

審議結果報告書

平成 28 年 6 月 1 日
医薬・生活衛生局審査管理課

[販 売 名] ビムパット錠50 mg、同錠100 mg
[一 般 名] ラコサミド
[申 請 者 名] ユーシービージャパン株式会社
[申請年月日] 平成 27 年 6 月 26 日

[審 議 結 果]

平成 28 年 5 月 27 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

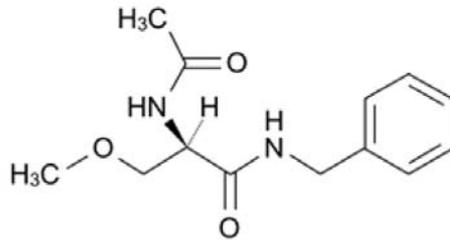
審査報告書

平成 28 年 5 月 9 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] ビムパット錠 50 mg、同錠 100 mg
[一般名] ラコサミド
[申請者] ユーシービージャパン株式会社
[申請年月日] 平成 27 年 6 月 26 日
[剤形・含量] 1 錠中にラコサミド 50 又は 100 mg を含有する錠剤
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]



分子式： $C_{13}H_{18}N_2O_3$

分子量： 250.29

化学名：

(日 本 名) (2R)-2-アセトアミド-N-ベンジル-3-メトキシプロパンアミド

(英 名) (2R)-2-acetamido-N-benzyl-3-methoxypropanamide

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第三部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

[効能又は効果]	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法
[用法及び用量]	通常、成人にはラコサミドとして1日100mgより投与を開始し、その後1週間以上の間隔をあけて増量し、維持用量を1日200mgとするが、いずれも1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により1日400mgを超えない範囲で適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日用量として100mg以下ずつ行うこと。
[承認条件]	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

平成 28 年 3 月 17 日

申請品目

[販売名]	ビンパット錠 50 mg、同錠 100 mg (申請時)
[一般名]	ラコサミド
[申請者]	ユーシービージャパン株式会社
[申請年月日]	平成 27 年 6 月 26 日
[剤形・含量]	1 錠中にラコサミド 50 又は 100 mg を含有する錠剤
[申請時の効能又は効果]	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作 (二次性全般化発作を含む) に対する抗てんかん薬との併用療法
[申請時の用法及び用量]	通常、成人には初期用量としてラコサミド 1 日 100 mg を 1 日 2 回に分けて経口投与し、その後 1 週間以上の間隔をあけて増量し、維持量として 1 日 200 mg を 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により 1 日 400 mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日量として 100 mg 以下ずつ行うこと。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	4
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	15
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	25
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	32
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	47
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	72
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	73

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
5-HT	5-hydroxytryptamine	セロトニン
ACh	Acetylcholine	アセチルコリン
ALP	Alkaline Phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	Alanine Aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AMPA	α -amino-3-hydroxy-methylisoxazole-4-propionic acid	α -アミノ-3-ヒドロキシメチルイソキサゾール-4-プロピオン酸
ANP	Atrial Natriuretic Peptide	心房性ナトリウム利尿ペプチド

略語	英語	日本語
APD	Action Potential Duration	活動電位持続時間
AUC	Area Under the Curve	濃度-時間曲線下面積
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
BIC	Bicuculline	ビククリン
CA	Cornu Ammonis	アンモン角
CHO	Chinese Hamster Ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CLcr	Creatinine Clearance	クレアチニンクリアランス
C _{max}	Maximum Concentration	最高濃度
CRMP-2	Collapsin Response Mediator Protein-2	コラプシン応答メディエータータンパク-2
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DA	Dopamine	ドパミン
DH	Dunkin-Hartley	
EC ₅₀	Half Maximal (50%) Effective Concentration	50%効果濃度
ED ₅₀	Effective Dose, 50%	50%効果量
EEG	Electroencephalogram	脳波図
EM	Extensive Metabolizer	高代謝能者
F1	First Filial Generation	雑種第一代
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
GABA	Gamma-aminobutyric Acid	γ-アミノ酪酸
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HEK	Human Embryonic Kidney	ヒト胎児由来腎臓
His	Histamine	ヒスタミン
HLGT	High Level Group Terms	高位グループ語
HLT	High Level Terms	高位語
HPLC	High Performance Liquid Chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC ₅₀	Half Maximal (50%) Inhibitory Concentration	50%阻害濃度
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
IM	Intermediate Metabolizer	中間代謝能者
i.p.	Intraperitoneal Administration	腹腔内投与
IR	Infrared Absorption Spectroscopy	赤外吸収スペクトル
Iso	Isoproterenol	イソプロテレノール
i.v.	Intravenous Administration	静脈内投与
LC/MS	Liquid Chromatography- Mass Spectrometry	液体クロマトグラフ/質量分析計法
LC/MS/MS	Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry	液体クロマトグラフ/タンデム型質量分析計法
LD ₅₀	Lethal Dose, 50%	50%致死量
MCAO	Middle Cerebral Artery Occlusion	中大脳動脈閉塞
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NA	Noradrenaline	ノルアドレナリン
NMDA	N-methyl-d-aspartate	N-メチル-D-アスパラギン酸
NMR	Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy	核磁気共鳴スペクトル

略語	英語	日本語
NZW	New Zealand White	
PK/PD	Pharmacokinetics/Pharmacodynamics	薬物動態/薬力学
PM	Poor Metabolizer	低代謝能者
p.o.	Peroral Administration	経口投与
PPK	Population Pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT	Preferred Terms	基本語
PTP	Press Through Packaging	
PTX	Picrotoxin	ピクロトキシン
PTZ	Pentylentetrazole	ペンチレンテトラゾール
QTcF 間隔	QT Interval Corrected for Heart Rate Using Fridericia's Method	Fridericia 法を用いて心拍数で補正した QT 間隔
QTcI 間隔	QT Interval Corrected for Heart Rate Using the Individual Correction Method	個別の被験者のデータを用いて心拍数で補正した QT 間隔
s.c.	Subcutaneous Administration	皮下投与
SD	Sprague Dawley	
SMQ	Standard MedDRA Query	MedDRA 標準検索式
SOC	System Organ Class	器官別大分類
SWD	Spike-Wave Discharge	棘徐波発射
$t_{1/2}$	Terminal Elimination Half-Life	消失相の消失半減期
TDM	Therapeutic Drug Monitoring	薬物濃度モニタリング
TK	Toxicokinetics	トキシコキネティクス
t_{max}	Time to Maximum Concentration	最高濃度到達時間
UV	Ultraviolet	紫外線
UV-VIS	Ultraviolet-visible Spectrum	紫外可視吸収スペクトル
VIP	Vasoactive Intestinal Peptide	血管作動性腸管ペプチド
V_{max}	Maximum Upstroke Velocity of the Action Potential	活動電位の最大立ち上がり速度
WAG/Rij	Wistar Albino Glaxo/Rij	
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤		ビンパット錠 50 mg、同錠 100 mg
本薬		ラコサミド

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本薬は、米国の国立神経疾患・脳卒中研究所のプログラムにより合成された機能性アミノ酸の一種であり、初期の開発はHarris FRC corporation社により実施されたが、その後Schwarz Biosciences社（現UCB社）が開発の権利を得た。

本剤は、2008年8月に欧州で成人てんかん患者の部分発作に対する他の抗てんかん薬との併用療法の効能・効果で承認されて以来、2015年1月現在、米国、欧州等69の国と地域で承認されている。また、米国では成人てんかん患者の部分発作に対する単剤療法の効能・効果でも承認されている。

本邦では、2012年9月から臨床試験が開始され、今般申請者は、本剤の他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法における有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認申請を行った。

てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する併用療法に係る効能・効果を有する薬剤として、ガバペンチン、トピラマート、ラモトリギン、レベチラセタム及びクロバザムがある。

なお、販売名の「ビンパット錠 50 mg、同錠 100 mg」については、既承認の医薬品である「シンビット静注用 50 mg」と名称が類似していることから、リスクマネジメントの観点より変更するよう指示したところ、申請者より「ビムパット錠 50 mg、同錠 100 mg」に変更する旨の説明がなされ、機構は了承した。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は白色～淡黄色の粉末であり、性状、溶解性、吸湿性、融点、異性体、解離定数、分配係数、結晶多形について検討されている。原薬は、1つの不斉炭素を有する光学異性体（*R*-エナンチオマー）であり、4種類の結晶形（結晶形1～4）と非晶形が確認されており、通常の製造条件下では結晶形1及び2が得られるが、大部分は結晶形1であること、結晶形1及び2の物理的・化学的性質は同等であることが確認されている。

原薬の化学構造は、元素分析、IR、¹H-NMR、¹³C-NMR、UV-VIS、質量スペクトル、X線結晶構造解析及び旋光度により確認されている。

2.1.2 製造方法

原薬は [] を出発物質として合成される。重要工程として、 [] により [] を行う工程、 [] を行う工程及び [] 工程が設定されており、重要中間体として [] が管理されている。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR、HPLC、融点）、旋光度、純度試験（重金属、類縁物質<HPLC>、光学純度<HPLC>、残留溶媒<ガスクロマトグラフィー>）、水分、強熱残分及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

