皮疹	回復	あり
■■■■/00001	4 ヶ月	女性	低用量 11.2 mg/kg	3	点頭てんかん	継続	なし

4) 2339E1 試験

2339E1 試験において有害事象による治験薬の投与中止に至った症例は、5 例 (6.1%) あり、有害事象は痙攣 4 件及び頭痛 1 件で、痙攣の 1 件を除き重篤な有害事象であった。また、いずれの有害事象も治験薬との因果関係はないと判断された。

2.1.4.1.3 併合解析

2.1.4.1.3.1 併合解析 (ISS)

ISS では、てんかん患者を対象とした外国の 33 試験で本剤を投与された全症例、33 試験のうち難治性てんかん患者を対象とした併用投与及び単剤投与の 8 つの二重盲検試験及び 33 試験のうち未治療患者における単剤投与の 6 つの二重盲検試験に分類して併合解析を行った。なお、健康被験者 84 例を対象とした臨床薬理試験では、4 例 (4.8%) が 1 件以上の有害事象のために治験を中止した。

(1) てんかん患者を対象とした 33 試験

33 試験で本剤の投与を受けた全 2,191 例において、1%以上の頻度で発現した治験薬の投与中止に至った有害事象を Table 2.1.4.1.3.1-1 に示した。

2,191 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。最も良くみられた有害事象の器官別大分類は、神経系障害、消化管障害及び特殊感覚器であり、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%) 等であった。これは、本剤投与により高頻度で発現する有害事象が、最も頻繁に投与中止の原因となったことを意味している。また、14 例が臨床検査、EEG 等の検査値異常のために投与を中止した。

Table 2.1.4.1.3.1-1 33 試験における治験薬の投与中止に至った有害事象 (1%以上)

		NPC-04 投与群 n (%)
安全性評価対象例数		2191
有害事象により治験薬の投与中止に至った症例数		398 (18.2)
		274 (12.5)
神経系障害	浮動性めまい	102 (4.7)
	運動失調	86 (3.9)
	傾眠	69 (3.1)
	頭痛	47 (2.1)
	眼振	45 (2.1)
	歩行障害	28 (1.3)
	振戦	24 (1.1)
		146 (6.7)
消化管障害	嘔吐	85 (3.9)
	悪心	82 (3.7)
		139 (6.3)
特殊感覚障害	複視	89 (4.1)
	回転性めまい	36 (1.6)
	視覚異常	33 (1.5)
		64 (2.9)
一般的全身障害	疲労	37 (1.7)
		57 (2.6)
皮膚・皮膚付属器障害	発疹	31 (1.4)

(2) 難治てんかん患者を対象とした併用投与及び切替え投与の 8 つの二重盲検試験

(対象試験 ; 011, OT/PE1, 026, 028, OT/F10, 004, OT/E25, NIOC03)

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り治験薬の投与を中止した症例は, NPC-04 投与群で 278/1272 例 (21.9%), プラセボ投与群で 19/353 例 (5.4%), カルバマゼピン投与群で 16/134 例 (11.9%), フェノバルビタール投与群で 3/52 例 (5.8%) であった。本剤投与で有害事象による中止率が高かった理由として, 1,800 mg/日超の投与症例が約 30% であったことが考えられた。

本剤投与の中止例を用量別にみると, 1,800 mg/日を超えた症例の中止率は 27% であり, 1,800 mg/日以下の症例 (600 mg/日以下:9.5%, 600~1,200 mg/日:13%, 1,200~1,800 mg/日:12%) よりも高かった。

(3) 未治療患者における単剤投与の 6 つの二重盲検試験

(対象試験 ; 006, 010, 025, OT/F01, OT/F02, OT/F04)

未治療患者における単剤投与の 6 つの二重盲検試験において, 有害事象により治験薬の投与を中止した症例は, NPC-04 投与群で 40/440 例 (9.1%), プラセボ投与群で 5/66 例 (7.6%), フェニトイン投与群で 34/240 例 (14.2%) 及びバルプロ酸投与群で 12/121 例 (9.9%) であった。この単剤療法による 6 つ二重盲検試験では, 本剤の用量の増大に伴う中止率の増加はみられなかった。

2.1.4.1.3.2 併合解析 (SCS)

(1) 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

(対象試験 : 2337, 2338, 2338E1, 2339, 2339E1, 2340, 2340E1, 2341, 2341E1)

低年齢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, 有害事象により NPC-04 投与を中止した症例は, 31/337 例 (9.2%) 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 (Table 2.1.4.1.3.2-1)。また, 有害事象による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。なお, 4 歳未満の症例をさらに 2 歳未満と 2 歳以上 4 歳未満に層別すると, 2 歳未満で 11.4% (18/158 例), 2 歳以上 4 歳未満で 10.8% (9/83 例) であり, 差異は認められなかった。

また, 本剤の用量を比較した 2 つの二重盲検試験において, 有害事象により本剤の投与を中止した症例を用量で比較すると, Table 2.1.4.1.3.2-2 で示したように, 本剤 40-60 mg/日投与群の中止率は 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。2 つの二重盲検試験で最も多く発現した投与中止に至った有害事象は, 痙攣 (1.4%, 3/220 例) であった。

Table 2.1.4.1.3.2-1 小児患者での試験における投与中止に至った有害事象（年齢別）

		< 2 歳 N=158 n (%)	2~< 4 歳 N=83 n (%)	< 4 歳 N=241 n (%)	≥ 4 歳 N=96 n (%)	計 N=337 n (%)
有害事象による投与中止症例数		18 (11.4)	9 (10.8)	27 (11.2)	4 (4.2)	31 (9.2)
胃腸障害		0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
	嘔吐	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態		1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
	疲労	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
臨床検査		3 (1.9)	0 (0.0)	3 (1.2)	1 (1.0)	4 (1.2)
	血液アルカリホスファターゼ増加	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
	脳波異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.3)
	肝機能テスト異常	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
	血小板数減少	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害		1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
	筋攣縮	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
神経系障害		12 (7.6)	8 (9.6)	20 (8.3)	2 (2.1)	22 (6.5)
	痙攣	6 (3.8)	3 (3.6)	9 (3.7)	1 (1.0)	10 (3.0)
	運動失調	1 (0.6)	2 (2.4)	3 (1.2)	0 (0.0)	3 (0.9)
	てんかん重積状態	2 (1.3)	1 (1.2)	3 (1.2)	0 (0.0)	3 (0.9)
	傾眠	1 (0.6)	1 (1.2)	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.6)
	振戦	1 (0.6)	1 (1.2)	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.6)
	てんかん	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
	頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.3)
	點頭てんかん	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
	嗜眠	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
	精神運動亢進	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
精神障害		1 (0.6)	1 (1.2)	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.6)

		<2 歳 N=158 n (%)	2~<4 歳 N=83 n (%)	<4 歳 N=241 n (%)	≥4 歳 N=96 n (%)	計 N=337 n (%)
	不眠症	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
	易刺激性	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		3 (1.9)	1 (1.2)	4 (1.7)	1 (1.0)	5 (1.5)
	発疹 (exanthem)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
	発疹 (rash)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.3)
	斑状丘疹状皮疹	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
	丘疹性皮疹	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
	顔面腫脹	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)

Table 2.1.4.1.3.2-2 小児患者で用量を検討した2つの試験における
投与中止に至った有害事象

		NPC-04		
		低用量 10 mg/kg/日 N=110 n (%)	高用量 40~60 mg/kg/日 N=110 n (%)	計 N=220 n (%)
有害事象による投与中止症例数		3 (2.7)	5 (4.5)	8 (3.6)
胃腸障害		0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)
	嘔吐	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)
神経系障害		3 (2.7)	4 (3.6)	7 (3.2)
	痙攣	1 (0.9)	2 (1.8)	3 (1.4)
	てんかん重積状態	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)
	運動失調	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)
	點頭てんかん	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
	傾眠	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障 害		0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)
	斑状丘疹状皮疹	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)

3 臨床検査値の評価

3.1 NPC-04 併用投与試験

(1) 成人患者を対象とした臨床試験 (OT/PE1 試験, OT/PE1E 試験)

1) OT/PE1 試験

OT/PE1 試験において、治験薬投与前後の臨床検査値の平均値の差は、臨床的意義のある傾向は示されなかったが、NPC-04 投与群の血中ナトリウム値が用量依存的に僅かな減少を示した。

本試験における臨床検査値異常の多くは、正常範囲を外れただけであり臨床的には重要でないものであった。臨床的に注目すべき異常を Table 3.1-1 に示したが、本基準に合致した症例は少なかった。好塩基球、単球、赤血球数、アルブミン、二酸化炭素、総ビリルビン、血中尿素窒素、カルシウム、クレアチニン、空腹時血糖、AST、ALT、総蛋白、及び尿酸については、本試験で臨床的に注目すべき異常はみられなかった。

プラセボ投与群と比較して本剤投与群で検査値異常の頻度が高かった臨床検査項目は、チロキシン(T4)のみであり、逆に本剤投与群と比較しプラセボ投与群で異常値の頻度が高い検査項目は、平均赤血球ヘモグロビン濃度 (mean cell haeglobin concentration) と平均赤血球容積 (mean cell volume) であった。

本試験において本剤 600 mg 投与群 1 例, 1,200 mg 投与群 2 例, 2,400 mg 投与群 1 例及びプラセボ投与群 2 例の計 6 例で低ナトリウム血症, 好中球減少症, 又は肝炎が発現し, 該当する臨床検査値異常のために二重盲検試験期で治験を中止した。

Table 3.1-1 OT/PE1 試験における臨床的に注目すべき検査値異常の症例数

試験項目	臨床検査値 異常の基準	NPC-04 投与群			プラセボ 投与群 n (%)	
		600 mg n (%)	1,200 mg n (%)	2,400 mg n (%)		
血液学的 検査	好酸球	> 10%	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
	ヘモグロビン	< 100g/L	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
		> 200g/L	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	リンパ球	< 10%	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		> 60%	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)
	平均赤血球ヘモグ ロビン	< LLN	2 (1.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	4 (2.4)
		> ULN	4 (2.6)	2 (1.3)	2 (1.4)	1 (0.6)
平均赤血球ヘモグ	< LLN	6 (4.3)	3 (2.0)	3 (2.2)	17 (11.0)	

試験項目	臨床検査値 異常の基準	NPC-04 投与群			プラセボ 投与群 n (%)	
		600 mg n (%)	1,200 mg n (%)	2,400 mg n (%)		
ロビン濃度	> ULN	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
平均赤血球容積	< LLN	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	3 (1.8)	
	> ULN	12 (7.8)	6 (3.8)	7 (4.8)	18 (11.0)	
好中球	< 30%	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (1.2)	
	> 90%	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
血小板数	< 100 x 10 ⁹ /L	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	
	> 600 x 10 ⁹ /L	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
プロトロンビン 時間	< LLN	6 (3.9)	2 (1.3)	2 (1.4)	2 (1.2)	
	> ULN	2 (1.3)	4 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	
白血球数	< 3 x 10 ⁹ /L	0 (0.0)	3 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	> 15 x 10 ⁹ /L	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
生化学 的検査	アルカリホスファ ターゼ	> 280U/L	3 (2.0)	3 (1.9)	1 (0.7)	1 (0.6)
	Cl	< 85mmol/L	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
		> 119mmol/L	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	γ-GTP	> 120U/L	6 (3.9)	3 (1.9)	1 (0.7)	2 (1.2)
	LDH	> 500U/L	0 (0.0)	3 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.6)
	K	< 3.0mmol/L	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		> 6.0mmol/L	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Na	< 125mmol/L	0 (0.0)	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
		> 154mmol/L	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	TSH	< LLN	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		> ULN	0 (0.0)	2 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)
	チロキシン結合 グロブリン	< LLN	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)
		> ULN	2 (1.3)	3 (1.9)	3 (2.0)	6 (3.6)
	T3	< LLN	10 (6.5)	11 (6.8)	7 (4.8)	11 (6.6)
		> ULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

試験項目	臨床検査値 異常の基準	NPC-04 投与群			プラセボ 投与群 n (%)
		600 mg n (%)	1,200 mg n (%)	2,400 mg n (%)	
T4	< LLN	9 (5.8)	12 (7.4)	9 (6.1)	1 (0.6)
	> ULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
遊離 T4	< LLN	11 (7.1)	15 (9.3)	15 (10.1)	2 (1.2)
	> ULN	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

LLN：臨床検査における正常範囲の下限值，ULN：臨床検査における正常範囲の上限值

2) OT/PE1E 試験

本試験において、臨床的に注目すべき異常を示した症例の割合が5%以上となった臨床検査項目はなかった。最も頻度が高かった検査値異常は、アルブミン増加及び血中尿酸値低下であった。

Table 3.1-2 OT/PE1E 試験における臨床的に注目すべき検査値異常

検査項目	臨床検査値 異常の基準	NPC-04 投与群 N=292	
		全症例数	n (%)
血液学的検査	ヘマトクリット	< 30%	280 1 (0.36)
	ヘモグロビン	< 100 g/L	277 1 (0.36)
		> 200 g/L	277 1 (0.36)
	白血球	< $3 \times 10^9/L^{*1}$	277 10 (3.61)
生化学的検査	アルブミン	> 60%	275 5 (1.82)
	ALP	> 280 U/L	259 1 (0.39)
	BUN	> 14.3 mmol/L	264 1 (0.38)
	尿酸	< 89 $\mu\text{mol/L}$	264 3 (1.14)
		> 595 $\mu\text{mol/L}$	264 1 (0.38)
	Na	< 125 mmol/L ^{*2}	280 6 (2.14)

*1：白血球数 $< 3 \times 10^9/L$ は、治験薬投与後に「臨床的に注目すべき異常」の基準に1回以上該当した被験者数

*2：Na $< 125 \text{ mmol/L}$ は、治験薬投与後に「臨床的に注目すべき異常」の基準に1回以上該当した被験者数

(2) 小児患者を対象とした臨床試験

(B1301 試験, B1301E1 試験, 011 試験, 011E 試験, 2340 試験, 2340E1 試験)

1) B1301 試験

B1301 試験において、治験薬投与前後の臨床検査値の平均変化量は、ALP を除きいずれの投与群でも大きな変動はみられなかった。NPC-04 投与群の ALP はベースラインからの平均変化量が治験薬投与開始後に上昇傾向を示したのに対し、プラセボ群では減少傾向を示したが、ベースラインからの変化量はいずれも臨床的に問題となる程度ではなかった (5.3.5.1-2-B1301 試験 Table 14.3-2.1~Table 14.3-2.3)。

治験薬投与後に臨床的に注目すべき異常の基準に合致した臨床検査値の異常変動を Table 3.1-3 に示した。

本剤投与群で臨床的に注目すべき異常に該当した項目及びその症例の割合は、白血球数減少 4.3% (2/47 例)、好酸球増加 2.6% (1/39 例)、ナトリウム低下 2.1% (1/47 例)、尿比重上昇 5.4% (2/37 例) 及び尿 pH 上昇 2.6% (1/39 例) であった。プラセボ投与群では、リンパ球数増加 3.9% (2/51 例)、好酸球増加 2.0% (1/50 例)、クレアチニン低下 2.0% (1/51 例) 及び尿比重上昇 7.0% (3/43 例) であった。このうち、本剤投与群で白血球数減少に該当した 2 例は、いずれも白血球減少症が有害事象として報告されたが、程度はいずれも軽度であった。また、2 例とも治験薬との関連は否定できないと判断された。

Table 3.1-3 B1301 試験における臨床的に注目すべき検査値の異常

検査項目		臨床検査値 異常の基準	NPC-04 投与群		プラセボ投与群	
			全症例数	n (%)	全症例数	n (%)
血液学的 検査	ヘモグロビン	< 10 g/dL	41	0 (0.0)	51	0 (0.0)
		> 20 g/dL	41	0 (0.0)	51	0 (0.0)
	ヘマトクリット	< 30 vol%	41	0 (0.0)	51	0 (0.0)
		> 60 vol%	41	0 (0.0)	51	0 (0.0)
	白血球数	< 3,000 /mm ³ *	47	2 (4.3)	51	0 (0.0)
		> 15,000 /mm ³	41	0 (0.0)	50	0 (0.0)
	好中球	< 30%	41	0 (0.0)	50	0 (0.0)
		> 90%	41	0 (0.0)	51	0 (0.0)
	リンパ球	< 10%	41	0 (0.0)	51	0 (0.0)
		> 60%	39	0 (0.0)	51	2 (3.9)
単球	> 20%	41	0 (0.0)	51	0 (0.0)	

検査項目	臨床検査値 異常の基準	NPC-04 投与群		プラセボ投与群	
		全症例数	n (%)	全症例数	n (%)
好酸球	> 10%	39	1 (2.6)	50	1 (2.0)
好塩基球	> 6%	41	0 (0.0)	51	0 (0.0)
血小板数	< 100,000 /mm ³	41	0 (0.0)	51	0 (0.0)
	> 600,000 /mm ³	41	0 (0.0)	51	0 (0.0)
ALT	> 110 U/L	41	0 (0.0)	51	0 (0.0)
AST	> 100 U/L	41	0 (0.0)	51	0 (0.0)
ALP	> 280 U/L	0	—	1	0 (0.0)
BUN	< 2 mg/dL	41	0 (0.0)	51	0 (0.0)
	> 40 mg/dL	41	0 (0.0)	51	0 (0.0)
総ビリルビン	> 2.5 mg/dL	41	0 (0.0)	51	0 (0.0)
クレアチニン	< 0.2 mg/dL	41	0 (0.0)	51	1 (2.0)
	> 2.5 mg/dL	41	0 (0.0)	51	0 (0.0)
Na	< 125 mEq/L*	47	1 (2.1)	51	0 (0.0)
	> 154 mEq/L	41	0 (0.0)	51	0 (0.0)
K	< 3 mEq/L	41	0 (0.0)	51	0 (0.0)
	> 6 mEq/L	41	0 (0.0)	51	0 (0.0)
Cl	< 85 mEq/L	41	0 (0.0)	51	0 (0.0)
	> 119 mEq/L	41	0 (0.0)	51	0 (0.0)
尿酸	< 1.5 mg/dL	41	0 (0.0)	51	0 (0.0)
	> 10 mg/dL	41	0 (0.0)	51	0 (0.0)
総蛋白 (血清)	< 4 g/dL	41	0 (0.0)	51	0 (0.0)
	> 9.5 g/dL	41	0 (0.0)	51	0 (0.0)
アルブミン	< 2.5 g/dL	41	0 (0.0)	51	0 (0.0)
	> 6 g/dL	41	0 (0.0)	51	0 (0.0)
グルコース	< 50 mg/dL	41	0 (0.0)	51	0 (0.0)
	> 200 mg/dL	41	0 (0.0)	51	0 (0.0)
尿検査	尿比重	40	0 (0.0)	50	0 (0.0)

検査項目	臨床検査値 異常の基準	NPC-04 投与群		プラセボ投与群	
		全症例数	n (%)	全症例数	n (%)
尿糖	> 1.035	37	2 (5.4)	43	3 (7.0)
	> 1+	40	0 (0.0)	50	0 (0.0)
pH	< 4.0	40	0 (0.0)	50	0 (0.0)
	> 8.0	39	1 (2.6)	45	0 (0.0)
尿タンパク質	> 1+	39	0 (0.0)	50	0 (0.0)

全症例数：ベースライン時の測定値が欠測又は「臨床的に注目すべき異常」の基準に該当せず、投与開始後に2時点以上の測定値が得られた被験者数

n：治験薬投与開始後に「臨床的に注目すべき異常」の基準に2回以上連続して該当した被験者数

*：白血球数 < 3,000/mm³及びナトリウム < 125 mEq/Lのみ、全症例数はベースライン時の検査値が欠測又は「臨床的に注目すべき異常」の基準に該当せず、投与開始後に測定値が得られた被験者数、n は治験薬投与開始後に「臨床的に注目すべき異常」の基準に1回以上該当した被験者数

%は全症例数に対して算出

2) B1301E1 試験

B1301E1 試験において、治験薬投与後に臨床的に注目すべき異常の基準に合致した臨床検査値の異常を Table 3.1-4 に示した。

臨床的に注目すべき検査値異常に該当した項目及びその症例の割合は、白血球減少 5.7% (5/88 例)、好中球減少 1.3% (1/77 例)、リンパ球増加 2.6% (2/76 例)、好酸球増加 3.9% (3/76 例)、血中ナトリウム値低下 1.1% (1/88 例)、クレアチニン低下 1.3% (1/78 例)、尿比重上昇 8.5% (6/71 例) 及び尿 pH 上昇 4.2% (3/72 例) であった。このうち白血球数減少の2例は有害事象(白血球減少症)として報告され、程度はいずれも軽度で、治験薬との因果関係は否定できないと判断された。

長期投与に伴い臨床的に注目すべき検査値の異常での発現率が上昇する傾向は認められなかった。

Table 3.1-4 B1301E1 試験における臨床的に注目すべき検査値異常

検査項目	臨床検査値 異常の基準	NPC-04- NPC-04 投与群		プラセボ- NPC-04 投与群		計		
		全症 例数	n (%)	全症 例数	n (%)	全症 例数	n (%)	
血液学的 検査	ヘモグロビン	< 10 g/dL	38	0 (0.0)	40	0 (0.0)	78	0 (0.0)
		> 20 g/dL	38	0 (0.0)	40	0 (0.0)	78	0 (0.0)

検査項目	臨床検査値 異常の基準	NPC-04- NPC-04 投与群		プラセボ- NPC-04 投与群		計		
		全症 例数	n (%)	全症 例数	n (%)	全症 例数	n (%)	
ヘマトクリット	< 30 vol%	38	0 (0.0)	40	0 (0.0)	78	0 (0.0)	
	> 60 vol%	38	0 (0.0)	40	0 (0.0)	78	0 (0.0)	
白血球数	< 3,000 /mm ³ *	39	2 (5.1)	49	3 (6.1)	88	5 (5.7)	
	> 15,000 /mm ³	38	0 (0.0)	39	0 (0.0)	77	0 (0.0)	
好中球	< 30%	38	0 (0.0)	39	1 (2.6)	77	1 (1.3)	
	> 90%	38	0 (0.0)	40	0 (0.0)	78	0 (0.0)	
リンパ球	< 10%	38	0 (0.0)	40	0 (0.0)	78	0 (0.0)	
	> 60%	36	0 (0.0)	40	2 (5.0)	76	2 (2.6)	
単球	> 20%	38	0 (0.0)	40	0 (0.0)	78	0 (0.0)	
好酸球	> 10%	37	1 (2.7)	39	2 (5.1)	76	3 (3.9)	
好塩基球	> 6%	38	0 (0.0)	40	0 (0.0)	78	0 (0.0)	
血小板数	< 100,000 /mm ³	38	0 (0.0)	40	0 (0.0)	78	0 (0.0)	
	> 600,000 /mm ³	38	0 (0.0)	40	0 (0.0)	78	0 (0.0)	
生化学的 検査	ALT	> 110 U/L	38	0 (0.0)	40	0 (0.0)	78	0 (0.0)
	AST	> 100 U/L	38	0 (0.0)	40	0 (0.0)	78	0 (0.0)
	ALP	> 280 U/L	0	—	1	0 (0.0)	1	0 (0.0)
	BUN	< 2 mg/dL	38	0 (0.0)	40	0 (0.0)	78	0 (0.0)
		> 40 mg/dL	38	0 (0.0)	40	0 (0.0)	78	0 (0.0)
	総ビリルビン	> 2.5 mg/dL	38	0 (0.0)	40	0 (0.0)	78	0 (0.0)
	クレアチニン	< 0.2 mg/dL	38	0 (0.0)	40	1 (2.5)	78	1 (1.3)
		> 2.5 mg/dL	38	0 (0.0)	40	0 (0.0)	78	0 (0.0)
	Na	< 125 mEq/L*	39	1 (2.6)	49	0 (0.0)	88	1 (1.1)
		> 154 mEq/L	38	0 (0.0)	40	0 (0.0)	78	0 (0.0)
	K	< 3 mEq/L	38	0 (0.0)	40	0 (0.0)	78	0 (0.0)
		> 6 mEq/L	38	0 (0.0)	40	0 (0.0)	78	0 (0.0)

検査項目	臨床検査値 異常の基準	NPC-04- NPC-04 投与群		プラセボ- NPC-04 投与群		計		
		全症 例数	n (%)	全症 例数	n (%)	全症 例数	n (%)	
Cl	< 85 mEq/L	38	0 (0.0)	40	0 (0.0)	78	0 (0.0)	
	> 119 mEq/L	38	0 (0.0)	40	0 (0.0)	78	0 (0.0)	
尿酸	< 1.5 mg/dL	38	0 (0.0)	40	0 (0.0)	78	0 (0.0)	
	> 10 mg/dL	38	0 (0.0)	40	0 (0.0)	78	0 (0.0)	
総蛋白 (血清)	< 4 g/dL	38	0 (0.0)	40	0 (0.0)	78	0 (0.0)	
	> 9.5 g/dL	38	0 (0.0)	40	0 (0.0)	78	0 (0.0)	
アルブミン	< 2.5 g/dL	38	0 (0.0)	40	0 (0.0)	78	0 (0.0)	
	> 6 g/dL	38	0 (0.0)	40	0 (0.0)	78	0 (0.0)	
グルコース	< 50 mg/dL	38	0 (0.0)	40	0 (0.0)	78	0 (0.0)	
	> 200 mg/dL	38	0 (0.0)	40	0 (0.0)	78	0 (0.0)	
尿検査	尿比重	< 1.001	37	0 (0.0)	40	0 (0.0)	77	0 (0.0)
		> 1.035	34	4 (11.8)	37	2 (5.4)	71	6 (8.5)
	尿糖	> 1+	37	0 (0.0)	40	0 (0.0)	77	0 (0.0)
	pH	< 4.0	37	0 (0.0)	40	0 (0.0)	77	0 (0.0)
		> 8.0	36	0 (0.0)	36	3 (8.3)	72	3 (4.2)
尿蛋白	> 1+	36	0 (0.0)	40	0 (0.0)	76	0 (0.0)	

全症例数：ベースライン時の測定値が欠測又は「臨床的に注目すべき異常」の基準に該当せず、投与開始後に2時点以上の測定値が得られた被験者数

n：治験薬投与開始後に「臨床的に注目すべき異常」の基準に2回以上連続して該当した被験者数

*：白血球数 < 3,000 /mm³ 及びナトリウム < 125 mEq/L のみ、全症例数はベースライン時の検査値が欠測又は「臨床的に注目すべき異常」の基準に該当せず、投与開始後に測定値が得られた被験者数、n は治験薬投与開始後に「臨床的に注目すべき異常」の基準に1回以上該当した被験者数

%は全症例数に対して算出

3) 011 試験

011 試験において、治験薬投与後に臨床的に注目すべき異常の基準に合致した臨床検査値異常を Table 3.1-5 に示した。

本試験で認められた臨床検査値異常の発現頻度は、NPC-04 投与群とプラセボ投与群とで

ほぼ同じであった。

プラセボ投与群のうち 1 例は、二重盲検試験期に白血球減少症のため治験薬の投与を中止した。なお、本事象は臨床検査値の異常（白血球数減少）ではなく有害事象（白血球減少症）として分類された。

Table 3.1-5 011 試験における臨床的に注目すべき検査値異常

検査項目	臨床検査値 異常の基準	NPC-04 投与群		プラセボ投与群	
		全症 例数	n (%)	全症 例数	n (%)
好酸球数 (絶対数)	> ULN	6	0 (0.0)	6	1 (16.7)
尿アセトン/ケトン	> ULN	125	2 (1.6)	114	0 (0.0)
アルカリホスファターゼ	> 280 U/L	133	6 (4.5)	126	11 (8.7)
尿細菌	> ULN	105	15 (14.3)	95	10 (10.5)
尿円柱	> ULN	123	0 (0.0)	114	3 (2.6)
尿上皮細胞	> ULN	123	6 (4.9)	111	8 (7.2)
リンパ球	> 60%	127	2 (1.6)	120	4 (3.3)
尿蛋白	≥+1	125	4 (3.2)	114	6 (5.3)
尿酸	< 89 μ mol/L	134	4 (3.0)	126	1 (0.8)

LLN : 臨床検査における正常範囲の下限値, ULN : 臨床検査における正常範囲の上限値

4) 011E 試験

011E 試験において、臨床的に注目すべき検査値異常の基準に該当した症例の割合は、血液学的検査では好酸球増加が 3.4% (7/209 例)、リンパ球増加が 1.5% (3/205 例)、及び白血球減少が 1.8% (4/228 例) であり、発現率は低かった。白血球減少の 4 例は、いずれも白血球減少症などの有害事象として判断されなかった。

生化学的検査では、血中アルカリホスファターゼ増加が 17.1% (26/152 例)、血中尿酸減少が 3.1% (7/225 例) 及び血中ナトリウム減少が 0.9% (2/229 例) であった。血中アルカリホスファターゼ増加は小児の成長に伴う骨の増大によるものと考えられる。

5) 2340 試験

本試験の臨床検査値異常で臨床的に懸念されるパターンは認められず、また、臨床検査値異常のために投与を中止した症例はなかった。

Table 3.1-6 に示したように、血液学的検査で多くみられた臨床的に注目すべき異常は、リンパ球増加、好中球減少及び血小板数減少であり、本剤高用量投与群でより多く発現した。リンパ球増加の発現頻度は、有害事象器別大分類の「感染症および寄生虫症」の発現頻度と一致していた。

本剤高用量投与群の 2 例は、血液学的検査値異常を含む有害事象が発現し、1 例は高度の貧血であり重篤な有害事象とされ、他の 1 例は軽度な血小板数減少であったが、2 例とも治験薬との因果関係は否定された。この 2 例は治験を終了した。

生化学的検査で多くみられた臨床的に注目すべき異常は、血中カリウム増加及び血中アルカリホスファターゼ増加であり、本剤高用量投与群でより多く発現した。本剤高用量投与群の5例で生化学的検査値異常を伴う有害事象が認められたが、全例投与を中止することなく治験を終了した。そのうち3例で発現した有害事象は、軽度な低ナトリウム血症、中等度のアルカリホスファターゼ増加及び重篤な有害事象と判断された中等度のトランスアミナーゼ上昇であり、いずれも治験薬との因果関係は否定できないと判定された。なお、軽度な低ナトリウム血症は、臨床的に注目すべき異常の基準には合致していなかった。残り2例で発現した有害事象は、LDH増加・SGOT増加・高カリウム血症及び低タンパク血症・貧血症であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

なお、本試験では、臨床的に注目すべき異常の基準に合致した血中ナトリウム値を示した症例はなかった。

尿検査については、低用量投与群と比較し、高用量投与群で臨床的に注目すべき異常の発現率が高かったが、有害事象として報告されたものはなかった。

Table 3.1-6 2340 試験における臨床的に注目すべき検査値異常

検査項目		検査値異常の基準	NPC-04			
			低用量 10 mg/kg/日 n (%)	高用量 60 mg/kg/日 n (%)	計 n (%)	
血液学的 検査	血小板数	減少	2/45 (4.4)	9/62 (14.5)	11/107 (10.3)	
		増加	0/45 (0.0)	4/62 (6.5)	4/107 (3.7)	
	好酸球	減少	0/45 (0.0)	0/62 (0.0)	0/107 (0.0)	
		増加	2/45 (4.4)	2/62 (3.2)	4/107 (3.7)	
	ヘモグロビン	減少	1/46 (2.2)	4/63 (6.4)	5/109 (4.6)	
		増加	0/46 (0.0)	0/63 (0.0)	0/109 (0.0)	
	リンパ球	減少	0/45 (0.0)	1/62 (1.6)	1/107 (0.9)	
		増加	9/45 (20.0)	23/62 (37.1)	32/107 (29.9)	
	好中球	減少	6/45 (13.3)	11/62 (17.7)	17/107 (15.9)	
		増加	0/45 (0.0)	0/62 (0.0)	0/107 (0.0%)	
	白血球数	減少	0/45 (0.0)	0/62 (0.0)	0/107 (0.0)	
		増加	3/45 (6.7)	2/62 (3.2)	5/107 (4.7)	
	生化学的検査	アルカリホスファターゼ	減少	0/56 (0.0)	0/64 (0.0)	0/120 (0.0)
			増加	3/56 (5.4)	13/64 (20.3)	16/120 (13.3)

検査項目	検査値異常 の基準	NPC-04			
		低用量 10 mg/kg/日 n (%)	高用量 60 mg/kg/日 n (%)	計 n (%)	
Ca	減少	0/56 (0.0)	0/64 (0.0)	0/120 (0.0)	
	増加	1/56 (1.8)	0/64 (0.0)	1/120 (0.8)	
クレアチニン	減少	2/56 (3.6)	3/64 (4.7)	5/120 (4.2)	
	増加	0/56 (0.0)	0/64 (0.0)	0/120 (0.0)	
直接ビリルビン	減少	0/55 (0.0)	0/64 (0.0)	0/119 (0.0)	
	増加	1/55 (1.8)	2/64 (3.1)	3/119 (2.5)	
グルコース	減少	0/56 (0.0)	2/64 (3.1)	2/120 (1.7)	
	増加	0/56 (0.0)	0/64 (0.0)	0/120 (0.0)	
LDH	減少	0/56 (0.0)	0/64 (0.0)	0/120 (0.0)	
	増加	1/56 (1.8)	6/64 (9.4)	7/120 (5.8)	
K	減少	0/56 (0.0)	1/64 (1.6)	1/120 (0.8)	
	増加	10/56 (17.9)	26/64 (40.6)	36/120 (30.0)	
SGOT(AST)	減少	0/56 (0.0)	0/64 (0.0)	0/120 (0.0)	
	増加	1/56 (1.8)	3/64 (4.7)	4/120 (3.3)	
SGPT(ALT)	減少	0/56 (0.0)	0/64 (0.0)	0/120 (0.0)	
	増加	1/56 (1.8)	2/64 (3.1)	3/120 (2.5)	
総ビリルビン	減少	4/56 (7.1)	7/64 (10.9)	11/120 (9.2)	
	増加	0/56 (0.0)	1/64 (1.6)	1/120 (0.8)	
尿酸	減少	3/56 (5.4)	5/64 (7.8)	8/120 (6.7)	
	増加	0/56 (0.0)	0/64 (0.0)	0/120 (0.0)	
尿検査	尿蛋白	減少	0/44 (0.0)	0/62 (0.0)	0/106 (0.0)
		増加	0/44 (0.0)	6/62 (9.7)	6/106 (5.7)
	尿赤血球数/HPF	減少	0/44 (0.0)	0/62 (0.0)	0/106 (0.0)
		増加	0/44 (0.0)	2/62 (3.2)	2/106 (1.9)
	尿白血球数/HPF	減少	0/44 (0.0)	0/62 (0.0)	0/106 (0.0)
		増加	2/44 (4.6)	9/62 (14.5)	11/106 (10.4)

6) 2340E1 試験

臨床的に注目すべき検査値異常の一覧を Table7-44 に示した。

血液学的検査で多く見られた臨床的に注目すべき異常は、白血球増加 15.0%，リンパ球増加 52.1%，好中球減少 25.0%及び血小板数減少 14.3%であり、白血球増加及びリンパ球増加の発現率は、有害事象の器官別大分類である「感染症および寄生虫症」の発現率と比較的一致していた。

血液学的検査で1例が、重篤な有害事象と判断された高度の血小板数減少 ($64 \times 10^9 /L$, 正常範囲: $220 \sim 500 \times 10^9 /L$) のため、本剤の投与を中止したが、投与中止後8日以内に正常値 ($220 \times 10^9 /L$) に復した。

生化学的検査で多く見られた臨床的に注目すべき異常は、カリウム増加 32.9%，血中アルカリホスファターゼ増加 17.1%，総ビリルビン減少 12.1%であった。生化学検査において、重篤な有害事象と判断された低ナトリウム血症及び高ナトリウム血症の各1例計2例が報告され、うち低ナトリウム血症は本剤との因果関係が否定できないと判断された。

尿検査で多く見られた臨床的に注目すべき異常は、尿蛋白増加 11.6%，尿白血球増加 10.1%であったが、これらの異常は有害事象としては報告されなかった。

3.2 NPC-04 単剤投与試験

(1) 成人患者を対象とした臨床試験

1) NPC-04 への切替え投与試験 (026 試験, 026E 試験, 028 試験, 028E 試験)

① 026 試験

026 試験の二重盲検期に認められた臨床的に注目すべき異常を Table 3.2-1 に示したが、血液学的検査の白血球数、赤血球数、血小板数、好中球、ヘマトクリット及びヘモグロビン、血液生化学的検査のナトリウム、アルカリホスファターゼ、SGOT (AST)、ビリルビン、BUN 及び総タンパク、尿検査の pH 及び尿比重では臨床的に注目すべき異常は認められなかった。