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

表1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産/3ロット	25℃	60% RH	二重ポリエチレン袋	60 カ月
加速試験	実生産/6ロット	40℃	75% RH	ファイバードラム	6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、二重のポリエチレン袋に詰め、さらにファイバードラム又はポリエチレン容器に詰めて室温で保存するとき、■年と設定された。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は1錠中に原薬を50又は100mg含有する即放性のフィルムコート錠である。製剤には、添加剤として結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース・軽質無水ケイ酸、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、オパドライII 85F20249 パープル（50mg錠のみ）、オパドライII 85F38040 イエロー（100mg錠のみ）が含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、秤量及び篩過、プレ混合及び造粒、乾燥、最終混合、打錠、コーティング、小分け並びに包装からなり、■工程及び■工程が重要工程とされ、工程管理が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（HPLC、UV-VIS）、純度試験（類縁物質<HPLC>）、水分（カールフィッシャー法）、製剤均一性（質量偏差）、溶出性（パドル法）及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表2及び表3のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表2 50mg錠の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット/4ロット ^{a)}	25℃	60% RH	PTP包装	48 カ月
	実生産/3ロット			高密度ポリエチレンボトル/ ポリプロピレン製キャップ	18 カ月
加速試験	実生産/1ロット パイロット/3ロット	40℃	75% RH	PTP包装	6 カ月
	実生産/3ロット			高密度ポリエチレンボトル/ ポリプロピレン製キャップ	6 カ月

a) 申請製造所とは製造所が異なる3ロットを含む。

表3 100mg錠の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット/1ロット 実生産/4ロット ^{a)}	25℃	60% RH	PTP包装	48 カ月
	実生産/3ロット			高密度ポリエチレンボトル/ ポリプロピレン製キャップ	18 カ月
加速試験	パイロット/3ロット	40℃	75% RH	PTP包装	6 カ月
	実生産/3ロット			高密度ポリエチレンボトル/ ポリプロピレン製キャップ	6 カ月

a) 申請製造所とは製造所が異なる。

以上より、製剤の有効期間は、室温で保存し、ポリ塩化ビニル/ポリ塩化ビニリデン及びアルミニウム箔から構成されるPTPシートで保存するとき48カ月、高密度ポリエチレンボトル/ポリプ

ロピレン製キャップで保存するとき 18 カ月と設定された。なお、高密度ポリエチレンボトル保存品の長期保存試験は、■カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 製剤の安定性について

機構は、申請製造所において製造された PTP 包装品（50 mg 錠及び 100 mg 錠）の長期保存試験成績（48 カ月）は 1 ロットしか得られていないこと、海外製造所において 48 カ月の安定性が確認された試験は溶出性試験の回転数が申請規格と異なること（申請規格: 50 rpm、海外製造所での長期保存試験: 75 rpm）を踏まえ、PTP 包装品の有効期間を 48 カ月と設定することの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、申請製造所及び海外製造所における製剤の製造工程（製造原理）は同一であることを説明した上で、申請製造所及び海外製造所において 2012 年以降に製造した 50 mg 錠及び 100 mg 錠のロット分析結果（それぞれ 6～10 ロット）では、両製造所における規格試験成績に差異は認められなかったことを説明した。また申請者は、海外製造所において製造された製剤はいずれも 48 カ月の安定性が 3 ロット以上から確認されていること、申請製造所及び海外製造所において製造された 50 mg 錠及び 100 mg 錠各 3 ロットの加速試験成績から同等の安定性が示されていることから、申請製造所において製造された製剤についても 48 カ月の安定性を担保可能と考えることを説明した。その上で申請者は、海外製造所において 48 カ月の安定性が確認されている製剤では、溶出性試験の回転数が申請規格と異なるものの、50 mg 錠及び 100 mg 錠はいずれも回転数にかかわらず 30 分でほぼ 100%の溶出率を示すことから、溶出性試験の回転数が試験成績に影響を及ぼす可能性は低いと考えることを説明した。なお申請者は、現在実施中の申請製造所で製造された 50 mg 錠及び 100 mg 錠の長期保存試験（各 2 ロット）を ■カ月まで継続し、合計 3 ロットの長期保存試験成績から ■カ月の安定性を確認する予定であることを説明した。

機構は、以上について了承した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の非臨床薬理試験として、本薬、本薬の主要代謝物（O-脱メチル体）又は本薬構造類似体（SPM6953、本薬 S-光学異性体）を用いた効力を裏付ける試験、副次的薬理試験及び安全性薬理試験の成績が提出された。なお、特に記載のない限り、数値は平均値で示している。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 各種てんかんモデルに対する作用を検討した試験

本薬の各種てんかんモデルに対する作用を検討した試験の概略は表 4 のとおりであった。

表4 各種てんかんモデルを用いた効力を裏付ける試験の概略

モデル	動物種	用法・用量	投与経路	所見	CTD
聴原性発作モデル	マウス	用量不明（音響刺激 30 分前）	i.p.	音響刺激誘発強直性けいれん抑制作用の ED ₅₀ は 0.63 mg/kg であった。	参考 CTD 4.2.1.1.1
キンドリング発作モデル	マウス	3~20 mg/kg（キンドリング形成後の扁桃核電気刺激 30 分前）	i.p.	全用量で発作スコア ^{a)} の減少、10 mg/kg 以上で後発射持続時間の用量依存的な短縮、20 mg/kg で発作スコア ^{a)} が 3 以上を示す個体の割合の減少が認められた。	CTD 4.2.1.1.2
	ラット	7~25 mg/kg（キンドリング形成後の海馬電気刺激 15 分前）	i.p.	発作スコア ^{a)} を 5 から 3 以下に低下させる作用の ED ₅₀ は 13.5 mg/kg であった。また 13 mg/kg 以上で後発射持続時間は短縮した。	参考 CTD 4.2.1.1.1
	ラット	3~30 mg/kg/日（5 回/週、22~23 日間、扁桃核電気刺激 30 分前）	i.p.	10 mg/kg/日以上でキンドリングの進展を抑制（発作スコアを減少、後発射持続時間を短縮）した。30 mg/kg/日では本薬による自発的発作が認められた。	CTD 4.2.1.1.3
最大電気ショック発作モデル	マウス	~50 mg/kg（電気刺激 30 分前）	i.p.	角膜電気刺激誘発強直性けいれん抑制作用の ED ₅₀ は 4.46 mg/kg であった。	参考 CTD 4.2.1.1.1
	マウス	本薬 1.5~15 mg/kg（電気刺激 30 分前）	i.p.	本薬 5 mg/kg 以上で角膜電気刺激誘発強直性けいれんの発現を 100%抑制した。SPM6953（10~100 mg/kg、i.p.）及び O-脱メチル体（1.5~15 mg/kg、i.p.）はけいれん抑制作用を示さなかった。	CTD 4.2.1.1.4
	マウス	6~20 mg/kg（電気刺激 30 分前）	i.p.	6 Hz 角膜電気刺激誘発間代性けいれん抑制作用の ED ₅₀ は 9.99 mg/kg であった。	参考 CTD 4.2.1.1.1
	ラット	~500 mg/kg（電気刺激 30 分前）	p.o.	角膜電気刺激誘発強直性けいれん抑制作用の ED ₅₀ は 3.9 mg/kg であった。	参考 CTD 4.2.1.1.1
薬物誘発けいれんモデル	マウス	~25 mg/kg（BIC、PTX 投与 60 分前、PTZ 投与 15 分前、PTX 点滴静脈内投与開始 30 分前）	i.p.	BIC（2.7 mg/kg、s.c.）、PTX（2.5 mg/kg、s.c.）及び PTZ（85 mg/kg、s.c.）誘発けいれんを抑制しなかった。PTZ（0.34 mL/分）の点滴静脈内投与によるけいれんの発現閾値が本薬 4.5 mg/kg 以上で上昇した。	参考 CTD 4.2.1.1.1
	マウス	10~50 mg/kg（NMDA 投与 30 分前）	i.p.	20 mg/kg 以上で強直性けいれんの発現が 100%抑制された。50 mg/kg での間代性けいれんの発現の抑制率は 50%であったが、死亡は 100%抑制された。	参考 CTD 4.2.1.1.5
	ラット	~250 mg/kg（PTZ 投与 30 分前）	i.p.	PTZ（70 mg/kg、s.c.）誘発けいれんを抑制しなかった。	参考 CTD 4.2.1.1.1
てんかん重積モデル	ラット	50 mg/kg（貫通路刺激 10 分後）	i.v.	EEG 上での発作は本薬投与 15 分後から 24 時間認められなかった。また、海馬歯状回でのスパイク頻度は減少し、死亡は認められなかった。	参考 CTD 4.2.1.1.6
	ラット	50 mg/kg（貫通路刺激 10 分後）	i.v.	貫通路角束連続電気刺激 72 時間後のラット海馬スライス標本における CA1 及び CA3 領域の神経損傷の程度は溶媒群と比較して本剤群で弱かった。	参考 CTD 4.2.1.1.7
	ラット	50 mg/kg（貫通路刺激 10 分後）	i.v.	EEG のスパイク数は減少し、発作持続時間及び総発作時間は短縮した。	参考 CTD 4.2.1.1.8
	ラット	10~100 mg/kg（ホモシステインチオラクトン投与直後）	i.p.	てんかん重積誘発全般性強直間代性発作抑制作用の ED ₅₀ は 45.4 mg/kg であった。	参考 CTD 4.2.1.1.9
	ラット	50 mg/kg（高振幅で急速な連続的スパイクの発現 10 分後）	i.p.	運動発作は減少したが、EEG には影響を及ぼさなかった。	参考 CTD 4.2.1.1.9
欠神発作モデル	ラット	3~30 mg/kg	i.p.	WAG/Rij ラットの行動パラメータ（自発運動、無意識行動又は受動的行動、睡眠）及び平均棘徐波発射持続時間に対する影響は認められなかったが、投与 1 時間以内に棘徐波発射数の軽度な増加が認められた。	参考 CTD 4.2.1.1.10
	ラット	1.73~31.2 mg/kg	i.p.	ストラスプール遺伝子欠神てんかんラットにおいて、15.6 mg/kg 以上で累積 SWD 持続時間の延長及び累積 SWD 数の増加が認められた。	CTD 4.2.1.1.11
in vitro けいれんモデル	ラット	1~1000 µmol/L	in vitro	海馬スライス標本において、シャッフアー側枝求心性神経刺激による低頻度フィールド興奮性シナプス後電位に影響を及ぼさなかった。	CTD 4.2.1.1.12
	ラット	10~320 µmol/L	in vitro	視覚野スライス標本において、4-アミノピリジン添加時の自発性発作放電を濃度依存的に減弱させた。また、自発性電場電位スパイクを濃度依存的に抑制し、強直性の持続時間の短縮及び最大発火頻度の減弱に対する EC ₅₀ はそれぞれ 41 µmol/L 及び 71 µmol/L であった。SPM6953（100~320 µmol/L）は自発性発作放電の持続時間又は強度に対する明らかな作用を示さなかった。	CTD 4.2.1.1.12

a) Racine の 5 段階スケール（0 = no reaction、1 = stereotype mouthing, eye blinking and/or mild facial twitches and chewing、2 = head nodding and/or severe facial clonus、3 = myoclonic jerks of the forelimbs、4 = clonic convulsions of the forelimbs with rearing、5 = generalized clonic convulsions associated with loss of balance）によりスコア化した。

3.1.2 作用機序の検討

3.1.2.1 電位依存性 Na⁺チャンネルに対する作用

マウス神経芽腫細胞 (N1E-115 細胞) を -60 mV の保持状態から 0 mV になるまで標的パルス (10 ms) を与えて脱分極させたとき、本薬 (100 μmol/L) は標準化ピーク Na⁺電流を減弱させた。N1E-115 細胞を -60 mV の保持状態から -100 mV まで条件パルス (500 ms) を与えた後、0 mV になるまで標的パルスを与えたとき、本薬は -60 mV の保持状態から標的パルスを与えたときと同様に標準化ピーク Na⁺電流を減弱させ、本薬の Na⁺チャンネル阻害作用に電位依存性は認められなかった (CTD 4.2.1.1.12)。

N1E-115 細胞において、Na⁺チャンネルの急速な不活性化に対する本薬 (100 μmol/L) の作用を Na⁺電流の急速な不活性化曲線¹⁾への影響を指標に検討したとき、本薬は不活性化曲線に影響を及ぼさなかった (CTD 4.2.1.1.12)。

N1E-115 細胞に -10 mV の保持状態から 500 ms の条件パルスを与えて Na⁺チャンネルを急速に不活性化させ、その後 2 回目の標的パルス (20 ms) を与えるまでの回復期間の電流を測定したとき、本薬 (100 μmol/L) は不活性化からの回復に影響を及ぼさなかった (CTD 4.2.1.1.12)。

N1E-115 細胞を -80 mV に保持し、-10 mV まで 10 又は 30 秒間脱分極させた後、急速な不活性化の回復のために 1.5 秒の時間をおいてから標準パルスを与えたとき、本薬 100 μmol/L 以上で有意に標準化ピーク Na⁺電流が減少 (不活性化状態の Na⁺チャンネルが増加) し、Na⁺チャンネルの緩徐な不活性化が促進された (CTD 4.2.1.1.12)。

N1E-115 細胞において、本薬は緩徐な不活性化電位曲線を過分極側へシフトさせた。また、N1E-115 細胞を -80 mV に保持し、-20 mV まで 10 又は 30 秒間脱分極させた後に 1.5 秒の急速な不活性化の回復時間をおいてから -10 mV まで標準パルスを 2 秒間隔で与えて回復時間を測定したとき、本薬は脱分極の時間にかかわらず、緩徐な不活性化チャンネルが回復するまでの時間に影響を及ぼさなかった (CTD 4.2.1.1.12)。

本薬 (320 μmol/L) は Na_v1.2 (ラット II 型) α サブユニットのみを発現させたアフリカツメガエル卵母細胞における電位依存性 Na⁺電流を阻害した (CTD 4.2.1.1.12)。

N1E-115 細胞において、Na⁺チャンネルの緩徐な不活性化曲線に対する本薬及び SPM6953 (いずれも 100 μmol/L) の作用を検討したとき、本薬は Na⁺チャンネルの緩徐な不活性化曲線を過分極側へシフトさせたが、SPM6953 は不活性化曲線に影響を及ぼさなかった (CTD 4.2.1.1.13)。

Scn1b (電位依存性 Na⁺チャンネル β1 サブユニット) ノックアウトマウス及び野生型マウスの海馬スライス標本において、CA1 領域を 500 ms の電気刺激で連続発火させたとき、本薬 (100 μmol/L) はいずれのマウスにおいても活動電位を阻害した (CTD 4.2.1.1.14)。

Na_v1.2 チャンネル (ラット脳型アイソフォーム) を発現させた CHO 細胞において本薬 (300~700 μmol/L) は 400 μmol/L 以上で緩徐な不活性化を選択的に促進したが、Na_v1.4 チャンネル (野生型ヒト骨格筋型アイソフォーム) 又は Na_v1.4-QQQ 突然変異体 (急速な不活性化部分が欠損し、緩徐な不活性化部分が残存したヒト骨格筋型アイソフォーム) を発現させたアフリカツメガエル卵母細胞において本薬 (100~700 μmol/L) は Na⁺チャンネルの活性化及び不活性化のパラメータに影響を及ぼさなかった (CTD 4.2.1.1.15)。

1) -120 mV から -20 mV の電位で 500 ms の条件パルスを与え、直後に -10 mV で 30 ms の標的パルスを与えて急速な不活性化曲線を取得した。

3.1.2.2 電気生理学的作用

単層培養錐体神経細胞において、本薬（100 $\mu\text{mol/L}$ ）は自発性の興奮性シナプス後電流及び抑制性シナプス後電流の発生頻度を減少させた。また、本薬（30～1000 $\mu\text{mol/L}$ ）は自発性活動電位の発火率を濃度依存的に抑制し、その IC_{50} は 61.5 $\mu\text{mol/L}$ であった（CTD 4.2.1.1.12）。

単層培養錐体神経細胞において、本薬（32～320 $\mu\text{mol/L}$ ）は脱分極パルス（10 秒）で誘発した活動電位の持続的連続発火の平均発火頻度を濃度依存的に減少させ、その EC_{50} は 48 $\mu\text{mol/L}$ であった。また、本薬は発火初期の 1 秒間における活動電位発火率に対して大きな抑制は示さなかった（ EC_{50} : 640 $\mu\text{mol/L}$ ）（CTD 4.2.1.1.12）。

ラット培養皮質神経細胞において、本薬（100 $\mu\text{mol/L}$ ）は緩徐な脱分極²⁾により誘発された活動電流の発火を抑制した。一方、急速な脱分極²⁾により誘発された活動電流に対して本薬は抑制作用を示さなかった（CTD 4.2.1.1.12）。

ラット培養皮質神経細胞において、本薬（100 $\mu\text{mol/L}$ ）は GABA 誘発電流、AMPA 誘発電流及び NMDA 誘発電流の振幅に対して影響を及ぼさなかった（CTD 4.2.1.1.12）。

3.1.2.3 各種受容体、チャネル、トランスポーター、酵素に対する作用

In vitro 試験において、本薬（10 $\mu\text{mol/L}$ ）の各種受容体、イオンチャネル及び細胞内シグナル酵素³⁾に対する結合親和性並びにモノアミン（5-HT、DA、NA）トランスポーターに対する取込み阻害作用を検討したとき、ANP 受容体で 23%、VIP 受容体で 20%、ホルボールエステル/プロテインキナーゼ C で 33%、 Na^+ チャネル部位 2 で 25%のリガンド結合阻害作用が認められ、その他の受容体等に対するリガンド結合阻害作用及びトランスポーターに対する取込み阻害作用は 20%未満であった（CTD 4.2.1.1.16、参考 CTD 4.2.1.1.17）。

弱いリガンド結合阻害作用が認められた ANP、VIP1 及び VIP2 受容体並びにホルボールエステル/プロテインキナーゼ C について追加試験を実施したところ、ANP、VIP1 及び VIP2 受容体に対する本薬（100 $\mu\text{mol/L}$ ）のリガンド結合阻害作用は 20%未満であり、ラットプロテインキナーゼ C 及びヒトプロテインキナーゼ C サブタイプ（ α 、 $\beta 1$ 、 $\beta 2$ 、 γ 、 δ ）の酵素活性に対して本薬（10 $\mu\text{mol/L}$ ）は阻害作用を示さなかった（CTD 4.2.1.1.18、CTD 4.2.1.1.19）。

In vitro 試験において、本薬及び O-脱メチル体（いずれも 100 $\mu\text{mol/L}$ ）の各種受容体及びトランスポーター⁴⁾に対する結合親和性並びに本薬の脱メチル体、ヒドロキシ体（オルト体、メタ体、パラ体）及びヒドロキシ-O-脱メチル体（オルト体、メタ体、パラ体）（いずれも 10 $\mu\text{mol/L}$ ）の各種受容体⁵⁾に対する結合親和性を検討した結果、いずれの受容体及びトランスポーターに対しても親和性は認められなかった（CTD 4.2.1.1.20、CTD 4.2.1.1.21）。

2) 維持電位 -70 mV から 20 mV まで、3 mV/s の電位ランプを適用することで緩徐な脱分極を、90 mV/s の電位ランプを適用することで急速な脱分極を誘発した。

3) ACh、アデノシン、アドレナリン、アデノシン三リン酸、カンナビノイド、DA、GABA、グルタミン酸、グリシン、His、5-HT、種々の神経ペプチド及び成長因子受容体、イオンチャネル（ Ca^{2+} 、 K^+ 、 Cl^- ）、フォルスコリン、ホルボールエステル、イノシトール三リン酸等 100 種以上が検討された。

4) 乱用性評価の一部として、ACh、オピオイド、カンナビノイド、グルタミン酸、5-HT、DA 及び NA 受容体並びに 5-HT、DA 及び NA トランスポーターが検討された。

5) グルタミン酸（NMDA、カイニン酸、AMPA）、 GABA_A 及びグリシン受容体が検討された。

3.1.2.4 既存の抗てんかん薬の薬剤標的部位に対する作用

In vitro 試験において、本薬（100 $\mu\text{mol/L}$ ）は tiagabine、ビガバトリン及びトピラマートの標的分子である GABA トランスポーター、GABA トランスアミナーゼ及び炭酸脱水酵素に対する作用は認められなかった（CTD 4.2.1.1.18、CTD 4.2.1.1.22、CTD 4.2.1.3.15）。