血液学的検査では、2,400 mg 投与群 6 例と 300 mg 投与群 2 例においてリンパ球数減少が認められたが、少なくとも 2 回連続で白血球分画でのリンパ球が 10%以下に低下した症例はなかった。

生化学的検査では、300 mg/日投与群の 1 例で SGPT (ALT) 上昇が、2,400 mg/日投与群の 3 例で尿酸値低下及び 8 例でチロキシン (T_4) の低下が認められた。

300 mg 投与群の 1 例でみられた SGPT (ALT) の上昇は有害事象として取扱われたが、治験薬との因果関係は否定された。

Table 3.2-1 026 試験において臨床検査で注目すべき異常値を示した症例数

検査項目		臨床検査値 異常の基準	300 mg 投与群		2,400 mg 投与群	
			全症例数	n (%)	全症例数	n (%)
血液学的検査	好塩基球	< LLN	41	5 (12.2)	50	8 (16.0)
		> ULN	41	0 (0.0)	50	2 (4.0)
	好酸球数	< LLN	25	0 (0.0)	32	2 (6.3)
		> ULN	25	0 (0.0)	32	1 (3.1)
	リンパ球	< LLN	41	2 (4.9)	50	6 (12.0)
	単球	< LLN	41	0 (0.0)	50	1 (2.0)
> ULN		41	0 (0.0)	50	1 (2.0)	
生化学的検査	SGPT (ALT)	> 110 U/L	41	1 (2.4)	50	0 (0.0)
	尿酸	< 1.5 mg/dL	41	0 (0.0)	50	3 (6.0)
	チロキシン	< LLN	41	0 (0.0)	50	8 (16.0)
尿検査	アセトン/ケトン	> ULN	41	1 (2.4)	45	0 (0.0)
	尿細菌	> ULN	41	0 (0.0)	44	5 (11.4)
	尿上皮細胞	> ULN	41	3 (7.3)	44	6 (13.7)
	尿タンパク質	≥ 1+	41	0 (0.0)	45	1 (2.2)
	尿白血球数 (WBC)	> 15	41	0 (0.0)	44	1 (2.3)

LLN：臨床検査における正常範囲の下限値，ULN：臨床検査における正常範囲の上限値

② 026E 試験

NPC-04 投与群で少なくとも 10%ベースラインに対して臨床的に注目すべき異常を示した症例は、尿酸及び Na が 26 例 (23.6%)，Cl が 23 例 (20.9%)，チロキシンが 15 例 (13.6%) であった。

③ 028 試験

028 試験における臨床検査値の投与前後の推移で臨床的に注目すべき異常は、2,400 mg 投与群 1 例におけるアルカリホスファターゼの上昇 (9 U/L) のみであった (5.3.5.1-6 参照)。

本試験で発現した臨床的に注目すべき異常を Table 3.2-2 に示したが、発現頻度は両群とも 5%以下であった。

なお、臨床的に注目すべき異常には該当しないが、2,400 mg 投与群の 1 例が血中ナトリウム低下のために投与中止した。本症例は、二重盲検試験期 1 日目から 10 日目まで過度の口渇と嗜眠が認められ、血清ナトリウム値が投与前の 137 mEq/L から 10 日目に 121 mEq/L に減少したが、治験薬投与中止後 3 日目に正常範囲 (131 mEq/L) に回復した。

また、2,400 mg 投与群の 3 例で認められた低ナトリウム血症が有害事象とされ、うち 2

例は、低ナトリウム血症に伴う症状を示した（口渇及び口内乾燥、錯乱状態及び口内乾燥）が、治験の中止には至らなかった。

Table 3.2-2 028 試験における臨床検査で注目すべき異常値を示した症例数

検査項目		臨床検査値 異常の基準	300 mg 投与群		2,400 mg 投与群	
			全例数	n (%)	全例数	n (%)
血液学的検査	好酸球数	< LLN	43	0 (0.0)	40	1 (2.5)
	リンパ球	< LLN	43	0 (0.0)	40	2 (5.0)
	単球	< LLN	43	2 (4.7)	40	1 (2.5)
		> ULN	43	0 (0.0)	40	1 (2.5)
	RBC	< $3.3 \times 10^{12}/L$	46	0 (0.0)	41	1 (2.4)
	WBC	< $3 \times 10^9/L$	46	0 (0.0)	41	1 (2.4)
生化学的検査	アルカリホスファターゼ	> 280 U/L	46	1 (2.2)	40	0 (0.0)
尿検査	尿タンパク質	≥ 1+	45	1 (2.2)	38	0 (0.0)

LLN：臨床検査における正常範囲の下限值，ULN：臨床検査における正常範囲の上限值

④ 028E 試験

NPC-04 投与群で少なくとも 10%ベースラインに対し臨床的に注目すべき変動を示した症例は、クレアチニンの増加で 1 例（10.0%）であった。

2) 単剤投与試験（Initiation of monotherapy）

（004 試験， 004E 試験， 025 試験， 025E 試験， OT/F02 試験， OT/F02E 試験）

① 004 試験

004 試験は投与期間が 10 日間と短い試験であったが、本試験において臨床的に注目すべき検査値異常を Table 3.2-3 に示した。

本試験では、臨床的に問題となる傾向はみられなかった。本剤投与群の 1 例で臨床的に重要と考えられる血中ナトリウム低下（124 mEq/L）を示したが、本剤の投与量を変えることなく継続し、1 ヶ月後には正常値に戻った。

Table 3.2-3 004 試験における臨床的に注目すべき検査値異常

試験項目		NPC-04 投与群		プラセボ投与群	
		高値異常 n (%)	低値異常 n (%)	高値異常 n (%)	低値異常 n (%)
血液学的検査	赤血球数	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	好中球	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (3.3)	1 (3.3)
	好酸球	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

試験項目	NPC-04 投与群		プラセボ投与群	
	高値異常 n (%)	低値異常 n (%)	高値異常 n (%)	低値異常 n (%)
好塩基球	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
生化学的検査	グルコース	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
	Na	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
	K	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
	尿酸	0 (0.0)	2 (4.4)	1 (2.3)
	P	2 (4.3)	1 (2.1)	0 (0.0)
	SGPT	1 (2.2)	0 (0.0)	2 (4.3)

② 004E 試験

NPC-04 投与群で少なくとも 10%ベースラインから臨床的に注目すべき変動を示した症例は、尿酸で 36 例 (42.4%)、Na で 18 例 (19.0%)、尿タンパク質で 10 例 (11.6%)、Cl で 10 例 (11.0%)、チロキシン (T₄) で 11 例 (13.9%) であった。

③ 025 試験

025 試験における臨床的に注目すべき検査値異常を Table 3.2-4 に示した。

本試験において本剤投与群及びプラセボ投与群ともに臨床的に注目すべき検査値異常は少なく、本剤投与群では肝機能検査値(アルカリホスファターゼ、ビリルビン、SGOT、SGPT)、リンパ球及び白血球数において臨床的に注目すべき検査値異常は認められなかった。また検査値異常のために治験薬の投与中止に至った症例はなかった。

Table 3.2-4 025 試験における臨床的に注目すべき検査値異常

検査項目	臨床検査値 異常の基準	NPC-04 投与群		プラセボ投与群		
		全症例数	n (%)	全症例数	n (%)	
血液学的検査	好酸球数	> 10%	31	1 (3.2)	34	0 (0.0)
	ヘマトクリット	> 60 vol%	31	0 (0.0)	34	1 (2.9)
	ヘモグロビン	>20 g/dL	31	0 (0.0)	34	1 (2.9)
		< 10 g/dL	31	0 (0.0)	34	1 (2.9)
	リンパ球	> 60%	31	0 (0.0)	34	1 (2.9)
	単球	< 0%	31	0 (0.0)	34	1 (2.9)
		> 20%	31	1 (3.2)	34	0 (0.0)
	血小板数	> 600,000 /mm ³	31	2 (6.5)	34	0 (0.0)
赤血球数	< 100,000 /mm ³	31	0 (0.0)	34	1 (2.9)	
生化学的検査	Cl	< 85 mEq/L	31	2 (6.5)	34	0 (0.0)
	クレアチニン	< 0.2 mg/dL	31	0 (0.0)	34	1 (2.9)

検査項目	臨床検査値 異常の基準	NPC-04 投与群		プラセボ投与群		
		全症例数	n (%)	全症例数	n (%)	
Na	< 125 mEq/L	31	1 (3.2)	34	0 (0.0)	
SGPT (ALT)	> 110 U/L	31	0 (0.0)	34	2 (5.9)	
TSH	< LLN	31	0 (0.0)	33	1 (3.0)	
	> ULN	31	1 (3.2)	33	0 (0.0)	
T ₄	< LLN	31	1 (3.2)	34	0 (0.0)	
尿酸	< 1.5 mg/dL	31	1 (3.2)	34	0 (0.0)	
尿検査	尿上皮細胞	> ULN	29	12 (41.3)	34	7 (20.5)
	尿細菌	> ULN	29	3 (10.3)	34	2 (5.9)
	尿タンパク質	> 1+	31	0 (0.0)	34	1 (2.9)
	尿赤血球数 (RBC)	> 10 /HPF	29	1 (3.5)	33	2 (6.1)
	尿白血球数 (WBC)	> 20 /HPF	29	1 (3.5)	34	1 (2.9)

LLN：臨床検査における正常範囲の下限值，ULN：臨床検査における正常範囲の上限値

④ 025E 試験

NPC-04 投与群で少なくとも 10%ベースラインから臨床的に注目すべき変動を示した症例は、単核球で 5 例 (11.1%)，尿上皮細胞で 6 例 (13.6%) であった。

⑤ OT/F02 試験

OT/F02 試験における予め定義された基準に基づく臨床検査異常を Table 3.2-5 に示した。

血清ナトリウム，好中球，SGOT (AST) で異常変動を示した症例数は，本剤投与群とフェニトイン投与群で同様であったが，SGPT (ALT) とアルカリホスファターゼの異常変動については，フェニトイン投与群で多かった。多くの臨床検査値異常は，臨床上的重要性は認められなかったが，フェニトイン投与群の 2 例が臨床検査異常のために治験薬投与を中止した。

また，医師の判断による臨床検査異常を Table 3.2-6 に示したが，フェニトイン投与群は本剤投与群と比較して肝酵素の異常変動を発現した症例が多かった。なお，血清ナトリウムレベルが減少した症例数は両群とも同様に少なかった。

Table 3.2-5 OT/F02 試験における定義された基準に基づく臨床検査値異常を示した症例数

試験項目	検査値異常の基準	NPC-04 N=132	PHT N=137
好中球	正常範囲を少なくとも 2 回連続で逸脱	2	1

試験項目	検査値異常の基準	NPC-04 N=132	PHT N=137
アルカリホスファターゼ	≥ULN x1.5	4	23
SGOT (AST)	≥ULN x2.5	3	1
SGPT (ALT)	≥ULN x2.5	6	11
Na	< 125 mEq/L	3	2

PHT：フェニトイン

ULN：臨床検査における正常範囲の上限値

Table 3.2-6 OT/F02 試験における医師の判断による臨床検査値異常発現症例数

試験項目	NPC-04 N=132	PHT N=137
アルカリホスファターゼ	0	10
SGOT (AST)	1	9
SGPT (ALT)	0	11
γ-GTP	4	15
Na	1	0

PHT：フェニトイン

⑥ OT/F02E 試験

アルカリホスファターゼの臨床的に注目すべき増加を示した症例数は、フェニトイン投与群で1例（1%）、NPC-04投与群で2例（3%）であった。

γ-グルタミルトランスフェラーゼの臨床的に注目すべき増加を示した症例数は、フェニトイン投与群で14例（20%）、NPC-04投与群で0例であり、フェニトイン投与群4例については有害事象として報告された。

NPC-04投与群1例（被験者番号 █████/217）は、好酸球の増加であったが、アトピー性のアレルギー性鼻炎と関連があった。

(2) 小児を対象とした試験（OT/F04試験、OT/F04E試験、2339試験、2339E1試験）

1) OT/F04試験

OT/F04試験におけるあらかじめ定義した基準に基づく臨床検査異常をTable 3.2-7に示した。

NPC-04投与群とフェニトイン投与群とで、臨床検査値異常発現率に差異は認められなか

った。臨床検査値異常の多くは臨床的に重要なものではなく、臨床検査異常のために治験薬の投与を中止した症例はなかった。また、本試験では両群とも血中ナトリウム値の異常変動 (< 125 mEq/L) はみられなかった。

Table 3.2-7 OT/F04 試験において臨床検査で顕著な異常値を示した症例数

検査項目	臨床検査値異常の基準	NPC-04 投与群 N=92	PHT 投与群 N=92
好中球	正常範囲を少なくとも2回連続で逸脱	15	10
アルカリホスファターゼ	≥ULN x1.5	12	18
SGOT	≥ULN x2.5	3	1
SGPT	≥ULN x2.5	4	6
血清 Na	< 125 mEq/L	0	0

ULN：臨床検査における正常範囲の上限値

2) OT/F04E 試験

アルカリホスファターゼで注目すべき臨床検査値異常を示した症例は、NPC-04 投与群で4例 (6%)、フェニトイン投与群で7例 (13%)、γ-グルタミルトランスフェラーゼでは、フェニトイン投与群で3例 (6%) であり、いずれもフェニトイン投与群が多かった。

また、NPC-04 投与群において血清 Ca 濃度で注目すべき臨床検査値異常を示した1例 (被験者番号 ■■■/212) は、来院14日目に4.45 mmol/Lであったが、来院16日目に2.45 mmol/Lまで減少した。

3) 2339 試験

本試験は投与期間が5日間と短かったが、「臨床的に注目すべき検査値異常」を Table 3.2-8 に示した。本剤の低用量投与群と高用量投与群で臨床検査値異常発現率に大きな差異は認められず、また特定の臓器に対する安全性上の懸念を示す異常パターンも示されなかった。

Table 3.2-8 2339 試験における臨床的に注目すべき検査値異常

検査項目			NPC-04 低用量 n (%)	NPC-04 高用量 n (%)	計 n (%)
血液学的検査	ヘモグロビン	低値	1/31 (3.2)	1/33 (3.0)	2/64 (3.1)
	白血球数	高値	1/29 (3.4)	2/31 (6.5)	3/60 (5.0)
	リンパ球	低値	1/29 (3.4)	1/31 (3.2)	2/60 (3.3)
		高値	4/29 (13.8)	5/31 (16.1)	9/60 (15.0)
	好中球	低値	1/29 (3.4)	3/31 (9.7)	4/60 (6.7)
	血小板数	低値	0/29 (0.0)	2/31 (6.5)	2/60 (3.3)

検査項目			NPC-04 低用量 n (%)	NPC-04 高用量 n (%)	計 n (%)
		高値	1/29 (3.4)	0/31 (0.0)	1/60 (1.7)
生化学的検査	アルカリホスファターゼ	高値	2/42 (4.8)	1/42 (2.4)	3/84 (3.6)
	総ビリルビン	低値	1/42 (2.4)	2/42 (4.8)	3/84 (3.6)
	Ca	低値	1/42 (2.4)	0/42 (0.0)	1/84 (1.2)
	クレアチニン	低値	1/42 (2.4)	0/42 (0.0)	1/84 (1.2)
	K	高値	3/42 (7.1)	3/42 (7.1)	6/84 (7.1)
	SGOT	高値	1/42 (2.4)	0/42 (0.0)	1/84 (1.2)
	SGPT	高値	1/42 (2.4)	0/42 (0.0)	1/84 (1.2)
	尿酸	低値	1/42 (2.4)	1/42 (2.4)	2/84 (2.4)
尿検査	尿蛋白	高値	0/41 (0.0)	2/36 (5.6)	2/77 (2.6)
	尿グルコース	高値	0/41 (0.0)	1/36 (2.8)	1/77 (1.3)
	尿赤血球数/HPF	高値	1/41 (2.4)	1/36 (2.8)	2/77 (2.6)
	尿白血球数/HPF	高値	0/41 (0.0)	1/36 (2.8)	1/77 (1.3)

4) 2339E1 試験

血液学的検査について、注目すべき臨床検査値の異常は、リンパ球・血小板・白血球の増加、好中球の減少であった。白血球の増加率は、有害事象の「感染症および寄生虫症」の発現と大体一致していた。しかし、異常な血液学的検査値に関与する有害事象には重篤なものではなく、かつ治験薬との因果関係はないと判断された。

生化学的検査について、注目すべき臨床検査値の異常は、カリウムの増加、アルカリホスファターゼの増加、総ビリルビンの減少、尿酸の減少であった。5例で異常な生化学的検査値に関与する有害事象を発現したが、いずれも重篤なものではなく、治験薬との因果関係もないと判断された。

尿検査について、注目すべき臨床検査値の異常は、尿糖、尿中白血球数、蛋白、赤血球数の増加であった。尿検査の異常のうち1例のみが有害事象を発現したが、重篤なものではなく、かつ治験薬との因果関係はないと判断された。

3.3 併合解析

(1) 併合解析 (ISS)

1) てんかん患者を対象とした 33 試験

33 試験で NPC-04 を投与された全症例を対象として、投与量及び投与期間で層別した臨床検査値の推移を Table7-45 に提示した。

臨床検査値の推移からは、血中ナトリウム及び血中 T_4 濃度の減少が明らかになった。また、検査値異常が 10%を超えた項目は血中 T_4 、血中ナトリウム及び血中コレステロールであった。

血中 T_4 値は、600 mg/日以下、600 mg 超 1,200 mg/日以下、1,200 mg 超 1,800 mg/日以下、1,800 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僅かに変化量が大きくなる傾向を示した。この減少は、 T_3 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る。

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、本剤の 1,800 mg/日を超える高用量投与群で投与期間が長くなるに従い変化量が大きくなる傾向が示されたが、全体とし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 試験において発現した正常範囲を逸脱した臨床検査値異常の症例数（頻度）を、Table 7-46 に示したが、本剤投与により 10%以上の発現頻度であった臨床検査値異常は、血中 T_4 、血中尿酸、血中コレステロールであった。

T_4 値は、123/1,107 例（11.1%）で正常範囲を下回る T_4 の減少が認められ、本剤の投与量の増加に伴い T_4 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、 T_3 値が変化する頻度も低かった。

尿酸値は、201/878 例（22.9%）で正常範囲を下回る尿酸値の減少が認められ、尿酸値異常の発現頻度は、本剤の投与量の増加に伴い、14.4%から 29.0%に増加した。

血中コレステロール値は、10/98 例（10.2%）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、血中ナトリウム値は、165/1819 例（9.1%）で正常範囲を下回るナトリウム値の減少が認められたが、本剤投与量増加に伴った発現頻度の増加は認められず、6.0%から 16.4%の範囲であった。

2) 難治性てんかん患者を対象とした併用投与及び切替え投与の 8 つの二重盲検試験

（対象試験；011, OT/PE1, 026, 028, OT/F10, 004, OT/E25, NIOC03）

難治性てんかん患者を対象とした 8 つの臨床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、尿酸及び T_4 について投与前からの平均変化量を Table 7-47 に示した。なお、甲状腺機能評価のために T_3 及び TSH も併せて示した。

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傾向が若干みられたが、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、投与量が増大するに従い大きくなる傾向がみられたが、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、用量依存性は認められなかった。T₃ 値は本剤投与群とプラセボ投与群とで変化量に差はなく、TSH は本剤投与群でわずかな減少がみられたが、プラセボ投与群における TSH の経時的な解析はできなかった。以上より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る。

本剤投与により 10%以上の発現頻度であった臨床検査値異常は、血中 T₄、血中尿酸及び血中ナトリウムであり、Table 7-48 に示したが、甲状腺機能評価のために T₃、TSH も提示した。

血中 T₄ 値の異常変動については、プラセボ投与群における T₄ 値減少の発現頻度は 9.2% (11/179 例)、本剤投与群では 11.7% (76/649 例) であり、本剤投与群での発現率がやや高かった。本剤投与群を用量別に層別すると 9.7%~12.5%の範囲であり、明確な用量依存性は認められなかった。また、T₃ 値減少の異常変動発現頻度はプラセボ投与群で 9.2%であり、本剤投与群では 3.3~10.7%の範囲と類似しており、また、本剤投与群では用量依存性は認められなかった。血中尿酸値の異常変動については、プラセボ群での尿酸値減少の発現頻度は 9.2%、本剤投与群では 18.2%であり、本剤投与群で頻度が高かった。また、本剤投与群の尿酸値減少の異常変動発現頻度は、投与量増加に伴って 12.6%から 25.1%に増加した。血中ナトリウム値については、プラセボ投与群での血中ナトリウム減少の異常変動発現頻度は 1.9%、本剤投与群で 10.1%と本剤投与群で高かった。また、本剤投与群の血中ナトリウム減少の異常変動発現頻度は、投与量増加に伴って 5.5%~17.2%と増大した。

3) 未治療患者における単剤投与の 6 つの二重盲検試験

(対象試験 ; 006, 010, 025, OT/F01, OT/F02, OT/F04)

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、血中尿酸、血中 T₃、血中 T₄ 及び血中 TSH について投与前からの平均変化量を Table 7-49 に示した。

血中ナトリウム減少がプラセボ投与群及び本剤投与群でみられ、減少の程度は類似していた。本剤投与群における減少は、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、本剤 600 mg/日超 1,200 mg/日以下の投与群でのみデータが得られたが、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 については、プラセボ投与群及び本剤投与群ともに減少が見られたが、本剤投与群でその程度は大きかった。また、本剤投与群での減少は、投与量増大に伴い大きくなる傾向が認められたが、投与期間との相関はみられな

かった。血中 T₄ の変化量は血中 T₃ 及び血中 TSH の変化量と関連していなかった。

6 つの単剤療法臨床試験における血中ナトリウム、血中尿酸、血中 T₃、血中 T₄ 及び血中 TSH についての臨床検査値異常を Table 7-50 に示した。

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

(2) 併合解析 (SCS)

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

(対象試験 : 2337, 2338, 2338E1, 2339, 2339E1, 2340, 2340E1, 2341, 2341E1)

低年齢層を含む小児てんかん患者を対象とした 9 試験における臨床検査値異常を Table 7-51 に示した。

血液学的検査で発現率が 10%以上の臨床検査値異常は、リンパ球数の増加 (41.3%) 及び好中球数の減少 (18.1%) であった。臨床検査値異常発現率を年齢で層別すると、リンパ球数の増加は 4 歳未満が 54.1%、4 歳以上が 7.0%であり、4 歳未満の発現率が高かった。更に 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 68.9%、2 歳以上 4 歳未満で 27.2%と 2 歳未満で高い増加率を示した。この 4 歳未満で発現率が高かった理由は、当該年齢層で高頻度に発現したウイルス感染のためと考えられた。好中球の減少では、4 歳未満が 23.1%、4 歳以上が 4.7%であり特に 2 歳以上 4 歳未満が 27.2%と高い減少率を示した。

生化学的検査で臨床検査値異常の多かった項目は、カリウムの増加 25.5%、アルカリホスファターゼの増加 13.1%、ナトリウムの減少 (135 mEq/L 未満) 23.1%であった。Na に関しては 125 mEq/L 未満への減少は 0.6%であり、2 例のみであった。

カリウムの増加は、4 歳未満で 34.2%、4 歳以上で 3.3%であり、更に 4 歳未満を層別すると 2 歳未満で 45.6%、2 歳以上 4 歳未満で 13.4%と、特に 2 歳未満が高い頻度を示した。これは、2 歳未満の小児に対する採血技術に関連した溶血のためと考えられる。

アルカリホスファターゼの増加では、4 歳未満で 16.9%、4 歳以上で 3.3%であり、4 歳未満で発現頻度が高かったが、アルカリホスファターゼ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。

また、ナトリウムの減少 (135 mEq/L 未満) では、4 歳未満が 28.1%、4 歳以上が 10.0%であり、特に 2 歳未満が 30.2%と高い発現頻度を示した。

4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

4.1 バイタルサイン及び体重

4.1.1 NPC-04 併用投与試験

(1) 成人患者を対象とした臨床試験（OT/PE1 試験，OT/PE1E 試験）

1) OT/PE1 試験

OT/PE1 試験におけるバイタルサイン及び体重の臨床的に注目すべき変動の基準に該当した症例の割合を Table 4.1.1-1 に示した。

バイタルサイン又は体重における臨床的に注目すべき変動を示した症例の割合は，プラセボを含む全ての投与群でほぼ同じであった。

Table 4.1.1-1 OT/PE1 試験におけるバイタルサイン及び体重の臨床的に注目すべき変動の症例数

		NPC-04 投与群			プラセボ 投与群 n (%)
		600 mg n (%)	1,200 mg n (%)	2,400 mg n (%)	
評価対象例数		167	175*	174	173**
脈拍数	上昇	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)
	低下	3 (1.8)	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (0.6)
収縮期血圧	上昇	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (0.6)
	低下	8 (4.8)	7 (4.0)	10 (5.7)	13 (7.5)
拡張期血圧	上昇	7 (4.2)	2 (1.1)	4 (2.3)	5 (2.9)
	低下	2 (1.2)	3 (1.7)	3 (1.7)	7 (4.0)
体重	増加	10 (6.0)	15 (8.5)	13 (7.5)	18 (10.5)
	減少	13 (7.8)	14 (8.0)	12 (6.9)	18 (10.5)

*：体重は 176 例，**：体重は 172 例

2) OT/PE1E 試験

本試験におけるバイタルサイン及び体重の臨床的に注目すべき変動の発現率は，脈拍数低下 0.4% (1/228 例)，収縮期血圧低下 0.4% (1/229 例)，拡張期血圧上昇 1.3% (3/229 例)，体重減少 12.2% (28/229 例)，及び体重増加 15.3% (35/229 例) であった。体重以外は 3 例以下での発現であった (Table 7-52)。

(2) 小児患者を対象とした臨床試験

(B1301 試験, B1301E1 試験, 011 試験, 011E 試験, 2340 試験, 2340E1 試験)

1) B1301 試験

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ベースラインからの平均変化量に大きな変動はみられなかった (5.3.5.1-2-B1301 Table 14.3-4.1)。

バイタルサイン及び体重の臨床的に注目すべき変動の基準に該当した症例の割合を Table 4.1.1-2 に示した。

NPC-04 投与群における臨床的に注目すべき変動の発現率は、脈拍数低値が 6.4% (3 / 47 例), 収縮期血圧低値が 2.1% (1 / 47 例), 収縮期血圧高値が 6.4% (3 / 47 例), 拡張期血圧低値が 2.1% (1 / 47 例) であった。いずれの項目も両投与群で大きな違いはみられず、関連する有害事象の発現は認められなかった。

Table 4.1.1-2 B1301 試験におけるバイタルサイン及び体重の臨床的に注目すべき異常変動

項目	基準	NPC-04 N=47		プラセボ N=51	
		計	n (%)	計	n (%)
脈拍数	低値：70 (50) bpm 未満かつ 15 (15) bpm 以上低下	47	3 (6.4)	51	5 (9.8)
	高値：130 (120) bpm 超かつ 15 (15) bpm 以上上昇	47	0 (0.0)	51	0 (0.0)
収縮期 血圧	低値：70 (90) mmHg 未満かつ 20 (20) mmHg 以上低下	47	1 (2.1)	51	0 (0.0)
	高値：125 (180) mmHg 超かつ 20 (20) mmHg 以上上昇	47	3 (6.4)	51	1 (2.0)
拡張期 血圧	低値：40 (50) mmHg 未満かつ 15 (15) mmHg 以上低下	47	1 (2.1)	51	2 (3.9)
	高値：85 (105) mmHg 超かつ 15 (15) mmHg 以上上昇	47	0 (0.0)	51	3 (5.9)
体重	低値：ベースラインから 7 (7)%以上減少	47	0 (0.0)	51	0 (0.0)
	高値：ベースラインから 13 (7)%以上増加	47	0 (0.0)	51	0 (0.0)

- ・バイタルサインの臨床的に注目すべき変動は、基準かつベースラインからの変化量に合致
- ・基準値は「12歳未満の基準値 (12歳以上の基準値)」を示す。年齢はベースライン時の年齢
- ・ベースライン値は、治験薬投与直前の検査値
- ・計はベースライン及び治験薬投与開始後の検査値が得られた症例数

2) B1301E1 試験

B1301E1 試験のバイタルサインは治験薬投与開始後のベースラインからの平均変化量に大きな変動はなかった。

バイタルサイン及び体重の臨床的に注目すべき変動の基準に該当した症例の割合を Table 4.1.1-3 に示した。2 例以上に発現した項目及び発現率は、脈拍数減少が NPC-04-NPC-04 投与群 17.9% (7/39 例)、プラセボ-NPC-04 投与群 6.1% (3/49 例) であり、収縮期血圧上昇がそれぞれ 12.8% (5/39 例)、8.2% (4/49 例)、拡張期血圧低下が 12.8% (5/39 例)、6.1% (3/49 例) 及び拡張期血圧上昇がプラセボ-NPC-04 投与群のみ 10.2% (5/49 例) であった。脈拍数減少及び拡張期血圧上昇については発現率に投与群間での違いがみられた。

Table 4.1.1-3 B1301E 試験におけるバイタルサイン及び体重の臨床的に注目すべき異常変動

項目	基準	NPC-04-NPC-04		プラセボ-NPC-04	
		N=39		N=49	
		計	n (%)	計	n (%)
脈拍数	低値：70 (50) bpm 未満かつ 15 (15) bpm 以上低下	39	7 (17.9)	49	3 (6.1)
	高値：130 (120) bpm 超かつ 15 (15) bpm 以上上昇	39	0 (0.0)	49	1 (2.0)
収縮期 血圧	低値：70 (90) mmHg 未満かつ 20 (20) mmHg 以上低下	39	1 (2.6)	49	2 (4.1)
	高値：125 (180) mmHg 超かつ 20 (20) mmHg 以上上昇	39	5 (12.8)	49	4 (8.2)
拡張期 血圧	低値：40 (50) mmHg 未満かつ 15 (15) mmHg 以上低下	39	5 (12.8)	49	3 (6.1)
	高値：85 (105) mmHg 超かつ 15 (15) mmHg 以上上昇	39	0 (0.0)	49	5 (10.2)
体重	低値：ベースラインから 7 (7)%以上減少	39	0 (0.0)	49	0 (0.0)
	高値：ベースラインから 13 (7)%以上増加	39	0 (0.0)	49	0 (0.0)

- ・バイタルサインの臨床的に注目すべき変動は、基準かつベースラインからの変化量に合致
- ・基準値は「12歳未満の基準値 (12歳以上の基準値)」を示す。年齢はベースライン時の年齢
- ・ベースライン値は、B1301 試験の治験薬初回投与前の最終評価時の検査値
- ・計はベースライン及び治験薬投与開始後の検査値が得られた症例数

3) 011 試験

011 試験におけるバイタルサイン及び体重の推移を Table 7-53 に、「臨床的に注目すべき異常変動」発現率を Table 4.1.1-4 に示した。

各来院時期の脈拍数、収縮期血圧、拡張期血圧、体重は本剤投与群とプラセボ投与群で差異は認められなかった。本剤投与群の前観察期から二重盲検期終了時までの脈拍数 (中央値) は 82 ~ 84 回/分であり、プラセボ投与群では 84 ~ 87 回/分であった。また、収縮期血圧 (中央値) は変動が少なく、両群とも 110 mmHg であり、拡張期血圧は本剤投与群で 65 ~ 69 mmHg、プラセボ投与群で 65 ~ 68 mmHg であった。体重の中央値は、予期したとおり両群とも増加し、本剤投与群で 40.0 kg から 43.8 kg、プラセボ投与群で 40.3 kg から 43.5 kg へと推移した。

また、臨床的に注目すべき異常変動の発現率は、本剤投与群よりプラセボ投与群が高く、本剤は対象患者に対してバイタルサイン及び体重への影響はないと考えられた。

Table 4.1.1-4 011 試験におけるバイタルサイン及び体重の臨床的に注目すべき異常変動の基準に該当した症例の割合

項目	基準	NPC-04 N = 138		プラセボ N = 129	
		全症例	n (%)	全症例	n (%)
脈拍数	低値：70 (50) bpm 以下かつベースラインから 15 (15) bpm 以上低下	135	5 (3.7)	127	5 (3.9)
	高値：130 (120) bpm 以上かつベースラインから 15 (15) bpm 以上上昇	135	1 (2.1)	127	6 (4.7)
収縮期 血圧	低値：70 (90) mmHg 以下かつベースラインから 20 (20) mmHg 以上低下	135	4 (3.0)	127	12 (9.4)
	高値：125 (180) mmHg 以上かつベースラインから 20 (20) mmHg 以上上昇	135	2 (1.5)	127	7 (5.5)
拡張期 血圧	低値：40 (50) mmHg 以下かつベースラインから 15 (15) mmHg 以上低下	135	7 (5.2)	126	12 (9.5)
	高値：85 (105) mmHg 以上かつベースラインから 15 (15) mmHg 以上上昇	135	2 (1.5)	126	7 (5.6)
体重	減少：7 (7)%以上減少	136	9 (6.6)	128	9 (7.0)
	増加：13 (7)%以上増加	136	18 (13.2)	128	21 (16.4)

基準値は「12歳未満の基準値（12歳～17歳の基準値）」を示す。年齢はベースライン時の年齢

n：ベースライン後に「臨床的に注目すべき異常」の基準に1回以上該当した症例数

4) 011E 試験

12歳未満と12歳以上で層別した臨床的に注目すべき変動の発現率を Table 7-54 に示した。

バイタルサイン及び体重で臨床的に注目すべき変動を発現した項目は、脈拍数減少及び増加、収縮期血圧低下及び上昇、拡張期血圧低下及び上昇、体重減少であった。このうち、5%以上に発現した臨床的に注目すべき異常変動は、12歳未満の脈拍数減少 17例 (18.7%)、12歳未満の収縮期血圧上昇 15例 (16.3%)、及び12歳以上の収縮期血圧低下 6例 (5.7%) であった。

5) 2340 試験

2340 試験においてバイタルサイン及び体重が、規定の上限又は下限を超え臨床的に意味のある異常変動を示した被験者数を Table 4.1.1-5 に示した。

最も高い頻度でみられた異常変動は拡張期血圧の上昇であり、本剤高用量投与群で 17.2% (11/64 例)、低用量投与群で 18.6% (11/59 例) であり、両群で同様な頻度であった。次いで収縮期血圧の上昇であり、高用量投与群で 18.8% (12/64 例)、低用量投与群で 8.5% (5/59 例) と高用量投与群で頻度が高かった。

異常変動のほとんどは一過性であり、高用量投与群の 1 例のみ重篤な有害事象として報告されたが、軽度の高血圧であり、投与中止はなく本剤との因果関係はないと判断された。

Table 4.1.1-5 2340 試験におけるバイタルサイン、体重の臨床的に注目される異常変動

		NPC-04 低用量	NPC-04 高用量	計
		n (%)	n (%)	n (%)
収縮期血圧	低下	2/59 (3.4)	2/64 (3.1)	4/123 (3.3)
	上昇	5/59 (8.5)	12/64 (18.8)	17/123 (13.8)
拡張期血圧	低下	3/59 (5.1)	4/64 (6.3)	7/123 (5.7)
	上昇	11/59 (18.6)	11/64 (17.2)	22/123 (17.9)
脈拍数	減少	3/60 (5.0)	3/64 (4.7)	6/124 (4.8)
	増加	2/60 (3.3)	1/64 (1.6)	3/124 (2.4)

6) 2340E1 試験

本試験において、最も高い頻度でみられた「臨床的に注目すべき変動」は収縮期血圧と拡張期血圧の上昇であった (Table 7-55)。

1 例は重篤な有害事象である軽度の高血圧を 2340 試験中に発現し、非盲検長期投与期においても継続したが、治験薬との因果関係はないと判断された (被験者番号 ■■■/00001)。

また、別の 1 例は頻脈で、収縮期血圧が 132 mmHg まで上昇した (被験者番号 ■■■/00005)。

4.1.2 NPC-04 単剤投与試験

(1) 成人患者を対象とした臨床試験

1) 本剤への切替え投与試験 (026 試験, 026E 試験, 028 試験, 028E 試験)

① 026 試験

026 試験におけるバイタルサイン及び体重の推移を Table 7-56 に示した。

脈拍数、収縮期血圧、拡張期血圧及び体重の投与開始時及び投与終了時の平均値は、NPC-04 300 mg/日投与群及び 2,400 mg/日投与群でほぼ同じであり、また、両群とも投与による大きな変化は認められなかった。