In vitro 試験において、本薬（10 $\mu\text{mol/L}$ ）は電位依存性 K^+ チャネル KCNQ2/3 に対する作用を示さなかった（参考 CTD 4.2.1.1.25）。本薬（100 $\mu\text{mol/L}$ ）は電位依存性 Ca^{2+} チャネル（L 型、N 型、P 型、T 型）に対する作用を示さなかった（参考 CTD 4.2.1.1.26）。また、本薬（100 $\mu\text{mol/L}$ ）は電位依存性テトロドトキシン非感受性 Na^+ 電流を軽度阻害（ $\sim 15\%$ ）したが、電位依存性テトロドトキシン感受性 Na^+ 電流に対する影響は認められなかった（参考 CTD 4.2.1.1.27）。

In vitro 試験において、本薬（0.1 \sim 300 $\mu\text{mol/L}$ ）は NMDA 型グルタミン酸受容体のグリシン結合部位拮抗剤である 5,7-dichlorokynureic acid の結合を阻害し、その IC_{50} は 5.2 $\mu\text{mol/L}$ であった。また、さらに特異性の高いリガンドを用いた試験を実施したところ、本薬（10 $\mu\text{mol/L}$ ）の各種受容体（グルタミン酸（AMPA、カイニン酸、NMDA（グリシン及びフェンシクリジン結合部位））、グリシン）に対する明らかな結合は認められなかった（参考 CTD 4.2.1.1.23、参考 CTD 4.2.1.1.24）。

3.1.2.5 CRMP-2 に対する作用

予備的検討から本薬の作用機序の 1 つとして CRMP-2 との相互作用が示唆されたが、ろ過結合分析及びシンチレーションプロキシミティアッセイ法において、本薬（30 \sim 600 nmol/L ）のラット脳 CRMP-2 に対する結合及び本薬（600 又は 750 nmol/L ）のヒト CRMP-2 に対する結合は認められなかった。また、表面プラズモン共鳴分析法において、本薬（0.39 \sim 100 $\mu\text{mol/L}$ ）のヒト CRMP-2 に対する結合は認められず、 ^3H 標識の放射性リガンドを用いた検討においても、本薬（0.1 \sim 100 $\mu\text{mol/L}$ ）のラット CRMP-2 に対する結合は認められなかった（CTD 4.2.1.1.28、CTD 4.2.1.1.29、CTD 4.2.1.1.30）。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 神経保護作用

マウス海馬スライス標本において、本薬（100 $\mu\text{mol/L}$ ）は CA1 領域における長期増強に対して影響を及ぼさなかった（参考 CTD 4.2.1.2.1）。

虚血処置（酸素グルコース欠乏）又は興奮毒性損傷処置（グルタミン酸曝露）したラット海馬スライス標本において、本薬（1 \sim 100 $\mu\text{mol/L}$ ）により抗アポトーシス作用が認められた（参考 CTD 4.2.1.2.2）。

ラットにおいて、本薬（25 mg/kg 、i.p.）投与後に永続的な MCAO 処置を施し、その後本薬（5 mg/kg /時）を静脈内に 4 時間持続投与したとき、MCAO による梗塞巣の体積が 72.8%減少した（参考 CTD 4.2.1.2.3）。

ラットにおいて、一過性の MCAO 処置後に本薬（25 mg/kg 、i.v.）を投与し、その後本薬（10 mg/kg /時）を静脈内に 4 時間持続投与したとき、MCAO による梗塞巣の体積に対する影響は認められなかったが、早期死亡数及び神経学的スコアの減少傾向が認められた（参考 CTD 4.2.1.2.4）。

液体衝撃誘発外傷性脳損傷ラットにおいて、本薬（30 mg/kg 、i.p.）を 8 時間間隔で 3 日間反復投与したとき、本薬は行動的又は神経病理学的な回復に対して影響を及ぼさなかった（参考 CTD 4.2.1.2.5）。

筋萎縮性側索硬化症モデルマウス（スーパーオキシドジスムターゼ 1 変異マウス）において、本薬（3～30 mg/kg、i.p.）を死亡するまで1日2回反復投与したとき、神経伝導障害の軽減が認められたが、生存期間の有意な延長は認められなかった（参考 CTD 4.2.1.2.6）。

3.2.2 神経変性疾患、精神疾患様動物モデルに対する作用

マウスに本薬（3～30 mg/kg、i.p.）を投与したとき、本薬は 30 mg/kg でレセルピン誘発咀嚼様顎行動を抑制した（参考 CTD 4.2.1.2.7）。

ラットに本薬（0.3～30 mg/kg、i.p.）を投与したとき、本薬は 3 mg/kg 以上でハルマリン誘発振戦を用量依存的に抑制した（参考 CTD 4.2.1.2.8、参考 CTD 4.2.1.2.9）。

マウスにおいて、本薬（3～30 mg/kg、i.p.）は聴覚性驚愕反応及びプレパルス抑制に影響を及ぼさなかった（参考 CTD 4.2.1.2.10）。

ストレス誘発性体温上昇マウスに本薬（3～30 mg/kg、i.p.）を投与したとき、本薬（3、10 mg/kg）はマウスの体温を低下させた（参考 CTD 4.2.1.2.11）。

ラットにおいて、本薬（0.3～30 mg/kg、i.p.）は高架式十字迷路試験及びソーシャル・インタラクショントラック試験で不安様行動に影響を及ぼさなかった（参考 CTD 4.2.1.2.12）。

ラットにおいて、本薬（1～10 mg/kg、i.p.）は d-アンフェタミン/クロルジアゼポキシド誘発自発運動亢進に対する抑制作用を示さなかった（参考 CTD 4.2.1.2.13）。

ラットにおいて、本薬（3～30 mg/kg、i.p.）は強制水泳中の不動時間に影響を及ぼさなかった（参考 CTD 4.2.1.2.14）。

3.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験の一部⁶⁾は GLP 非準拠で実施されたものであり、参考資料として提出された。機構は、試験が実施された時期等を考慮した上で、提出された試験成績を参考として評価することは可能と判断した。

安全性薬理試験の成績は表 5 のとおりであった。

表 5 安全性薬理試験成績の概略

項目	動物種又は細胞種	評価項目又は方法	投与量又は処置濃度	投与経路	所見	CTD
中枢神経系	マウス (CD-1、雄 1 群 10 例)	神経薬理学的症状、体温	10 mg/kg	i.p.	影響なし。	参考 CTD 4.2.1.3.1
	マウス (NMRI、雄 1 群 10 例) ラット (Wistar、雄 1 群 10 例)	ロータロッド試験	8～32 mg/kg	i.p.	32 mg/kg (マウス、ラット)：運動協調機能の低下	参考 CTD 4.2.1.3.2
			32～128 mg/kg	p.o.	64 mg/kg 以上 (マウス)、128 mg/kg (ラット)：運動協調機能の低下	
	マウス (NMRI、雄 1 群 3 例) ラット (Wistar、雄 1 群 3 例)	Irwin の症状観察	4～64 mg/kg	i.p.	8 mg/kg 以上：よろめき歩行、16 mg/kg 以上：鎮静、筋緊張の低下、32 mg/kg 以上：振戦、体温低下、挙尾、64 mg/kg 以上：けいれん	
			4～128 mg/kg	i.p.	8 mg/kg 以上：筋緊張の低下、16 mg/kg 以上：鎮静、よろめき歩行、32 mg/kg 以上：体温低下、呼吸数の減少、64 mg/kg 以上：振戦、挙尾	
			8～256 mg/kg	p.o.	16 mg/kg 以上：筋緊張の低下、64 mg/kg 以上：鎮静、よろめき歩行、256 mg/kg：振戦、体温低下、呼吸数の減少	

6) 参考 4.2.1.3.1、参考 4.2.1.3.2、参考 4.2.1.3.4、参考 4.2.1.3.7～参考 4.2.1.3.11、参考 4.2.1.3.15～参考 4.2.1.3.22