本試験における臨床的に注目すべき異常変動の発現率を Table 4.1.2-1 に示した。

脈拍数の減少が臨床的に注目すべき異常変動として、本剤高用量投与群で 1 例発現し、収縮期血圧でも低下又は上昇の異常変動が本剤高用量投与群で 3 例発現した。拡張期血圧では、低下又は上昇の異常変動が本剤低用量投与群で 2 例、高用量投与群で 4 例発現し、体重では、減少又は増加の異常変動が本剤低用量投与群で 8 例、高用量投与群で 9 例発現した。全体として本剤高用量投与群での発現頻度が高かった。異常変動の頻度が最も多か

った体重については、体重増加と体重減少の両方の異常変動がみられたが、変動の程度は両群で差異はみられなかった。

Table 4.1.2-1 026 試験におけるバイタルサイン及び体重の臨床的に注目すべき異常変動

	300mg 投与群 (45 例)			2,400mg 投与群 (51 例)		
	全症例数	減少 n (%)	増加 n (%)	全症例数	減少 n (%)	増加 n (%)
脈拍数	44	0 (0.0)	0 (0.0)	50	1 (2.0)	0 (0.0)
収縮期血圧	44	0 (0.0)	0 (0.0)	50	2 (4.0)	1 (2.0)
拡張期血圧	44	1 (2.3)	1 (2.3)	50	2 (4.0)	2 (4.0)
体重	42	1 (2.4)	7 (16.7)	47	4 (8.5)	5 (10.6)

② 026E 試験

1 例 (被験者番号 ██████████/596, 32 歳の女性) は、収縮期血圧及び拡張期血圧の両方で臨床的に注目すべき低下を示した。拡張期血圧で臨床的に注目すべき低下を示した症例数は 4 例と前述の 1 例の計 5 例であり、増加を示した症例数は 1 例であった。なお、脈拍数及び体重で臨床的に注目すべき変動を示した症例はいなかった。

③ 028 試験

028 試験におけるバイタルサイン及び体重の推移を Table 7-57 に示した。

脈拍数、収縮期血圧、拡張期血圧及び体重は、各来院時とも NPC-04 300 mg/日投与群と 2,400 mg/日投与群とで大きな差は認められなかった。

本試験におけるバイタルサイン及び体重の臨床的に注目すべき異常変動の発現率を Table 4.1.2-2 に示した。

基準の上限又は下限を超えた異常変動については、脈拍数は両群とも異常変動は認められず、収縮期血圧では両群で 3 例ずつ、拡張期血圧では 1 例ずつの異常変動がみられ、体重については、本剤 300 mg/日投与群で 5 例、2,400 mg/日投与群で 7 例の異常変動が認められた。

異常変動の発現頻度が最も高かった体重増加の変化量は、本剤 300 mg/日投与群で体重の 10~15% であり、2,400 mg/日投与群では 8~11% であった。

これらの異常変動のうち、有害事象と判断されたものは本剤 300 mg/日投与群で認められた体重減少の 1 例のみであり、この理由により治験薬の投与は中止されなかった。

Table 4.1.2-2 028 試験におけるバイタルサイン及び体重の臨床的に注目すべき異常変動

	300 mg 投与群 (46 例)			2,400 mg 投与群 (41 例)		
	全症例数	減少 n (%)	増加 n (%)	全症例数	減少 n (%)	増加 n (%)
脈拍数	45	0 (0.0)	0 (0.0)	41	0 (0.0)	0 (0.0)
収縮期血圧	46	2 (4.4)	1 (2.2)	41	2 (4.9)	1 (2.4)
拡張期血圧	46	1 (2.2)	0 (0.0)	41	1 (2.4)	0 (0.0)
体重	46	3 (6.5)	2 (4.4)	41	2 (4.9)	5 (12.2)

④ 028E 試験

バイタルサインで臨床的に注目すべき変動を示した症例はいなかった。

2) 単剤投与試験 (Initiation of monotherapy)

(004 試験, 004E 試験, 025 試験, 025E 試験, OT/F02 試験, OT/F02E 試験)

① 004 試験

004 試験におけるバイタルサインの推移を Table 7-58 に、臨床的に注目すべき変動を Table 4.1.2-3 に示した。

収縮期血圧及び拡張期血圧の投与前後の変化量は、本剤投与群及びプラセボ投与群ともにわずかであった。脈拍数については、本剤投与群で 76.2 回/分から 78.6 回/分、プラセボ投与群では、79.5 回/分から 82.7 回/分へと変化し、変化量は両群ではほぼ同じであった。

また、治験薬投与終了後に臨床的に注目すべき異常の基準に該当した症例はいなかったが、神経薬理学ガイドライン分類の基準を超えた症例が 8 例あった。

5 例は拡張期血圧の変化であり、3 例は脈拍数の変化であった。しかし、これらの変化は有害事象として判断されず、また、試験を中止したり投与量を変えたりした症例もなかった。

Table 4.1.2-3 004 試験におけるバイタルサインの変動と症例数

		NPC-04 投与群 N=51 n (%)	プラセボ投与群 N=51 n (%)
拡張期血圧	低下	3 (5.9)	1 (2.0)
	上昇	0 (0.0)	1 (2.0)
脈拍数	増加	2 (3.9)	1 (2.0)

② 004E 試験

臨床的に注目すべき異常値を示した症例は、収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数のいずれも低下で3例(3.1%)、上昇で2例(2.1%)であった。

2例(被験者番号■■■■/507, ■■■■/510)は、収縮期血圧及び拡張期血圧で臨床的に注目すべき増加を示した。収縮期血圧で臨床的に注目すべき減少を示した症例数は3例、拡張期血圧で減少を示した症例数は3例であった。また、脈拍数で増加を示した症例数は2例で、減少を示した症例は3例であった。

③ 025 試験

025 試験におけるバイタルサイン及び体重の推移を Table 7-59 に示した。

前観察期と二重盲検期における脈拍数、収縮期血圧及び拡張期血圧(中央値)は NPC-04 投与群とプラセボ投与群ではほぼ同じであった。体重(中央値)については、NPC-04 投与群が前観察期で 70 kg、二重盲検期終了時で 72.5 kg であり、プラセボ投与群ではそれぞれ 69.0 kg、67.9 kg であった。

本試験におけるバイタルサイン及び体重の臨床的に注目すべき異常の基準に該当した症例の割合を Table 4.1.2-4 に示したが、NPC-04 投与群では、脈拍数、収縮期血圧及び拡張期血圧に異常変動はみられず、体重増加が1例に発現したのみであった。本症例は、体重が前観察期 53.5 kg から二重盲検期終了時 57.7 kg へと増加した。プラセボ投与群では、脈拍数の増加が1例、収縮期血圧の低下が4例、上昇が1例、拡張期血圧の低下が2例、体重増加が4例で異常変動が発現した。このうち体重増加の1例は有害事象と判断された。

Table 4.1.2-4 025 試験におけるバイタルサイン及び体重の臨床的に注目すべき異常の基準に該当した症例数

	NPC-04 投与群			プラセボ投与群		
	全症例数	減少 n (%)	増加 n (%)	全症例数	減少 n (%)	増加 n (%)
脈拍数	32	0 (0.0)	0 (0.0)	35	0 (0.0)	1 (2.9)
収縮期血圧	32	0 (0.0)	0 (0.0)	35	4 (11.4)	1 (2.9)
拡張期血圧	32	0 (0.0)	0 (0.0)	35	2 (5.7)	0 (0.0)
体重	26	0 (0.0)	1 (3.9)	33	0 (0.0)	4 (12.1)

④ 025E 試験

1例(被験者番号■■■■/538, 44歳の男性)は、収縮期血圧及び拡張期血圧の両方で臨床的に注目すべき増加を示した。拡張期血圧で臨床的に注目すべき減少を示した症例数は2例、収縮期血圧で減少を示した症例数は1例であった。また、脈拍数又は体重で臨床

的に注目すべき変動を示した症例はいなかった。

⑤ OT/F02 試験

OT/F02 試験におけるバイタルサイン及び体重の推移を Table 7-60 に、二重盲検終了時の前観察期開始時からの変化量を両群間で比較した結果を Table 4.1.2-5 に示した。

収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数の推移において、NPC-04 投与群及びフェニトイン投与群とも大きな変化はなく、前観察期開始時と二重盲検終了時の変化量においても両群間で差異は認められなかった。

体重は、本剤投与群で 63.6 ～ 65.6 kg、フェニトイン投与群で 64.4 ～ 65.0 kg の範囲で推移し、変化量はそれぞれ 1.3 kg、-1.4 kg と本剤投与群で増加しフェニトイン投与群で減少した。変化量の差は 2.7 kg となり両群間で有意差がみられた。体重の増減については、本剤投与群の 13 例で 10%以上の体重増加、3 例で 10%以上の減少（平均 1.3kg の体重増加）であったのに対して、フェニトイン投与群では 10 例で 10%以上の体重増加、13 例で 10%以上の減少（平均 1.4 kg の体重減少）が認められた。

Table 4.1.2-5 OT/F02 試験におけるバイタルサイン及び体重の変化量

	NPC-04 投与群		PHT 投与群		群間差	95% 信頼区間
	変化量の 平均値	症例数	変化量の 平均値	症例数		
脈拍数 (beats/min)	-1.5	96	0.5	94	1.0	-1.9～3.8
収縮期血圧 (mmHg)	-0.9	96	-1.0	92	0.1	-3.5～3.7
拡張期血圧 (mmHg)	-0.6	96	0.5	92	-1.1	-3.8～1.7
体重 (kg)	1.3	96	-1.4	91	2.7	1.5～3.9

PHT：フェニトイン

⑥ OT/F02E 試験

NPC-04 投与群で収縮期血圧が臨床的に注目すべき異常値を示した症例数は、低下で 6 例 (7%)、上昇で 3 例 (4%) であり、拡張期血圧では、低下で 2 例 (2%)、上昇で 1 例 (1%) であった。

NPC-04 投与群 1 例 (被験者番号 ■■■/426) は、収縮期血圧及び拡張期血圧で臨床的に注目すべき上昇を示した。NPC-04 投与群 2 例は、収縮期血圧のみの臨床的に注目すべき上昇を示した。3 例は事前に高血圧を発現していたが、そのうち 2 例は併用降圧剤を服用していた。この 2 例が発現した高血圧は有害事象として報告されたが、NPC-04 との因果関係はないと判断された。

また、脈拍数で臨床的に注目すべき変動を示した症例はいなかった。

体重については、ベースラインから 7%以上の変動を示した症例数は、両投与群で多く、NPC-04 投与群では減少で 8 例 (10%)、増加で 29 例 (36%) であり、フェニトイン投与群では減少で 19 例 (26%)、増加で 15 例 (21%) であった。

(2) 小児を対象とした試験 (OT/F04 試験, OT/F04E 試験, 2339E 試験, 2339E1 試験)

1) OT/F04 試験

OT/F04 試験におけるバイタルサイン及び体重の推移を Table 7-61 に、投与前後の変化量を NPC-04 投与群とフェニトイン投与群とで比較した結果を Table 4.1.2-6 に示した。

脈拍数の投与前後の変化は、本剤投与群で僅かに減少し、フェニトイン投与群ではほとんど変化がなく、両投与群の変化量の差は-3.2 回/分となったが、両群間で差異は認められなかった。収縮期血圧及び拡張期血圧は、両投与群とも投与後に僅かに増加し、両群間の差はそれぞれ 0.9 mmHg, -1.3 mmHg となったが、有意差は認められなかった。

体重は、両投与群とも投与後で増加し、変化量はそれぞれ 4.8 kg, 2.5 kg, 群間差は 2.2 kg となり両群間で有意差がみられた。

Table 4.1.2-6 OT/F04 試験におけるバイタルサイン及び体重の変化量

	NPC-04 投与群		PHT 投与群		群間差	95% 信頼区間
	平均変化量	症例数	平均変化量	症例数		
脈拍数 (beats/min)	-3.0	78	0.2	68	-3.2	-6.7~0.4
収縮期血圧 (mmHg)	1.8	77	0.9	68	0.9	-3.0~4.9
拡張期血圧 (mmHg)	0.1	77	1.5	68	-1.3	-4.8~2.1
体重 (kg)	4.8	77	2.5	66	2.2	1.2~3.3

PHT: フェニトイン

2) OT/F04E 試験

収縮期血圧で臨床的に注目すべき低下を示した症例数は、NPC-04 投与群で 3 例 (4%)、フェニトイン投与群で 3 例 (5%) であり、拡張期血圧で低下した症例数は、フェニトイン投与群で 1 例 (2%) であった。また、脈拍数で低下した症例数は、NPC-04 投与群で 2 例 (3%) であった。

体重で臨床的に注目すべき増加を示した症例数は、NPC-04 投与群で 59 例 (87%)、フェニトイン投与群で 48 例 (86%) であり、減少を示した症例数はフェニトイン投与群で 4 例 (7%) であった。

3) 2339 試験

2339 試験におけるバイタルサインに関する「臨床的に注目すべき異常変動」の発現率を Table 4.1.2-7 に示した。

頻度が高かった異常変動は、収縮期血圧及び拡張期血圧の上昇であり、いずれも本剤低用量投与群が高用量投与群より頻度が高かった。また、異常変動のほとんどが一過性のものであり、有害事象として報告されたものはなかった。

Table 4.1.2-7 2339 試験におけるバイタルサインの臨床的に注目すべき異常変動

		NPC-04 低用量 (10 mg/kg/日) n (%)	NPC-04 高用量 (40~60 mg/kg/日) n (%)	計 n (%)
拡張期血圧	低下	2/40 (5.0)	2/39 (5.1)	4/79 (5.1)
	上昇	5/40 (12.5)	0/39 (0.0)	5/79 (6.3)
収縮期血圧	低下	0/40 (0.0)	2/39 (5.1)	2/79 (2.5)
	上昇	9/40 (22.5)	5/39 (12.8)	14/79 (17.7)
脈拍数	低下	4/46 (8.7)	1/43 (2.3)	5/89 (5.6)
	上昇	0/46 (0.0)	4/43 (9.3)	4/89 (4.5)

4) 2339E1 試験

最も頻度が高かった注目すべきバイタルサイン変化は、収縮期血圧及び拡張期血圧の上昇、脈拍数の減少であったが、ほとんどは自然に生じる変化であり、いずれも有害事象ではなかった。

4.1.3 併合解析

4.1.3.1 併合解析 (ISS)

(1) てんかん患者を対象とした 33 試験

33 試験におけるバイタルサインと体重の年齢区分別「臨床的に注目すべき異常変動」発現率を Table 4.1.3.1-1 に示した。

脈拍数減少の異常変動が、小児患者の6歳未満及び6~11歳において他の年齢層より多く、年齢によるものと考えられた。NPC-04 投与を受けた患者において、全ての年齢層で体重増加及び減少が認められ、予期したとおり、特に小児患者 (12~17 歳) で体重増加の発現頻度が最も高かった。

Table 4.1.3.1-1 33 試験でのバイタルサインと体重の年齢区分別
臨床的に注目すべき異常変動

		<6 歳		6~11 歳		12~17 歳		18~64 歳		≥65 歳	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
脈拍数	計	75	100.0	224	100.0	218	100.0	1333	100.0	37	100.0
	減少	12	16.0	38	17.0	1	0.5	15	1.1	0	0.0
	増加	5	6.7	4	1.8	1	0.5	7	0.5	0	0.0
収縮期 血圧	計	77	100.0	227	100.0	218	100.0	1335	100.0	37	100.0
	低下	2	2.6	1	0.4	23	10.6	70	5.2	0	0.0
	上昇	4	5.2	21	9.3	0	0.0	22	1.7	5	13.5
拡張期 血圧	計	69	100.0	221	100.0	217	100.0	1335	100.0	37	100.0
	低下	5	7.3	5	2.3	16	7.4	32	2.4	0	0.0
	上昇	4	5.8	11	5.0	3	1.4	33	2.5	3	8.1
体重	計	70	100.0	198	100.0	185	100.0	1413	100.0	46	100.0
	減少	7	10.0	7	3.5	13	7.0	149	10.5	7	15.2
	増加	11	15.7	24	12.1	61	33.0	218	15.4	10	21.7

(2) 難治てんかん患者を対象とした併用投与及び切替え投与の 8 つの二重盲検試験

(対象試験 ; 011, OT/PE1, 026, 028, OT/F10, 004, OT/E25, NIOC03)

難治性のでんかん患者を対象とした併用療法又は単剤療法の 8 つの二重盲検試験におけるバイタルサインと体重の年齢区分別「臨床的に注目すべき異常変動」発現率を Table 4.1.3.1-2 に示した。

脈拍数、収縮期血圧、拡張期血圧及び体重について、年齢を 12 歳未満と 12 歳以上に層別して本剤投与群とプラセボ投与群の異常変動発現率を比較すると、いずれの年齢区分も投与群間の差は認められなかった。

Table 4.1.3.1-2 8 つの二重盲検試験でのバイタルサインと体重の年齢層別異常変動発現率

		NPC-04 投与群				プラセボ投与群			
		< 12 歳		≥ 12 歳		< 12 歳		≥ 12 歳	
		n	%	n	%	n	%	n	%
脈拍数	計	71	100.0	1015	100.0	65	100.0	286	100.0
	減少	5	7.0	7	0.7	5	7.7	1	0.4

		NPC-04 投与群				プラセボ投与群			
		< 12 歳		≥ 12 歳		< 12 歳		≥ 12 歳	
		n	%	n	%	n	%	n	%
	増加	0	0.0	7	0.7	4	6.2	3	1.1
収縮期血圧	計	71	100.0	1016	100.0	65	100.0	286	100.0
	低下	0	0.0	42	4.1	4	6.2	21	7.3
	上昇	2	2.8	7	0.7	7	10.8	1	0.4
拡張期血圧	計	71	100.0	1016	100.0	64	100.0	286	100.0
	低下	2	2.8	20	2.0	2	3.1	15	5.2
	上昇	2	2.8	18	1.8	2	3.1	5	1.8
体重	計	71	100.0	1111	100.0	66	100.0	269	100.0
	減少	6	8.5	77	6.9	6	9.1	22	8.2
	増加	5	7.0	113	10.2	4	6.1	36	13.4

(3) 未治療患者における単剤投与の6つの二重盲検試験

(対象試験 ; 006, 010, 025, OT/F01, OT/F02, OT/F04)

未治療のてんかん患者を対象とした単剤療法の6つの二重盲検試験におけるバイタルサイン及び体重の年齢区分別「臨床的に注目すべき異常変動」発現率を Table 4.1.3.1-3 に示した。

脈拍数、収縮期血圧、拡張期血圧及び体重について、年齢を12歳未満と12歳以上に層別して本剤投与群とプラセボ投与群の異常変動発現率を比較すると、いずれの年齢区分も投与群間の差は認められなかった。

Table 4.1.3.1-3 6つの二重盲検試験でのバイタルサインと体重の年齢層別異常変動発現率

		NPC-04 投与群				プラセボ投与群			
		< 12 歳		≥ 12 歳		< 12 歳		≥ 12 歳	
		n	%	n	%	n	%	n	%
脈拍数	計	70	100.0	347	100.0	10	100.0	54	100.0
	減少	12	17.1	3	0.9	3	30.0	0	0.0
	増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.9
収縮期血圧	計	70	100.0	348	100.0	10	100.0	54	100.0

	NPC-04 投与群					プラセボ投与群				
	< 12 歳		≥ 12 歳		< 12 歳		≥ 12 歳			
	n	%	n	%	n	%	n	%		
	低下	0	0.0	27	7.8	0	0.0	4	7.4	
	上昇	2	2.9	9	2.6	0	0.0	3	5.6	
拡張期血圧	計	70	100.0	348	100.0	10	100.0	54	100.0	
	低下	0	0.0	10	2.9	0	0.0	2	3.7	
	上昇	1	1.4	12	3.5	0	0.0	1	1.9	
体重	計	71	100.0	345	100.0	66	100.0	51	100.0	
	減少	6	8.5	33	9.6	6	9.1	2	3.9	
	増加	5	7.0	86	24.9	4	6.1	8	15.7	

4.1.3.2 併合解析 (SCS)

(1) 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

(対象試験 : 2337, 2338, 2338E1, 2339, 2339E1, 2340, 2340E1, 2341, 2341E1)

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 試験における NPC-04 投与後のバイタルサインと体重の年齢区分別「臨床的に注目すべき異常変動」発現率を Table 4.1.3.2-1 に示した。

バイタルサインと体重で最も多く発現した異常変動は、拡張期血圧の上昇 (15.3%) 及び収縮期血圧の上昇 (19.5%) 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が可能性として考えられた。

Table 4.1.3.2-1 小児患者の 9 試験でのバイタルサインと体重の年齢層別異常変動発現率

		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	%
拡張期血圧 (mmHg)	例数	140	100.0	77	100.0	217	100.0	90	100.0	307	100.0
	低下	16	11.4	3	3.9	19	8.8	0	0.0	19	6.2
	上昇	27	19.3	17	22.1	44	20.3	3	3.3	47	15.3
収縮期血圧 (mmHg)	例数	140	100.0	77	100.0	217	100.0	90	100.0	307	100.0
	低下	7	5.0	3	3.9	10	4.6	1	1.1	11	3.6
	上昇	38	27.1	13	16.9	51	23.5	9	10.0	60	19.5

		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	%
脈拍数 (bpm)	例数	147	100.0	79	100.0	226	100.0	91	100.0	317	100.0
	減少	9	6.1	9	11.4	18	8.0	8	8.8	26	8.2
	増加	15	10.2	1	1.3	16	7.1	3	3.3	19	6.0
体重 (kg)	例数	108	100.0	51	100.0	159	100.0	90	100.0	249	100.0
	減少	6	5.6	5	9.8	11	6.9	8	8.9	19	7.6

4.2 心電図

4.2.1 NPC-04 併用投与試験

(1) 成人患者を対象とした臨床試験 (OT/PE1 試験, OT/PE1E 試験)

1) OT/PE1 試験

二重盲検試験期に一過性に臨床的に問題となる異常が、本剤 600 mg 投与群の 1 例と 2,400 mg 投与群の 1 例の計 2 例でみられた。600 mg 投与群の 1 例は心筋梗塞の既往歴があり、漸増期終了時に頻脈と心室性期外収縮が発現したが、投与期間中にベースライン時の状態に戻った。2,400 mg 投与群の 1 例は、漸増期終了時に第 1 度の AV ブロック (PR 間隔:250 msec) がみられたが、1 ヶ月後の投与期間中に臨床的に問題のない ECG 所見となった。

2) OT/PE1E 試験

記載なし

(2) 小児患者を対象とした臨床試験

(B1301 試験, B1301E1 試験, 011 試験, 011E 試験, 2340 試験, 2340E1 試験)

1) B1301 試験

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」と判定された被験者は、いずれの投与群でも認められなかった。

2) B1301E1 試験

心電図の「臨床的に問題となる異常」の推移を Table 4.2.1-1 に示す。

B1301E1 試験において、心電図の「臨床的に問題となる異常」がみられた症例は、プラセボ-NPC-04 投与群の 1 例で、心電図 QT 延長であった。この心電図異常は有害事象として

報告された。また、52 週までに NPC-04-NPC-04 投与群で心電図 T 波逆転及び心電図 ST 部分下降（各 1 例）の「臨床的に問題となる異常」が認められたが、いずれも 52 週には「正常」と判定された。

Table 4.2.1-1 B1301E 試験における心電図の「臨床的に問題となる異常」の推移

投与群	ベースライン		ベースライン測定後		
		n (%)	正常 n (%)	異常 n (%)	欠測 n (%)
NPC-04 - NPC-04 (N=39)	正常	39 (100.0)	28 (71.8)	0 (0.0)	11 (28.2)
	異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	欠測	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	計	39 (100.0)	28 (71.8)	0 (0.0)	11 (28.2)
プラセボ- NPC-04 (N=49)	正常	48 (98.0)	22 (45.8)	1 (2.1)	25 (52.1)
	異常	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)
	欠測	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	計	49 (100.0)	22 (45.8)	1 (2.1)	26 (53.1)
計 (N=88)	正常	87 (98.9)	50 (57.5)	1 (1.1)	36 (41.4)
	異常	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)
	欠測	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	計	88 (100.0)	50 (57.5)	1 (1.1)	37 (42.0)

ベースライン値は、B1301 試験の治験薬初回投与前の最終評価時の検査値

ベースライン測定後の%は、ベースラインでの投与群の各カテゴリー別の被験者数に対して算出

3) 011 試験

心電図の QRS, PR 及び QT 間隔について、治験薬投与前後の値及び変化量（中央値）を Table 4.2.1-2 に示した。

本剤投与群及びプラセボ投与群とも投与前後の変化はなく、また、心電図異常による有害事象もなかった。プラセボ投与群の 3 例で臨床的に重要ではない心電図の異常変動が認められた。

Table 4.2.1-2 心電図間隔に対する最終来訪時での基準値からの平均及び中央値

心電図 パラメータ	NPC-04 投与群 (134 例)			プラセボ投与群 (126 例)		
	前観察期 の中央値 (範囲)	最終来訪時 の中央値 (範囲)	変化量の 中央値 (%) (範囲)	前観察期 の中央値 (範囲)	最終来訪時 の中央値 (範囲)	変化量の 中央値 (%) (範囲)
QRS 期間 N=134 (msec)	80 (20~110)	80 (40~120)	0.0 (-50~450)	80 (10~110)	80 (50~360)	0.0 (-37.5~900)

心電図 パラメータ	NPC-04 投与群 (134 例)			プラセボ投与群 (126 例)		
	前観察期 の中央値 (範囲)	最終来訪時 の中央値 (範囲)	変化量の 中央値 (%) (範囲)	前観察期 の中央値 (範囲)	最終来訪時 の中央値 (範囲)	変化量の 中央値 (%) (範囲)
PR 間隔* N=134 (msec)	130 (100~200)	130 (90~200)	0.0 (-40~60)	130 (100~320)	140 (100~320)	0.0 (-59.4~100)
QT 間隔 N=130 (msec)	395 (100-450)	390 (30-450)	0.0 (-92.1~220)	390 (36-480)	390 (97-440)	0.0 (-77.2~955.6)

* : PR 間隔については、NPC-04 投与群が 130 例、プラセボ投与群が 123 例。

4) 011E 試験

011E 試験で心電図の評価結果は報告されていない。

5) 2340 試験

2 例で臨床的に問題となる心電図異常が認められた。1 例は、QTc が前観察期の 420 から投与終了時点で 500 となったが、引き続き継続試験 (2340E1 試験) に入り、約 3 週間後に正常値 (409) に回復した。他の 1 例は前観察期の心電図検査で洞性徐脈、洞性不整脈、左軸偏位であったが、本剤投与 34 日目に洞性頻脈、右軸偏位となった。この心電図上の変化は有害事象と判断されなかった。なお、当該症例は治験 28~33 日目に低ナトリウム血症を含む有害事象が発症し、33 日目に肺炎、34 日目に発作の増悪が認められた。

6) 2340E1 試験

2340E1 試験で心電図における臨床的に重要な異常は、認められなかった。

4.2.2 NPC-04 単剤投与試験

(1) 成人患者を対象とした臨床試験

1) 本剤への切替え投与試験 (026 試験, 026E 試験, 028 試験, 028E 試験)

① 026 試験

心電図の異常変動は認められなかった。

② 026E 試験

9 例は心電図で異常値を示したが、臨床的に重要な異常ではなかった。

③ 028 試験

心電図の異常変動は認められなかった。

④ 028E 試験

心電図の異常変動は認められなかった。

2) 単剤投与試験 (Initiation of monotherapy)

(004 試験, 004E 試験, 025 試験, 025E 試験, OT/F02 試験, OT/F02E 試験)

① 004 試験

心電図の異常変動は認められなかった。

② 004E 試験

7例は心電図で異常値を示したが、臨床的に重要な異常ではなかった。

③ 025 試験

心電図測定で1例を除きQRS, PR 又はQT 間隔の異常変動は認められなかった。本剤投与群の1例は、治験終了時にPR 間隔が230 ms を示した。

④ 025E 試験

記載なし。

⑤ OT/F02 試験

心電図の異常変動は認められなかった。

⑥ OT/F02E 試験

NPC-04 投与群1例(被験者番号■■■■/418, 29歳男性)は、ベースラインで正常な心電図を示したが、来院16回目(非盲検追跡調査期の最終来院時)に電圧基準に該当する左室肥大を示した。しかし、血圧はその来院時に正常値(110/80)を示し、投与期間を通じて正常であった。

(2) 小児を対象とした試験 (OT/F04 試験, OT/F04E 試験, 2339 試験, 2339E1 試験)

1) OT/F04 試験

臨床的有意な心電図異常が本剤投与群で1例認められた。本症例は、前観察期に洞性徐脈であったが、漸増期と維持投与期の終了時に洞性不整脈を示した。担当医師は、この異常変動が臨床的に重要であると考えなかった。

2) OT/F04E 試験

心電図の異常変動は認められなかった。

3) 2339 試験

本剤低用量 (10 mg/kg/日) 投与群の 1 例で、臨床的に重要な心電図異常が認められた。本症例は、前観察期に QT/QTc:394/446 を伴う不完全右脚ブロックが存在していたが、投与 6 日目に QT/QTc:432/529 の QT 間隔延長、右軸偏位、不完全右脚ブロック、右心室肥大及び非特異的 T 波異常が認められた。その後投与 12 日でも心電図異常が持続したが、本症例は治療期終了後継続投与期に移行し、投与 28 日目に再度心電図を測定したところ、QT 間隔延長は回復した。QT 間隔延長は有害事象と判断されたが、治験薬との因果関係は否定された。

この他に、臨床的に重要ではないが有害事象とされた QT 間隔延長が 1 例で認められた。本症例は、前観察期に洞性徐脈、洞性不整脈があり、QT/QTc が 418/428 であったが、投与 6 日目に、洞性徐脈及び ST 異常を伴う QT 間隔延長 (QT/QTc : 550/502) を示した。担当医師は治験薬との関連性を疑った。本症例は、治療期を終了し継続投与期に移行したが、投与 20 日目には QT 間隔延長は回復し (QT/QTc : 424/398)、洞性徐脈のみ継続となった。継続投与期の終了時 (約 4.5 ヶ月後) でも QT 間隔の延長がないことを確認した (QT/QTc : 468/431)。

4) 2339E1 試験

心電図の異常変動は認められなかった。

5 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1 内因性要因

5.1.1 人口統計学的因子

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

(1) 肝機能障害患者 (003 試験)

健康成人 12 例、肝機能障害患者 14 例 (軽度肝障害患者 7 例、中等度肝障害患者 7 例) を対象とし、NPC-04 投与時の薬物動態及び代謝を評価するために非盲検試験として NPC-04 900 mg を単回投与した。

26 例中 9 例 (34.6%) で有害事象が認められ、その内訳は肝機能障害患者 4 例 (28.6%)、健康成人 5 例 (41.7%) であった。発現した有害事象はすべて軽度であり、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った。症状別で見ると、2 例以上発現した有害事象は、便秘 3 例 (健康成人 0 例 (0.0%)、肝機能障害患者 3 例 (21.4%))、クレアチニンクリアランスの減少 2 例 (健康成人 2 例 (16.7%)、肝機能障害患者 0 例 (0.0%)) 及び傾眠 2 例 (健康成人 2 例 (16.7%)、肝機能障害患者 0 例 (0.0%)) であった。また、肝機能障害患者で発現したすべての有害事象は、治験薬と因果関係がないと判断された。なお、健康成人で発現した有害事象であるクレアチニンクリアランスの減少 2 例のうち 1 例は、CRF に記載がないため、ISS においては 1 例を除いて集計した。

(2) 腎機能障害患者 (OT/E23 試験)

健康成人 6 例、腎機能障害患者 21 例を対象とし、NPC-04 投与時の薬物動態及び代謝を評価するために非盲検試験として NPC-04 300 mg を単回投与した。症例の腎障害の程度別に Group 1 : 6 例 (健康成人, Ccr 値 : >90 mL/min), Group 2 : 6 例 (Ccr 値 : 30~80 mL/min), Group 3 : 7 例 (Ccr 値 : 10~30 mL/min), Group 4 : 8 例 (Ccr 値 : 2~10 mL/min, 血液透析を受けていない) の 4 グループに分類した。

有害事象発現例数は、Group 3 で 2 例 (高血圧クリーゼ及び軽度の眠気)、Group 4 で 1 例 (嘔吐) であった。Group 3 の 1 例 (軽度の眠気) 及び Group 4 の 1 例 (嘔吐) は、治験薬との因果関係は否定できないと判断された。また、Group 4 の 1 例 (女性, 50 歳, Ccr 値 = 5 mL/min) は治験薬投与直後に嘔吐が発現したため治験を中止した。

5.2 外因性要因

成人又は小児を対象とした NPC-04 併用療法のプラセボ対照二重盲検比較試験 (OT/PE1 試験, B1301 試験, 011 試験) 及び長期継続投与試験 (B1301E1 試験) における併用抗てんかん薬別, 併用薬剤数別有害事象発現率を Table 5.2-1, Table 5.2-2, Table 5.2-3, Table 5.2-4, Table 5.2-5 に示した。

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、併用抗てんかん薬数は上乘せで併用投与される本剤の忍容性プロファイルに悪影響を及ぼし、併用抗てんかん薬数が増えるに従い、中止に至った有害事象の発生率が上昇する傾向がみられた。

小児てんかん患者を対象とした併用投与試験 (B1301 試験, B1301E1 試験, 011 試験) でも同様な結果が得られ、併用 AED 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。ただし、011 試験においては、治験薬に加えて複数の併用 AED の投与を受けている患者では、治験薬に加えて 1 剤の併用 AED の投与を受けている患者より発生率が高い傾向があった。

Table 5.2-1 OT/PE1 試験における抗てんかん薬の併用状況別の有害事象による治験薬投与中止例数

併用薬	NPC-04						プラセボ	
	600 mg/日		1,200 mg/日		2,400 mg/日			
	計	n (%)	計	n (%)	計	n (%)	計	n (%)
CBZ の 1 剤	37	4 (10.8)	27	7 (25.9)	32	16 (50.0)	28	4 (14.3)
CBZ と他の併用薬	85	13 (15.3)	103	47 (45.6)	103	78 (75.7)	95	10 (10.5)
PHT の 1 剤	8	1 (12.5)	8	3 (37.5)	6	3 (50.0)	7	0 (0.0)
PHT と他の併用薬	22	1 (4.5)	14	4 (28.6)	15	8 (53.3)	16	1 (6.3)
1 剤 (CBZ, PHT 除く)	6	0 (0.0)	7	1 (14.3)	5	2 (40.0)	11	0 (0.0)
多剤 (CBZ, PHT 除く)	10	1 (10.0)	18	2 (11.1)	13	9 (69.2)	16	0 (0.0)

CBZ : カルバマゼピン, PHT : フェニトイン

Table 5.2-2 B1301 試験の二重盲検期における抗てんかん薬の併用種類別の有害事象発現例数・発現率

併用薬	NPC-04				プラセボ			
	有		無		有		無	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
カルバマゼピン	22	19 (86.4)	25	21 (84.0)	24	13 (54.2)	27	18 (66.7)
バルプロ酸ナトリウム	19	15 (78.9)	28	25 (89.3)	28	17 (60.7)	23	14 (60.9)
ゾニサミド	3	3 (100.0)	44	37 (84.1)	12	10 (83.3)	39	21 (53.8)
クロバザム	8	8 (100.0)	39	32 (82.1)	4	1 (25.0)	47	30 (63.8)
フェニトイン	9	8 (88.9)	38	32 (84.2)	5	3 (60.0)	46	28 (60.9)
ラモトリギン	9	7 (77.8)	38	33 (86.8)	11	5 (45.5)	40	26 (65.0)

同一症例に同一の有害事象が複数回発現している場合、1例としてカウント

Table 5.2-3 B1301E1 試験の抗てんかん薬の併用種類別の有害事象発現例数・発現率

併用薬	NPC-04 - NPC-04				プラセボ - NPC-04			
	有		無		有		無	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
カルバマゼピン	19	18 (94.7)	20	17 (85.0)	24	22 (91.7)	25	24 (96.0)

バルプロ酸ナトリウム	15	12 (80.0)	24	23 (95.8)	26	25 (96.2)	23	21 (91.3)
ゾニサミド	2	1 (50.0)	37	34 (91.9)	12	11 (91.7)	37	35 (94.6)
クロバザム	5	5 (100.0)	34	30 (88.2)	4	4 (100.0)	45	42 (93.3)
フェニトイン	9	8 (88.9)	30	27 (90.0)	5	4 (80.0)	44	42 (95.5)
ラモトリギン	8	7 (87.5)	31	28 (90.3)	11	10 (90.9)	38	36 (94.7)

同一症例に同一の有害事象が複数回発現している場合、1例としてカウント

Table 5.2-4 011 試験の抗てんかん薬の併用種類別の有害事象発現例数・発現率

併用薬	NPC-04		プラセボ	
	N	n (%)	N	n (%)
カルバマゼピン	29	26 (89.7)	16	12 (75.0)
バルプロ酸	7	6 (85.7)	10	9 (90.0)
フェノバルビタール	2	1 (50.0)	3	2 (66.7)
フェニトイン	6	5 (83.3)	7	5 (71.4)
ラモトリギン	4	4 (100.0)	6	6 (100.0)

Table 5.2-5 011 試験の抗てんかん薬の併用療法種類別の有害事象（発現率 10%以上）

有害事象項目	併用薬 CBZのみ		CBZ 含む 多剤併用療法		CBZ を除く 多剤併用療法							
	NPC-04 N=29		NPC-04 N=48		NPC-04 N=39							
	n	%	n	%	n	%						
有害事象発現例数	26	89.7	12	75.0	44	91.7	34	87.2	36	92.3	33	78.6
嘔吐	12	41.4	1	6.3	23	47.9	10	25.6	12	30.8	4	9.5
頭痛	9	31.0	2	12.5	14	29.2	8	20.5	14	35.9	9	21.4
浮動性めまい	8	27.6	3	18.8	14	29.2	2	5.1	12	30.8	1	2.4
悪心	6	20.7	1	6.3	14	29.2	3	7.7	7	17.9	2	4.8
傾眠	5	17.2	2	12.5	21	43.8	6	15.4	14	35.9	4	9.5
疲労	5	17.2	0	0.0	3	6.3	4	10.3	9	23.1	5	11.9
発熱	5	17.2	0	0.0	7	14.6	8	20.5	7	17.9	8	19.0
ウイルス感染症	4	13.8	2	12.5	7	14.6	7	17.9	7	17.9	8	19.0

有害事象項目	併用薬 CBZ のみ		CBZ 含む 多剤併用療法		CBZ を除く 多剤併用療法	
	NPC-04 N=29	プラセボ N=16	NPC-04 N=48	プラセボ N=39	NPC-04 N=39	プラセボ N=42
複視	3 10.3	1 6.3	13 27.1	0 0.0	5 12.8	0 0.0
視覚異常	3 10.3	0 0.0	8 16.7	2 5.1	4 10.3	0 0.0
腹痛	3 10.3	4 25.0	4 8.3	4 10.3	4 10.3	1 2.4
咽頭炎	3 10.3	1 6.3	2 4.2	5 12.8	4 10.3	6 14.3
眼振	2 6.9	0 0.0	7 14.6	2 5.1	4 10.3	0 0.0
鼻炎	2 6.9	0 0.0	6 12.5	5 12.8	5 12.8	2 4.8
運動失調	1 3.4	0 0.0	11 22.9	1 2.6	4 10.3	2 4.8
情動不安定	1 3.4	0 0.0	3 6.3	0 0.0	7 17.9	0 0.0
歩行障害	1 3.4	1 6.3	5 10.4	0 0.0	7 17.9	1 2.4
神経過敏	1 3.4	0 0.0	1 2.1	2 5.1	5 12.8	2 4.8
振戦	1 3.4	0 0.0	5 10.4	3 7.7	2 5.1	2 4.8
挫傷	1 3.4	0 0.0	0 0.0	1 2.6	5 12.8	2 4.8
食欲減退	0 0.0	1 6.3	5 10.4	4 10.3	4 10.3	5 11.9

CBZ：カルバマゼピン

5.3 内用懸濁液から錠剤への切替え

B1301E1 試験において、NPC-04 投与期間で内用懸濁液から錠剤へ切替え後の有害事象発現例数・発現率を Table 5.3-1 に示す。

B1301E1 試験期間中に治験薬を内用懸濁液から錠剤に切り替えた症例を対象にした錠剤切替え後の有害事象の発現率は 96.4% (27/28 例) であった。

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%, 24/28 例)、「神経系障害」(39.3%, 11/28 例)及び「傷害、中毒および処置合併症」(28.6%, 8/28 例)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%, 16/28 例)であり、次いで傾眠(32.1%, 9/28 例)、インフルエンザ(28.6%, 8/28 例)、挫傷(14.3%, 4/28 例)の順であった。錠剤に切り替えた後に発現した有害事象で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（被験者番号 ■■■/00003）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、被験者番号 ■■■/00004）のみであった。

Table 5.3-1 B1301E1 試験の内用懸濁液から錠剤へ切替え後の有害事象発現例数・発現率

		NPC-04	
		N=28	
		n	(%)
錠剤切替え後の有害事象発現例数		27	(96.4)
感染症および寄生虫症		24	(85.7)
	鼻咽頭炎	16	(57.1)
	インフルエンザ	8	(28.6)
	胃腸炎	3	(10.7)
	中耳炎	3	(10.7)
	上気道感染	3	(10.7)
	感染性皮膚炎	1	(3.6)
	毛包炎	1	(3.6)
	ウイルス性胃腸炎	1	(3.6)
	膿痂疹	1	(3.6)
	伝染性軟属腫	1	(3.6)
	外耳炎	1	(3.6)
	耳下腺炎	1	(3.6)
	咽頭炎	1	(3.6)
	マイコプラズマ性肺炎	1	(3.6)
	気道感染	1	(3.6)
	副鼻腔炎	1	(3.6)
レンサ球菌感染	1	(3.6)	
神経系障害		11	(39.3)
	傾眠	9	(32.1)
	浮動性めまい	4	(14.3)
	振戦	1	(3.6)
	痙攣	1	(3.6)
傷害, 中毒および処置合併症		8	(28.6)

		NPC-04	
		N=28	
		n	(%)
	挫傷	4	(14.3)
	擦過傷	2	(7.1)
	靭帯捻挫	2	(7.1)
	節足動物咬傷	1	(3.6)
	創傷	1	(3.6)
	足骨折	1	(3.6)
	橈骨骨折	1	(3.6)
胃腸障害		8	(28.6)
	嘔吐	2	(7.1)
	齲齒	2	(7.1)
	下痢	2	(7.1)
	口唇炎	1	(3.6)
	口内炎	1	(3.6)
皮膚および皮下組織障害	歯痛	1	(3.6)
		7	(25.0)
	湿疹	2	(7.1)
	アトピー性皮膚炎	1	(3.6)
	ざ瘡	1	(3.6)
	接触性皮膚炎	1	(3.6)
	皮脂欠乏性湿疹	1	(3.6)
	皮膚炎	1	(3.6)
皮膚乾燥	1	(3.6)	
眼障害		4	(14.3)
	複視	2	(7.1)
	アレルギー性結膜炎	1	(3.6)
	眼の異常感	1	(3.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		3	(10.7)
	アレルギー性鼻炎	2	(7.1)
	鼻出血	2	(7.1)
	上気道の炎症	1	(3.6)

		NPC-04	
		N=28	
		n	(%)
	喘息	1	(3.6)
精神障害		2	(7.1)
	注意欠陥多動性障害	1	(3.6)
	不眠症	1	(3.6)
臨床検査		2	(7.1)
	心電図 QT 延長	1	(3.6)
	心電図 ST 部分下降	1	(3.6)
血液およびリンパ系障害		1	(3.6)
	白血球減少症	1	(3.6)
耳および迷路障害		1	(3.6)
	回転性めまい	1	(3.6)
心臓障害		1	(3.6)
	左脚ブロック	1	(3.6)
生殖系および乳房障害		1	(3.6)
	月経困難症	1	(3.6)

錠剤投与後に発現した有害事象を記載（追跡期は除く）。

5.4 薬物相互作用

(1) 薬物相互作用の概要（ISS 第 9 項）

In vitro 試験において、NPC-04 の主要代謝物である MHD は、チトクローム P450 CYP2C19, 2C9 及び 3A4/5 を阻害することが認められ、阻害定数はそれぞれ $88 \mu\text{mol/L}$, $>1350 \mu\text{mol/L}$, $647 \mu\text{mol/L}$ であった。そのため、MHD は CYP2C19 で代謝される薬剤に対する相互作用は比較的弱く、2C9 又は 3A4/5 で代謝される薬剤に対して酵素阻害による相互作用を発現する可能性は低いと考えられた。

NPC-04 600, 1,200 又は 2,400 mg/日の併用療法における有効性及び安全性を検討するために実施された試験[011, OT/PE1]において、本剤投与による MHD 高濃度群 ($>43.0 \mu\text{mol/L}$) では、フェノバルビタールの定常状態濃度とベースライン濃度の比はプラセボ群に比べ 15%増加し、フェニトインの濃度比はプラセボ群に比べ 40%増加した。フェノバルビタールの約 30%は CYP2C19 を介して除去されるため、フェノバルビタールの血漿中濃度増加はこの代謝経路の部分阻害によるものと考えられた。また、フェニトインの約 90%は CYP2C9 及び CYP2C19 の代謝経路を介して除去されるが、CYP2C9 に対する本剤の阻害定数 (>1350

$\mu\text{mol/L}$) が非常に高いことから、本酵素阻害による相互作用の可能性は低い。一方、CYP2C19 に対して抑制を示す濃度は本剤 1,200 mg 以上の投与量で得られる濃度と類似しており、フェニトインの血漿中濃度増加は本剤の高用量投与時の CYP2C19 による代謝経路の阻害作用によるものと考えられた。このことから、本剤の高用量投与は、フェノバルビタール及びフェニトインの血漿中濃度を増加させる可能性があり、特にフェニトインの血漿中濃度上昇が大きいため、本剤を併用薬として使用する場合には、フェニトインの用量調節が必要であると考えられた。

一方、本剤の主要代謝物である MHD の定常状態での血漿中濃度は、チトクローム P450 を誘導する他の抗てんかん薬との併用投与で低下し、カルバマゼピンとの併用で 22~40%、フェニトインとの併用で 29~31%、フェノバルビタールとの併用で 35%、バルプロ酸との併用で 18%低下したが、有効性には影響しなかった[NGB90027, 文献番号 12, 011]。なお、クロバザム及びフェルバメートとの併用では、特に MHD の血漿中濃度の変化は認められなかった。

また、本剤はチトクローム P450 3A ファミリーのサブグループ (CYP3A4 及び CYP3A5) を誘導することが知られており[Protocol No.127-4/FR3]、ピリジン系カルシウム拮抗薬 (フェロジピン) や経口避妊薬の代謝に関与する。本剤との併用によりフェロジピンの血漿中 AUC₀₋₂₄ は 28%、C_{max} は 34%低下したが、血漿中濃度は推奨用量範囲であった。一方、経口避妊薬 (Triquilar[®]) との併用では、エストラジオールの AUC は 48~52%、レボノルゲストレルの AUC が 46~52%低下したため、避妊薬の効果を失わせる可能性が考えられた。

その他、酸化的代謝を阻害する薬剤 (シメチジン, エリスロマイシン, ベラパミル等) は、MHD の代謝に対して臨床的に問題のないことが示唆された。

(2) 血漿中濃度と有害事象との関係 (ISS 第 10 項)

定常状態における血漿中最低 MHD 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。1,200 mg 1 日 2 回投与の場合に換算した C_{min} (平均値) は、それぞれ 122.1, 119.2, 119.3, 76.8 $\mu\text{mol/L}$ であり、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) 併用投与で増加することが示唆された。4 試験の本剤投与群のうち 1 群以上で 10%を超える頻度で発現が認められた有害事象 (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難治性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 併用投与時の安全性と有効性を検討した 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。

5.5 妊娠及び授乳時の使用

(1) 妊娠中の影響

NPC-04 は FDA の「胎児危険度分類 C」に分類されており、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ことは重要な所見である。

海外開発時の臨床試験で NPC-04 投与を受けた患者での妊娠報告を Table 5.5-1 に、また、当該時点での市販後の妊娠報告を Table 5.5-2 に示した。

臨床試験で報告のあった妊娠 23 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。

なお、GCP 適用前治験では妊娠の報告はなかった。また、Named Patient Program では 1 例が本剤を 600 mg/日服薬していたが妊娠した時点で服薬を中止し、女兒を正常出産した。

市販後の報告では、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。

NPC-04 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などを考慮すると、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。

Table 5.5-1 臨床試験における NPC-04 投与での妊娠報告

試験番号	被験者番号	年齢	NPC-04 投与期間	NPC-04 投与量 (mg/日)	結果
OT/PE1	■/4423	17	4 週	1,200	人工妊娠中絶
	■/402	21	4 ヶ月	1,200	人工妊娠中絶
OT/PE1E	■/645 ■■■■■	31	na	1,200	正常出産、抗てんかん薬：PHT:350 mg/日
025	■■■■■/581	22	2 週	na	治験薬投与中止、転帰不明
OT/E25	■/52	21	218 日	1,500	正常出産

試験 番号	被験者番号	年齢	NPC-04 投与期間	NPC-04 投与量 (mg/日)	結果
					抗てんかん薬：テグレトール SR 1000 mg
OT/E25E	■■■■/289	24	335 日	1,800	9 週で人工妊娠中絶 抗てんかん薬：VPA, アレプサール
OT/F01	■■■■/271 ■■■■■■■■■■	18	168 日	1,500	正常出産
	■■■■/255	na	10 ヲ月	1,200	人工妊娠中絶
OT/F02	■■■■/83	28	1.5 ヲ月	900	正常出産
	■■■■/179	22	212 日	900	正常出産
	■■■■/154	24	81 日	900	転帰不明
	■■■■/169	na	56 日	900	人工妊娠中絶
	■■■■/420	17	12 ヲ月	900	正常出産
OT/F01E	■■■■/42	34	3 年	2,100	人工妊娠中絶
	■■■■/76	24	13 ヲ月	2,100	人工妊娠中絶
OT/F02E	■■■■/215	21	24 ヲ月	450	正常出産
	■■■■/24	20	6 ヲ月	1,200	流産
	■■■■/337	17	16 ヲ月	900	転帰不明
OT/F04E	■■■■/206	16	1,044 日	450	転帰不明
	■■■■/235	17	1,125 日	600	正常出産
026E	■■■■/566	29	450 日	2,700	正常出産 (女兒)
	■■■■/570	36	390 日	1,200	正常出産 (男児)
028E	■■■■/554	31	9 ヲ月	2,400	19■■年 7 月出産予定 60 mg PB, 鉄+ビタミン+葉酸

PHT：フェニトイン，VPA：バルプロ酸，PB：フェノバルビタール，na：不明

Table 5.5-2 製造販売後調査での妊娠報告 (ISS)

被験者番号	NPC-04 投与期間	NPC-04 投与量 (mg/日)	結果
■■■■	1~12 週	2,400	正常出産

被験者番号	NPC-04 投与期間	NPC-04 投与量 (mg/日)	結果
	13~40 週	2,700	
■■■■■	1~12 週とおそ らく妊娠中	900	正常出産
■■■■■	na	1,200	正常出産, 併用薬: 0.4 mg 葉酸
■■■■■	na	na	正常出産, 小さな血管腫, 併用薬:0.4 mg 葉酸
■■■■■	na	na	正常出産, 併用薬:葉酸
■■■■■	8 ヶ月	1,200	自然流産, 子宮内容除去術
■■■■■	na	na	自然流産
■■■■■	na	1,200	22 週の早産により死亡 奇形は認められず, 以前 2 回流産経験 抗てんかん薬:VPA, クロバザム
■■■■■	na	1,000	詳細不明の心臓奇形, 併用抗てんかん薬:CBZ 800 mg
■■■■■	na	3,600	口蓋裂と耳奇形 抗てんかん薬:ピガバトリン 5 g/日, クロナゼパム 3 mg/日
■■■■■	na	1,800	口蓋裂, クロナゼパム 6 mg/日 (1~11 週)
■■■■■	妊娠全期間	600	軟口蓋の口蓋裂
■■■■■	270 日	900	顔奇形 (内眼角贅皮)
■■■■■	1~40 週	1,800	低出生体重児 (1,980 g) 抗てんかん薬: クロバザム 80 mg/日
■■■■■	1~38 週	600	低出生体重児 (2,550 g), 葉酸:0.4 mg/日
■■■■■	na	na	転帰不明, 抗てんかん薬:ピガバトリン

CBZ: カルバマゼピン, VPA: バルプロ酸, na: 不明

(2) 授乳への影響

NPC-04 及びその代謝物 (MHD) はヒト母乳中に排泄され, 母乳中と血漿中濃度比が 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。

5.6 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24,000 mg/日)されたが、いずれも自殺企図であった。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、反動眼振であった (Table 5.6-1)。

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。

Table 5.6-1 各臨床試験での過量投与を受けた症例

試験番号	被験者番号	年齢	性別	投与期間	投与量 (mg)	他の薬剤	過量投与による反応	転帰
011	■/1080	17	女性	72日	9,300 (推測値)	CBZ: 5,400 mg	傾眠, 運動過多 低ナトリウム血症	回復
OT/F02	■/23	16	男性	201日	18,150	なし	嘔吐, 反動眼振	回復
OT/F04E	■/267	18	女性	288日	3,900	なし	傾眠, 嘔吐, 悪心 浮動性めまい	回復
OT/F04E	■/235	17	女性	18ヵ月	24,000	なし	傾眠	回復
OT/PE1E	■/309	40	男性	10ヵ月	21,000	CBZ: 4,000 mg リボトリール: 30 mg	高度不安定歩行	回復
OT/E25	■/195	50	男性	4ヵ月	24,000	なし	嘔吐, 運動失調, 傾眠	回復

5.7 薬物乱用

これまでにヒトでの NPC-04 の薬物乱用の可能性は報告されていない。

また、非臨床試験で、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。身体依存性試験では、240 mg/kg/日までの用量で最長 28 日間投与したところ、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、NPC-04 が精神依存性を示す可能性は低いと考えられた。

5.8 離脱症状及び反跳現象

最長 4 年間の治療後に NPC-04 の投与を中止した被験者において、離脱症状は報告されて

いない。

また、国内臨床試験である B1301 試験及び B1301E1 試験に後観察期を設け、NPC-04 の投与終了時の安全性を評価した。

B1301 試験の後観察期の有害事象発現率は、NPC-04 投与群が 12.5% (1/8 例)、プラセボ群が 50.0% (1/2 例) であった。NPC-04 投与群で発現した事象は口内炎及び歯肉炎が各 1 例、プラセボ群では脱毛症が 1 例に発現した (5.3.5.1-2-B1301 試験-Table 14.3.1-1.2)。いずれも治験薬との関連は否定できると判断された (5.3.5.1-2-B1301 試験-Table 14.3.1-2.2)。

B1301E1 試験の後観察期の有害事象発現率は、6.8% (3/44 例) であった。マイコプラズマ性肺炎、上気道感染、挫傷、口唇損傷が各 1 例に発現した (5.3.5.2-2-B1301E1 試験 (12M)-Table 14.3.1-1.2)。いずれも治験薬との関連は否定できると判断された (5.3.5.2-2-B1301E1 試験 (12M)-Table 14.3.1-1.4)

以上の結果から、NPC-04 による離脱症状又は反跳現象と考えられる問題は認められなかった。

5.9 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

これまでの外国臨床試験において、NPC-04 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。

また、国内臨床試験の B1301 試験では、神経系障害で傾眠 (44.7%)、運動失調 (4.3%)、浮動性めまい、意識レベルの低下、及び失神 (各 2.1%)、精神障害で不安 (2.1%) が認められた。

B1301E1 試験では神経系障害で傾眠 (29.5%)、浮動性めまい (9.1%)、頭痛 (5.7%)、振戦 (2.3%)、運動失調、よだれ、及び痙攣 (各 1.1%)、精神障害で活動性低下及び不眠症 (1.1%) が認められた。

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、NPC-04 の添付文書 (案) に、以下のように注意喚起した。

【使用上の注意】

2.重要な基本的注意

(1), (2) 略

(3) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には、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こと。

(4), (5) 略

6 市販後データ

6.1 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10月現在, 世界90カ国で承認されている。

1日の推定投与量を1,000 mg/日と仮定し, 総販売量から推定すると, 全世界における本剤による治療患者数は■20万人・年, 延べ■35万人に使用されたものと推定された。

最新のPeriodic Safety Update Report (PSUR) 10(3年間)により安全性情報が評価されている。

6.2 市販後に収集された重篤な有害事象

6.2.1 重篤な有害事象

最新のPSUR 10によると, 3年間の市販後調査から入手した市販後の臨床試験では, 344例の重篤な有害事象が認められた。

重篤な有害事象を器官別大分類で頻度の高い順に並べると, 「神経系障害」, 「妊娠, 産褥および周産期の状態」, 「先天性, 家族性及び遺伝性障害」であった。

また, 3年間の期間に自発報告及び文献より見出された重篤な有害事象発現症例数は3672例であった。これらの安全性情報の器官分類別に集計した一覧をTable 6.2.1-1に示した。

最も報告件数が多かった重篤な有害事象は, 「神系障害」807件であり, 次いで「皮膚および皮下組織障害」442件, 「精神障害」299件, 「一般・全身障害および投与部位の状態」294件, 「臨床検査」262件, 「胃腸障害」218件の順に報告件数が多かった。

なお, PSUR 10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。

Table 6.2.1-1 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
心臓障害	91	11	102

	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
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
眼障害	90	2	92
胃腸障害	218	8	226
一般・全身障害および投与部位の状態	294	22	316
肝胆道系障害	56	2	58
免疫系障害	33	1	34
感染症および寄生虫症	139	12	151
傷害，中毒および処置合併症	172	9	181
臨床検査	262	7	269
代謝および栄養障害	163	10	173
筋骨格系および結合組織障害	86	14	100
良性，悪性および詳細不明の新生物（囊 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，胸郭および縦隔障害	118	14	132
皮膚および皮下組織障害	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

6.3 特定されたリスク及び潜在的リスク収集状況

重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクは、国内外臨床試験データ及び外国の市販後データ並びにこれらのデータに基づきノバルティス社（スイス）が作成した本剤のCCDS及びPSUR 10に基づき特定した。

6.3.1 重要な特定されたリスク

重要な特定されたリスクとして、過敏症反応（アナフィラキシーを含む）、カルバマゼピンによる過敏症反応の既往がある患者における過敏症反応、重篤皮膚反応（中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（スティーブンス・ジョンソン症候群）、急性汎発性発疹性膿疱症、多形紅斑等）、血液障害（骨髄抑制、再生不良性貧血、汎血球減少症、無顆粒球症、好中球減少症、血小板減少症、白血球減少症等）、低ナトリウム血症、肝機能障害、HLA-A*3101/HLA-B*1502を保有する患者、ホルモン系避妊薬との相互作用、骨疾患、先天異常を設定した。これらのリスクに関する発現状況などについて要約する。

- ・過敏症反応（アナフィラキシーを含む）、カルバマゼピンによる過敏症反応の既往がある患者における過敏症反応

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、肺好酸球增多症、リンパ節症、筋肉痛、関節痛である。また、カルバマゼピンとの交差過敏症についての可能性を指摘する報告がある（5.3.5.3-4-ISS-17.3.4項）。

- ・重篤皮膚反応（中毒性表皮壊死融解症（TEN）、皮膚粘膜眼症候群（スティーブンス・ジョンソン症候群）、急性汎発性発疹性膿疱症、多形紅斑等）

外国の市販後の使用経験から、「皮膚・皮膚付属器障害」に関連した報告がある。報告された事象は発疹、発疹性皮膚炎、エリテマトーデス様の発疹、毛髪脱落、剥脱性皮膚炎、多形紅斑、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、蕁麻疹、爪脱落、男性型多毛症、脱毛症、が報告されている。なお、これらの事象の多くは投与開始2週間以内に発現すると報告されている。中毒性表皮壊死融解症、スティーブンス・ジョンソン症候群、多形紅斑などの重篤皮膚反応が極めてまれに報告されており、致命的な場合があるため入院を要することがあるが、その他の皮膚反応については、本剤の投与中止などにより回復したとの報告がある（5.3.5.3-4-ISS-17.3.4項、1.6.2-6項）。

- ・血液障害（骨髄抑制，再生不良性貧血，汎血球減少症，無顆粒球症，好中球減少症，血小板減少症，白血球減少症等）

外国の市販後の使用経験から，「血液障害」に関連した報告がある。報告された事象は汎血球減少症，凝固因子減少，鉄欠乏性貧血，リンパ節症であった（5.3.5.3-4-ISS-17.3.4 項）。

- ・低ナトリウム血症

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）が報告されている。ベースライン及び投与後のナトリウム測定値を有する 1,966 例の内，54 例（2.7%）において低ナトリウム血症が認められた。17 歳以下での発現率は 0.5%以下であり小児での発現率は低く，18 歳～64 歳では 3.4%，65 歳以上では 7.3%であった（5.3.5.3-4-ISS-13 項）。また，心不全や二次的心不全の患者は，体液貯留を判断するために体重測定をし，体液貯留又は心伝導の悪化の場合には，血清ナトリウムを確認すべきである。

NPC-04 は非常に稀に心伝導障害を誘導するので，AV-ブロックや不整脈など伝導障害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（1.6.2-6 項）。

- ・肝機能障害

外国の市販後の使用経験から，「肝機能障害」に関連した報告がある。報告された事象は肝炎，肝不全，肝機能異常に伴う死亡であった（5.3.5.3-4-ISS-17.3.4 項）。また，非常に稀に肝炎が報告されているので，肝炎の疑いがある場合には，NPC-04 投与の中止をすべきである（1.6.2-6 項）。

- ・HLA-A*3101/HLA-B*1502 を保有する患者

NPC-04 と化学構造が類似するカルバマゼピンにおいて，重篤皮膚反応と HLA-B*1502 あるいは HLA-A*3101 の保有者との関連性が報告されている（1.6.2-6 項）。

- ・ホルモン系避妊薬との相互作用

外国の臨床試験データより，本剤と ethinylestradiol（EE）及び levonorgestrel（LNG）を含む経口避妊薬を併用した際，EE 及び LNG の AUC がそれぞれ 48%及び 32%低下した。また，全身曝露量もそれぞれ 52%低下した（5.3.5.3-4-ISS-9.3 項）。そこで，NPC-04 を服用する場合には，ホルモン系でない避妊薬の服用が奨励される（1.6.2-6 項）。

- ・骨疾患

外国の市販後の使用経験から、本剤との関連性は明らかになっていないものの、主に 18 歳～69 歳の女性において骨障害の事象（血中カルシウム低下、骨折、骨粗鬆症、骨減少症、汎発性骨関節症、骨軟化症）が報告されている（5.3.6-1-PSUR 10-16.2.6 項）。

- ・先天異常

外国の市販後の使用経験から、妊娠症例 16 例の報告のうち、5 例で口蓋裂などの奇形が報告されている（5.3.5.3-4-ISS-15.1.4 項）。

6.3.2 重要な潜在的リスク

重要な潜在的リスクとして、自殺関連事象、横紋筋融解症、自然流産、SSRI (selective serotonin reuptake inhibitors) との相互作用、バルプロ酸ナトリウムとの相互作用を設定した。これらのリスクに関する発現状況などについて要約する。

- ・自殺関連事象

PSUR10 の調査期間中に、自殺念慮は自発報告で 11 例、市販後調査から入手した市販後の臨床試験及び報告で 1 例であり、自殺行動は自発報告で 1 例であった (Appendix 3 参照)。自傷行動については報告がなかった。一般に、自殺念慮と自殺行動は、いくつかの兆候として抗てんかん薬を投与した症例で報告されている。プラセボをコントロールとした抗てんかん薬の治験では、メカニズムは不明だが自殺の思考過程や行動のリスクの増加が若干みられることから、自殺の思考過程や行動の兆候に対し監視し、適切な治療を考えるべきであると思われる。

- ・横紋筋融解症

PSUR10 の調査期間中に、安全性情報管理データベースで累積調査した結果、18 例あり、そのうち 3 例は致命的であった。1 例 () は、おそらく赤血球無形成が原因と考えられ 別の 1 例 () はプロポフォールの使用が原因であった。

また、1 例 () は性別不詳の 6 歳児で、てんかんのため NPC-04 150 mg/日服用し、その後 300 mg/日に増量した。投与 9 日目に 2, 3 日 39–40°C の高熱により入院し、クレアチニンリン酸キナーゼ値 100,000 U 以上の横紋筋融解症と診断された。死亡日は不明であるが、本剤との明らかな関連性を示す報告はなかった。

- ・自然流産

PSUR10 の調査期間中に、安全性情報管理データベースで累積調査した結果、58 例であった。このうち NPC-04 投与のみが原因と考えられる自然流産は 27 例であった。2 例は投

与期間が不明であり、25例は妊娠から3ヵ月の間投与されていた。1例()は自然流産の既往が2回あり、残り26例は因果関係が報告されていなかった。

・SSRIとの相互作用

PSUR10の調査期間中に、安全性情報管理データベースで累積調査した結果、133例あり、そのうち薬物相互作用として報告された症例は9例であった。このうち複数の被疑薬や併用薬を投与している症例等を除くと2例であった。1例()は、28歳女性で、NPC-04 1,800 mg/日、セルトラリン 200 mg/日を服用し、約1ヵ月後に低ナトリウム血症を発現した。血清Na濃度は119 mmol/Lであり、投与を中止することで139 mmol/Lに回復した。

このことからSSRIとNPC-04との相互作用があると予想された。もう1例()は、87歳の男性で、NPC-04 150 mg/日及びセルトラリン 50 mg/日を服用していたが、翌日に嘔吐を発現し、さらに熱病で無気力となり、上半身の振戦及び低血圧が認められた。この症例は挿管され、ミダゾラム、フェンタニール服用を開始した。さらに複数の薬剤を併用したが、発熱と低血圧は持続した。その後セロトニン症候群により死亡した。この症例は複数の薬剤を使用したため、NPC-04との因果関係は不明であった。

・バルプロ酸ナトリウムとの相互作用

PSUR10の調査期間中に、NPC-04とバルプロ酸との相互作用を示す証拠は不確かではあるが、関連あるかもしれない、関連ありと予想される、関連あり、おそらく関連ありのいずれかに該当した症例が6例報告された。このうち4例はNPC-04又はバルプロ酸のいずれか一方の投与を中止することによって有害事象からの回復を確認した報告であった。

7. 付録

Table 7-1 OT/PE1E 試験における NPC-04 投与量別投与期間

		平均 1 日用量 (mg/日)				計 N = 292
		≤ 1200 N = 188	> 1200 - 1800 N = 85	> 1800 - 2400 N = 18	> 2400 - 3600 N = 1	
投与期間 (日)	平均値±標準偏差	—	—	—	—	419.8 ± 323.8
	中央値	—	—	—	—	350.0
	(最小値— 最大値)	—	—	—	—	(3.0 – 1981.0)
投与期間 (月) -n (%)	≤ 1	6 (3.2)	1 (1.2)	1 (5.6)	0 (0.0)	8 (2.7)
	> 1 – 3	11 (5.9)	2 (2.4)	2 (11.1)	0 (0.0)	15 (5.1)
	> 3 – 6	18 (9.6)	6 (7.1)	1 (5.6)	0 (0.0)	25 (8.6)
	> 6 – 12	84 (44.7)	42 (49.4)	5 (27.8)	1 (100.0)	132 (45.2)
	> 12 – 24	43 (22.9)	22 (25.9)	4 (22.2)	0 (0.0)	69 (23.6)
	> 24 – 36	17 (9.0)	6 (7.1)	1 (5.6)	0 (0.0)	24 (8.2)
	> 36 – 48	8 (4.3)	3 (3.5)	1 (5.6)	0 (0.0)	12 (4.1)
	> 48 – 60	0 (0.0)	3 (3.5)	2 (11.1)	0 (0.0)	5 (1.7)
	> 60	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	2 (0.7)

Table 7-2 B1301E1 試験における NPC-04 投与群別投与期間

投与期間 (日)	NPC-04-NPC-04 N=39 n (%)	プラセボ-NPC-04 N=49 n (%)	計 N=88 n (%)
1 日～< 1 週	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (1.1)
1 週～< 2 週	0 (0.0)	8 (16.3)	8 (9.1)
2 週～< 4 週	1 (2.6)	4 (8.2)	5 (5.7)
4 週～< 8 週	3 (7.7)	4 (8.2)	7 (8.0)
8 週～< 12 週	4 (10.3)	1 (2.0)	5 (5.7)
12 週～< 16 週	0 (0.0)	4 (8.2)	4 (4.5)
16 週～< 28 週	2 (5.1)	2 (4.1)	4 (4.5)
28 週～< 52 週	13 (33.3)	16 (32.7)	29 (33.0)
≥ 52 週	15 (38.5)	10 (20.4)	25 (28.4)
平均値	277.4	210.6	240.2
標準偏差	138.87	160.34	154.02
中央値	353.0	330.0	352.0
最小値～最大値	3～379	7～379	3～379

Table 7-3 B1301E 試験における治験薬の平均投与量と症例数

		NPC-04-NPC-04 N=39 n (%)	プラセボ-NPC-04 N=49 n (%)	計 N=88 n (%)
最終 1 日用量 (mg/kg/日)	> 0 ~ < 10	0 (0.0)	3 (6.1)	3 (3.4)
	10 ~ < 20	5 (12.8)	8 (16.3)	13 (14.8)
	20 ~ < 30	9 (23.1)	6 (12.2)	15 (17.0)
	≥ 30	25 (64.1)	32 (65.3)	57 (64.8)
最大 1 日用量 (mg/kg/日)	> 0 ~ < 10	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	10 ~ < 20	2 (5.1)	4 (8.2)	6 (6.8)
	20 ~ < 30	10 (25.6)	7 (14.3)	17 (19.3)
	≥ 30	27 (69.2)	38 (77.6)	65 (73.9)
平均 1 日用量 (mg/kg/日)	平均値	24.24	24.40	24.33
	標準偏差	10.291	10.151	10.155
	中央値	24.20	24.36	24.28
	最小値 ~ 最大値	7.4 ~ 49.4	9.2 ~ 44.4	7.4 ~ 49.4

Table 7-4 011E 試験における NPC-04 投与量別投与期間

		平均 1 日用量 (mg/日)				計 N = 232
		≤1200 N = 92	> 1200-1800 N = 86	> 1800-2400 N = 44	> 2400-3600 N = 10	
投与期間 (日)	平均値 ±標準偏差	—	—	—	—	674.2 ± 452.2
	中央値 (最小値～最大値)	—	—	—	—	618.0 (4.0 – 2040.0)
投与期間 (月) n (%)	≤1	6 (6.5)	2 (2.3)	0 (0.0)	1 (10.0)	9 (3.9)
	> 1～3	10 (10.9)	8 (9.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	18 (7.8)
	> 3～6	6 (6.5)	2 (2.3)	1 (2.3)	0 (0.0)	9 (3.9)
	> 6～12	17 (18.5)	7 (8.1)	3 (6.8)	0 (0.0)	27 (11.6)
	> 12～24	27 (29.3)	32 (37.2)	9 (20.5)	1 (10.0)	69 (29.7)
	> 24～36	17 (18.5)	17 (19.8)	13 (29.5)	2 (20.0)	49 (21.1)
	> 36～48	8 (8.7)	14 (16.3)	12 (27.3)	6 (60.0)	40 (17.2)
	> 48～60	1 (1.1)	4 (4.7)	5 (11.4)	0 (0.0)	10 (4.3)
	> 60	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (0.4)

Table 7-5 2340E1 試験における治験薬の曝露期間

投与期間	2歳未満	2歳以上	計
	N=94 n (%)	N=51 n (%)	N=145 n (%)
≥1日	94 (100.0)	51 (100.0)	145 (100.0)
≥1ヵ月	88 (93.6)	51 (100.0)	139 (95.9)
≥2ヵ月	82 (87.2)	49 (96.1)	131 (90.3)
≥3ヵ月	76 (80.9)	49 (96.1)	125 (86.2)
≥4ヵ月	75 (79.8)	47 (92.2)	122 (84.1)
≥5ヵ月	73 (77.7)	46 (90.2)	119 (82.1)
≥6ヵ月	68 (72.3)	43 (84.3)	111 (76.6)
平均値	5.94	6.69	6.21
中央値	6.50	6.67	6.53
最小値	0.27	1.30	0.27
最大値	13.60	10.73	13.60

Table 7-6 2340E1 試験における平均1日投与量

NPC-04 平均1日投与量	2歳未満	2歳以上	計
	N=94 n (%)	N=51 n (%)	N=145 n (%)
< 20 mg/kg	24 (25.5)	9 (17.6)	33 (22.8)
20 - 60 mg/kg	57 (60.6)	38 (74.5)	95 (65.5)
> 60 mg/kg	13 (13.8)	4 (7.8)	17 (11.7)