項目	動物種又は細胞種	評価項目又は方法	投与量又は処置濃度	投与経路	所見	CTD	
中枢神経系	ラット (Wistar, 雄1群8例)	Irwin の症状観察、体温	3~75 mg/kg	p.o.	25 mg/kg 以上: 自発運動の低下、指接近に対する反応性の遅延、体部及び腹部の筋緊張の低下、50 mg/kg 以上: 呼吸困難、握力の低下 体温に影響なし。	CTD 4.2.1.3.3	
	ラット (SD、雌雄各1群6又は8例)	脳の空胞化、神経細胞死	10 又は 50 mg/kg	i.p.	影響なし。	参考 CTD 4.2.1.3.4 、 CTD 4.2.1.3.5	
心血管系	イヌプルキンエ線維 (1群6標本)	活動電位パラメータ	1.5~150 µmol/L	<i>in vitro</i>	15 µmol/L 以上で濃度依存的な APD ₉₀ の短縮、50 µmol/L 以上で濃度依存的な APD ₅₀ 及び APD ₇₀ の短縮 150 µmol/L で V _{max} の低下傾向	CTD 4.2.1.3.6	
	イヌ心室筋細胞 (1群2又は4標本)	活動電位持続時間	2.5 又は 10 µmol/L	<i>in vitro</i>	10 µmol/L: APD ₉₀ のわずかな短縮	参考 CTD 4.2.1.3.7	
	モルモット心室筋細胞 (1群4~7標本)	活動電位パラメータ	10~250 µmol/L	<i>in vitro</i>	50 µmol/L 以上: V _{max} の低下、APD ₅₀ 及び APD ₉₀ のわずかな短縮 250 µmol/L: V _{max} 低下からの回復性のわずかな遅延	参考 CTD 4.2.1.3.8	
	SCN5A ^Δ 発現 HEK 細胞 (1群2~7標本)	Na ⁺ チャネル抑制作用	10~1000 µmol/L	<i>in vitro</i>	IC ₅₀ : 293 µmol/L 阻害作用は約 70% で定常状態となる不完全な阻害	参考 CTD 4.2.1.3.9	
	SCN5A ^Δ 発現 CHO 細胞 (1群3又は4標本)	Na ⁺ チャネル抑制作用	10~5000 µmol/L	<i>in vitro</i>	IC ₅₀ : 112~220 µmol/L	参考 CTD 4.2.1.3.10	
	ヒト心筋筋細胞 (1群3~6標本)	Na ⁺ 電流	膜電位	0.1~5000 µmol/L	<i>in vitro</i>	膜電位-140 mV: 5000 µmol/L で 1.4% 阻害 膜電位-70 mV: 濃度依存的に阻害し IC ₅₀ は 67.5 µmol/L	参考 CTD 4.2.1.3.11
			Ca ²⁺ 電流	10~5000 µmol/L		膜電位-60 mV: 5000 µmol/L で 9.9% 阻害	
	モルモット心室筋細胞 (1群5標本)	Ca ²⁺ 電流	15~500 µmol/L	<i>in vitro</i>	電流振幅、電流-電圧曲線に影響なし。	CTD 4.2.1.3.12	
	HEK293 細胞 (1群3標本)	hERG 電流	10~3000 µmol/L	<i>in vitro</i>	3000 µmol/L: 7% 阻害	CTD 4.2.1.3.13	
	SCN5A ^Δ 発現 CHO 細胞 (1群4又は5標本)	Na ⁺ チャネル抑制作用	O-脱メチル体 (5~500 µmol/L)	<i>in vitro</i>	膜電位-100 mV: 影響なし。 膜電位-80 mV: 100 µmol/L で 28.6% 阻害	CTD 4.2.1.3.14	
	高血圧自然発症ラット (雄2例)	血圧、心拍数	100 mg/kg	p.o.	影響なし。	参考 CTD 4.2.1.3.15	
	麻酔イヌ (ビーグル、雄1例)	血行動態パラメータ、心電図	2.5~15 mg/kg (1分間で投与)	i.v.	5 mg/kg 以上: 用量依存的な動脈圧 (収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧)、左心室圧、左心室内圧上昇速度の低下、作用持続時間の延長 心電図への影響はなし。	参考 CTD 4.2.1.3.16	
	麻酔イヌ (ビーグル、雌雄各1例)	血行動態パラメータ、心電図	2.5~15 mg/kg (10分間で投与)	i.v.	<雄麻酔イヌ> 10 mg/kg 以上: 用量依存的な平均動脈圧、心拍出量及び左心室圧の低下、15 mg/kg: 心拍数の減少、P波の平低化、房室ブロック、房室解離 <雌麻酔イヌ> 2.5 mg/kg 以上: 用量依存的な動脈圧 (収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧)、左心室圧、左心室内圧上昇速度の低下、10 mg/kg 以上: 用量依存的な平均動脈圧及び左心室内圧上昇速度の低下、15 mg/kg: 心拍数の減少、心拍出量の減少、P波の平低化、房室ブロック、房室解離、試験終了時に死亡	参考 CTD 4.2.1.3.17	
麻酔イヌ (ビーグル、雄1例)	血圧、心電図	15~45 mg/kg (1回15 mg/kg を10分間かけ、30分以上の間隔をあけて3回投与)	i.v.	15 mg/kg 以上: 収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧、心房内伝導度の低下、P波持続時間の延長 45 mg/kg: 房室ブロック及び房室解離を伴う心拍数の低下	参考 CTD 4.2.1.3.18		

項目	動物種又は細胞種	評価項目又は方法	投与量又は処置濃度	投与経路	所見	CTD
心血管系	麻酔イヌ（ビーグル、雌雄各5例）	血圧、心電図	2~12 mg/kg (2 mg/kg は雌のみ)	i.v.	2 及び 4 mg/kg: QT 間隔の短縮、2 mg/kg 以上: 平均動脈圧、収縮期左心室圧、心拍出量の低下及び心拍数の増加、4 mg/kg 以上: 左心室内圧下降速度の低下、PR 間隔及び QRS 幅の延長 12 mg/kg 投与直後、雌 1 例が心停止により死亡	参考 CTD 4.2.1.3.19
	麻酔サル（カンクイ、雄各1例）	血行動態、心電図	① 1、5、10、15 mg/kg の漸増投与 (15 mg/kg は 3 回投与) ② 30 mg/kg を 4 回投与 ③ 30 mg/kg を 3 回投与 (いずれも 1 回 10 分間かけ、20 分以上の間隔をあけて投与)	i.v.	① 1 mg/kg 以上: 血圧上昇(投与直後より投与 20 分後で顕著) ② 1 回目の投与以降: 平均動脈圧の低下、2 回目の投与以降: QRS 振幅の低下、QRS 幅の延長、3 回目の投与: 心拍数の低下、4 回目の投与: 房室ブロック ③ 1 回目の投与: P 波の低下、1 回目の投与以降: 平均動脈圧及び心拍数の低下、QRS 幅の延長、ST 部分の異常、2 回目の投与以降: 房室ブロック、P 波持続時間の延長、3 回目の投与: 心室内ブロック	参考 CTD 4.2.1.3.20
	麻酔イヌ（ビーグル、雄 1 例）	血圧	2.5~15 mg/kg (急速投与)	i.v.	5 mg/kg 以上: ACh による血圧低下作用の抑制、15 mg/kg: Iso による平均動脈圧上昇の抑制 アドレナリン、NA、His による血圧変化への影響なし。	参考 CTD 4.2.1.3.21
	麻酔イヌ（ビーグル、雌雄各 1 例）	血圧	1.25~10 mg/kg (10 分間かけて投与)	i.v.	<雄イヌ> 5 mg/kg 以上: Iso による平均動脈圧上昇の抑制 <雌イヌ> 10 mg/kg: Iso による平均動脈圧上昇の抑制 両イヌとも ACh、アドレナリン、NA、His による血圧変化への影響なし。	参考 CTD 4.2.1.3.22
呼吸器系	ラット (Wistar、雄 1 群 8 例)	呼吸器系パラメータ	25~75 mg/kg	p.o.	呼吸速度、ピーク吸気流量、呼気流量、吸気時間、呼気時間、1 回換気量及び気道抵抗に影響なし。	CTD 4.2.1.3.23
その他器官	ラット (Long Evans、雌雄計 3 例)	尿量、Na ⁺ 及び K ⁺ 排泄量	30 mg/kg	p.o.	影響なし。	参考 CTD 4.2.1.3.15
	モルモット摘出回腸 (1 群 6 標本)	回腸収縮	5~150 µmol/L	<i>in vitro</i>	ACh、5-HT、His 及び塩化バリウムによる収縮に影響なし。	CTD 4.2.1.3.24
	ラット (Wistar、雄 1 群 8 例)	活性炭消化管内輸送距離	1~75 mg/kg	p.o.	1 mg/kg 以上: 用量依存的な減少	CTD 4.2.1.3.25

a) ヒト心臓 Na⁺チャネル

3.4 薬力学的薬物相互作用試験

マウスに本薬と抗てんかん薬（フェニトイン、カルバマゼピン、バルプロ酸ナトリウム、ラモトリギン、トピラマート、ガバペンチン及びレベチラセタム）を 1:3、1:1 又は 3:1 の配合比で併用投与 (i.p.) し、抗けいれん作用及び運動協調性（ロータロッド試験⁷⁾）に対する作用が検討された。その結果、抗けいれん作用について、本薬はカルバマゼピン、ラモトリギン、トピラマート又はレベチラセタムとの併用で相乗作用、バルプロ酸ナトリウム又はフェニトインとの併用で相加作用又は相乗作用の傾向、ガバペンチンとの併用で相加作用が認められた。また、運動協調性については、本薬と各抗てんかん薬との併用による影響は認められなかった（CTD 4.2.1.4.1）。

7) 直径 30 mm のロッドにマウスを乗せ、1 回転/10 秒で回転させたときの滞留時間（最大 2 分間）を評価した。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の作用機序について

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

申請者は、電位依存性 Na⁺チャネルの不活性化様式には活動電位の停止及び不応期の調節に関与する急速な不活性化（1/1000 秒単位）と活動電位閾値を上昇させる緩徐な不活性化（秒～分単位）の 2 つの様式が存在することを説明した。その上で申請者は、以下の試験成績より、本薬は電位依存性 Na⁺チャネルの急速な不活性化を促進させる既存の抗てんかん薬（カルバマゼピン、ラモトリギン及びフェニトイン）とは異なり、電位依存性 Na⁺チャネルの緩徐な不活性化を促進させることで抗てんかん作用を示すと考えることを説明した。

- N1E-115 細胞を用いた検討において、カルバマゼピン、ラモトリギン及びフェニトインは急速な不活性化曲線を過分極側へシフトさせ、急速な不活性化状態からの回復を遅延させたが、本薬は影響を及ぼさなかったこと（CTD 4.2.1.1.12）
- 本薬は N1E-115 細胞において緩徐な不活性化曲線を過分極側へシフトさせたが、カルバマゼピン、ラモトリギン、フェニトイン、ゾニサミド及びルフィナミドは影響を及ぼさなかったこと（CTD 4.2.1.1.13）

また申請者は、以下の試験成績より、本薬による電位依存性 Na⁺チャネルの阻害作用は電位依存性 Na⁺チャネルの β サブユニットに依存せず、 α サブユニットを介した作用であると考えられることを説明した。

- 電位依存性 Na⁺チャネルの α サブユニットのみを発現させたアフリカツメガエル卵母細胞において、本薬は電位依存性 Na⁺電流を阻害したこと（CTD 4.2.1.1.12）
- 本薬は *Scn1b*（電位依存性 Na⁺チャネル $\beta 1$ サブユニット）ノックアウトマウス及び野生型マウスいずれの海馬スライス標本においても活動電位を阻害したこと（CTD 4.2.1.1.14）