Table 7-7 026E 試験における曝露状況

投与期間	> 600 - 1200 mg/日 N=3 n (%)	> 1200 - 1800 mg/日 N=22 n (%)	> 1800 mg/日 N=90 n (%)	計 N=115 n (%)
<= 1 ヲ月	1 (33.3)	1 (4.5)	0 (0.0)	2 (1.7)
> 1~3 ヲ月	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (1.1)	2 (1.7)
> 3~6 ヲ月	1 (33.3)	4 (18.2)	22 (24.4)	27 (23.5)
> 6~12 ヲ月	0 (0.0)	6 (27.3)	27 (30.0)	33 (28.7)
> 12~24 ヲ月	1 (33.3)	10 (45.5)	40 (44.4)	51 (44.3)
中央値 (日)	—	—	—	344

Table 7-8 028E 試験における曝露状況

投与期間 (1 ヲ月=30 日)	> 600-1200 mg/日 N=3 n (%)	> 1200-1800 mg/日 N=4 n (%)	> 1800 mg/日 N=7 n (%)	計 N=14 n (%)
> 1~3 ヲ月	2 (66.7)	1 (25.0)	0 (0.0)	3 (21.4)
> 3~6 ヲ月	0 (0.0)	3 (75.0)	7 (100.0)	10 (71.4)
> 6~12 ヲ月	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
中央値 (日)	—	—	—	136.5

Table 7-9 004E 試験における曝露状況

曝露期間 (1 ヶ月=30 日)	> 600 - 1200 mg/日 N=1 n (%)	>1200 - 1800 mg/日 N=12 n (%)	> 1800 mg/日 N=84 n (%)	計 N=97 n (%)
≤1 ヶ月	0 (0.0)	3 (25.0)	2 (2.4)	5 (5.2)
> 1~3 ヶ月	0 (0.0)	3 (25.0)	5 (6.0)	8 (8.2)
> 3~6 ヶ月	1 (100.0)	0 (0.0)	10 (11.9)	11 (11.3)
> 6~12 ヶ月	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (16.7)	14 (14.4)
> 12~24 ヶ月	0 (0.0)	5 (41.7)	42 (50.0)	47 (48.5)
> 24 ヶ月	0 (0.0)	1 (8.3)	11 (13.1)	12 (12.4)
中央値 (日)	—	—	—	435

Table 7-10 025E 試験における曝露状況

曝露期間	≤600 mg/日 N=2 n (%)	> 600 - 1200 mg/日 N=30 n (%)	> 1200 - 1800 mg/日 N=10 n (%)	> 1800 mg/日 N=3 n (%)	計 N=45 n (%)
≤1 ヶ月	0 (0.0)	11 (36.7)	0 (0.0)	1 (33.3)	12 (26.7)
> 1~3 ヶ月	1 (50.0)	4 (13.3)	2 (20.0)	1 (33.3)	8 (17.8)
> 3~6 ヶ月	0 (0.0)	5 (16.7)	4 (40.0)	1 (33.3)	10 (22.2)
> 6~12 ヶ月	0 (0.0)	7 (23.3)	3 (30.0)	0 (0.0)	10 (22.2)
> 12~24 ヶ月	1 (50.0)	3 (10.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	5 (11.1)
中央値 (日)	—	—	—	—	124

Table 7-11 OT/F02 試験及び OT/F02E 試験を通しての NPC-04 投与期間

投与期間 (週)	NPC-04 N=145 n (%)	PHT N=144 n (%)
< 4	10 (6.9)	11 (7.6)
4 - < 13	16 (11.0)	15 (10.4)
13 - < 26	10 (6.9)	13 (9.0)
26 - < 52	15 (10.3)	21 (14.6)
52 - < 104	32 (22.1)	26 (18.1)
≧ 104	62 (42.8)	58 (40.3)

PHT : フェニトイン

Table 7-12 OT/F04 試験及び OT/F04E 試験を通しての NPC-04 投与期間

投与期間 (週)	NPC-04 N=101* n (%)	PHT N=96 n (%)
< 4	7 (6.9)	4 (4.2)
4 - < 13	10 (9.9)	15 (15.6)
13 - < 26	5 (5.0)	5 (5.2)
26 - < 52	3 (3.0)	9 (9.4)
52 - < 104	21 (20.8)	22 (22.9)
≧ 104	55 (54.5)	41 (42.7)

PHT : フェニトイン

* : 非盲検追跡調査期間中にフェニトインから NPC-04 に切替えた 2 例 (被験者番号 ■■■/269, ■■■/42) 及びフェニトイン投与群に無作為に割り付けられたが非盲検追跡調査期に NPC-04 に切替えて投与を開始した 2 例 (被験者番号 ■■■/10, ■■■/307) を含む。

Table 7-13 2339E1 試験における長期継続投与期間中の治験薬の曝露期間（年齢別）

投与期間	2歳未満	2~4歳未満	4歳以上	計
	N=28 n (%)	N=16 n (%)	N=38 n (%)	N=82 n (%)
>= 1日	28 (100.0)	16 (100.0)	38 (100.0)	82 (100.0)
>= 1ヵ月	27 (96.4)	16 (100.0)	37 (97.4)	80 (97.6)
>= 2ヵ月	23 (82.1)	13 (81.3)	32 (84.2)	68 (82.9)
>= 3ヵ月	23 (82.1)	12 (75.0)	31 (81.6)	66 (80.5)
>= 4ヵ月	23 (82.1)	12 (75.0)	30 (78.9)	65 (79.3)
>= 5ヵ月	21 (75.0)	12 (75.0)	29 (76.3)	62 (75.6)
>= 6ヵ月	21 (75.0)	11 (68.8)	26 (68.4)	58 (70.7)
平均値 (月)	5.46	5.25	5.36	5.37
中央値 (月)	6.30	6.30	6.23	6.27
最小値 (月)	0.17	1.20	0.67	0.17
最大値 (月)	7.50	7.30	7.20	7.50

Table 7-14 2339E1 試験における長期継続投与期中の
治験薬の平均1日投与用量（年齢別）

	2歳未満	2~4歳未満	4歳以上	計
	N=28 n (%)	N=16 n (%)	N=38 n (%)	N=82 n (%)
< 20 mg/kg	6 (21.4)	1 (6.3)	9 (23.7)	16 (19.5)
20-60 mg/kg	17 (60.7)	13 (81.3)	27 (71.1)	57 (69.5)
> 60 mg/kg	5 (17.9)	2 (12.5)	2 (5.3)	9 (11.0)

Table 7-15 33試験の全てんかん患者における曝露状況

症例数	平均曝露期間 (月)	標準偏差	中央値	最小値	最大値
2191	11.5	12.4	7.1	0.0	69.5

Table 7-16 33 試験の全てんかん患者における曝露状況（平均 1 日投与用量別）

投与期間（月）	≤600 mg/日		> 600 - 1200 mg/日		> 1200 - 1800 mg/日		> 1800 mg/日		計	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
≤1	116	33.8	163	16.0	38	10.1	101	22.3	418	19.1
> 1 - 3	55	16.0	116	11.4	43	11.4	35	7.7	249	11.4
> 3 - 6	44	12.8	120	11.8	56	14.8	83	18.3	303	13.8
> 6 - 12	71	20.7	166	16.3	76	20.1	68	15.0	381	17.4
> 12 - 24	29	8.5	231	22.7	123	32.5	138	30.5	521	23.8
> 24 - 36	20	5.8	135	13.3	26	6.9	19	4.2	200	9.1
> 36 - 48	7	2.0	46	4.5	7	1.9	5	1.1	65	3.0
> 48	1	0.3	40	3.9	9	2.4	4	0.9	54	2.5
計	343	100	1017	100	378	100	453	100	2191	100

Table 7-17 33 試験の全てんかん患者における曝露状況（年齢別）

投与期間（月）	< 6 歳		6~11 歳		12~17 歳		18~64 歳		≥65 歳	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
≤1	18	0.8	41	1.9	23	1.0	325	14.8	11	0.5
> 1~3	15	0.7	27	1.2	36	1.6	163	7.4	8	0.4
> 3~6	20	0.9	48	2.2	49	2.2	177	8.1	9	0.4
> 6~12	10	0.5	35	1.6	42	1.9	280	12.8	14	0.6
> 12~24	11	0.5	37	1.7	39	1.8	426	19.4	8	0.4
> 24~36	6	0.3	33	1.5	31	1.4	129	5.9	1	0
> 36~48	4	0.2	10	0.5	9	0.4	42	1.9	0	0
> 48	3	0.1	16	0.7	2	0.1	32	1.5	1	0
計	87	4.0	247	11.3	231	10.5	1574	71.8	52	2.4

Table 7-18 33 試験の全てんかん患者における曝露状況（性別）

投与期間（月）	男性		女性	
	n	%	n	%
≤1	189	8.6	229	10.5
>1～3	126	5.8	123	5.6
>3～6	152	6.9	151	6.9
>6～12	188	8.6	193	8.8
>12～24	269	12.3	252	11.5
>24～36	114	5.2	86	3.9
>36～48	33	1.5	32	1.5
>48	31	1.4	23	1.0
計	1102	50.3	1089	49.7

Table 7-19 9 試験の併合解析における曝露状況

		2歳未満 N=158	2歳から 4歳未満 N=83	4歳未満 N=241	4歳以上 N=96	計 N=337
投与期間 (月)	1ヵ月未満 (%)	22 (13.9)	5 (6.0)	27 (11.2)	6 (6.3)	33 (9.8)
	1ヵ月以上 3ヵ月未満 (%)	33 (20.9)	14 (16.9)	47 (19.5)	9 (9.4)	56 (16.6)
	3ヵ月以上 6ヵ月未満 (%)	34 (21.5)	17 (20.5)	51 (21.2)	34 (35.4)	85 (25.2)
	6ヵ月以上 (%)	69 (43.7)	47 (56.6)	116 (48.1)	47 (49.0)	163 (48.4)
	統計解析 (月)	平均値	4.55	5.21	4.78	5.30
	標準偏差	2.738	2.533	2.683	1.831	2.479
	中央値	5.18	6.27	5.63	5.88	5.83
	最小値	0.07	0.07	0.07	0.17	0.07
	最大値	13.60	10.73	13.60	7.20	13.60

Table 7-20 4歳未満の小児てんかん患者における平均1日投与量別暴露期間

		20 mg /kg 未満	20~60 mg/kg	60 mg /kg 超	計
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
症例数		60 (100.0)	169 (100.0)	12 (100.0)	241 (100.0)
投与期間	1ヵ月未満 (%)	20 (33.3)	6 (3.6)	1 (8.3)	27 (11.2)
	1ヵ月以上3ヵ月未満 (%)	11 (18.3)	34 (20.1)	2 (16.7)	47 (19.5)
	3ヵ月以上6ヵ月未満 (%)	13 (21.7)	36 (21.3)	2 (16.7)	51 (21.2)
	6ヵ月以上 (%)	16 (26.7)	93 (55.0)	7 (58.3)	116 (48.1)
統計解析	平均値±標準偏差	3.18±2.581	5.27±2.469	5.91±3.014	4.78±2.683
	中央値	2.72	6.2	6.28	5.63
	範囲	0.07~7.93	0.17~13.6	0.5~10.13	0.07~13.6

Table 7-21 33 試験の併合解析における人口統計学的特性

		NPC-04 投与群	
		n	%
性別	男性	1,102	50.3
	女性	1,089	49.7
	計	2,191	100.0
人種	白人	967	44.1
	黒人	76	3.5
	その他	97	4.4
	不明	1,051	48.0
	計	2,191	100.0
年齢	< 6	87	4.0
	6~11	247	11.3
	12~17	231	10.5
	18~64	1,574	71.8
	>= 65	52	2.4
	計	2,191	100.0

Table 7-22 難治てんかん患者を対象とした8試験における人口統計学的特性

		NPC-04 投与群		CBZ 投与群		PB 投与群		プラセボ投与群	
		n	%	n	%	n	%	n	%
性別	男性	631	49.6	63	47.0	23	44.2	173	49.0
	女性	641	50.4	71	53.0	29	55.8	180	51.0
	計	1272	100.0	134	100.0	52	100.0	353	100.0
人種	白人	518	40.7	0	0	0	0	152	43.1
	黒人	31	2.4	0	0	0	0	13	3.7
	その他	27	2.1	0	0	0	0	15	4.2
	不明	696	54.7	134	100.0	52	100.0	173	49.0
	計	1272	100.0	134	100.0	52	100.0	353	100.0
年齢 (歳)	< 6	14	1.1	0	0	0	0	16	4.5
	6~11	59	4.6	0	0	0	0	51	14.4
	12~17	99	7.8	1	0.7	2	3.8	72	20.4
	18~64	1082	85.1	123	91.8	50	96.2	213	60.3
	>= 65	18	1.4	10	7.5	0	0	1	0.3
	計	1272	100.0	134	100.0	52	100.0	353	100.0
	平均 (範囲)	32.5 (3~74)		37.4 (17~81)		33.9 (17~64)		25.7 (3~65)	

CBZ : カルバマゼピン, PB : フェノバルビタール

Table 7-23 未治療患者における単剤投与の6試験における人口統計学的特性

		NPC-04 投与群		PHT 投与群		VPA 投与群		プラセボ投与群	
		n	%	n	%	n	%	n	%
性別	男性	218	49.5	141	58.8	67	55.4	30	45.5
	女性	222	50.5	99	41.3	54	44.6	36	54.5
	計	440	100.0	240	100.0	121	100.0	66	100.0
人種	白人	308	70.0	148	61.7	120	99.2	30	45.5
	黒人	35	8.0	29	12.1	0	0	3	4.5
	その他	57	13.0	63	26.2	1	0.8	2	3.0
	不明	40	9.1	0	0	0	0	31	47.0
	計	440	100.0	240	100.0	121	100.0	66	100.0
年齢	< 6	7	1.6	0	0	0	0	2	3.0
	6~11	66	15.0	60	25.0	0	0	9	13.6
	12~17	72	16.4	57	23.7	10	8.3	6	9.1
	18~64	263	59.8	121	50.4	111	91.7	30	45.5
	>= 65	32	7.3	1	0.4	0	0	19	28.8
	不明	0	0	1	0.4	0	0	0	0
	計	440	100.0	240	100.0	121	100.0	66	100.0
	平均 (範囲)	28.5 (5~88)		20.2 (6~91)		32.5 (15~64)		41.3 (4~85)	

PHT : フェニトイン, VPA : バルプロ酸

Table 7-24 小児てんかん患者での9試験における人口統計学的特性

		NPC-04 投与小児患者 N=337 n (%)
年齢	1 ヶ月以上 6 ヶ月未満	38 (11.3)
	6 ヶ月以上 12 ヶ月未満	50 (14.8)
	12 ヶ月以上 24 ヶ月未満	70 (20.8)
	24 ヶ月以上 48 ヶ月未満	83 (24.6)
	4 歳以上 8 歳未満	32 (9.5)
	8 歳以上 16 歳未満	60 (17.8)
	16 歳	4 (1.2)
性別	男性	176 (52.2)
	女性	161 (47.8)
人種	白人	237 (70.3)
	黒人	33 (9.8)
	東洋人	1 (0.3)
	その他	66 (19.6)

Table 7-25 B1301 試験における最終用量別の有害事象

		NPC-04 N=47							
		< 10 mg/kg/日		10 - < 20 mg/kg/日		20 - < 30 mg/kg/日		≥ 30 mg/kg/日	
		N=3		N=3		N=17		N=24	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
有害事象発現例数		3	(100.0)	3	(100.0)	16	(94.1)	18	(75.0)
血液およびリンパ系障害		1	(33.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)
	白血球減少症	1	(33.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)
耳および迷路障害		0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.9)	1	(4.2)
	回転性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.9)	1	(4.2)
眼障害		3	(100.0)	1	(33.3)	1	(5.9)	1	(4.2)
	眼の異常感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)
	結膜炎	1	(33.3)	0	(0.0)	1	(5.9)	0	(0.0)
	複視	1	(33.3)	1	(33.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
	眼瞼浮腫	1	(33.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃腸障害		1	(33.3)	1	(33.3)	5	(29.4)	4	(16.7)
	便秘	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.9)	2	(8.3)
	悪心	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.9)	1	(4.2)
	口内炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)
	嘔吐	1	(33.3)	1	(33.3)	2	(11.8)	1	(4.2)
	下痢	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.9)	0	(0.0)
	腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.9)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態		0	(0.0)	1	(33.3)	1	(5.9)	1	(4.2)
	発熱	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.9)	1	(4.2)
	歩行障害	0	(0.0)	1	(33.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
	倦怠感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.9)	0	(0.0)

		NPC-04 N=47							
		< 10 mg/kg/日		10 - < 20 mg/kg/日		20 - < 30 mg/kg/日		≥ 30 mg/kg/日	
		N=3		N=3		N=17		N=24	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
免疫系障害		0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.9)	0	(0.0)
	節足動物刺傷アレルギー	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.9)	0	(0.0)
感染症および寄生虫		0	(0.0)	1	(33.3)	6	(35.3)	9	(37.5)
	鼻咽頭炎	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(17.6)	2	(8.3)
	上気道感染	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(11.8)	2	(8.3)
	眼瞼感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)
	胃腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)
	単純ヘルペス	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)
	インフルエンザ	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.9)	1	(4.2)
	中耳炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.9)	1	(4.2)
	気道感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)
	β 溶血性レンサ球菌感染	0	(0.0)	1	(33.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
	手足口病	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.9)	0	(0.0)
	咽頭炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.9)	0	(0.0)
	扁桃炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.9)	0	(0.0)
傷害, 中毒および処置合併症		2	(66.7)	0	(0.0)	2	(11.8)	1	(4.2)
	節足動物刺傷	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)
	擦過傷	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)
	節足動物咬傷	1	(33.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	挫傷	1	(33.3)	0	(0.0)	1	(5.9)	0	(0.0)
	転倒	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.9)	0	(0.0)
	1	(33.3)	0	(0.0)	1	(5.9)	0	(0.0)	

		NPC-04 N=47							
		< 10 mg/kg/日		10 - < 20 mg/kg/日		20 - < 30 mg/kg/日		≥ 30 mg/kg/日	
		N=3		N=3		N=17		N=24	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	靱帯捻挫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.9)	0	(0.0)
臨床検査		0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.9)	1	(4.2)
	血中尿酸減少	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.9)	0	(0.0)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.9)	0	(0.0)
代謝および栄養障害		1	(33.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(8.3)
	低ナトリウム血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(8.3)
	食欲減退	1	(33.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
神経系障害		2	(66.7)	2	(66.7)	12	(70.6)	7	(29.2)
	傾眠	2	(66.7)	2	(66.7)	10	(58.8)	7	(29.2)
	浮動性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)
	運動失調	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(11.8)	0	(0.0)
	意識レベルの低下	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.9)	0	(0.0)
	失神	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.9)	0	(0.0)
精神障害		0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.9)	0	(0.0)
	不安	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.9)	0	(0.0)
生殖系および乳房障害		0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.9)	0	(0.0)
	亀頭包皮炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.9)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		0	(0.0)	0	(0.0)	4	(23.5)	1	(4.2)
	鼻出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)

		NPC-04 N=47							
		< 10 mg/kg/日		10 - < 20 mg/kg/日		20 - < 30 mg/kg/日		≥ 30 mg/kg/日	
		N=3		N=3		N=17		N=24	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	口腔咽頭痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.9)	0	(0.0)
	アレルギー性鼻炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.9)	0	(0.0)
	上気道の炎症	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(11.8)	0	(0.0)
		1	(33.3)	2	(66.7)	3	(17.6)	4	(16.7)
皮膚および皮下組織 障害	ざ瘡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)
	薬疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.9)	1	(4.2)
	湿疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.9)	1	(4.2)
	発疹	1	(33.3)	1	(33.3)	1	(5.9)	1	(4.2)
	紅色汗疹	0	(0.0)	1	(33.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
血管障害		1	(33.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	潮紅	1	(33.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Table 7-26 B1301E1 試験における最終用量別の有害事象

	NPC-04 - NPC-04 N=39				プラセボ - NPC-04 N=49				計 N=88				
	< 10	10 - < 20	20 - < 30	≥ 30	< 10	10 - < 20	20 - < 30	≥ 30	< 10	10 - < 20	20 - < 30	≥ 30	
	mg/kg/日	mg/kg/日	mg/kg/日	mg/kg/日	mg/kg/日	mg/kg/日	mg/kg/日	mg/kg/日	mg/kg/日	mg/kg/日	mg/kg/日	mg/kg/日	
	N=0	N=5	N=9	N=25	N=3	N=8	N=6	N=32	N=3	N=13	N=15	N=57	
n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		
有害事象発現例数	0 (0.0)	5 (100.0)	8 (88.9)	22 (88.0)	3 (100.0)	8 (100.0)	6 (100.0)	29 (90.6)	3 (100.0)	13 (100.0)	14 (93.3)	51 (89.5)	
血液およびリ	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	
ンパ系障害													
白血球減少症	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	
耳および迷路	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (1.8)	
障害													
回転性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (1.8)	
眼障害		0 (0.0)	1 (20.0)	1 (10.0)	3 (12.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (6.3)	0 (0.0)	1 (7.7)	2 (13.3)	5 (8.8)
	複視	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (6.7)	1 (1.8)
	結膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.5)
	アレルギー性結膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
	眼乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
	眼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)

	NPC-04 - NPC-04 N=39				プラセボ - NPC-04 N=49				計 N=88			
	< 10	10 - < 20	20 - < 30	≥ 30	< 10	10 - < 20	20 - < 30	≥ 30	< 10	10 - < 20	20 - < 30	≥ 30
	mg/kg/日	mg/kg/日	mg/kg/日	mg/kg/日	mg/kg/日	mg/kg/日	mg/kg/日	mg/kg/日	mg/kg/日	mg/kg/日	mg/kg/日	mg/kg/日
	N=0	N=5	N=9	N=25	N=3	N=8	N=6	N=32	N=3	N=13	N=15	N=57
n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
	0 (0.0)	2 (40.0)	4 (44.4)	7 (28.0)	1 (33.3)	3 (37.5)	3 (50.0)	10 (31.3)	1 (33.3)	5 (38.5)	7 (46.7)	17 (29.8)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	2 (8.0)	0 (0.0)	3 (37.5)	0 (0.0)	5 (15.6)	0 (0.0)	3 (23.1)	1 (6.7)	7 (12.3)
悪心	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (10.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	2 (15.4)	1 (6.7)	2 (3.5)
腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (33.3)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (33.3)	1 (7.7)	0 (0.0)	2 (3.5)
便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	3 (5.3)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	3 (5.3)
齲歯	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (12.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	3 (5.3)
口内炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	2 (6.3)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	2 (3.5)
口唇炎	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (6.7)	0 (0.0)
歯痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.8)
消化不良	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)
口唇腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)

胃腸障害

	NPC-04 - NPC-04 N=39				プラセボ - NPC-04 N=49				計 N=88				
	< 10	10 - < 20	20 - < 30	≥ 30	< 10	10 - < 20	20 - < 30	≥ 30	< 10	10 - < 20	20 - < 30	≥ 30	
	mg/kg/日	mg/kg/日	mg/kg/日	mg/kg/日	mg/kg/日	mg/kg/日	mg/kg/日	mg/kg/日	mg/kg/日	mg/kg/日	mg/kg/日	mg/kg/日	
	N=0	N=5	N=9	N=25	N=3	N=8	N=6	N=32	N=3	N=13	N=15	N=57	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
一般・全身障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (6.3)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (6.7)	4 (7.0)	
および投与部位の状態	発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	4 (7.0)
	疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (25.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	2 (15.4)	1 (6.7)	1 (1.8)
	薬物過敏症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (15.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
	季節性アレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.8)
感染症および寄生虫症		0 (0.0)	3 (60.0)	6 (66.7)	15 (60.0)	0 (0.0)	3 (37.5)	3 (50.0)	19 (59.4)	0 (0.0)	6 (46.2)	9 (60.0)	34 (59.6)
	鼻咽頭炎	0 (0.0)	2 (40.0)	4 (44.4)	8 (32.0)	0 (0.0)	2 (25.0)	2 (33.3)	9 (28.1)	0 (0.0)	4 (30.8)	6 (40.0)	17 (29.8)
	上気道感染	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (11.1)	5 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (12.5)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (6.7)	9 (15.8)
	インフルエンザ	0 (0.0)	1 (20.0)	2 (22.2)	3 (12.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (9.4)	0 (0.0)	1 (7.7)	2 (13.3)	6 (10.5)
	胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	3 (12.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (13.3)	4 (7.0)
	レンサ球菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (13.3)	2 (3.5)

	NPC-04 - NPC-04 N=39				プラセボ - NPC-04 N=49				計 N=88			
	< 10	10 - < 20	20 - < 30	≥ 30	< 10	10 - < 20	20 - < 30	≥ 30	< 10	10 - < 20	20 - < 30	≥ 30
	mg/kg/日	mg/kg/日	mg/kg/日	mg/kg/日	mg/kg/日	mg/kg/日	mg/kg/日	mg/kg/日	mg/kg/日	mg/kg/日	mg/kg/日	mg/kg/日
	N=0	N=5	N=9	N=25	N=3	N=8	N=6	N=32	N=3	N=13	N=15	N=57
n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (22.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (13.3)	0 (0.0)
感染性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)
伝染性軟属腫	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
带状疱疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.5)
咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (13.3)	0 (0.0)
マイコプラズマ性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.3)
急性副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
毛包炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
ウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
歯肉炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
麦粒腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
喉頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)

	NPC-04 - NPC-04 N=39				プラセボ - NPC-04 N=49				計 N=88			
	< 10	10 - < 20	20 - < 30	≥ 30	< 10	10 - < 20	20 - < 30	≥ 30	< 10	10 - < 20	20 - < 30	≥ 30
	mg/kg/日	mg/kg/日	mg/kg/日	mg/kg/日	mg/kg/日	mg/kg/日	mg/kg/日	mg/kg/日	mg/kg/日	mg/kg/日	mg/kg/日	mg/kg/日
	N=0	N=5	N=9	N=25	N=3	N=8	N=6	N=32	N=3	N=13	N=15	N=57
n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
口腔ヘルペス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
中耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (1.8)
ムンプス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)
耳下腺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.8)
水痘	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
ウイルス性咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)
	0 (0.0)	1 (20.0)	6 (66.7)	7 (28.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (16.7)	3 (9.4)	0 (0.0)	2 (15.4)	7 (46.7)	10 (17.5)
傷害, 中毒および処置合併症												
頭部損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	3 (12.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	3 (5.3)
節足動物咬傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.8)
挫傷	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (11.1)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (15.4)	0 (0.0)	1 (1.8)

	NPC-04 - NPC-04 N=39				プラセボ - NPC-04 N=49				計 N=88			
	< 10	10 - < 20	20 - < 30	≥ 30	< 10	10 - < 20	20 - < 30	≥ 30	< 10	10 - < 20	20 - < 30	≥ 30
	mg/kg/日	mg/kg/日	mg/kg/日	mg/kg/日	mg/kg/日	mg/kg/日	mg/kg/日	mg/kg/日	mg/kg/日	mg/kg/日	mg/kg/日	mg/kg/日
	N=0	N=5	N=9	N=25	N=3	N=8	N=6	N=32	N=3	N=13	N=15	N=57
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
引っかけ傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)
皮下血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)
熱傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
創傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.3)
臨床検査												
薬物濃度減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
心電図 QT 延長	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
体重減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.5)
食欲減退	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.5)
良性, 悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞お	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
皮膚乳頭腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)

		NPC-04 - NPC-04 N=39				プラセボ - NPC-04 N=49				計 N=88			
		< 10	10 - < 20	20 - < 30	≥ 30	< 10	10 - < 20	20 - < 30	≥ 30	< 10	10 - < 20	20 - < 30	≥ 30
		mg/kg/日	mg/kg/日	mg/kg/日	mg/kg/日	mg/kg/日	mg/kg/日	mg/kg/日	mg/kg/日	mg/kg/日	mg/kg/日	mg/kg/日	mg/kg/日
		N=0	N=5	N=9	N=25	N=3	N=8	N=6	N=32	N=3	N=13	N=15	N=57
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
よびポリープ を含む)													
神経系障害		0 (0.0)	2 (40.0)	4 (44.4)	6 (24.0)	2 (66.7)	5 (62.5)	4 (66.7)	15 (46.9)	2 (66.7)	7 (53.8)	8 (53.3)	21 (36.8)
	傾眠	0 (0.0)	1 (20.0)	3 (33.3)	5 (20.0)	0 (0.0)	2 (25.0)	4 (66.7)	11 (34.4)	0 (0.0)	3 (23.1)	7 (46.7)	16 (28.1)
	浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (4.0)	1 (33.3)	2 (25.0)	1 (16.7)	2 (6.3)	1 (33.3)	2 (15.4)	2 (13.3)	3 (5.3)
	頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	2 (25.0)	0 (0.0)	2 (6.3)	1 (33.3)	2 (15.4)	0 (0.0)	2 (3.5)
	痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
	運動失調	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
	よだれ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
	振戦	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (13.3)	0 (0.0)
精神障害		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.8)
	不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
	活動性低下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)

	NPC-04 - NPC-04 N=39				プラセボ - NPC-04 N=49				計 N=88				
	< 10	10 - < 20	20 - < 30	≥ 30	< 10	10 - < 20	20 - < 30	≥ 30	< 10	10 - < 20	20 - < 30	≥ 30	
	mg/kg/日	mg/kg/日	mg/kg/日	mg/kg/日	mg/kg/日	mg/kg/日	mg/kg/日	mg/kg/日	mg/kg/日	mg/kg/日	mg/kg/日	mg/kg/日	
	N=0	N=5	N=9	N=25	N=3	N=8	N=6	N=32	N=3	N=13	N=15	N=57	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
生殖系および	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	
乳房障害													
性器出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	
呼吸器, 胸郭および縦隔障害		0 (0.0)	2 (40.0)	2 (22.2)	4 (16.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (6.3)	0 (0.0)	2 (15.4)	3 (20.0)	6 (10.5)
	上気道の炎症	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (6.7)	1 (1.8)
	喘息	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	2 (3.5)
	鼻出血	0 (0.0)	1 (20.0)	2 (22.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	2 (13.3)	0 (0.0)
	アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (11.1)	3 (12.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (6.7)	3 (5.3)
	無呼吸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
	鼻閉塞	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮	0 (0.0)	3 (60.0)	0 (0.0)	4 (16.0)	1 (33.3)	3 (37.5)	3 (50.0)	10 (31.3)	1 (33.3)	6 (46.2)	3 (20.0)	14 (24.6)	
下組織障害													
接触性皮膚炎	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	3 (5.3)	
発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (16.7)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (6.7)	1 (1.8)	

	NPC-04 - NPC-04 N=39				プラセボ - NPC-04 N=49				計 N=88			
	< 10	10 - < 20	20 - < 30	≥ 30	< 10	10 - < 20	20 - < 30	≥ 30	< 10	10 - < 20	20 - < 30	≥ 30
	mg/kg/日	mg/kg/日	mg/kg/日	mg/kg/日	mg/kg/日	mg/kg/日	mg/kg/日	mg/kg/日	mg/kg/日	mg/kg/日	mg/kg/日	mg/kg/日
	N=0	N=5	N=9	N=25	N=3	N=8	N=6	N=32	N=3	N=13	N=15	N=57
n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
薬疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (6.7)	0 (0.0)
湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.5)
紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
ざ瘡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (5.6)	1 (1.8)
アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.5)
アトピー性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
発汗障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
皮脂欠乏性湿疹	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅色汗疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.5)
そう痒症	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚剥脱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
中毒性皮膚疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)

Table 7-27 011 試験における 5%以上発現した有害事象

		NPC-04 投与群				プラセボ 投与群 n (%)
		≤ 600 mg n (%)	> 600～ 1200 mg n (%)	> 1200～ 1800 mg n (%)	>1800 mg n (%)	
安全性評価例数		7 (100)	64 (100)	51 (100)	2 (100)	141 (100)
有害事象発現例数		7 (100)	59 (92.2)	43 (84.3)	1 (50.0)	121 (85.8)
神経系障害	無感情	1 (14.3)	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
	運動失調	1 (14.3)	5 (7.8)	4 (7.8)	0 (0.0)	15 (10.6)
	痙攣増悪	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (5.0)
	浮動性めまい	0 (0.0)	11 (17.2)	10 (19.6)	1 (50.0)	28 (19.9)
	情動不安定	0 (0.0)	6 (9.4)	4 (7.8)	0 (0.0)	7 (5.0)
	歩行障害	1 (14.3)	2 (3.1)	3 (5.9)	0 (0.0)	11 (7.8)
	頭痛	1 (14.3)	18 (28.1)	16 (31.4)	0 (0.0)	32 (22.7)
	不眠症	1 (14.3)	2 (3.1)	3 (5.9)	0 (0.0)	2 (1.4)
	神経過敏	1 (14.3)	8 (12.5)	1 (2.0)	0 (0.0)	6 (4.3)
	眼振	1 (14.3)	3 (4.7)	3 (5.9)	0 (0.0)	9 (6.4)
	傾眠	4 (57.1)	18 (28.1)	9 (17.6)	1 (50.0)	33 (23.4)
	会話障害	0 (0.0)	1 (1.6)	3 (5.9)	0 (0.0)	3 (2.1)
	振戦	0 (0.0)	2 (3.1)	5 (9.8)	0 (0.0)	8 (5.7)
消化管障害	食欲減退	2 (28.6)	7 (10.9)	5 (9.8)	0 (0.0)	7 (5.0)
	便秘	0 (0.0)	2 (3.1)	4 (7.8)	0 (0.0)	3 (2.1)
	下痢	0 (0.0)	3 (4.7)	2 (3.9)	0 (0.0)	8 (5.7)
	胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (5.0)
	悪心	1 (14.3)	8 (12.5)	7 (13.7)	0 (0.0)	20 (14.2)
	腹痛	0 (0.0)	4 (6.3)	5 (9.8)	0 (0.0)	18 (12.8)
	流涎過多	1 (14.3)	2 (3.1)	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (1.4)
	歯痛	1 (14.3)	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯の障害	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	嘔吐	2 (28.6)	18 (28.1)	13 (25.5)	0 (0.0)	36 (25.5)
一般的全身障害	薬物濃度増加	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	疲労	0 (0.0)	8 (12.5)	7 (13.7)	0 (0.0)	14 (9.9)
	発熱	0 (0.0)	16 (25.0)	3 (5.9)	0 (0.0)	22 (15.6)
	損傷	0 (0.0)	4 (6.3)	3 (5.9)	0 (0.0)	9 (6.4)
呼吸器系障害	気管支炎	0 (0.0)	4 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
	咳嗽	0 (0.0)	5 (7.8)	3 (5.9)	0 (0.0)	9 (6.4)
	咽頭炎	2 (28.6)	6 (9.4)	4 (7.8)	0 (0.0)	15 (10.6)

	NPC-04 投与群				プラセボ 投与群	
	≤ 600 mg n (%)	> 600~ 1200 mg n (%)	> 1200~ 1800 mg n (%)	>1800 mg n (%)		
	鼻炎	1 (14.3)	9 (14.1)	5 (9.8)	0 (0.0)	10 (7.1)
	副鼻腔炎	1 (14.3)	0 (0.0)	2 (3.9)	1 (50.0)	7 (5.0)
	上気道感染	0 (0.0)	7 (10.9)	3 (5.9)	0 (0.0)	15 (10.6)
皮膚・皮膚付属 器障害	挫傷	2 (28.6)	2 (3.1)	1 (2.0)	0 (0.0)	4 (2.8)
	発疹	0 (0.0)	2 (3.1)	3 (5.9)	0 (0.0)	8 (5.7)
特殊感覚障害	結膜炎	0 (0.0)	1 (1.6)	4 (7.8)	0 (0.0)	1 (0.7)
	複視	0 (0.0)	5 (7.8)	4 (7.8)	0 (0.0)	15 (10.6)
	中耳炎	1 (14.3)	2 (3.1)	1 (2.0)	0 (0.0)	3 (2.1)
	視覚異常	0 (0.0)	4 (6.3)	4 (7.8)	0 (0.0)	13 (9.2)
代謝・栄養障害	脱水	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
筋・骨格系障害	挫傷	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	捻挫・筋挫傷	0 (0.0)	1 (1.6)	3 (5.9)	0 (0.0)	1 (0.7)
泌尿器系・生殖 器障害	尿路感染症	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	3 (2.1)
感染症・寄生虫 症	細菌感染	1 (14.3)	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ウイルス感染	1 (14.3)	9 (14.1)	7 (13.7)	1 (50.0)	22 (15.6)

Table 7-28 011 試験の NPC-04 投与群における各併用薬での 5%以上発現した有害事象

		CBZ 単独	LTG 単独	PB 単独	PHT 単独	VPA 単独	CBZ 以外 と 1 剤以上	CBZ と 1 剤以上	その他
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性評価例数		29 (100)	4 (100)	2 (100)	6 (100)	7 (100)	39 (100)	48 (100)	3 (100)
有害事象発現例数		26 (89.7)	4 (100)	1 (50.0)	5 (83.3)	6 (85.7)	36 (92.3)	44 (91.7)	3 (100)
神経系 障害	攻撃的反応	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.1)	1 (2.1)	0 (0.0)
	激越	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
	記憶喪失	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	運動失調	1 (3.4)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	4 (10.3)	11 (22.9)	1 (33.3)
	舞踏病様 運動失調	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	錯乱状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	大発作痙 攣	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	協調運動 異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
	浮動性め まい	8 (27.6)	1 (25.0)	0 (0.0)	4 (66.7)	1 (14.3)	12 (30.8)	14 (29.2)	0 (0.0)
	情動不安 定	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	7 (17.9)	3 (6.3)	1 (33.3)
	歩行障害	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	7 (17.9)	5 (10.4)	0 (0.0)
	頭痛	9 (31.0)	2 (50.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	3 (42.9)	14 (35.9)	14 (29.2)	1 (33.3)
	不眠症	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.1)	1 (2.1)	0 (0.0)
	不随意性 筋収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.2)	0 (0.0)
	神経過敏	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (12.8)	1 (2.1)	1 (33.3)
	眼振	2 (6.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	4 (10.3)	7 (14.6)	0 (0.0)
	注視発症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	人格障害	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.1)	1 (2.1)	0 (0.0)
	眼瞼下垂 症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	傾眠	5 (17.2)	3 (75.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (28.6)	14 (35.9)	21 (43.8)	1 (33.3)
会話障害	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (5.1)	2 (4.2)	0 (0.0)	
振戦	1 (3.4)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	2 (5.1)	5 (10.4)	0 (0.0)	
消化管 障害	食欲減退	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (10.3)	5 (10.4)	0 (0.0)
	便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (7.7)	4 (8.3)	0 (0.0)
	下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (7.7)	3 (6.3)	0 (0.0)

	CBZ単独	LTG単独	PB単独	PHT単独	VPA単独	CBZ以外 と1剤以上	CBZと1 剤以上	その他
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性評価例数	29 (100)	4 (100)	2 (100)	6 (100)	7 (100)	39 (100)	48 (100)	3 (100)
有害事象発現例数	26 (89.7)	4 (100)	1 (50.0)	5 (83.3)	6 (85.7)	36 (92.3)	44 (91.7)	3 (100)
	消化不良	2 (6.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
	胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (7.7)	1 (2.1)
	胃腸障害	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)
	悪心	6 (20.7)	1 (25.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	7 (17.9)	14 (29.2)
	腹痛	3 (10.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (10.3)	4 (8.3)
	流涎過多	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.1)	1 (2.1)
	潰瘍性口 内炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.3)
	嘔吐	12 (41.4)	1 (25.0)	1 (50.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	12 (30.8)	23 (47.9)
一般的全 身障害	アレルギー	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.1)	0 (0.0)
	無力症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.3)
	疲労	5 (17.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (23.1)	3 (6.3)
	発熱	5 (17.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	7 (17.9)	7 (14.6)
	損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	3 (7.7)	3 (6.3)
	外傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (28.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
	体重増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心・血管 障害	静脈瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器系 障害	咳嗽	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	2 (5.1)	4 (8.3)
	呼吸困難	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	咽頭炎	3 (10.3)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	4 (10.3)	2 (4.2)
	鼻炎	2 (6.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (28.6)	5 (12.8)	6 (12.5)
	副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (5.1)	0 (0.0)
	上気道感 染	3 (10.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	2 (5.1)	4 (8.3)
皮膚・皮 膚付属器 障害	挫傷	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (12.8)	0 (0.0)
	顔面皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
	多毛症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	発疹	2 (6.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	2 (4.2)
	紅斑性発 疹	2 (6.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	多汗	2 (6.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	2 (4.2)

		CBZ 単独	LTG 単独	PB 単独	PHT 単独	VPA 単独	CBZ 以外 と 1 剤以上	CBZ と 1 剤以上	その他
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
安全性評価例数		29 (100)	4 (100)	2 (100)	6 (100)	7 (100)	39 (100)	48 (100)	3 (100)
有害事象発現例数		26 (89.7)	4 (100)	1 (50.0)	5 (83.3)	6 (85.7)	36 (92.3)	44 (91.7)	3 (100)
特殊感覚 障害	結膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	複視	3 (10.3)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	5 (12.8)	13 (27.1)	0 (0.0)
	耳痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	2 (4.2)	0 (0.0)
	中耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	3 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
	視覚異常	3 (10.3)	1 (25.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	1 (14.3)	4 (10.3)	8 (16.7)	0 (0.0)
代謝・栄 養障害	低ナトリ ウム血症	1 (3.4)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	口渇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
筋・骨格 系障害	腱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
泌尿器 系・生殖 器障害	血尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
	尿路感染 症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.1)	1 (2.1)	0 (0.0)
感染症・ 寄生虫症	ウイルス 感染	4 (13.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	7 (17.9)	7 (14.6)	0 (0.0)

CBZ : カルバマゼピン, : LTG : ラモトリギン, PB : フェノバルビタール, PHT : フェニトイン, VPA : バルプロ酸

Table 7-29 全症例（33 試験，2191 例）における 10%以上の有害事象（年齢別）

	<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
一般的全身障害	24	27.6	69	27.9	80	34.6	528	33.5	17	32.7
疲労	4	4.6	11	4.5	32	13.9	241	15.3	6	11.5
発熱	15	17.2	31	12.6	23	10.0	69	4.4	0	0
消化管障害	24	27.6	104	42.1	116	50.2	676	42.9	23	44.2
悪心	1	1.1	31	12.6	43	18.6	310	19.7	9	17.3
腹痛	3	3.4	21	8.5	24	10.4	143	9.1	2	3.8
嘔吐	16	18.4	53	21.5	55	23.8	216	13.7	10	19.2
感染症・寄生虫症	12	13.8	44	17.8	52	22.5	246	15.6	2	3.8
ウイルス感染	8	9.2	34	13.8	47	20.3	207	13.2	2	3.8
筋・骨格系障害	1	1.1	20	8.1	28	12.1	237	15.1	6	11.5
神経系障害	43	49.4	149	60.3	166	71.9	1100	69.9	25	48.1
運動失調	9	10.3	20	8.1	18	7.8	160	10.2	3	5.8
浮動性めまい	2	2.3	40	16.2	65	28.1	453	28.8	9	17.3
頭痛	5	5.7	69	27.9	87	37.7	500	31.8	5	9.6
傾眠	23	26.4	68	27.5	72	31.2	372	23.6	8	15.4
呼吸器系障害	27	31.0	65	26.3	75	32.5	295	18.7	8	15.4
上気道感染	8	9.2	18	7.3	27	11.7	65	4.1	1	1.9
皮膚・皮膚付属器障害	13	14.9	42	17.0	60	26.0	291	18.5	10	19.2
特殊感覚障害	9	10.3	46	18.6	56	24.2	491	31.2	6	11.5
複視	0	0	28	11.3	26	11.3	269	17.1	1	1.9
泌尿器系・生殖器障害	2	2.3	10	4.0	24	10.4	184	11.7	2	3.8

Table 7-30 男女別有害事象 (21 試験, 2191 例, 10%以上)

	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
一般の全身障害	342	31.0	376	34.5
疲労	136	12.3	158	14.5
消化管障害	411	37.3	532	48.9
悪心	133	12.1	261	24.0
嘔吐	152	13.8	198	18.2
感染症・寄生虫症	175	15.9	181	16.6
ウイルス感染	143	13.0	155	14.2
筋・骨格系障害	148	13.4	144	13.2
神経系障害	722	65.5	761	69.9
浮動性めまい	249	22.6	320	29.4
頭痛	303	27.5	363	33.3
傾眠	262	23.8	281	25.8
呼吸器系障害	238	21.6	232	21.3
皮膚・皮膚付属器障害	184	16.7	232	21.3
特殊感覚障害	294	26.7	314	28.8
複視	173	15.7	151	13.9
視覚異常	78	7.1	110	10.1
泌尿器系・生殖器障害	57	5.2	165	15.2

Table 7-31 9 試験において発現した有害事象（発現時期別）

	1 ヶ月未満		1 ヶ月以上 3 ヶ月未満		3 ヶ月以上 6 ヶ月未満		6 ヶ月以上	
	n	%	n	%	n	%	n	%
安全性評価例数	337	100.0	304	100.0	248	100.0	163	100.0
有害事象発現例数	207	61.4	182	59.9	128	51.6	40	24.5
神経系障害	94	27.9	52	17.1	32	12.9	6	3.7
感染症および寄生虫症	76	22.6	99	32.6	82	33.1	20	12.3
胃腸障害	68	20.2	36	11.8	30	12.1	8	4.9
一般・全身障害および投与部位の状態	53	15.7	31	10.2	28	11.3	11	6.7
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	38	11.3	33	10.9	18	7.3	10	6.1
精神障害	34	10.1	13	4.3	13	5.2	3	1.8
皮膚および皮下組織障害	33	9.8	13	4.3	9	3.6	2	1.2
代謝および栄養障害	15	4.5	18	5.9	14	5.6	2	1.2
臨床検査	14	4.2	10	3.3	4	1.6	5	3.1
傷害, 中毒および処置合併症	9	2.7	11	3.6	5	2.0	2	1.2
眼障害	8	2.4	2	0.7	8	3.2	1	0.6
腎および尿路障害	4	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血液およびリンパ系障害	2	0.6	4	1.3	2	0.8	2	1.2
心臓障害	2	0.6	1	0.3	1	0.4	0	0.0
耳および迷路障害	2	0.6	1	0.3	0	0.0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	2	0.6	2	0.7	1	0.4	0	0.0
生殖系および乳房障害	2	0.6	1	0.3	0	0.0	0	0.0
血管障害	2	0.6	1	0.3	1	0.4	0	0.0
免疫系障害	1	0.3	2	0.7	1	0.4	0	0.0
外科および内科処置	0	0.0	1	0.3	1	0.4	0	0.0

Table 7-32 9 試験の併合解析における4歳未満を
対象とした男女別有害事象発現率

	男性 N=132 n (%)	女性 N=109 n (%)	計 N=241 n (%)
有害事象発現例数	110 (83.3)	96 (88.1)	206 (85.5)
発熱	32 (24.2)	32 (29.4)	64 (26.6)
上気道感染	21 (15.9)	20 (18.3)	41 (17.0)
嘔吐	19 (14.4)	21 (19.3)	40 (16.6)
痙攣	17 (12.9)	17 (15.6)	34 (14.1)
傾眠	17 (12.9)	17 (15.6)	34 (14.1)
鼻咽頭炎	18 (13.6)	14 (12.8)	32 (13.3)
咳嗽	17 (12.9)	11 (10.1)	28 (11.6)
中耳炎	14 (10.6)	11 (10.1)	25 (10.4)
耳感染	13 (9.8)	11 (10.1)	24 (10.0)
下痢	10 (7.6)	11 (10.1)	21 (8.7)
鼻閉	9 (6.8)	12 (11.0)	21 (8.7)
肺炎	12 (9.1)	9 (8.3)	21 (8.7)
易刺激性	9 (6.8)	11 (10.1)	20 (8.3)
運動失調	10 (7.6)	6 (5.5)	16 (6.6)
気管支炎	9 (6.8)	7 (6.4)	16 (6.6)
便秘	6 (4.5)	8 (7.3)	14 (5.8)
インフルエンザ	4 (3.0)	10 (9.2)	14 (5.8)
てんかん重積状態	9 (6.8)	4 (3.7)	13 (5.4)
発疹	4 (3.0)	6 (5.5)	10 (4.1)
脱水	2 (1.5)	7 (6.4)	9 (3.7)
尿路感染	2 (1.5)	7 (6.4)	9 (3.7)

Table 7-33 026E 試験における重篤な有害事象

被験者 番号	年齢	性別	有害事象発 生までの投 与期間(日)	有害事象	因果関係	中止
■■■■/556	43	女性	258	発作後精神病 発作の増加	おそくなし	無
■■■■/596	33	女性	334	失行症	おそくなし	無
■■■■/565	21	女性	520	発作の増加	おそくなし	無
■■■■/592	43	男性	118 145	霧視 浮動性めまい	明らかにあり	有
■■■■/103	42	男性	191	脾臓の破裂	なし	無
■■■■/569	35	女性	249	脱水, 胃炎, ウイル ス性気管支炎	なし	無
■■■■/112	34	男性	118	抗てんかん薬中毒	おそくあり	無
■■■■/606	30	女性	264	肺炎	おそくなし	無

Table 7-34 028E 試験における重篤な有害事象

被験者 番号	年齢	性別	有害事象 発生まで の投与期 間(日)	有害事象	因果関係	中止
■■■■ 521	35	女性	8 92	群発発作, 発作後脳症	なし	無
■■■■ 505	39	女性	168	精神病	あるかもしれない	無

Table 7-35 004E 試験における重篤な有害事象

被験者 番号	年齢	性別	有害事象 発生まで の投与期 間 (日)	有害事象	因果関係	中止
■■■■/506	27	男性	22	激越	なし	無
■■■■/518	34	男性	90	ディランチン毒性 発作の増加 ^{1,2}	なし	無
■■■■/504	43	男性	95	発作後精神病	なし	無
■■■■/504	41	女性	172 551	発作及び発作後精神病 発作後精神病	なし	無
■■■■/507	48	女性	108	頭痛及び発作の増加	あるかもしれない	無
■■■■/502	54	女性	33	発作の増悪 ¹	あるかもしれない	無
■■■■/520	33	男性	78	発作多発 ¹	なし	無
■■■■/505	40	女性	738	悪心, 回転性めまい, 嘔吐	なし	無
■■■■/522	35	男性	6 10	嘔吐 悪心 ^{1,3}	おそらくあり	有
■■■■/503	18	男性	185	血管痙攣 ³	なし	有
■■■■/509	20	女性	74	膿瘍	なし	無
■■■■/505	44	女性	17	低ナトリウム血症 ³	あるかもしれない	有
■■■■/502	29	女性	5	低ナトリウム血症 ³	おそらくあり	有

1: 重篤な有害事象の現在の定義に該当しない有害事象

2: 来院終了前の NPC-04 漸減時に発現した有害事象

3: 治験薬投与の中止に至った重篤な有害事象

Table 7-36 025E 試験における重篤な有害事象

被験者 番号	年齢	性別	有害事象発 生までの投 与期間(日)	有害事象	因果関係	中止
■■■■/615	54	女性	120	胸部痛	おそらくなし	無
■■■■/509	69	女性	600	食道発作	なし	無
■■■■/536	21	男性	240	第1骨折	なし	無
■■■■/535	41	男性	240	胸部痛, 呼吸困難	あるかもしれない	無

Table 7-37 OT/F02E 試験における重篤な有害事象

被験者 番号	年齢 ¹	性別	投与群	有害事象発生まで の投与期間(ヵ月)	有害事象	因果関係
■■■■/142	50	男性	NPC-04	23	腹部痛	なし
■■■■/426	65	男性	NPC-04	約 25	脳血管障害	なし
■■■■/424	22	男性	NPC-04	20	頭蓋内出血	おそらくなし
■■■■/54	35	男性	PHT	23	胆道仙痛 ²	なし
■■■■/428	23	男性	PHT	18	嘔吐 肝機能異常 痙攣 ³	明らかにあり

PHT: フェニトイン

Source: SAERS 及び Data Listing 9

1: 重篤な有害事象発生時の年齢

2: SAERS 中にあり, Data Listing 9 にない重篤な有害事象

3: SAERS 情報; 痙攣のみ Data Listing 9 に記載されている (19■■年1月14日に発現)

Table 7-38 OT/F04E 試験における重篤な有害事象

被験者番号	年齢 ¹	性別	有害事象発生までの投与期間（日）	有害事象	因果関係	中止
■■■■/235	17	女性	594	傾眠，過量投与による自殺企図	なし	無
■■■■/267	18	女性	733	傾眠，浮動性めまい，悪心，嘔吐，過量投与による自殺企図	明らかにあり	無
■■■■/347	6	女性	461	肺炎	なし	無

1：重篤な有害事象発生時の年齢

Table 7-39 2339E1 試験における重篤な有害事象

被験者番号	年齢 (月)	性別	有害事象	有害事象 発生日 ¹ (日)	有害事象 消失日 ¹ (日)	重症度	因果関係	中止
■■■■/00005	154	女性	てんかん重積状態	5	6	高度	なし	無
■■■■/00011	21	女性	肺炎	149	163	中等度	なし	無
■■■■/00012	17	女性	痙攣	115	116	中等度	なし	無
■■■■/00001	31	男性	痙攣	34	継続	中等度	なし	有
■■■■/00002	22	男性	発熱	14	19	中等度	なし	無
			てんかん重積状態	14	21	高度		
			頭蓋内圧亢進	15	19	中等度		
			シャント感染	15	17	高度		
■■■■/00002			痙攣	38	41	中等度		
■■■■/00003	1	女性	無呼吸	74	74	軽度	なし	無
■■■■/00001	79	男性	股関節部骨折	144	継続	高度	なし	無
			骨切り術	164	164	高度		
			大腿骨骨折	164	継続	高度		
			骨切り術	164	164	中等度		
■■■■/00001	109	女性	頭痛	96	99	高度	なし	有
■■■■/00004	82	男性	痙攣	4	6	中等度	なし	無
■■■■/00001	10	女性	痙攣	46	継続	中等度	なし	有
■■■■/00006	6	女性	痙攣	48	49	中等度	なし	有
			痙攣	51	継続	中等度		
■■■■/00003	12	男性	水痘	74	継続	軽度	なし	無
■■■■/00002	87	男性	リンパ節炎	177	180	高度	なし	無
■■■■/00003	43	男性	痙攣	22	24	高度	なし	無
■■■■/00005	8	女性	痙攣	134	134	高度	なし	無

1: 2339 試験の初回投与日を 1 日目とする。

Table 7-40 OT/PE1E 試験における治験薬の投与中止に至った有害事象

有害事象	NPC-04 N = 292 n (%)
有害事象による投与中止全例数	25 (8.6)
浮動性めまい	5 (1.7)
複視	5 (1.7)
疲労	4 (1.4)
腹痛	2 (0.7)
嘔吐	2 (0.7)
低ナトリウム血症	2 (0.7)
うつ病	2 (0.7)
頭痛	2 (0.7)
傾眠	2 (0.7)
振戦	2 (0.7)
無力症	1 (0.3)
心電図異常	1 (0.3)
高血圧	1 (0.3)
心嚢液貯留	1 (0.3)
心膜炎	1 (0.3)
便秘	1 (0.3)
下痢	1 (0.3)
消化不良	1 (0.3)
胃炎	1 (0.3)
胃腸障害 NOS	1 (0.3)
口内炎	1 (0.3)
低カリウム血症	1 (0.3)
LE 症候群	1 (0.3)

有害事象	NPC-04 N = 292 n (%)
健忘	1 (0.3)
錯乱状態	1 (0.3)
痙攣増悪	1 (0.3)
大発作痙攣	1 (0.3)
頭部損傷 NOS	1 (0.3)
情動不安定	1 (0.3)
片頭痛	1 (0.3)
神経過敏	1 (0.3)
自殺企図	1 (0.3)
思考異常	1 (0.3)
気管支肺炎 NOS	1 (0.3)
胸膜炎	1 (0.3)
回転性めまい	1 (0.3)
視覚異常	1 (0.3)

Table 7-41 OT/PE1E 試験期間に妊娠した症例

被験者番号	年齢	OT/PE1E 試験時の 治験薬	妊娠時の 治験薬用量	妊娠確認日 (日)	試験 継続/中止	転帰
■/645	31	プラセボ	NPC-04: 1200 mg/日	245	中止	正常分娩
■/4428	20	NPC-04 600 mg/日	NPC-04: 900 mg/日	319	継続	人工中絶

妊娠確認日：OT/PE1E 試験の治験薬投与開始日を1日目として算出

Table 7-42 011E 試験における治験薬の投与中止に至った有害事象

被験者番号	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
■■■■■/182	14	女性	900 mg	15	運動失調, 眼振	不明	あり
■■■■■/184	9	女性	900 mg	49	痙攣増悪	不明	おそらくあり
■■■■■/105	7	男性	300 mg	16	運動失調 傾眠 発疹 会話障害	不明	あり
■■■■■/102	11	男性	750 mg	134	痙攣増悪	不明	おそらくあり
■■■■■103	15	女性	600 mg	16	浮動性めまい, 疲労, 頭痛	不明	おそらくあり
■■■■■/105	9	女性	600 mg	7	運動失調, 疲労, 悪心	不明	あり
■■■■■/101	14	男性	1500 mg	16	攻撃的反応, 傾眠, 嘔吐	不明	おそらくあり
■■■■■/122	4	男性	900 mg	3	傾眠	不明	あり
■■■■■/145	12	女性	3150 mg	2	発疹	不明	あるかもしれない
■■■■■/158	6	男性	900 mg	187	痙攣増悪	不明	おそらくなし
■■■■■101	8	男性	1200 mg	286	運動失調, 視覚異常, 複視	不明	あるかもしれない
■■■■■/104	13	女性	1500 mg	238	発疹	不明	あるかもしれない
■■■■■/103	11	男性	600 mg	14	運動失調, 傾眠	不明	おそらくあり
■■■■■/102	13	女性	600 mg	61	頭痛 嘔吐	不明	あるかもしれない おそらくあり
■■■■■/102	8	女性	1050 mg	33	低ナトリウム血症	不明	あり
■■■■■/102	11	男性	2400 mg	1275	食欲減退, 疲労, 体重増加	不明	なし
■■■■■/111	13	女性	1200 mg	18	浮動性めまい	不明	おそらくあり
			900 mg	28	嘔吐		
■■■■■/109	17	女性	1800 mg	169	傾眠	不明	あるかもしれない
				174	攻撃的反応		

Table 7-43 2340E1 試験における治験薬の投与中止に至った有害事象

被験者番号	年齢 (月)	性別	有害事象	有害事象 発生日 ¹ (日)	有害事象 消失日 ¹ (日)	重症度	因果関係
■■■■/00002	4	女性	血小板数減少	46	53	高度	なし
■■■■/00004	6	男性	てんかんの悪化	268	継続	高度	なし
■■■■/00001	37	男性	傾眠 運動失調	14 22	継続	中等度	あり
■■■■/00001	35	女性	痙攣（発作の増加）	49	継続	高度	なし
■■■■/00002	5	男性	肝機能検査異常	22	28	高度	あり
■■■■/00003	22	女性	丘疹性皮疹	13	継続	高度	あり
■■■■/00008	9	女性	痙攣（発作の悪化）	49	継続	高度	なし
■■■■/00002	13	女性	痙攣（発作の悪化）	39	継続	中等度	なし
■■■■/00003	11	女性	振戦，筋攣縮	15	16	軽度	あり
■■■■/00004	5	男性	血中アルカリホスファターゼ増加	148 153	継続	高度	あり
■■■■/00001	11	男性	てんかん重積状態	20	継続	高度	あり
■■■■/00002	5	男性	顔面腫脹	3	9	軽度	あり

1：2340 試験の初回投与日を 1 日目とする。

Table 7-44 2340E1 試験における臨床的に注目すべき検査異常

検査項目		臨床検査値異常 の基準	NPC-04 N=140 n (%)
血液学的検査	血小板数 (直接測定)	減少	20 (14.3)
		増加	8 (5.7)
	好酸球	増加	6 (4.3)
	ヘマトクリット	減少	2 (1.4)
	ヘモグロビン	減少	8 (5.7)
	リンパ球	減少	1 (0.7)
		増加	73 (52.1)
	好中球	減少	35 (25.0)
	赤血球数 (RBC)	減少	1 (0.7)
	白血球数 (WBC)	増加	21 (15.0)
生化学的検査	アルカリホスファターゼ	増加	24 (17.1)
	Ca	増加	1 (0.7)
	クレアチニン	減少	8 (5.7)
	直接ビリルビン	増加	1 (0.7)
	グルコース	減少	1 (0.7)
	LDH	増加	10 (7.1)
	K	減少	4 (2.9)
		増加	46 (32.9)
	SGOT (AST)	増加	12 (8.6)
	SGPT (ALT)	増加	10 (7.1)
	Na	減少	1 (0.7)
		増加	4 (2.9)
	総ビリルビン	減少	17 (12.1)
尿酸	減少	9 (6.4)	

検査項目		臨床検査値異常 の基準	NPC-04 N=140 n (%)
尿検査	グルコース	増加	1 (0.8)
	蛋白	増加	15 (11.6)
	赤血球/HPF	増加	6 (4.7)
	白血球	増加	13 (10.1)

*1 項目につき臨床検査値異常を複数生じた症例は、1回とカウントした。

臨床的に注目すべき異常は、各検査で Post-text Supplement 1 に定義された年齢依存的な検査値範囲に基づいた。

Table 7-45 33 試験における臨床検査値の変化量推移

試験項目 曝露期間 (ヵ月)	≤ 600 mg/日			> 600 - 1200 mg/日			> 1200 - 1800 mg/日			> 1800 mg/日			計		
	例数	平均 変化	標準 偏差	例数	平均 変化	標準 偏差	例数	平均 変化	標準 偏差	例数	平均 変化	標準 偏差	例 数	平均 変化	標準 偏差
ヘマトクリット (%)															
≤1	167	-0.6	2.5	356	-0.5	2.5	192	-0.2	2.4	228	-0.5	2.6	943	-0.5	2.5
> 1-3	141	-0.3	5.1	463	-0.4	2.4	218	-0.3	3.2	288	-0.4	2.4	1110	-0.4	3.0
> 3-6	108	-0.4	3.2	351	-0.2	2.8	177	-0.0	2.6	221	-0.4	2.5	857	-0.2	2.7
> 6-12	83	-0.6	3.2	308	-0.5	2.9	151	-0.3	2.5	183	-0.2	2.9	725	-0.4	2.9
> 12-24	25	-1.1	2.8	164	-0.5	2.8	103	-0.6	2.6	111	-0.3	3.2	403	-0.5	2.9
> 24-36	3	-0.9	4.1	25	-1.8	8.3	8	-0.0	3.1	12	0.7	3.2	48	-0.8	6.4
ヘモグロビン (g/L)															
≤1	182	-1.0	6.9	427	-0.9	7.9	218	-0.8	6.7	251	-0.8	7.7	1078	-0.8	7.4
> 1-3	185	-0.3	19.2	755	-1.2	8.1	297	-0.5	7.5	348	-0.7	7.7	1585	-0.8	9.9
> 3-6	117	-1.0	7.7	454	-0.2	9.0	227	-0.4	7.3	263	-1.0	7.6	1061	-0.5	8.2
> 6-12	117	-1.0	8.2	525	-0.5	9.3	214	-0.9	8.6	233	-0.3	9.2	1089	-0.6	9.0
> 12-24	54	-2.6	9.4	385	0.2	9.3	165	-0.3	10.0	151	-0.5	10.4	755	-0.2	9.7
> 24-36	24	-1.7	10.8	158	0.3	9.5	30	-1.7	13.9	24	0.6	10.1	236	-0.1	10.3
赤血球数 (10 ¹² /L)															
≤1	169	-0.1	0.3	345	-0.1	0.3	137	-0.0	0.3	239	0.0	0.7	890	-0.0	0.4
> 1-3	161	-0.1	0.3	661	-0.1	0.3	217	-0.0	0.3	336	-0.0	0.3	1375	-0.0	0.3
> 3-6	107	-0.1	0.3	382	-0.0	0.3	165	0.0	0.3	253	0.0	0.3	907	0.0	0.3

試験項目 曝露期間 (ヵ月)	≤ 600 mg/日			> 600 - 1200 mg/日			> 1200 - 1800 mg/日			> 1800 mg/日			計		
	例数	平均 変化	標準 偏差	例数	平均 変化	標準 偏差	例数	平均 変化	標準 偏差	例数	平均 変化	標準 偏差	例 数	平均 変化	標準 偏差
> 6-12	111	-0.0	0.3	509	-0.0	0.3	175	-0.0	0.3	221	0.0	0.4	1016	-0.0	0.4
> 12-24	51	-0.1	0.3	380	-0.0	0.4	149	0.0	0.3	144	0.0	0.4	724	-0.0	0.4
> 24-36	23	-0.1	0.4	161	-0.1	0.4	29	-0.2	0.5	23	-0.0	0.4	236	-0.1	0.4
白血球数 (10 ⁹ /L)															
≤ 1	178	-0.2	2.2	428	-0.3	2.1	217	-0.1	1.9	251	-0.3	2.1	1074	-0.2	2.1
> 1-3	179	-0.1	2.1	760	-0.3	1.9	298	-0.4	1.9	349	-0.5	2.1	1586	-0.3	2.0
> 3-6	116	-0.3	1.9	456	-0.4	1.8	227	-0.3	1.6	263	-0.3	2.2	1062	-0.3	1.9
> 6-12	113	-0.0	2.2	533	-0.5	2.0	215	-0.2	2.0	233	-0.6	2.3	1094	-0.4	2.1
> 12-24	49	-0.4	2.0	385	-0.4	2.1	166	-0.2	2.1	151	-0.7	2.5	751	-0.4	2.2
> 24-36	21	-0.1	2.0	160	-0.4	2.2	29	-0.7	2.0	24	-0.5	2.0	234	-0.4	2.1
好中球数 (%)															
≤ 1	124	0.8	10.9	301	-0.3	10.0	118	-0.8	9.0	111	0.8	9.0	654	0.0	9.8
> 1-3	147	1.8	11.1	590	0.3	11.0	159	-0.3	9.9	105	1.4	11.0	1001	0.5	10.9
> 3-6	104	0.8	11.2	352	-0.0	10.3	125	-0.8	9.2	66	0.8	11.3	647	0.0	10.3
> 6-12	112	2.7	13.4	477	-0.3	11.1	144	0.2	10.7	77	1.4	11.0	810	0.4	11.3
> 12-24	52	4.7	12.3	359	-0.9	10.5	126	-1.1	11.9	46	-2.7	11.2	583	-0.6	11.2
> 24-36	25	8.8	14.3	147	0.4	12.0	28	-1.6	9.2	10	2.2	12.1	210	1.2	12.3
リンパ球数 (%)															
≤ 1	174	-1.2	10.4	413	-0.3	10.2	215	-0.5	8.9	246	0.0	9.6	1048	-0.4	9.8

試験項目 曝露期間 (ヵ月)	≤ 600 mg/日			> 600 - 1200 mg/日			> 1200 - 1800 mg/日			> 1800 mg/日			計		
	例数	平均 変化	標準 偏差	例数	平均 変化	標準 偏差	例数	平均 変化	標準 偏差	例数	平均 変化	標準 偏差	例 数	平均 変化	標準 偏差
> 1-3	176	-2.1	10.2	705	-0.5	10.5	284	0.2	9.5	344	-0.7	9.8	1509	-0.6	10.2
> 3-6	114	-0.6	10.2	442	-0.5	10.6	220	0.6	9.1	257	-1.2	10.1	1033	-0.4	10.1
> 6-12	115	-2.5	11.7	517	-0.1	10.4	209	-0.5	10.9	229	-0.1	10.1	1070	-0.4	10.6
> 12-24	54	-4.1	10.9	375	0.1	10.1	161	-0.6	9.9	145	1.2	11.1	735	-0.1	10.4
> 24-36	25	-9.3	13.3	147	-1.5	11.1	31	-0.3	11.0	21	-2.9	8.1	224	-2.3	11.3
単球数 (%)															
≤ 1	175	0.1	2.9	408	0.2	3.0	215	0.5	3.0	243	0.2	3.2	1041	0.3	3.0
> 1-3	176	0.3	2.7	697	0.0	2.9	284	0.2	2.9	342	0.5	3.5	1499	0.2	3.0
> 3-6	114	0.4	2.5	438	-0.1	2.8	216	0.4	3.1	257	0.5	3.6	1025	0.2	3.0
> 6-12	116	0.3	2.9	513	0.1	3.0	209	0.3	3.1	227	0.9	3.6	1065	0.3	3.1
> 12-24	54	0.5	2.8	369	0.4	4.0	160	0.4	3.3	143	0.8	3.8	726	0.5	3.7
> 24-36	25	1.8	3.2	149	0.2	3.5	31	0.8	2.7	21	1.4	3.8	226	0.6	3.4
好酸球数 (%)															
≤ 1	174	-0.2	2.0	402	0.3	2.9	213	0.3	2.1	235	0.3	2.1	1024	0.2	2.4
> 1-3	175	-0.1	3.4	688	0.3	2.7	282	0.2	2.2	331	0.2	2.2	1476	0.2	2.6
> 3-6	114	-0.0	2.4	434	0.3	2.0	215	0.1	2.2	251	0.1	1.9	1014	0.2	2.1
> 6-12	115	-0.1	4.2	509	0.5	3.0	208	-0.1	2.6	217	0.2	1.9	1049	0.2	2.9
> 12-24	54	0.1	3.9	366	0.3	2.9	154	0.4	3.5	135	-0.2	1.9	709	0.2	3.0
> 24-36	25	-1.4	4.3	147	0.2	4.6	30	0.1	3.0	21	-0.6	1.7	223	-0.1	4.2

試験項目 曝露期間 (ヵ月)	≤ 600 mg/日			> 600 - 1200 mg/日			> 1200 - 1800 mg/日			> 1800 mg/日			計		
	例数	平均 変化	標準 偏差	例数	平均 変化	標準 偏差	例数	平均 変化	標準 偏差	例数	平均 変化	標準 偏差	例 数	平均 変化	標準 偏差
好塩基球数 (%)															
≤1	174	-0.0	0.8	398	0.0	0.7	212	0.1	0.9	235	0.0	1.0	1019	0.0	0.8
> 1-3	172	0.1	1.0	687	0.0	0.8	283	0.1	0.8	329	0.0	1.1	1471	0.0	0.9
> 3-6	114	-0.0	1.2	429	-0.0	0.6	214	0.0	0.7	253	-0.1	1.0	1010	-0.0	0.8
> 6-12	115	0.0	0.7	506	0.0	0.8	208	-0.0	0.8	216	0.0	0.9	1045	0.0	0.8
> 12-24	53	0.1	0.6	364	0.1	0.8	152	0.1	0.8	134	-0.3	0.8	703	0.0	0.8
> 24-36	25	0.3	0.8	144	0.1	1.0	30	0.1	0.8	20	-0.0	0.9	219	0.1	0.9
血小板数 (10 ⁹ /L)															
≤1	178	-3.5	59.7	422	-1.5	51.9	217	4.0	50.3	247	6.5	47.2	1064	1.2	52.0
> 1-3	173	0.7	56.8	742	3.9	54.4	294	4.2	47.2	346	8.9	47.4	1555	4.7	51.9
> 3-6	111	7.8	46.4	442	5.4	51.3	223	0.9	55.6	259	2.0	49.5	1035	3.8	51.3
> 6-12	110	0.5	76.3	518	2.4	58.9	213	5.7	59.0	229	2.8	58.7	1070	3.0	60.8
> 12-24	48	-0.5	100.3	372	-3.9	59.6	163	6.3	60.7	146	0.4	55.5	729	-0.5	62.5
> 24-36	22	-47.0	118.0	157	-22.3	56.7	29	-15.6	69.7	22	-22.9	46.8	230	-23.9	65.8
アルカリホスファターゼ (U/L)															
≤1	177	-1.5	40.5	415	-1.5	35.4	211	-4.5	29.5	247	-4.4	23.7	1050	-2.8	32.8
> 1-3	168	8.3	54.5	640	7.9	51.5	274	0.9	40.2	340	2.1	27.8	1422	5.2	45.2
> 3-6	108	1.9	52.2	393	3.5	49.4	215	-1.1	32.8	276	4.9	32.3	992	2.7	42.2
> 6-12	105	12.7	67.7	428	13.3	65.7	192	5.4	39.2	226	4.0	35.4	951	9.4	55.4