以上より申請者は、本薬は電位依存性 Na⁺チャネルの α サブユニットに作用し、緩徐な不活性化を促進させることで抗てんかん作用を示すと考えることを説明した。

機構は、本薬の抗てんかん作用について、非臨床薬理試験成績に基づき適切な考察がなされているものとする。

3.R.2 本薬の安全性について

機構は、安全性薬理試験において認められた所見について、臨床で問題となることはないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、中枢神経系及び呼吸器系への影響について、マウス及びラットにおいて認められたよろめき歩行、鎮静、筋緊張の低下及び呼吸困難（参考 CTD 4.2.1.3.2、CTD 4.2.1.3.3）については安全域⁸⁾が 0.53～1.67 倍であり、十分な安全域が確保されていないことを説明した。また申請者は、心血管系への影響について、*in vitro* 試験では活動電位持続時間の短縮（CTD 4.2.1.3.6、参考 CTD 4.2.1.3.7、CTD 4.2.1.3.8）及びヒト心臓 Na⁺チャネルの阻害作用（CTD 4.2.1.3.9、CTD 4.2.1.3.10）

8) SP661 試験（CTD 5.3.3.3.3）でアジア人に本剤 200 mg を 1 日 2 回投与したときの定常状態の C_{max}（12.03 μ g/mL）と各種動物での TK 試験成績を基に算出した C_{max} を比較した。

等が認められたこと、イヌ及びサルを用いた *in vivo* 試験においても動脈圧、左心室圧、心拍出量の低下、心拍数の増加、PR 間隔の延長、QT 間隔の短縮 (参考 CTD 4.2.1.3.16、参考 CTD 4.2.1.3.17、参考 CTD 4.2.1.3.18、参考 CTD 4.2.1.3.19、参考 CTD 4.2.1.3.20) 等の心血管系への影響が認められたこと、ほとんどの事象の安全域が 2 倍未満であり十分な安全域が確保されていないことを説明した。その上で申請者は、臨床試験においても傾眠、鎮静等の中枢神経系への影響及び PR 間隔延長関連の有害事象が認められたこと (7.R.4.1 及び 7.R.4.4 参照) から、本薬の中枢神経系への影響及び PR 間隔延長については添付文書で適切に注意喚起を行うことを説明した。なお申請者は、ラットで認められた呼吸困難 (CTD 4.2.1.3.3) については、呼吸器系への影響を検討した試験 (CTD 4.2.1.3.23) では呼吸器系パラメータに影響は認められなかったこと、国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1: EP0008 試験) では呼吸器系の有害事象⁹⁾は認められず、長期継続投与試験 (CTD 5.3.5.2.1: EP0009 試験) では 1/473 例 (0.2%) に軽度の過換気が認められたのみであったことから、特段の注意喚起は不要と考えることを説明した。

機構は、欠神発作モデルにおいて本薬の投与により SWD 数の増加、累積 SWD 持続時間の延長及び累積自発性 SWD 数の増加が認められたこと (参考 CTD 4.2.1.1.10、CTD 4.2.1.1.11) を踏まえ、本薬が欠神発作を含めたてんかん発作を誘発又は悪化させる可能性がないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、欠神発作モデルにおいて認められた所見の最大無作用量 (又は最小発現用量) と臨床最大曝露量を比較した安全域は 0.27~1.43 倍であり、十分な安全域が確保されていないことを説明した。また申請者は、てんかん発作の悪化関連の有害事象¹⁰⁾の発現割合は、国際共同第Ⅲ相試験ではプラセボ群 3.3% (6/184 例)、本剤群 3.9% (14/363 例)、長期継続投与試験では 6.3% (30/473 例) であったことを説明した。以上より申請者は、ヒトに本剤を投与した際にてんかん発作が誘発又は悪化する可能性は低いと考えるものの、その可能性は否定できないと考えることを説明した。その上で申請者は、欠神発作に対する影響については添付文書において適切に注意喚起することを説明した。

機構は、提示された非臨床及び臨床試験成績を踏まえると、ラットで認められた呼吸困難が臨床上大きな問題となる可能性は低いと考える。また機構は、本薬が欠神発作を悪化させる可能性があることについては、十分な安全域が確保されていないことを踏まえると、添付文書で注意喚起を行うことは適切と考える。なお機構は、傾眠、鎮静等の中枢神経系への影響及び PR 間隔の延長等の心血管系に対する影響については、それぞれ 7.R.4.1 及び 7.R.4.4 で臨床試験成績も踏まえて議論したいと考える。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の非臨床薬物動態試験として、マウス、ラット、ウサギ及びイヌにおける吸収、分布、代謝及び排泄に関する試験成績が提出された。生体試料中未変化体及び代謝物 (O-脱メチル体、脱アセチル体) 濃度は、LC/MS 又は LC/MS/MS (定量下限: 0.02~0.1 µg/mL) を用いて測定された。また、¹⁴C 標識体 (本薬) を用いた試験における生体試料中放射能濃度は、液体シンチレーション

9) MedDRA SMQ で「急性中枢性呼吸抑制」並びに HLT で「呼吸不全 (新生児を除く)」及び「呼吸異常」に該当する事象

10) MedDRA SMQ で「痙攣」に該当する事象

カウンターにより測定された（定量下限：バックグラウンドの 2 倍）。なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示されている。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験

4.1.1.1 マウス単回投与試験

雌雄マウス（3 例/時点）に ^{14}C 標識体（本薬）20 mg/kg を単回経口投与したとき、雄及び雌における血漿中未変化体の C_{\max} はそれぞれ 14.1 及び 18.8 $\mu\text{g eq/g}$ 、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ はそれぞれ 78.0 及び 83.7 $\mu\text{g eq}\cdot\text{h/g}$ であった（CTD 4.2.2.2.1）。

雄性マウス（6 例/時点/群）に本薬 20 又は 180 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中未変化体、O-脱メチル体及び脱アセチル体の薬物動態パラメータは表 6 のとおりであり、 $\text{AUC}_{0-\text{last}}$ は用量に比例して増加したが、 C_{\max} の増加は用量比を下回った（CTD 4.2.2.2.2）。

表 6 雄性マウスに本薬を単回経口投与したときの血漿中未変化体及び代謝物の薬物動態パラメータ

測定対象	投与量 (mg/kg)	C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{\max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	$\text{AUC}_{0-\text{last}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)
本薬	20	10.33	0.5	1.08	32.56
	180	61.47	0.5	6.0	250.26
O-脱メチル体	20	2.36	2	1.5	12.64
	180	7.53	2	9.96	83.56
脱アセチル体	20	0.60	1	1.15	2.40
	180	2.46	2	5.6	18.15

平均値、評価例数: 6 例/時点/群

雌雄マウス（2 例/時点/群）に本薬 50、100 又は 200 mg/kg を単回腹腔内投与したとき、血漿中未変化体の C_{\max} （最高値を示した個体における血漿中未変化体濃度）はそれぞれ 72.9、145.6 及び 241.2 $\mu\text{g/mL}$ 、 $\text{AUC}_{0-6\text{h}}$ （最小値～最大値）はそれぞれ 87.6～125、235～275 及び 695～765 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった（CTD 4.2.2.2.3）。

4.1.1.2 ラット単回投与試験

雌雄ラット（4 例/群）に ^{14}C 標識体（本薬）10 mg/kg を単回静脈内投与又は雄性ラット（4 例）に ^{14}C 標識体（本薬）10 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 7 のとおりであった（CTD 4.2.2.2.5）。

表 7 雌雄ラットに ^{14}C 標識体（本薬）を単回経口投与又は単回静脈内投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

投与経路	性	C_{\max} ($\mu\text{g eq/g}$)	t_{\max} (h) ^{a)}	$t_{1/2}$ (h)	$\text{AUC}_{0-\infty}$ ($\mu\text{g eq}\cdot\text{h/g}$)
経口投与	雄	6.19 ± 1.17	1.0	6.72 ± 0.52	50.87 ± 4.08
静脈内投与	雄	14.35 ± 0.76	-	12.36 ± 5.60	54.65 ± 8.49
	雌	13.53 ± 1.00	-	12.48 ± 4.08	71.29 ± 5.65

平均値±標準偏差、評価例数: 4 例/群、-: 該当せず

a) 中央値

雌雄ラット（3 例/群）に ^{14}C 標識体（本薬）40 mg/kg を単回経口投与したとき、雄及び雌における血漿中未変化体の C_{\max} はそれぞれ 17.72 ± 1.68 及び 17.11 ± 2.77 $\mu\text{g eq/g}$ 、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ はそれぞれ 296.4 ± 24.34 及び 448.7 ± 123.8 $\mu\text{g eq}\cdot\text{h/g}$ であり、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ は雌において高値を示した（CTD 4.2.2.2.6）。

4.1.1.3 ウサギ単回投与試験

雌性ウサギ（3 例）に ^{14}C 標識体（本薬）12.5 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中未変化体の C_{\max} は 18.92 ± 4.13 $\mu\text{g eq/g}$ 、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ は 189.9 ± 16.03 $\mu\text{g eq}\cdot\text{h/g}$ であった（CTD 4.2.2.2.8）。

4.1.1.4 イヌ単回投与試験

雄性イヌ（3例）に¹⁴C標識体（本薬）10 mg/kgを単回経口投与又は単回静脈内投与したとき、血漿中未変化体のC_{max}はそれぞれ14.81±2.49及び18.31±1.60 µg eq/g、AUC_{0-∞}はそれぞれ123.82±7.36及び138.03±18.86 µg eq·h/gであった（CTD 4.2.2.9）。

雌雄イヌ（2例/群）に¹⁴C標識体（本薬）10 mg/kgを単回経口投与又は単回静脈内投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表8のとおりであった（CTD 4.2.2.10）。