試験項目 曝露期間 (ヵ月)	≤ 600 mg/日			> 600 - 1200 mg/日			> 1200 - 1800 mg/日			> 1800 mg/日			計		
	例数	平均 変化	標準 偏差	例数	平均 変化	標準 偏差	例数	平均 変化	標準 偏差	例数	平均 変化	標準 偏差	例 数	平均 変化	標準 偏差
> 12-24	48	32.1	100.5	323	15.8	88.5	150	6.9	58.2	148	-1.3	47.1	669	11.2	76.2
> 24-36	24	71.2	157.3	134	28.8	108.6	21	13.1	44.3	23	-2.7	34.8	202	28.6	106.4
SGOT (U/L)															
≤ 1	186	1.8	13.9	434	0.0	13.8	221	0.1	6.1	251	-0.9	9.6	1092	0.1	11.7
> 1-3	182	-0.4	7.6	757	-0.6	9.8	302	0.1	7.4	348	-1.3	9.1	1589	-0.6	9.0
> 3-6	114	0.1	17.1	455	-1.0	11.1	234	2.1	23.1	281	-1.8	8.9	1084	-0.4	14.8
> 6-12	118	0.1	14.2	540	-0.7	13.0	217	1.0	9.1	233	-0.8	12.2	1108	-0.3	12.3
> 12-24	54	-0.6	14.1	398	-0.4	12.2	167	0.8	7.9	151	1.1	26.1	770	0.2	15.4
> 24-36	28	-2.3	8.9	168	0.0	16.4	31	-2.3	12.8	25	1.5	28.1	252	-0.4	16.9
SGPT (U/L)															
≤ 1	186	1.3	12.0	435	-0.3	17.8	221	-0.2	7.9	246	0.7	15.9	1088	0.2	14.9
> 1-3	188	-0.6	9.6	724	-0.9	12.3	302	-0.9	11.1	344	-2.2	15.3	1558	-1.1	12.5
> 3-6	116	-1.3	12.0	457	-1.1	14.7	234	0.1	16.5	277	-2.9	14.8	1084	-1.3	14.9
> 6-12	119	-0.2	16.6	532	-0.3	12.3	217	0.5	19.3	229	-1.3	20.4	1097	-0.4	16.2
> 12-24	53	0.4	28.4	396	0.4	16.7	167	-1.3	11.6	148	0.1	34.9	764	-0.1	21.5
> 24-36	28	-1.2	9.1	165	2.0	19.4	31	-1.1	10.8	24	12.0	90.9	248	2.2	32.5
GGT (U/L)															
≤ 1	104	-2.3	20.1	306	-3.2	32.8	120	-6.8	39.6	114	-2.0	16.1	644	-3.5	30.2
> 1-3	131	-1.4	22.8	567	-0.0	36.2	166	-3.7	45.0	105	-1.3	19.2	969	-1.0	34.9

試験項目 曝露期間 (ヵ月)	≤ 600 mg/日			> 600 - 1200 mg/日			> 1200 - 1800 mg/日			> 1800 mg/日			計		
	例数	平均 変化	標準 偏差	例数	平均 変化	標準 偏差	例数	平均 変化	標準 偏差	例数	平均 変化	標準 偏差	例 数	平均 変化	標準 偏差
> 3-6	85	-1.8	29.5	313	-0.2	35.1	121	-3.3	33.8	73	-3.9	23.5	592	-1.5	32.8
> 6-12	99	0.6	32.0	443	0.9	36.0	145	-1.7	28.9	77	-2.3	26.6	764	0.1	33.4
> 12-24	40	-3.6	39.2	329	3.0	38.5	118	-4.2	37.2	48	-4.2	29.0	535	0.3	37.5
> 24-36	25	3.9	11.3	137	3.8	36.0	20	10.4	14.6	12	3.8	49.6	194	4.5	33.1
LDH (U/L)															
≤ 1	124	9.7	89.6	304	2.8	86.7	171	-6.6	70.3	156	-11.8	71.5	755	-1.2	81.0
> 1-3	90	-3.0	69.0	278	2.5	76.4	156	-1.7	71.8	128	-6.4	67.0	652	-1.0	72.4
> 3-6	89	8.6	87.5	254	6.3	86.8	134	-1.0	88.2	98	2.0	80.5	575	4.2	86.0
> 6-12	67	0.3	15.8	186	-11.6	90.7	105	3.5	96.4	98	-2.7	85.3	456	-4.4	88.9
> 12-24	16	-6.1	34.9	84	-21.1	103.7	70	-3.0	87.9	61	-10.8	68.8	231	-11.9	87.0
> 24-36	0	0.0	0.0	3	-43.5	48.8	2	-24.5	20.5	9	-18.0	67.8	13	-22.8	58.2
BUN (mmol/L)															
≤ 1	130	-0.3	1.2	320	-0.0	1.4	166	-0.1	1.2	196	-0.2	1.2	812	-0.1	1.3
> 1-3	104	-0.2	1.1	338	-0.4	2.9	177	-0.1	1.2	250	-0.2	1.4	869	-0.2	2.1
> 3-6	94	-0.2	1.3	286	-0.2	1.4	163	-0.3	3.2	207	-0.2	1.3	750	-0.2	1.9
> 6-12	70	-0.2	1.4	203	0.1	1.7	127	-0.4	3.6	176	-0.2	1.3	576	-0.2	2.2
> 12-24	19	-0.6	1.3	115	-0.0	1.6	91	-0.5	4.3	107	-0.2	1.3	332	-0.2	2.6
> 24-36	1	-0.8	0	3	-0.1	0.7	2	1.6	0.3	12	-0.5	1.9	18	-0.2	1.7
クレアチニン (μ mol/L)															

試験項目 曝露期間 (ヵ月)	≤ 600 mg/日			> 600 - 1200 mg/日			> 1200 - 1800 mg/日			> 1800 mg/日			計		
	例数	平均 変化	標準 偏差	例数	平均 変化	標準 偏差	例数	平均 変化	標準 偏差	例数	平均 変化	標準 偏差	例 数	平均 変化	標準 偏差
≤ 1	183	-1.2	9.9	432	0.9	35.2	222	-0.3	10.7	252	0.6	11.6	1089	0.2	23.7
> 1-3	182	-0.5	9.8	749	-0.9	12.2	302	-0.4	11.2	348	0.2	13.5	1581	-0.5	12.0
> 3-6	115	-3.3	11.8	454	-0.8	11.7	233	0.5	13.0	281	-0.1	14.0	1083	-0.6	12.6
> 6-12	110	-0.7	12.4	526	-2.0	14.0	215	-2.2	13.7	233	0.0	15.5	1084	-1.5	14.1
> 12-24	48	-1.8	15.4	384	-0.2	13.6	165	-2.8	15.5	151	1.0	18.9	748	-0.6	15.4
> 24-36	22	10.3	13.3	164	0.4	13.7	29	2.9	15.6	24	1.5	19.9	239	1.8	14.8
Na (mmol/L)															
≤ 1	187	-1.1	5.2	445	-1.3	4.6	222	-1.7	4.2	254	-1.5	5.1	1108	-1.4	4.8
> 1-3	189	-0.6	4.0	756	-1.0	7.0	299	-1.4	4.6	347	-1.6	5.0	1591	-1.2	5.9
> 3-6	117	-2.3	4.7	455	-1.0	4.5	231	-1.1	4.6	279	-1.9	4.8	1082	-1.4	4.6
> 6-12	118	-1.0	5.3	540	-1.4	8.0	215	-2.1	5.0	233	-2.0	5.5	1106	-1.6	6.7
> 12-24	54	-1.2	5.8	395	-1.5	9.0	161	-1.9	5.3	151	-1.9	5.7	761	-1.6	7.5
> 24-36	28	0.9	5.3	167	-1.1	12.6	29	-2.7	4.2	24	0.9	0.0	248	-0.9	11.0
K (mmol/L)															
≤ 1	180	-0.0	0.4	434	-0.0	0.5	217	0.0	0.5	243	-0.0	0.5	1074	-0.0	0.5
> 1-3	187	0.0	0.5	749	-0.0	0.5	298	-0.2	2.0	340	-0.1	1.9	1574	-0.1	1.3
> 3-6	114	0.0	0.5	439	-0.0	0.5	227	-0.0	0.6	274	-0.1	2.1	1054	-0.0	1.2
> 6-12	116	0.0	0.5	530	-0.0	0.5	211	-0.0	0.6	230	-0.2	2.2	1087	-0.1	1.1
> 12-24	54	0.1	0.6	391	-0.1	0.6	161	-0.1	0.6	149	-0.2	2.8	755	-0.1	1.4

試験項目 曝露期間 (ヵ月)	≤ 600 mg/日			> 600 - 1200 mg/日			> 1200 - 1800 mg/日			> 1800 mg/日			計		
	例数	平均 変化	標準 偏差	例数	平均 変化	標準 偏差	例数	平均 変化	標準 偏差	例数	平均 変化	標準 偏差	例 数	平均 変化	標準 偏差
> 24-36	28	0.1	0.5	166	0.0	0.6	28	-0.0	0.6	24	-0.2	0.6	246	0.0	0.6
Ca (mmol/L)															
≤1	174	-0.0	0.1	418	-0.0	0.2	213	-0.0	0.2	243	0.0	0.1	1048	0.0	0.2
> 1-3	167	-0.0	0.2	629	-0.0	0.2	271	-0.0	0.2	331	0.0	0.1	1398	0.0	0.2
> 3-6	108	-0.0	0.2	384	-0.0	0.2	209	0.0	0.2	269	0.0	0.1	970	0.0	0.2
> 6-12	103	-0.0	0.2	423	-0.0	0.2	187	0.0	0.2	218	0.0	0.1	931	0.0	0.2
> 12-24	47	-0.1	0.3	315	-0.1	0.2	144	0.0	0.2	143	0.0	0.1	649	-0.0	0.2
> 24-36	25	-0.2	0.3	130	-0.1	0.2	24	-0.0	0.2	23	0.0	0.1	202	-0.1	0.2
Cl (mmol/L)															
≤1	185	-1.4	4.9	430	-1.1	4.5	218	-1.2	4.6	243	-2.5	5.3	1076	-1.5	4.8
> 1-3	182	-0.9	5.7	702	-0.7	5.4	291	-1.4	4.3	335	-2.0	4.9	1510	-1.2	5.2
> 3-6	114	-2.4	4.6	419	-0.7	4.5	214	-1.0	4.5	272	-1.6	5.4	1019	-1.2	4.8
> 6-12	116	-1.8	6.9	517	-0.8	5.5	209	-1.6	5.2	223	-2.1	5.3	1065	-1.3	5.6
> 12-24	54	-4.9	9.4	357	-0.8	5.6	146	-1.6	5.6	141	-1.9	5.0	698	-1.5	6.0
> 24-36	28	-1.9	8.9	150	0.5	6.7	30	-1.2	5.4	20	-0.1	4.2	228	-0.1	6.7
重炭酸塩 (mmol/L)															
≤1	102	-0.7	3.0	193	-0.2	2.8	81	-0.3	3.0	86	-0.5	3.3	462	-0.4	3.0
> 1-3	73	-0.4	3.2	164	0.4	2.9	61	-0.7	3.0	40	0.1	3.2	338	0.0	3.0
> 3-6	74	-0.6	3.6	151	0.1	3.0	64	-0.5	2.9	26	-0.5	3.5	315	-0.2	3.2

試験項目 曝露期間 (ヵ月)	≤ 600 mg/日			> 600 - 1200 mg/日			> 1200 - 1800 mg/日			> 1800 mg/日			計		
	例数	平均 変化	標準 偏差	例数	平均 変化	標準 偏差	例数	平均 変化	標準 偏差	例数	平均 変化	標準 偏差	例 数	平均 変化	標準 偏差
> 6-12	57	0.0	2.6	142	0.5	3.9	62	-0.7	3.2	24	-0.3	3.3	285	0.1	3.5
> 12-24	13	-0.3	2.4	62	-0.1	2.9	45	-0.1	3.3	8	-0.2	3.1	128	-0.1	3.5
> 24-36	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	1	-5.0	0.0
コレステロール (mmol/L)															
≤ 1	0	0.0	0.0	13	0.0	0.8	6	0.2	0.5	53	-0.2	0.9	72	-0.1	0.9
> 1-3	0	0.0	0.0	12	-0.1	1.0	10	0.3	0.7	75	-0.0	0.9	97	-0.0	0.9
> 3-6	0	0.0	0.0	38	0.3	0.9	19	0.1	0.6	59	-0.2	1.0	116	-0.0	0.9
> 6-12	0	0.0	0.0	1	-0.8	0.0	6	0.3	0.4	61	-0.2	0.9	68	-0.2	0.8
> 12-24	0	0.0	0.0	21	0.5	0.7	13	0.3	0.7	45	-0.2	0.9	79	0.1	0.9
> 24-36	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	2	0.1	0.2	10	-0.6	0.8	12	-0.5	0.8
トリグリセリド (mmol/L)															
≤ 1	0	0.0	0.0	12	-0.1	0.5	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	12	-0.1	0.5
> 1-3	0	0.0	0.0	11	0.0	0.5	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	11	0.0	0.5
> 3-6	0	0.0	0.0	37	0.2	0.7	13	-0.2	0.4	0	0.0	0.0	50	0.1	0.7
> 6-12	0	0.0	0.0	1	-0.5	0	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	1	-0.5	0.0
> 12-24	0	0.0	0.0	21	0.0	0.5	7	-0.2	0.7	0	0.0	0.0	28	-0.0	0.5
> 24-36	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0
総蛋白 (g/L)															
≤ 1	178	-0.4	4.2	415	-0.5	5.2	210	0.1	4.1	244	-0.4	5.4	1047	-0.3	4.9

試験項目 曝露期間 (ヵ月)	≦600 mg/日			> 600 - 1200 mg/日			> 1200 - 1800 mg/日			> 1800 mg/日			計		
	例数	平均 変化	標準 偏差	例数	平均 変化	標準 偏差	例数	平均 変化	標準 偏差	例数	平均 変化	標準 偏差	例 数	平均 変化	標準 偏差
> 1-3	167	-1.0	4.3	627	-0.5	5.5	275	0.3	5.6	333	-0.0	5.2	1402	-0.3	5.3
> 3-6	109	-0.6	4.7	368	-0.7	5.2	201	-0.6	5.2	272	-0.5	5.1	950	-0.6	5.1
> 6-12	104	0.3	7.3	428	-0.3	5.6	190	0.1	5.6	222	-0.4	5.2	944	-0.2	5.7
> 12-24	45	-1.2	6.7	301	0.0	5.7	143	0.8	5.6	146	-0.2	5.1	635	0.1	5.6
> 24-36	24	-2.9	7.4	136	0.2	6.3	22	0.1	6.4	21	-2.4	6.6	203	-0.5	6.5
アルブミン (g/L)															
≦1	163	-0.3	2.8	346	-0.2	2.8	186	0.1	2.4	227	-0.2	3.1	922	-0.2	2.8
> 1-3	125	-0.5	3.0	339	-0.1	2.7	196	0.6	3.1	280	0.6	3.0	940	0.2	3.0
> 3-6	99	-0.7	3.0	278	0.0	3.1	166	0.1	4.7	235	0.4	2.9	778	0.1	3.5
> 6-12	69	0.1	3.5	203	-0.1	3.4	127	0.3	3.2	176	0.5	2.9	575	0.2	3.2
> 12-24	17	0.0	2.7	92	0.4	3.6	86	0.1	3.0	108	-0.2	3.3	303	0.1	3.3
> 24-36	0	0.0	0.0	2	-1.0	1.4	2	8.0	7.1	12	1.6	2.7	16	2.1	3.9
総ビリルビン (μ mol/L)															
≦1	178	-0.2	2.7	413	-0.6	3.8	210	-0.6	2.7	249	0.2	2.4	1050	-0.3	3.1
> 1-3	168	-0.0	3.1	644	-1.2	4.3	273	-0.8	4.1	338	0.1	3.5	1423	-0.7	4.0
> 3-6	108	-0.4	2.8	396	-0.7	3.6	215	-0.7	3.2	275	0.1	2.9	994	-0.5	3.3
> 6-12	105	-0.4	2.9	431	-1.0	4.7	192	-0.8	3.9	225	0.1	3.0	953	-0.6	4.0
> 12-24	48	-0.3	4.2	327	-1.5	4.8	152	-1.0	4.7	147	-0.0	3.7	674	-1.0	4.5
> 24-36	26	-1.1	4.5	143	-1.4	5.4	22	-1.3	4.3	22	-0.9	5.2	213	-1.3	5.1

試験項目 曝露期間 (カ月)	≤ 600 mg/日			> 600 - 1200 mg/日			> 1200 - 1800 mg/日			> 1800 mg/日			計		
	例数	平均 変化	標準 偏差	例数	平均 変化	標準 偏差	例数	平均 変化	標準 偏差	例数	平均 変化	標準 偏差	例 数	平均 変化	標準 偏差
グルコース (mmol/L)															
≤1	13	0.2	0.7	67	-0.2	1.2	25	-0.6	1.4	21	-0.1	0.5	126	-0.2	1.1
> 1-3	44	-0.1	0.5	262	-0.1	0.9	74	0.0	1.1	57	0.2	1.2	437	-0.1	1.0
> 3-6	10	0.2	0.4	74	0.0	0.8	34	-0.2	0.8	39	0.2	0.9	157	0.0	0.8
> 6-12	35	-0.1	0.6	221	-0.1	0.9	60	-0.4	0.9	48	0.3	1.2	364	-0.1	0.9
> 12-24	29	0.0	0.7	202	-0.2	1.0	54	-0.3	0.9	37	-0.1	0.8	322	-0.2	0.9
> 24-36	25	0.2	0.6	132	-0.1	1.0	20	0.2	1.0	9	-0.1	1.4	186	-0.0	1.0
T ₃ (nmol/L)															
≤1	93	-0.1	0.4	259	-0.1	0.4	96	-0.2	0.4	129	-0.1	0.4	577	-0.1	0.4
> 1-3	80	-0.1	0.4	234	-0.1	0.4	104	-0.2	0.4	195	-0.1	0.4	613	-0.1	0.4
> 3-6	72	-0.1	0.4	210	-0.2	0.5	98	-0.2	0.4	166	-0.1	0.3	546	-0.2	0.4
> 6-12	56	-0.0	0.4	176	-0.2	0.5	89	-0.3	0.4	135	-0.3	0.4	456	-0.2	0.4
> 12-24	18	-0.2	0.4	82	-0.2	0.6	60	-0.3	0.4	74	-0.4	0.4	234	-0.3	0.5
> 24-36	1	-0.0	0.0	3	0.2	0.3	1	-0.1	0.0	8	-0.5	0.4	13	-0.3	0.5
T ₄ (nmol/L)															
≤1	105	-3.9	16.7	313	-7.8	16.9	118	-6.7	15.6	163	-3.9	25.8	699	-6.1	19.2
> 1-3	124	-7.4	20.6	440	-11.6	24.8	165	-10.1	19.5	259	-8.8	22.7	988	-10.1	22.9
> 3-6	80	-4.8	16.2	273	-11.1	20.1	128	-11.3	18.2	211	-10.7	20.5	692	-10.3	19.6
> 6-12	92	-9.5	20.0	349	-14.5	22.9	137	-14.0	23.8	190	-14.4	23.9	768	-13.8	23.0

試験項目 曝露期間 (ヵ月)	≤ 600 mg/日			> 600 - 1200 mg/日			> 1200 - 1800 mg/日			> 1800 mg/日			計		
	例数	平均 変化	標準 偏差	例数	平均 変化	標準 偏差	例数	平均 変化	標準 偏差	例数	平均 変化	標準 偏差	例 数	平均 変化	標準 偏差
> 12-24	46	-22.4	27.4	245	-12.5	60.7	103	-14.2	23.3	122	-18.8	25.8	516	-15.2	45.7
> 24-36	24	-31.1	22.8	111	-24.9	29.8	18	-27.4	27.4	19	-29.9	35.7	172	-26.6	29.3
TSH (mU/L)															
≤ 1	5	-0.2	0.3	42	0.0	0.8	14	-2.0	4.3	70	-0.6	1.2	131	-0.5	1.8
> 1-3	6	-0.1	0.9	50	0.1	1.6	44	-0.3	1.5	187	-0.5	1.1	287	-0.4	1.3
> 3-6	4	-4.5	9.2	39	-0.0	0.8	36	0.5	5.0	164	-0.5	1.1	243	-0.3	2.5
> 6-12	1	0.1	0.0	16	0.1	0.6	28	-0.2	0.7	140	-0.5	1.4	185	-0.4	1.3
> 12-24	9	0.0	0.6	7	0.5	1.2	19	-0.3	0.7	92	-0.6	1.3	127	-0.4	1.2
> 24-36	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	2	-0.3	0.0	12	-1.0	0.9	14	-0.9	0.9
尿酸 (μ mol/L)															
≤ 1	141	-6.8	38.9	338	-19.6	50.6	186	-27.4	58.2	222	-37.5	65.1	887	-23.7	55.5
> 1-3	112	-7.1	49.0	309	-20.4	53.7	194	-19.6	65.2	273	-43.9	82.0	888	-25.8	66.7
> 3-6	82	-6.5	44.3	291	-16.3	58.2	173	-16.0	69.8	231	-38.7	86.6	777	-21.8	70.0
> 6-12	61	3.9	63.6	202	-20.2	59.7	127	-16.6	71.8	171	-50.8	94.1	561	-26.1	76.7
> 12-24	11	-12.7	74.0	110	-28.5	68.0	89	-23.1	60.1	104	-52.7	76.9	314	-34.4	70.2
> 24-36	1	47.6	0.0	3	-49.6	49.9	2	-44.6	88.3	12	-82.3	97.1	18	-65.4	88.9

Table 7-46 33 試験における臨床検査異常

検査項目		NPC-04 1 日平均投与量									
		< 600 mg/日		600~1200 mg/日		1200~1800 mg/日		> 1800 mg/日		計	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
ヘマトクリット	計	182	100.0	525	100.0	245	100.0	318	100.0	1270	100.0
	< LLN	10	0.5	35	6.7	10	4.1	13	4.1	68	5.4
	> ULN	5	2.7	11	2.1	5	2.0	9	2.8	30	2.4
ヘモグロビン	計	223	100.0	811	100.0	330	100.0	383	100.0	1747	100.0
	< LLN	10	4.5	50	6.2	17	5.2	22	5.7	99	5.7
	> ULN	0	0.0	5	0.6	2	0.6	3	0.8	10	0.6
赤血球数	計	201	100.0	731	100.0	254	100.0	353	100.0	1539	100.0
	< LLN	5	2.5	37	5.1	10	3.9	26	7.4	78	5.1
	> ULN	3	1.5	8	1.1	6	2.4	8	2.3	25	1.6
白血球数	計	228	100.0	850	100.0	339	100.0	376	100.0	1793	100.0
	< LLN	11	4.4	39	4.6	15	4.4	13	3.5	78	4.4
	> ULN	6	2.6	13	1.6	4	1.2	9	2.4	32	1.8
好中球数	計	178	100.0	638	100.0	203	100.0	141	100.0	1160	100.0
	< LLN	6	2.9	35	4.6	6	2.6	4	2.4	51	3.7
	> ULN	11	5.3	20	2.6	5	2.2	4	2.4	40	2.9
リンパ球数	計	208	100.0	737	100.0	298	100.0	343	100.0	1586	100.0
	< LLN	16	7.3	17	2.30	12	4.0	13	3.8	58	3.7
	> ULN	9	4.1	71	9.6	27	9.1	17	5.0	124	7.8
単核球数	計	222	100.0	711	100.0	294	100.0	345	100.0	1572	100.0
	< LLN	5	2.3	30	4.2	25	8.5	30	8.7	90	5.7
	> ULN	21	9.5	27	3.8	20	6.8	20	5.8	88	5.6
好酸球数	計	216	100.0	786	100.0	336	100.0	390	100.0	1728	100.0
	< LLN	2	0.9	10	1.3	6	1.8	3	0.8	21	1.2
	> ULN	13	6.0	43	5.5	14	4.2	4	1.0	74	4.3
好塩基球数	計	241	100.0	820	100.0	346	100.0	397	100.0	1804	100.0
	< LLN	0	0.0	2	0.2	5	1.4	3	0.8	10	0.6
	> ULN	9	3.7	8	1.0	7	2.0	6	1.5	30	1.7
血小板数	計	228	100.0	859	100.0	342	100.0	398	100.0	1827	100.0
	< LLN	5	2.2	11	1.3	4	1.2	10	2.5	30	1.6
	> ULN	5	2.2	13	1.5	8	2.3	6	1.5	32	1.8
ALP (U/L)	計	192	100.0	659	100.0	286	100.0	366	100.0	1493	100.0
	< 0	2	1.0	6	0.9	3	1.0	5	1.4	16	1.1

検査項目	NPC-04 1日平均投与量										
	< 600 mg/日		600~1200 mg/日		1200~1800 mg/日		> 1800 mg/日		計		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
	> 280	13	6.8	33	5.0	15	5.2	20	5.5	81	5.4
SGOT	計	229	100.0	844	100.0	348	100.0	392	100.0	1813	100.0
	< LLN	11	4.8	3	0.4	1	0.3	3	0.8	18	1.0
	> ULN	11	4.8	35	4.1	12	3.4	10	2.6	68	3.8
SGPT	計	229	100.0	806	100.0	331	100.0	370	100.0	1736	100.0
	< LLN	2	0.9	14	1.7	5	1.5	4	0.1	25	1.4
	> ULN	12	5.2	35	4.3	13	3.9	24	0.6	84	4.8
GGT	計	90	100.0	436	100.0	106	100.0	75	100.0	707	100.0
	< LLN	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	0.1
	> ULN	5	5.6	36	8.3	12	11.3	11	14.7	64	9.1
LDH	計	109	100.0	268	100.0	159	100.0	163	100.0	699	100.0
	< LLN	2	1.8	7	2.6	0	0.0	2	1.2	11	1.6
	> ULN	9	8.3	27	10.1	9	5.7	15	9.2	60	8.6
BUN	計	131	100.0	422	100.0	214	100.0	307	100.0	1074	100.0
	< LLN	10	7.6	14	3.3	6	2.8	8	2.6	38	3.5
	> ULN	4	3.1	11	2.6	0	0.0	4	1.3	19	1.8
クレアチニン	計	187	100.0	733	100.0	317	100.0	385	100.0	1622	100.0
	< LLN	6	3.2	20	2.7	13	4.1	9	2.3	48	3.0
	> ULN	1	0.5	5	0.7	5	1.6	10	2.6	21	1.3
Na	計	230	100.0	851	100.0	341	100.0	397	100.0	1819	100.0
	< LLN	25	10.9	51	6.0	24	7.0	65	16.4	165	9.1
	> ULN	6	2.6	22	2.6	6	1.8	8	2.0	42	2.31
K	計	245	100.0	886	100.0	350	100.0	404	100.0	1885	100.0
	< LLN	6	2.5	9	1.0	4	1.1	6	1.5	25	1.3
	> ULN	7	2.9	13	1.5	6	1.7	6	1.5	32	1.7
Ca	計	191	100.0	686	100.0	301	100.0	390	100.0	1568	100.0
	< LLN	12	6.3	29	4.2	11	3.7	12	3.1	64	4.1
	> ULN	5	2.6	8	1.2	5	1.7	3	0.8	21	1.3
Cl	計	225	100.0	783	100.0	324	100.0	375	100.0	1707	100.0
	< LLN	29	12.9	36	4.6	25	7.7	57	15.2	147	8.6
	> ULN	5	2.2	23	2.9	7	2.2	12	3.2	47	2.8
重炭酸塩	計	82	100.0	193	100.0	68	100.0	70	100.0	413	100.0
	< LLN	5	6.1	7	3.6	5	7.4	2	2.9	19	4.6

検査項目	NPC-04 1日平均投与量										
		< 600 mg/日		600~1200 mg/日		1200~1800 mg/日		> 1800 mg/日		計	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	> ULN	9	11.0	16	8.3	9	13.2	4	5.7	38	9.2
コレステロール	計	0	0.0	31	100.0	16	100.0	51	100.0	98	100.0
	< LLN	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	5.9	3	3.1
	> ULN	0	0.0	9	29.0	1	6.3	0	0.0	10	10.2
トリグリセリド	計	0	0.0	34	100.0	12	100.0	0	0.0	46	100.0
	< LLN	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	> ULN	0	0.0	3	8.8	0	0.0	0	0.0	3	6.5
総蛋白	計	212	100.0	699	100.0	308	100.0	395	100.0	1614	100.0
	< LLN	2	0.9	7	1.0	1	0.3	6	1.5	16	1.0
	> ULN	12	5.7	33	4.7	8	2.6	9	2.3	62	3.8
アルブミン (g/L)	計	164	100.0	415	100.0	228	100.0	349	100.0	1156	100.0
	< 25	0	0.0	8	1.9	1	0.4	1	0.3	10	0.9
	> ULN	6	3.7	11	2.7	8	3.5	6	1.7	31	2.7
総ビリルビン	計	220	100.0	752	100.0	321	100.0	413	100.0	1706	100.0
	< LLN	8	3.6	18	2.4	2	0.6	4	1.0	32	1.9
	> ULN	0	0.0	3	0.4	1	0.3	0	0.0	4	0.2
グルコース	計	52	100.0	273	100.0	79	100.0	53	100.0	457	100.0
	< LLN	0	0.0	2	0.7	1	1.3	1	1.9	4	0.9
	> ULN	0	0.0	4	1.5	1	1.3	0	0.0	5	1.1
T ₃	計	101	100.0	294	100.0	107	100.0	242	100.0	764	100.0
	< LLN	14	13.9	19	6.5	11	10.3	8	3.3	52	6.8
	> ULN	0	0.0	4	1.4	0	0.0	1	0.4	5	0.7
T ₄	計	141	100.0	491	100.0	193	100.0	282	100.0	1107	100.0
	< LLN	8	5.7	46	9.4	22	11.4	47	16.7	123	11.1
	> ULN	0	0.0	2	4.1	0	0.0	0	0.0	2	0.2
TSH	計	21	100.0	57	100.0	44	100.0	184	100.0	306	100.0
	< LLN	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	1.1	2	0.7
	> ULN	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.5	2	0.7
尿酸	計	104	100.0	311	100.0	184	100.0	279	100.0	878	100.0
	< LLN	15	14.4	65	20.9	40	21.7	81	29.0	201	22.9
	> ULN	3	2.9	2	0.6	3	1.6	1	0.4	9	1.0

Table 7-47 8 試験における臨床検査値の変化量推移

試験項目 曝露期間 (ヵ月)	プラセボ			NPC-04 1 日平均投与量												計		
				≤ 600 mg/日			> 600 - 1200 mg/日			> 1200 - 1800 mg/日			> 1800 mg/日					
	例数	平均 変化	標準 偏差	例数	平均 変化	標準 偏差	例数	平均 変化	標準 偏差	例数	平均 変化	標準 偏差	例数	平均 変化	標準 偏差	例数	平均 変化	標準 偏差
Na (mmol/L)																		
≤1	323	0.2	3.5	211	-0.8	4.4	241	-1.9	4.3	113	-1.6	4.4	213	-1.6	5.2	778	-1.5	4.6
> 1-3	264	0.3	3.4	176	-0.7	4.3	299	-1.4	4.6	151	-1.1	4.4	231	-2.4	5.0	857	-1.5	4.7
> 3-6	248	0.2	3.6	154	-1.3	4.8	285	-1.2	4.6	131	-0.8	4.2	189	-2.1	4.9	759	-1.4	4.7
> 6-12	120	0.4	4.3	119	-1.2	5.6	192	-1.6	5.0	60	-2.0	4.7	98	-2.9	5.6	469	-1.9	5.3
> 12-24	0	0.0	0.0	1	1.0	0.0	105	-2.0	4.1	44	-1.1	4.6	27	-2.0	4.3	177	-1.8	4.2
尿酸 (μ mol/L)																		
≤1	320	1.2	70.7	204	-7.4	39.6	215	-21.1	52.1	93	-34.4	44.5	190	-30.8	65.6	702	-21.5	53.0
> 1-3	266	4.1	38.6	172	-8.5	51.5	178	-14.8	51.4	93	-26.1	52.1	182	-23.9	83.8	625	-17.4	62.9
> 3-6	249	2.6	39.7	149	-5.9	43.9	183	-13.4	46.4	81	-13.4	69.2	151	-23.2	85.0	564	-14.1	62.1
> 6-12	119	7.9	38.6	116	-1.2	52.5	88	-7.2	55.3	11	-11.6	82.0	59	-43.2	120.1	274	-12.6	75.6
> 12-24	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	16	-45.3	65.6	5	-15.5	68.4	0	0.0	0.0	21	-38.2	65.8
T ₃ (nmol/L)																		
≤1	173	-0.0	0.4	142	-0.1	0.4	147	-0.2	0.4	45	-0.2	0.4	123	-0.2	0.4	457	-0.1	0.4
> 1-3	140	0.0	0.4	130	-0.1	0.4	113	-0.2	0.4	46	-0.1	0.3	148	-0.1	0.3	437	-0.1	0.4
> 3-6	130	-0.1	0.4	133	-0.1	0.5	98	-0.2	0.4	28	-0.1	0.3	123	-0.1	0.4	382	-0.1	0.4
> 6-12	119	-0.1	0.4	117	-0.1	0.4	87	-0.2	0.4	11	-0.2	0.4	59	-0.3	0.3	274	-0.2	0.4

Table 7-48 難治性てんかん患者での8つの二重盲検試験における臨床検査値異常変動

		プラセボ		NPC-04 1日平均投与量									
				< 600 mg/日		600~1200 mg/日		1200~1800 mg/日		> 1800 mg/日		計	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Na	計	311	100.0	201	100.0	368	100.0	186	100.0	320	100.0	1075	100.0
	<LLN	6	1.9	11	5.5	25	6.8	18	9.7	55	17.2	109	10.1
	>ULN	12	3.9	8	4.0	6	1.6	1	0.5	8	2.5	23	2.1
尿酸	計	262	100.0	159	100.0	198	100.0	105	100.0	239	100.0	726	100.0
	<LLN	24	9.2	20	12.6	32	16.2	20	19.1	60	25.1	132	18.2
	>ULN	5	1.9	3	1.9	1	0.5	1	1.0	2	0.8	7	1.0
T ₃	計	184	100.0	143	100.0	150	100.0	63	100.0	215	100.0	571	100.0
	<LLN	17	9.2	10	7.0	16	10.7	6	9.5	7	3.3	39	6.8
	>ULN	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
T ₄	計	179	100.0	133	100.0	176	100.0	93	100.0	247	100.0	649	100.0
	<LLN	11	9.2	15	11.3	22	12.5	9	9.7	30	12.2	76	11.7
	>ULN	2	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.4	1	0.2
TSH	計	44	100.0	3	100.0	3	100.0	32	100.0	142	100.0	180	100.0
	<LLN	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.1	0	0.0	1	0.6
	>ULN	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.7	1	0.6

Table 7-49 単剤療法での6試験における臨床検査値の変化量推移

試験項目 曝露期間 (ヵ月)	プラセボ			≤600 mg/日			> 600 - 1200 mg/日			> 1200 - 1800 mg/日			> 1800 mg/日			計		
	例数	平均 変化	標準 偏差	例数	平均 変化	標準 偏差	例数	平均 変化	標準 偏差	例数	平均 変化	標準 偏差	例数	平均 変化	標準 偏差	例数	平均 変化	標準 偏差
Na (mmol/L)																		
≤1	50	-0.2	2.9	36	-2.4	6.7	82	-0.6	4.1	16	-1.6	3.8	2	1.0	1.4	136	-1.2	4.9
> 1-3	41	0.2	3.1	54	-0.6	3.5	251	-0.8	10.1	41	-1.2	4.7	3	2.0	4.0	349	-0.8	8.8
> 3-6	29	-0.1	3.1	24	-3.5	5.2	63	0.5	3.7	4	-0.8	5.4	2	-4.0	1.4	93	-0.7	4.5
> 6-12	7	-1.9	1.6	47	-1.2	4.3	187	-1.3	11.6	29	-3.5	5.4	2	-0.5	5.0	265	-1.5	10.0
> 12-24	4	-2.3	3.9	41	-1.7	5.2	160	-1.7	12.3	22	-3.5	6.5	2	4.5	7.8	225	-1.8	10.9
尿酸 (μ mol/L)																		
≤1	33	-2.2	49.0	0	0.0	0.0	31	-39.0	44.3	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	31	-39.0	44.3
> 1-3	28	4.0	56.9	0	0.0	0.0	23	-58.5	66.5	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	23	-58.5	66.5
> 3-6	18	-1.3	46.8	0	0.0	0.0	15	-72.6	60.8	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	15	-72.6	60.8
> 6-12	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0
> 12-24	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0
T ₃ (nmol/L)																		
≤1	37	0.0	0.3	3	-0.4	0.1	31	-0.3	0.4	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	34	-0.3	0.4
> 1-3	28	0.1	0.5	3	-0.0	0.2	23	-0.2	0.3	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	26	-0.2	0.3
> 3-6	19	-0.1	0.7	3	-0.2	0.3	15	-0.3	0.4	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	18	-0.3	0.3
> 6-12	2	-0.5	0.4	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0
> 12-24	4	0.1	0.3	8	-0.4	0.3	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	8	-0.4	0.3
T ₄ (nmol/L)																		
≤1	37	0.6	10.5	15	-14.2	29.1	74	-15.9	19.6	7	-36.0	47.9	1	-52.8	0.0	97	-17.5	24.5

試験項目 曝露期間 (ヵ月)	プラセボ			≤ 600 mg/日			> 600 - 1200 mg/日			> 1200 - 1800 mg/日			> 1800 mg/日			計		
	例数	平均 変化	標準 偏差	例数	平均 変化	標準 偏差	例数	平均 変化	標準 偏差	例数	平均 変化	標準 偏差	例数	平均 変化	標準 偏差	例数	平均 変化	標準 偏差
> 1-3	28	-0.3	28.3	49	-12.9	28.7	201	-16.6	29.6	25	-23.7	29.0	1	-51.5	0.0	276	-16.7	29.4
> 3-6	19	-5.4	36.0	12	-8.3	20.0	53	-19.7	24.1	3	-38.1	12.9	1	-51.5	0.0	69	-19.0	23.8
> 6-12	3	-5.7	3.1	37	-20.0	25.5	147	-19.7	25.8	21	-34.2	30.9	1	-60.5	0.0	206	-21.4	26.6
> 12-24	3	-3.7	7.8	39	-24.2	28.5	126	-13.1	78.5	17	-23.3	42.6	1	-51.5	0.0	183	-16.6	67.8
TSH (mU/L)																		
≤ 1	36	0.1	0.6	3	-0.4	0.3	31	-0.3	2.0	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	34	-0.3	1.9
> 1-3	27	0.2	0.7	3	-0.1	0.3	23	0.1	2.1	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	26	0.0	2.0
> 3-6	18	-0.0	0.6	3	-6.0	10.7	14	0.2	0.6	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	17	-0.9	4.5
> 6-12	2	-0.9	1.0	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0
> 12-24	4	1.0	1.4	8	-0.0	0.6	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	8	-0.0	0.6

Table 7-50 単剤療法の6試験における臨床検査値異常

		プラセボ		NPC-041 日平均投与量									
				< 600 mg/日		600~1200 mg/日		1200~1800 mg/日		> 1800 mg/日		計	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Na	計	59	100.0	89	100.0	282	100.0	43	100.0	3	100.0	417	100.0
	< LLN	1	1.7	12	13.5	7	2.5	2	4.7	0	0.0	21	5.0
	> ULN	0	0.0	0	0.0	1	0.4	0	0.0	0	0.0	1	0.2
尿酸	計	30	100.0	0	0.0	29	100.0	0	0.0	0	0.0	29	100.0
	< LLN	0	0.0	0	0.0	1	3.5	0	0.0	0	0.0	1	3.5
	> ULN	1	3.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
T ₃	計	41	100.0	25	100.0	31	100.0	0	0.0	0	0.0	56	100.0
	< LLN	1	2.4	4	16.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	4	7.1
	> ULN	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
T ₄	計	40	100.0	86	100.0	227	100.0	28	100.0	2	100.0	343	100.0
	< LLN	0	0.0	3	3.5	4	1.8	0	0.0	0	0.0	7	2.0
	> ULN	2	5.0	0	0.0	1	0.4	0	0.0	0	0.0	1	0.3
TSH	計	43	100.0	27	100.0	30	100.0	0	0.0	0	0.0	57	100.0
	< LLN	2	4.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	> ULN	1	2.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

Table 7-51 小児患者を対象とした9試験における臨床検査値異常

		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	%
好塩基球数	計	148	100.0	81	100.0	229	100.0	86	100.0	315	100.0
	減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
好酸球数	計	148	100.0	81	100.0	229	100.0	86	100.0	315	100.0
	減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	増加	3	2.0	4	4.9	7	3.1	3	3.5	10	3.2
ヘマトクリット	計	148	100.0	81	100.0	229	100.0	87	100.0	316	100.0
	減少	2	1.4	0	0.0	2	0.9	0	0.0	2	0.6
	増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ヘモグロビン	計	148	100.0	81	100.0	229	100.0	89	100.0	318	100.0
	減少	9	6.1	3	3.7	12	5.2	0	0.0	12	3.8
	増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
リンパ球数	計	148	100.0	81	100.0	229	100.0	86	100.0	315	100.0
	減少	0	0.0	3	3.7	3	1.3	1	1.2	4	1.3
	増加	102	68.9	22	27.2	124	54.1	6	7.0	130	41.3
単核球数	計	148	100.0	81	100.0	229	100.0	86	100.0	315	100.0
	減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
好中球数	計	148	100.0	81	100.0	229	100.0	86	100.0	315	100.0
	減少	31	20.9	22	27.2	53	23.1	4	4.7	57	18.1
	増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

		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	%
血小板数	計	148	100.0	81	100.0	229	100.0	86	100.0	315	100.0
	減少	31	20.9	0	0.0	31	13.5	0	0.0	31	9.8
	増加	15	10.1	5	6.2	20	8.7	2	2.3	22	7.0
赤血球数	計	148	100.0	81	100.0	229	100.0	87	100.0	316	100.0
	減少	1	0.7	0	0.0	1	0.4	0	0.0	1	0.3
	増加	1	0.7	0	0.0	1	0.4	0	0.0	1	0.3
白血球数	計	148	100.0	81	100.0	229	100.0	87	100.0	316	100.0
	減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	増加	24	16.2	4	4.9	28	12.2	1	1.1	29	9.2
アルブミン	計	149	100.0	82	100.0	231	100.0	90	100.0	321	100.0
	減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ALP	計	149	100.0	82	100.0	231	100.0	90	100.0	321	100.0
	減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	増加	28	18.8	11	13.4	39	16.9	3	3.3	42	13.1
直接ビリルビン	計	149	100.0	82	100.0	231	100.0	90	100.0	321	100.0
	減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	増加	2	1.3	1	1.2	3	1.3	0	0.0	3	0.9
総ビリルビン	計	149	100.0	82	100.0	231	100.0	90	100.0	321	100.0
	減少	20	13.4	12	14.6	32	13.9	2	2.2	34	10.6
	増加	0	0.0	1	1.2	1	0.4	0	0.0	1	0.3
Ca	計	149	100.0	82	100.0	231	100.0	90	100.0	321	100.0

		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	%
	減少	1	0.7	0	0.0	1	0.4	0	0.0	1	0.3
	増加	4	2.7	0	0.0	4	1.7	0	0.0	4	1.2
Cl	計	149	100.0	82	100.0	231	100.0	90	100.0	321	100.0
	減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
クレアチニン	計	149	100.0	82	100.0	231	100.0	90	100.0	321	100.0
	減少	12	8.1	4	4.9	16	6.9	0	0.0	16	5.0
	増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
グルコース	計	149	100.0	82	100.0	231	100.0	40	100.0	271	100.0
	減少	4	2.7	0	0.0	4	1.7	1	2.5	5	1.8
	増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
LDH	計	149	100.0	82	100.0	231	100.0	90	100.0	321	100.0
	減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	増加	13	8.7	3	3.7	16	6.9	2	2.2	18	5.6
K	計	149	100.0	82	100.0	231	100.0	90	100.0	321	100.0
	減少	2	1.3	3	3.7	5	2.2	3	3.3	8	2.5
	増加	68	45.6	11	13.4	79	34.2	3	3.3	82	25.5
SGOT (AST)	計	149	100.0	82	100.0	231	100.0	90	100.0	321	100.0
	減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	増加	11	7.4	4	4.9	15	6.5	0	0.0	15	4.7
SGPT (ALT)	計	149	100.0	82	100.0	231	100.0	90	100.0	321	100.0
	減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

		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	%
	増加	8	5.4	3	3.7	11	4.8	0	0.0	11	3.4
Na (< 125 mEq/L) (< 135 mEq/L)	計	149	100.0	82	100.0	231	100.0	90	100.0	321	100.0
	減少	2	1.3	0	0.0	2	0.9	0	0.0	2	0.6
	減少	45	30.2	20	24.4	65	28.1	9	10.0	74	23.1
	増加	3	2.0	3	3.7	6	2.6	2	2.2	8	2.5
総蛋白	計	149	100.0	82	100.0	231	100.0	90	100.0	321	100.0
	減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
尿素	計	149	100.0	82	100.0	231	100.0	90	100.0	321	100.0
	減少	1	0.7	0	0.0	1	0.4	0	0.0	1	0.3
	増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
尿酸	計	149	100.0	82	100.0	231	100.0	90	100.0	321	100.0
	減少	14	9.4	7	8.5	21	9.1	1	1.1	22	6.9
	増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

Table 7-52 OT/PE1E 試験におけるバイタルサイン及び体重の「臨床的に注目すべき異常」の基準に該当した症例の割合

		NPC-04 投与群 N = 292	
項目	基準	計	n (%)
脈拍数	低値： 50 bpm 以下かつベースラインから 15 bpm 以上低下	228	1 (0.4)
	高値： 120 bpm 以上かつベースラインから 15 bpm 以上上昇	228	0 (0.0)
収縮期血圧	低値： 90 mmHg 以下かつベースラインから 20 mmHg 以上低下	229	1 (0.4)
	高値： 180 mmHg 以上かつベースラインから 20 mmHg 以上上昇	229	0 (0.0)
拡張期血圧	低値： 50 mmHg 以下かつベースラインから 15 mmHg 以上低下	229	0 (0.0)
	高値： 105 mmHg 以上かつベースラインから 15 mmHg 以上上昇	229	3 (1.3)
体重	減少： ベースラインから 7%以上減少	229	28 (12.2)
	増加： ベースラインから 7%以上増加	229	35 (15.3)

Table 7-53 011 試験におけるバイタルサイン、体重の推移

投与累積日数	NPC-04 投与群						プラセボ投与群					
	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
脈拍数 (ビート/分)												
前観察期	136	85.8	12.4	84.0	50.0	120.0	127	86.5	15.1	87.0	53.0	118.0
0 日	135	87.3	14.9	84.0	56.0	137.0	125	86.1	15.1	84.0	56.0	131.0
14 日	131	85.2	13.5	82.0	53.0	128.0	124	87.2	14.0	87.0	59.0	121.0
28 日	129	84.4	13.5	84.0	56.0	132.0	125	86.2	14.3	84.0	59.0	129.0
42 日	122	85.4	13.1	84.0	60.0	126.0	126	85.8	13.4	84.0	52.0	129.0
56 日	121	85.0	12.7	84.0	58.0	120.0	119	86.7	16.2	84.0	60.0	143.0
84 日	120	85.7	13.2	84.0	56.0	120.0	117	85.7	14.3	84.0	60.0	128.0
112 日	117	85.3	13.5	84.0	52.0	133.0	116	85.8	14.5	84.0	52.0	140.0
収縮期血圧 (mmHg)												
前観察期	136	110.4	14.7	110.0	68.0	160.0	127	108.4	14.1	110.0	70.0	152.0
0 日	136	109.9	12.8	110.0	70.0	150.0	127	107.3	13.8	110.0	70.0	143.0
14 日	130	110.4	13.0	110.0	72.0	140.0	124	108.7	14.1	110.0	60.0	155.0
28 日	129	109.2	14.0	110.0	78.0	142.0	126	108.6	14.1	110.0	60.0	154.0
42 日	121	109.8	13.3	110.0	80.0	140.0	124	108.0	13.3	110.0	78.0	148.0
56 日	120	109.0	12.2	110.0	80.0	140.0	120	107.5	13.8	110.0	70.0	146.0
84 日	121	110.7	13.3	110.0	70.0	147.0	119	108.9	13.7	110.0	70.0	160.0
112 日	115	110.4	13.3	110.0	80.0	145.0	117	109.0	14.1	110.0	70.0	145.0
拡張期血圧 (mmHg)												
前観察期	136	67.0	10.1	69.0	38.0	90.0	126	65.0	11.1	64.5	35.0	105.0

投与累積日数	NPC-04 投与群						プラセボ投与群					
	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
0 日	136	66.0	11.0	66.0	40.0	95.0	126	64.9	10.7	67.0	32.0	87.0
14 日	130	66.9	9.8	66.0	42.0	90.0	122	66.0	11.0	66.0	35.0	95.0
28 日	129	65.5	9.8	68.0	40.0	88.0	125	65.7	9.8	67.0	35.0	88.0
42 日	121	66.7	10.1	68.0	49.0	98.0	123	65.8	9.7	66.0	40.0	88.0
56 日	120	65.8	11.2	68.0	37.0	90.0	119	65.4	10.7	67.0	40.0	88.0
84 日	121	66.5	9.9	68.0	38.0	88.0	118	66.4	10.8	68.0	35.0	90.0
112 日	115	65.9	8.9	65.0	44.0	85.0	115	65.4	10.2	65.0	40.0	85.0
体重 (kg)												
前観察期	138	43.2	19.8	40.0	15.9	134.5	128	43.5	18.4	40.3	15.3	86.4
0 日	138	43.5	19.7	40.1	15.9	130.0	129	44.2	18.8	40.8	16.1	89.0
14 日	132	43.9	19.6	41.3	15.9	130.9	128	44.4	18.9	40.9	16.5	88.5
28 日	129	44.2	20.2	40.0	15.9	126.4	128	44.6	18.9	41.2	16.5	89.0
42 日	123	45.0	20.4	42.1	16.0	126.8	126	45.0	19.2	41.7	15.9	89.5
56 日	118	45.6	20.3	42.6	15.9	127.7	121	45.5	19.5	42.4	15.7	91.0
84 日	119	45.7	20.3	43.8	15.0	127.7	117	45.9	19.3	43.5	14.9	90.6
112 日	116	45.9	20.0	43.7	16.3	132.3	118	46.2	19.3	43.5	15.3	92.5

Table 7-54 011E 試験におけるバイタルサイン及び体重の「臨床的に注目すべき異常」の基準に該当した症例の割合

項目	年齢区分	基準	NPC-04 N=232	
			計	n (%)
脈拍数	12歳未満	低値：70 bpm 以下かつベースラインから 15 bpm 以上低下	91	17 (18.7)
		高値：130 bpm 以上かつベースラインから 15 bpm 以上上昇	91	3 (3.3)
	12歳以上	低値：50 bpm 以下かつベースラインから 15 bpm 以上低下	104	0 (0.0)
		高値：120 bpm 以上かつベースラインから 15 bpm 以上上昇	104	4 (3.9)
収縮期 血圧	12歳未満	低値：70 mmHg 以下かつベースラインから 20 mmHg 以上低下	92	2 (2.2)
		高値：125 mmHg 以上かつベースラインから 20 mmHg 以上上昇	92	15 (16.3)
	12歳以上	低値：90 mmHg 以下かつベースラインから 20 mmHg 以上低下	105	6 (5.7)
		高値：180 mmHg 以上かつベースラインから 20 mmHg 以上上昇	105	0 (0.0)
拡張期 血圧	12歳未満	低値：40 mmHg 以下かつベースラインから 15 mmHg 以上低下	93	4 (4.3)
		高値：85 mmHg 以上かつベースラインから 15 mmHg 以上上昇	93	4 (4.3)
	12歳以上	低値：50 mmHg 以下かつベースラインから 15 mmHg 以上低下	102	5 (4.9)
		高値：105 mmHg 以上かつベースラインから 15 mmHg 以上上昇	102	1 (1.0)
体重	12歳未満	減少：ベースラインから 6 ヶ月間で 7%以上減少	24	0 (0.0)
		増加：ベースラインから 6 ヶ月間で 13%以上増加	24	0 (0.0)
	12歳以上	減少：ベースラインから 7%以上減少	30	1 (3.3)
		増加：ベースラインから 7%以上増加	30	0 (0.0)

計：ベースライン及びベースライン後の測定値が得られた症例数

n：ベースライン後に「臨床的に注目すべき異常」の基準に 1 回以上該当した症例数

Table 7-55 2340E1 試験について非盲検長期投与期間中におけるバイタルサインの顕著な変動

		NPC-04 投与群 n (%)
収縮期血圧 (mmHg) N=139	低下	5 (3.6)
	上昇	25 (18.0)
拡張期血圧 (mmHg) N=139	低下	6 (4.3)
	上昇	19 (13.7)
脈拍数 (bpm) N=140	減少	8 (5.8)
	増加	9 (6.5)

Table 7-56 026 試験におけるバイタルサイン及び体重

		2400 mg 投与群 (51 例)		300 mg 投与群 (45 例)	
		平均±標準偏差	範囲	平均±標準偏差	範囲
脈拍数 (bpm)	開始時	75.9±9.6	54~101	74.4±10.3	58~114
	終了時	77.5±9.2	58~110	75.2±9.4	56~96
収縮期血圧 (mmHg)	開始時	118.5±14.3	92~152	118.8±18.2	82~168
	終了時	121.2±16.2	90~160	120.5±18.3	92~160
拡張期血圧 (mmHg)	開始時	74.3±11.2	52~108	74.5±11.2	46~100
	終了時	75.4±12.1	50~110	73.5±12.5	50~102
体重 (kg)	開始時	76.5±20.7	46.4~152.4	75.2±18.6	41.0~113.6
	終了時	77.3±21.2	44.1~151.4	76.3±19.3	42.0~121.9

Table 7-57 028 試験におけるバイタルサイン及び体重の推移

		NPC-04 300 mg/日 N=46						NPC-04 2400 mg/日 N=41					
		例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
脈拍数	来院 1 回目	45	75.9	8.5	76.0	54.0	96.0	41	79.5	9.1	80.0	60.0	100.0
	来院 2 回目	45	74.6	7.1	76.0	54.0	90.0	41	75.3	7.4	76.0	62.0	96.0
	来院 3 回目	44	77.2	7.9	78.0	56.0	96.0	39	76.4	8.4	76.0	58.0	98.0
	来院 4 回目	43	75.3	8.4	76.0	54.0	100.0	35	75.9	7.2	76.0	60.0	92.0
	来院 5 回目	24	77.3	6.6	77.0	60.0	88.0	35	76.9	7.4	76.0	62.0	92.0
	来院 6 回目	13	81.1	15.0	80.0	60.0	108.0	33	75.0	7.2	76.0	60.0	100.0
	来院 7 回目	6	81.7	11.5	78.0	68.0	100.0	28	78.6	8.5	78.0	62.0	102.0
	来院 8 回目	4	73.5	9.6	76.0	60.0	82.0	25	76.0	7.5	76.0	60.0	88.0
収縮期血圧	来院 1 回目	46	121.5	16.3	120.0	90.0	180.0	41	115.8	17.6	110.0	86.0	170.0
	来院 2 回目	45	117.8	17.7	116.0	94.0	190.0	41	115.0	15.8	110.0	90.0	170.0
	来院 3 回目	45	119.0	19.9	120.0	90.0	200.0	39	117.0	17.6	112.0	90.0	170.0
	来院 4 回目	43	117.7	18.0	112.0	90.0	158.0	35	115.2	15.2	112.0	90.0	150.0
	来院 5 回目	24	118.3	18.2	119.0	90.0	178.0	35	118.1	18.4	120.0	90.0	168.0
	来院 6 回目	13	120.2	18.3	120.0	100.0	152.0	33	120.2	20.3	120.0	84.0	186.0
	来院 7 回目	6	123.7	16.6	127.0	100.0	140.0	28	117.8	16.2	119.0	84.0	150.0
	来院 8 回目	4	114.5	16.8	120.0	90.0	128.0	25	114.1	17.5	120.0	86.0	154.0
拡張期血圧	来院 1 回目	46	75.5	12.6	74.0	50.0	104.0	41	71.9	10.0	70.0	58.0	100.0
	来院 2 回目	45	75.2	12.0	72.0	52.0	98.0	41	71.8	10.8	70.0	50.0	102.0
	来院 3 回目	45	74.7	12.3	78.0	52.0	106.0	39	71.2	10.7	70.0	50.0	100.0
	来院 4 回目	43	73.9	12.9	72.0	50.0	104.0	35	69.8	9.9	70.0	50.0	88.0
	来院 5 回目	24	75.7	11.2	77.0	54.0	98.0	35	71.7	9.7	70.0	54.0	94.0

	NPC-04 300 mg/日 N=46						NPC-04 2400 mg/日 N=41						
	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	
来院 6 回目	13	70.3	12.6	72.0	48.0	90.0	33	71.5	12.9	70.0	46.0	98.0	
来院 7 回目	6	75.7	8.9	79.0	58.0	82.0	28	71.8	11.5	70.0	46.0	94.0	
来院 8 回目	4	69.5	7.4	70.0	60.0	78.0	25	67.4	10.1	70.0	44.0	90.0	
体重	来院 1 回目	46	81.8	22.8	77.5	48.2	130.9	41	75.8	19.8	72.7	44.5	124.8
	来院 2 回目	1	81.0	—	81.0	81.0	81.0	1	53.1	—	53.1	53.1	53.1
	来院 3 回目	2	62.3	9.0	62.3	55.9	68.6	4	57.4	4.2	57.9	51.8	62.0
	来院 4 回目	42	82.4	22.2	78.7	50.3	121.3	29	78.3	20.2	73.6	43.6	122.3
	来院 5 回目	8	81.6	18.7	83.0	54.1	106.8	2	89.1	23.2	89.1	72.7	105.5
	来院 6 回目	8	78.2	21.3	70.5	57.7	112.8	5	73.0	21.2	70.5	44.1	100.6
	来院 7 回目	2	96.5	19.8	96.5	82.5	110.5	4	80.5	24.0	74.6	59.1	113.6
	来院 8 回目	3	70.5	8.3	67.0	64.5	80.0	25	77.2	20.1	72.7	44.1	120.5

2.7.4 臨床的安全性

Table 7-58 004 試験におけるバイタルサインの推移

測定時期	NPC-04 投与群						プラセボ投与群					
	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
収縮期血圧 (mmHg)												
ベースライン測定時	51	120.0	13.7	120.0	95.0	150.0	51	121.9	17.9	120.0	82.0	163.0
最終測定時	51	119.0	13.8	120.0	90.0	163.0	51	119.8	15.3	120.0	85.0	150.0
拡張期血圧 (mmHg)												
ベースライン測定時	51	72.6	10.0	74.0	50.0	90.0	51	74.6	9.7	72.0	60.0	100.0
最終測定時	51	73.8	10.1	76.0	52.0	93.0	51	73.2	11.4	70.0	43.0	100.0
脈拍数 (bpm)												
ベースライン測定時	51	76.2	14.0	78.0	20.0	100.0	51	79.5	11.7	80.0	54.0	125.0
最終測定時	51	78.6	13.0	80.0	56.0	122.0	51	82.7	13.5	84.0	60.0	120.0

Table 7-59 025 試験におけるバイタルサイン及び体重の推移

		NPC-04 投与群 N=32						プラセボ投与群 N=35					
		例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
脈拍数	来院 1 回目	31	73.8	8.6	74.0	58.0	88.0	35	74.0	14.2	74.0	16.0	100.0
	来院 2 回目	26	74.7	8.6	75.0	60.0	88.0	29	79.4	10.0	78.0	62.0	98.0
	来院 3 回目	29	76.3	10.6	76.0	60.0	96.0	34	80.7	11.2	77.0	62.0	110.0
	来院 4 回目	27	75.4	9.8	76.0	52.0	96.0	32	77.7	11.9	77.0	60.0	120.0
	来院 5 回目	19	75.1	7.9	76.0	60.0	92.0	24	74.9	7.8	74.0	60.0	88.0
	来院 6 回目	16	74.4	7.6	77.0	60.0	88.0	18	76.7	10.3	80.0	52.0	100.0
収縮期血圧	来院 1 回目	32	118.9	15.0	120.0	90.0	142.0	35	121.8	20.9	120.0	96.0	180.0
	来院 2 回目	26	117.4	14.2	118.0	90.0	140.0	29	117.9	17.7	120.0	80.0	146.0
	来院 3 回目	31	117.3	16.6	120.0	88.0	150.0	34	118.4	17.6	117.0	82.0	160.0
	来院 4 回目	27	117.9	17.2	120.0	90.0	158.0	32	112.7	16.2	113.0	70.0	140.0
	来院 5 回目	19	116.4	14.5	110.0	96.0	150.0	24	113.8	21.9	111.0	82.0	180.0
	来院 6 回目	17	114.8	14.5	118.0	90.0	140.0	17	115.1	13.2	120.0	86.0	132.0
拡張期血圧	来院 1 回目	32	74.3	9.9	74.0	58.0	96.0	35	74.0	9.9	72.0	60.0	100.0
	来院 2 回目	26	72.2	8.0	70.0	60.0	92.0	29	74.7	12.3	70.0	50.0	98.0
	来院 3 回目	31	72.6	10.7	70.0	52.0	98.0	34	73.1	12.3	71.0	50.0	100.0
	来院 4 回目	27	72.5	10.2	72.0	58.0	90.0	32	70.8	13.2	70.0	40.0	90.0
	来院 5 回目	19	71.6	8.4	70.0	58.0	86.0	24	71.3	14.8	70.0	44.0	102.0
	来院 6 回目	17	72.5	9.7	72.0	52.0	90.0	17	73.2	9.2	70.0	58.0	90.0
体重	来院 1 回目	32	69.4	16.9	70.0	26.3	103.0	35	76.1	22.6	69.0	42.2	119.0
	来院 2 回目	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	来院 3 回目	2	67.8	13.5	67.8	58.2	77.3	2	84.8	1.6	84.8	83.6	85.9

	NPC-04 投与群 N=32						プラセボ投与群 N=35					
	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
来院 4 回目	7	62.8	27.0	62.3	25.9	103.5	8	82.1	26.9	84.0	45.9	119.5
来院 5 回目	1	69.0	—	69.0	69.0	69.0	6	66.9	17.3	63.4	47.2	89.5
来院 6 回目	16	73.0	14.9	72.5	49.1	101.4	17	77.9	24.0	67.9	48.0	119.5

Table 7-60 OT/F02 試験におけるバイタルサイン及び体重の推移

測定項目	測定時期	NPC-04 投与群		PHT 投与群		計	
		n	平均値	n	平均値	n	平均値
脈拍数 (beats/min)	無作為化時 (ベースライン)	140	74.4	144	74.8	284	74.6
	無作為化後 2 週	134	75.6	138	76.0	272	75.8
	漸増期終了時	130	74.7	133	78.1	263	76.4
	無作為化後 24 週	102	74.6	102	75.6	204	75.1
	無作為化後 40 週	94	75.6	92	75.7	186	75.7
	無作為化後 56 週	84	76.2	82	75.6	166	75.9
	終了時評価	97	75.7	94	75.4	191	75.6
	ベースラインからの変化値	96	1.5	94	0.5	190	1.0
収縮期血圧 (mmHg)	無作為化時 (ベースライン)	140	119.4	144	119.0	284	119.2
	無作為化後 2 週	132	118.5	138	115.9	270	117.1
	漸増期終了時	129	117.5	133	118.2	262	117.9
	無作為化後 24 週	102	119.5	102	117.6	204	118.5
	無作為化後 40 週	94	119.2	92	116.8	186	118.0
	無作為化後 56 週	83	118.8	80	118.5	163	118.6
	終了時評価	96	118.0	92	118.3	188	118.1
	ベースラインからの変化値	96	-0.9	92	-1.0	188	-1.0
拡張期血圧 (mmHg)	無作為化時 (ベースライン)	140	75.3	144	74.4	284	74.8
	無作為化後 2 週	132	74.3	138	73.8	270	74.1
	漸増期終了時	129	73.6	133	75.1	262	74.4
	無作為化後 24 週	102	75.4	102	73.3	204	74.4
	無作為化後 40 週	94	73.8	92	73.6	186	73.7
	無作為化後 56 週	83	74.2	80	74.5	163	74.3
	終了時評価	96	73.9	92	74.8	188	74.3
	ベースラインからの変化値	96	-0.6	92	0.5	188	-0.0
体重 (kg)	無作為化時 (ベースライン)	142	63.6	143	64.9	285	64.2
	無作為化後 2 週	132	63.6	136	65.0	268	64.3
	漸増期終了時	129	64.9	131	64.7	260	64.8
	無作為化後 24 週	101	64.6	102	64.7	203	64.7
	無作為化後 40 週	93	65.6	92	64.6	185	65.1
	無作為化後 56 週	84	65.5	79	65.0	163	65.3
	終了時評価	96	65.3	91	64.4	187	64.8
	ベースラインからの変化値	96	1.3	91	-1.4	187	-0.0

PHT : フェニトイン

Table 7-61 OT/F04 試験におけるバイタルサイン及び体重の推移

		NPC-04 投与群		PHT 投与群		計	
		n	平均値	n	平均値	n	平均値
脈拍数 (beats/min)	無作為化時 (ベースライン)	97	80.6	95	79.9	192	80.2
	無作為化後 2 週	93	81.3	91	81.4	184	81.3
	漸増期終了時	89	78.4	86	81.2	175	79.8
	無作為化後 24 週	77	77.8	70	79.0	147	78.4
	無作為化後 40 週	75	77.9	61	80.5	136	79.1
	無作為化後 56 週	73	77.0	60	79.7	133	78.2
	終了時評価	78	77.0	69	79.8	147	78.3
	ベースラインからの変化値	78	-3.0	68	0.2	146	-1.5
収縮期血圧 (mmHg)	無作為化時 (ベースライン)	97	100.7	95	104.3	192	102.4
	無作為化後 2 週	93	100.8	90	103.8	183	102.3
	漸増期終了時	89	100.7	87	101.0	176	100.9
	無作為化後 24 週	77	100.9	70	102.3	147	101.5
	無作為化後 40 週	75	101.9	62	102.4	137	102.1
	無作為化後 56 週	72	102.0	60	103.5	132	102.7
	終了時評価	77	102.3	69	103.3	146	102.8
	ベースラインからの変化値	77	1.8	68	0.9	145	1.4
拡張期血圧 (mmHg)	無作為化時 (ベースライン)	97	66.0	95	68.0	192	67.0
	無作為化後 2 週	93	65.8	90	67.4	183	66.6
	漸増期終了時	89	65.6	87	66.2	176	65.9
	無作為化後 24 週	77	66.7	70	67.0	147	66.8
	無作為化後 40 週	75	75.3	62	68.3	137	72.1
	無作為化後 56 週	72	64.9	60	67.8	132	66.3
	終了時評価	77	65.1	69	68.7	146	66.8
	ベースラインからの変化値	77	0.1	68	1.5	145	0.8
体重 (kg)	無作為化時 (ベースライン)	97	36.4	94	40.7	191	38.5
	無作為化後 2 週	93	37.2	91	42.5	184	39.9
	漸増期終了時	88	38.1	87	43.9	175	41.0
	無作為化後 24 週	77	39.5	70	41.8	147	40.6
	無作為化後 40 週	75	41.3	62	42.2	137	41.7
	無作為化後 56 週	72	42.2	59	42.6	131	42.4
	終了時評価	77	42.1	68	41.4	145	41.8
	ベースラインからの変化値	77	4.8	66	2.5	143	3.7

PHT : フェニトイン

Table 7-62 B1301 試験において重篤な有害事象が認められた症例の叙述

被験者 番号	年齢 (歳) 性別	既往歴	, 有害事象	因果 関係	他の医学的状态
NPC-04 投与群					
■■■■/ 00002	9 男性	くも膜下出血, 硬膜下出血, 新 生児痙攣, 喘息, 脳軟化, 口腔内 損傷	傾眠	あり	NPC-04 投与 10 日後, 治験薬を 24~30 mg/kg/日に増量した後, 傾眠を発現したため, 16~20 mg/kg/日へ減量した。投与 14 日後, 傾眠を継続し, けいれん発作を発現したため, 緊急入院した。投 与 18 日後に症状が試験開始前の状態に戻っておらず, NPC-04 の 投与を中止した。投与 34 日後の追跡調査で傾眠は消失したが, てんかん部分発作の頻度は増加した。治験担当医師は治験薬との 関連は否定できないと判断した。
プラセボ投与群					
■■■■/ 00004	6 女性	鼻咽頭炎	気管支肺炎	なし	プラセボ投与 55 日後に, 38.5℃の発熱が認められた。その翌 日に発作を発現し意識レベルが低下したことで小児科外来へ搬 送された。適切な処置後, プラセボ投与 57 日後に入院したが, 咳嗽及び嘔気がみられた。胸部レントゲンで右下肺野, 左肺門部 ~下肺野に浸潤が認められた。同日プラセボの最終投与となり B1301 試験を完了し, B1301E1 試験へ移行した。プラセボ投与 65 日後に回復し, 退院した。本事象は気管支肺炎であり, 治験担当 医師は, 治験薬との関連は否定できると判断した。

Table 7-63 B1301E1 試験において重篤な有害事象が認められた症例の叙述

被験者 番号	年齢 (歳) 性別	既往歴	有害事象	因果 関係	他の医学的状態
NPC-04 - NPC-04 投与群					
■/00003	9 女性	脳症	痙攣	あり	NPC-04 投与 223 日後に、けいれん発作の頻発を認めた。発作は治まったが、意識障害を継続し、入院した。224 日後に回復し退院した。治験担当医師は、治験薬との関連は否定できないと判断した。
■/00005	5 男性	鼻咽頭炎、気管支炎、舌損傷	嘔吐	あり	NPC-04 投与 61 日後、嘔吐を発現したが、65 日後に回復した。71 日後に再度嘔吐を発現し、NPC-04 投与を中止した。治験担当医師は、治験薬との関連は否定できないと判断した。
■/00010	13 女性	なし	脱水	なし	NPC-04 投与 530 日後に、嘔吐を発現し、538 日後に嘔吐を継続し、脱水の所見を認め、入院した。542 日後に退院し、553 日後に回復を確認した。治験担当医師は、脱水を猛暑に伴う脱水と診断し、治験薬との関連は否定できると判断した。
■/00003	13 女性	なし	マイコプラズマ性肺炎	なし	NPC-04 投与 257 日後に、発熱及び咳嗽を発現したが 264 日後に点滴投与により一時的に改善した。265 日後に再度咳嗽を発現し、マイコプラズマ肺炎疑いと診断された。治験担当医師は、治験薬との関連は否定できると判断した。
プラセボ - NPC-04 投与群					
■/00006	11 男性	なし	マイコプラズマ性肺炎	なし	NPC-04 投与 120 日後に、効果不十分のため、NPC-04 投与を中止した。129 日後に、1 週間前より食欲不振及び微熱が続き、血液検査の結果 CRP が 16.6 mg/dL と高値であったため、肺炎を疑った。133 日後に回復したため退院した。治験担当医師は、治験薬との関連は否定できると判断した。
■/00001	10 男性	先天性心臓疾患、低酸素性虚血性脳症、硬膜下血腫	薬疹	あり	NPC-04 投与 1 日後に、膝に小紅斑を発現し、4 日後に手に発疹を発現し、眠気及びふらつきも認めた。7 日後に皮疹の範囲が拡大し、40℃台の発熱が認められ、NPC-04 投与を中止した。8 日後に紅斑が全身に拡大し、薬疹と診断され入院した。11 日後に退院し、28 日後に回復した。治験担当医師は、治験薬との関連は否定できないと判断した。
■/00004	6 女性	鼻咽頭炎	気管支肺炎	なし	NPC-04 投与開始前 21 日に、38.5℃の発熱が認められた。その翌日に発作を発現し意識レベルが低下したことで小児科外来へ搬送された。適切な処置後、NPC-04 投与開始前 19 日に入院したが、咳嗽及び嘔気がみられた。胸部レントゲンで右下肺野、左肺門部～下肺野に浸潤が認められた。同日治験薬の最終投与となり B1301 試験を完了し、B1301E1 試験へ移行した。NPC-04 投与開始前 11 日に回復し、退院した。本事象は気管支肺炎であり、治験担当医師は、治験薬との関連は否定できると判断した。
■/00006	12 男性	ウイルス性脳炎、腎結石症、尿路感染、気管支炎	薬物過敏症	あり	NPC-04 投与 10 日後に、発熱 (38℃台) を発現し、14 日後も発熱が継続していたこと、及び部分発作回数が増加したことから、入院した。17 日後も発熱は継続し、薬剤アレルギーを示す所見はなかったが、治験担当医師の判断により休薬した。20 日後に体温は 36℃台で推移し、部分発作回数は減少した。治験担当医師の判断により試験を中止した。治験担当医師は、治験薬との関連は否定できないと判断した。
■/	10	硬膜下血腫除去	マイコプラズ	なし	NPC-04 投与 29 日後に、健康診断で左肺野の透過性低下がみ

被験者 番号	年齢 (歳) 性別	既往歴	有害事象	因果 関係	他の医学的状態
00007	女性		マ性肺炎		られ、マイコプラズマ肺炎と診断され入院した。33日後に回復し退院した。治験担当医師は、治験薬との関連は否定できると判断した。
■ / 00014	5 男性	なし	肺炎	なし	NPC-04 投与 21 日後に、4~5 日前より発現した咳嗽及び鼻汁の改善が抗生剤・去痰剤投与後も認められず、他院受診により肺炎と診断され入院した。25 日後に退院し、42 日後に回復していることを確認した。治験担当医師は、治験薬との関連は否定できると判断した。