表8 雌雄イヌに¹⁴C標識体（本薬）を単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

投与経路	性	C _{max} (µg eq/g)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (µg eq·h/g)
経口投与	雄	10.84, 11.17	1.00, 1.00	17.58, 15.96	61.53, 51.69
	雌	9.50, 9.86	0.50, 1.00	17.82, 20.73	48.33, 44.01
静脈内投与	雄	19.36, 16.26	0.08, 0.08	15.92, 13.37	91.02, 86.07
	雌	16.04, 16.42	0.08, 0.08	17.86, 14.20	76.24, 85.14

個別値、評価例数:2例/群

4.1.2 反復投与試験

4.1.2.1 マウス反復投与試験

雌雄マウス（1例/時点/群）に本薬20、60又は180 mg/kg/日を1日1回14日間反復経口投与したとき、投与14日目における血漿中未変化体のC_{max}（雄/雌）は15.65/12.80、41.64/29.53及び103.31/32.85 µg/mL、AUC_{0-last}は35.94/29.16、122.8/81.43及び244.3/239.4 µg·h/mLであり、雄においてC_{max}及びAUC_{0-last}は用量比をわずかに下回った。また、O-脱メチル体の未変化体に対するC_{max}及びAUC_{0-last}の比はそれぞれ22~52%及び34~87%であった（CTD 4.2.2.4）。

雌雄マウス（1例/時点/群）に本薬30、90又は270 mg/kg/日を1日1回14日間反復経口投与したとき、投与14日目における血漿中未変化体のC_{max}（雄/雌）は16.76/13.95、24.77/30.12及び53.62/40.73 µg/mL、AUC_{0-last}（雄/雌）は45.81/39.52、154.17/91.35、458.18/283.40 µg·h/mLであり、C_{max}は用量比を下回った（CTD 4.2.3.2.1）。

雌雄マウス（3例/時点/群¹¹⁾）に本薬30、60、120又は180 mg/kg/日を1日1回13週間反復経口投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表9のとおりであり、C_{max}は用量比を下回った（CTD 4.2.3.2.2）。

表9 雌雄マウスに本薬を反復経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

用量 (mg/kg/日)	評価時期	雌			雄		
		C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-last} (µg·h/mL)	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-last} (µg·h/mL)
30	1日目	17.69	0.5	47.9	16.88	0.5	58.8
	91日目	19.99	0.5	51.5	20.38	0.5	46.2
60	1日目	26.86	0.5	95.1	24.70	0.5	96.5
	91日目	29.04	0.5	97.0	27.62	0.5	131.3
120	1日目	40.48	1	188.6	46.34	0.5	204.8
	91日目	42.42	0.5	228.8	36.64	0.5	170.4
180	1日目	56.06	1	269.1	81.48	1	361.5
	91日目	53.82	0.5	314.6	45.86	0.5	240.2

3例/時点/群の血漿をプールして測定した値

雌雄マウス（3例/時点/群¹¹⁾）に本薬20、60又は180 mg/kg/日を1日1回104週間反復経口投与したとき、雄における投与2年後の血漿中未変化体のC_{max}はそれぞれ12.6、29.8及び78.5 µg/mL、AUC_{0-last}はそれぞれ28.9、99.0及び230 µg·h/mLであり、雌における投与2年後の血漿中未変化体

11) 血漿中未変化体濃度の測定には各個体から採取した血漿をプールした検体が用いられた。

の C_{max} はそれぞれ 10.5、30.4 及び 62.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 AUC_{0-last} はそれぞれ 33.5、92.9 及び 233 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であった (CTD 4.2.3.4.1.1)。

4.1.2.2 ラット反復投与試験

雄ラット (3 例/時点/群) に ^{14}C 標識体 (本薬) 10 mg/kg を単回経口投与又は 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したとき、単回投与時及び反復投与時における血漿中未変化体の C_{max} はいずれも 7.2 $\mu\text{g}\text{eq}/\text{g}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 83.3 及び 95.5 $\mu\text{g}\text{eq}\cdot\text{h}/\text{g}$ であった。また、未変化体の鏡像異性体への変換は認められなかった (CTD 4.2.2.2.7)。

雌雄ラット (2~3 例/時点/群) に本薬 30、100 又は 300 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ を 1 日 1 回 13 週間反復経口投与したとき、投与 91 日目における血漿中未変化体の C_{max} (雄/雌) は 11.97/14.43、27.03/36.03 及び 57.63/57.10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 AUC_{0-last} (雄/雌) は 61.30/80.76、171.59/228.81 及び 340.05/408.11 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であった (CTD 4.2.3.2.5)。

雌雄ラット (3 例/時点/群) に本薬 30、90 又は 180 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ を 1 日 1 回 26 週間反復経口投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 10 のとおりであった (CTD 4.2.3.2.6)。

表 10 雌雄ラットに本薬を反復経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

用量 ($\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$)	評価 時期	雌			雄		
		C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	t_{max} (h)	AUC_{0-last} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	t_{max} (h)	AUC_{0-last} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)
30	1 日目	14.03	1.0	118.9	12.91	1.0	105.7
	6 カ月目	12.35	1.0	130.6	11.23	1.0	139.7
90	1 日目	25.27	2.0	311.0	23.58	1.0	261.5
	6 カ月目	33.71	1.0	339.0	21.76	4.0	296.1
180	1 日目	30.67	0.5	480.9	32.71	1.0	400.1
	6 カ月目	62.38	1.0	569.7	47.01	0.5	488.4

中央値、評価例数: 3 例/時点/群

雌雄ラット (3 例/時点/群) に本薬 40、80 又は 160/180/200¹²⁾ $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ を 1 日 1 回 104 週間反復経口投与したとき、投与 2 年目における血漿中未変化体の C_{max} (雄/雌) は 15.2/17.9、27.1/29.3 及び 49.5/51.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 AUC_{0-last} は 180/202、373/342、605/737 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であった。また、O-脱メチル体の未変化体に対する C_{max} 及び AUC_{0-last} の比はそれぞれ 22~51%及び 25~66%であった (CTD 4.2.3.4.1.2)。

雌雄幼若 (7 日齢) ラット (2 例/時点/群) に本薬 30、100 又は 300 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ を 1 日 1 回 6 週間反復経口投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 11 のとおりであり、投与 42 日目における C_{max} 及び AUC_{0-last} は投与 1 日目と比較して低値を示した (CTD 4.2.3.5.4.1)。

表 11 雌雄幼若ラットに本薬を反復経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

用量 ($\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$)	評価 時期	雌			雄		
		C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	t_{max} (h)	AUC_{0-last} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	t_{max} (h)	AUC_{0-last} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)
30	1 日目	19.6	0.5	244	18.2	2.0	243
	42 日目	10.6	0.5	59.2	10.4	2.0	67.0
100	1 日目	65.0	2.0	1004	59.7	2.0	764
	42 日目	32.2	0.5	358	27.8	0.5	302
300	1 日目	194	2.0	3386	182	8.0	3183
	42 日目	- ^{a)}	- ^{a)}	- ^{a)}	48.1	2.0	627

平均値、評価例数: 2 例/時点/群

a) 死亡したため測定せず

12) 50 週まで 160 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ が反復経口投与されたが、十分な毒性を発現しなかったため、雌のみ投与 51 週に 180 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ に、投与 74 週に 200 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ に増量した。

妊娠ラット（3例/群）に本薬 100、200 又は 300 mg/kg/日を妊娠 7 日目から 11 日間反復経口投与したとき、投与 11 日目における血漿中未変化体の C_{max} はそれぞれ 24.73 ± 7.76 、 32.89 ± 2.17 及び 54.54 ± 6.06 $\mu\text{g/mL}$ であった（CTD 4.2.3.5.1.1）。

妊娠ラット（3例/時点/群）に本薬 50、100 又は 200 mg/kg/日を妊娠 6 日から分娩後 20 日まで 1 日 2 回に分けて反復経口投与したとき、分娩後 10 日目における血漿中未変化体の C_{max} はそれぞれ 11.5、22.3 及び 33.5 $\mu\text{g/mL}$ であり、 AUC_{0-24h} はそれぞれ 151、277 及び 517 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった（CTD 4.2.3.5.3.3）。

4.1.2.3 ウサギ反復投与試験

雌性ウサギ（5例/群）に本薬 6.25、12.5、25 又は 50 mg/kg/日を 1 日 1 回 13 日間反復経口投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 12 のとおりであった（CTD 4.2.3.5.2.1）。

表 12 雌性ウサギに本薬を反復経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

用量 (mg/kg/ 日)	評価 時期	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max} (h) ^{a)}	AUC_{0-last} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)
6.25	1 日目	6.42 ± 0.22	2	46.84 ± 2.20
	13 日目	7.13 ± 0.37	0.5	39.62 ± 1.74
12.5	1 日目	12.88 ± 1.51	1	100.49 ± 16.21
	13 日目	13.78 ± 1.40	1	83.08 ± 12.76
25	1 日目	25.57 ± 3.53	2	201.38 ± 28.76
	13 日目	24.79 ± 2.68	1	151.43 ± 30.04
50	1 日目	40.27 ± 6.32	0.5	435.77 ± 31.06
	13 日目	47.00 ± 3.74	0.5	426.97 ± 130.84

平均値±標準偏差、評価例数: 5 例/群

a) 中央値

4.1.2.4 イヌ反復投与試験

雄性イヌ（5例/群）に本薬 24 又は 32 mg/kg/日を 1 日 2 回に分けて 8 日間反復経口投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 13 のとおりであった。また、O-脱メチル体の未変化体に対する C_{max} 及び AUC_{0-last} の比はそれぞれ 22~36%及び 39~73%であった（CTD 4.2.2.2.11）。

表 13 雄性イヌに本薬を反復経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

用量 (mg/kg/ 日)	評価 時期	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max} (h) ^{a)}	AUC_{0-last} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)
24	1 日目	13.85 ± 1.57	0.5	42.05 ± 6.06
	8 日目	13.55 ± 1.62	1.0	43.47 ± 10.07
32	1 日目	18.11 ± 2.67	1.0	69.81 ± 7.96
	8 日目	16.70 ± 1.83	1.0	61.76 ± 14.26

平均値±標準偏差、評価例数: 5 例/群

a) 中央値

雌雄イヌ（4例/群）に本薬 6、12 又は 24 mg/kg/日を 1 日 1 回 3 週間反復経口投与したとき、投与 23 日目における血漿中未変化体の C_{max} （雄/雌）は $7.36 \pm 0.31/7.37 \pm 0.96$ 、 $13.38 \pm 1.10/14.85 \pm 1.08$ 及び $20.68 \pm 5.26/28.55 \pm 2.41$ $\mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{0-last} （雄/雌）は $21.04 \pm 4.52/23.15 \pm 3.64$ 、 $48.44 \pm 7.74/51.76 \pm 9.67$ 及び $82.66 \pm 17.98/107.14 \pm 21.84$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった（CTD 4.2.3.2.10）。

雌雄イヌ（4例/群）に本薬 6、12 又は 24 mg/kg/日を 1 日 1 回 13 週間反復経口投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 14 のとおりであった（CTD 4.2.3.2.11）。

表 14 雌雄イヌに本薬を反復経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

用量 (mg/kg/ 日)	評価 時期	雌			雄		
		C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	AUC _{0-last} (µg·h/mL)	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	AUC _{0-last} (µg·h/mL)
6	1 日目	8.60 ± 1.73	0.8	21.74 ± 0.66	9.11 ± 0.95	0.8	20.93 ± 0.94
	87 日目	6.24 ± 0.33	1	19.42 ± 11.2	9.47 ± 0.47	0.5	27.05 ± 1.31
12	1 日目	15.30 ± 2.12	0.6	29.75 ± 4.57	16.66 ± 2.75	0.5	31.57 ± 5.70
	87 日目	15.59 ± 1.33	1.5	45.54 ± 5.22	16.99 ± 0.70	0.5	49.01 ± 6.28
24	1 日目	27.38 ± 5.36	1	59.36 ± 17.19	27.07 ± 5.07	1	65.25 ± 18.00
	87 日目	27.55 ± 5.05	0.8	85.22 ± 12.61	32.81 ± 3.16	0.5	101.70 ± 30.87

平均値 ± 標準偏差、評価例数: 4 例/群

a) 中央値

雌雄イヌ (4 例/群) に本薬 5、10 又は 20/25¹³⁾ mg/kg/日を 1 日 1 回 52 週間反復経口投与したとき、薬物動態に大きな性差は認められず、投与 52 週目における血漿中未変化体の C_{max} は 7.22 ± 0.85、14.33 ± 2.04 及び 21.37 ± 3.36 µg/mL、AUC_{0-last} は 27.9 ± 6.9、62.8 ± 13.9 及び 133.2 ± 15.5 µg·h/mL であった (CTD 4.2.3.2.12)。

雌雄イヌ (4 例/群) に本薬 4、8 又は 16 mg/kg/日を 1 日 1 回 2 週間反復静脈内投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは用量に比例して増加し、雌雄差は認められなかった (CTD 4.2.3.2.14)。

4.2 分布

4.2.1 マウス単回経口投与試験

雌雄白色マウスに ¹⁴C 標識体 (本薬) 20 mg/kg を非絶食下で単回経口投与したとき、組織中放射能濃度はほとんどの組織で投与 1 時間後に最高値に達し、その濃度は胃粘膜、眼窩内涙腺、眼窩外涙腺、腎髄質、内側腎皮質、外側腎皮質の順に高かった。投与 72 時間後には、組織中放射能濃度は各組織の最高濃度の 0.3~11%まで低下した (CTD 4.2.2.2.1)。

4.2.2 ラット単回経口/静脈内投与試験

雌雄白色ラットに ¹⁴C 標識体 (本薬) 10 mg/kg を非絶食下で単回経口投与又は単回静脈内投与し、本薬の組織分布を全身オートラジオグラフィによって評価したとき、放射能は投与 1 時間後までに様に広く分布し、投与 48 時間後までに放射能が著しく残留する組織は認められなかった (CTD 4.2.2.2.5)。

雄性有色ラットに ¹⁴C 標識体 (本薬) 10 mg/kg を非絶食下で単回経口投与し、本薬の組織分布を全身オートラジオグラフィによって評価したとき、組織中放射能濃度はほとんどの組織で投与 1 時間後に最高値に達し、その濃度は凝固腺、ブドウ膜、腎皮質、腎髄質及び肝臓の順に高かった。投与 7 日目までにほとんどの組織において組織中放射能濃度は低下し、投与 35 日目における濃度は骨膜、歯根膜、皮膚及び水晶体の順に高かった。また、雄性有色ラットに ¹⁴C 標識体 (本薬) 10 mg/kg を単回静脈内投与したとき、組織中放射能濃度はほとんどの組織で投与 10 分後に最高値に達した。投与 2 時間後における組織中濃度は凝固腺、小腸粘膜、前立腺、腎皮質、腎髄質及びブドウ膜の順に高かった。投与 14 日目までに多くの組織中濃度は定量下限以下の濃度となった (CTD 4.2.2.3.1)。

妊娠 18 日又は分娩後 10 日のラットに ¹⁴C 標識体 (本薬) 10 mg/kg を単回経口投与し、本薬の組織分布を全身オートラジオグラフィによって評価したとき、組織中放射能濃度は最初の測定

13) 5 週までは 20 mg/kg/日が反復経口投与されたが、十分な全身毒性が発現しなかったため 6 週以降 25 mg/kg/日に増量された。

時点である投与 4 時間後に最高値に達した。また、胎児及び哺育児における組織中放射能の分布は対応する母体の組織中放射能と同様であった (CTD 4.2.2.3.4)。

雄性ラットに ^{14}C 標識体 (本薬) 10 mg/kg を単回経口投与し、脳内の放射能分布を測定したとき、脳放射能濃度はすべての測定時点において血漿中濃度よりも低かった (CTD 4.2.2.2.7)。

4.2.3 イヌ単回経口投与試験

雌雄イヌに ^{14}C 標識体 (本薬) 10 mg/kg を単回経口投与したとき、組織中放射能濃度は投与 1 時間後に最高値に達し、その濃度は精巣上体、腎臓、胆嚢及び肝臓の順に高かった。投与 48 時間後においてもほとんどの組織で放射能が検出され、組織中放射能濃度は胆嚢、肝臓及び腎臓の順に高かった (CTD 4.2.2.2.10)。

4.2.4 *In vitro* 試験

マウス、ラット及びイヌの血漿に ^{14}C 標識体 (本薬) 1.5~60 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を添加し、平衡透析法により血漿タンパク結合率を検討したとき、それぞれ 6.2、5.1 及び 16.5%であった。また、本薬の血球分配率はそれぞれ 49、44 及び 47%であった (CTD 4.2.2.3.2)。

4.3 代謝

4.3.1 *In vitro* 試験

ラット、イヌ及びサルの肝ミクロソームに本薬 100 $\mu\text{mol}/\text{L}$ を添加し、37°Cで 60 分間インキュベートしたとき、代謝物として O-脱メチル体及びヒドロキシ体が認められた (CTD 4.2.2.4.5)。

マウス、ラット、ウサギ及びイヌの肝細胞に ^{14}C 標識体 (本薬) 10 $\mu\text{mol}/\text{L}$ を添加したとき、インキュベーション開始から 4 時間後においてそれぞれ 55、22、7 及び 15%が代謝された。すべての動物種において O-脱メチル体が認められ、他にヒドロキシ体 (ラット、ウサギ及びイヌ) 及び脱アセチル体 (マウス) が認められた。また、他に 2 種類の極性代謝物が認められた (CTD 4.2.2.4.6)。

ラット肝ミクロソーム及びラット腎ミクロソームに ^{14}C 標識体 (本薬) 100 $\mu\text{mol}/\text{L}$ を添加したとき、ラット肝ミクロソームにおいて O-脱メチル体及び p-ヒドロキシ体がそれぞれ 4.9 及び 2.7%認められたが、腎ミクロソームにおいては認められなかった (CTD 4.2.2.4.7)。

ラット肝臓 S9 画分に本薬、O-脱メチル体又は脱アセチル体 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を添加し、37°Cで最大 24 時間インキュベートしたとき、本薬及び O-脱メチル体及び脱アセチル体の半減期は 24 時間以上であり、S9 画分において安定であった (CTD 4.2.2.4.9)。

4.3.1 *In vivo* 試験

マウス、ラット、ウサギ及びイヌに本薬 10~40 mg/kg 又は ^{14}C 標識体 (本薬) 10 mg/kg を単回経口又は静脈内投与したとき、投与 24 時間後までに糞中において認められた代謝物は投与量の 7%未満であり、尿中における主な代謝物はマウスにおいて O-脱メチル体、極性代謝物及び脱アセチル体、ラットにおいて O-脱メチル体及び p-ヒドロキシ体、ウサギにおいて O-脱メチル体及び p-ヒドロキシ体、イヌにおいて O-脱メチル体、p-ヒドロキシ体のグルクロン酸抱合体、p-ヒドロキシ体であった (CTD 4.2.2.2.5、CTD 4.2.2.2.7、CTD 4.2.2.2.9、CTD 4.2.2.4.1、CTD 4.2.2.4.4)。

雌雄ラットに本薬 160 mg/kg を 1 日 1 回 2 年間反復経口投与又はイヌに本薬 16 mg/kg を 1 日 2 回 8 日間反復経口投与したとき、尿中に痕跡量の N-カルバモイルグルクロン酸抱合体が検出された (CTD 4.2.2.7.1)。

以上の検討結果から、本薬の代謝経路は図 1 のように推定されている。なお、ヒトにおいて認められた代謝物は他のいずれかの動物種において認められた。

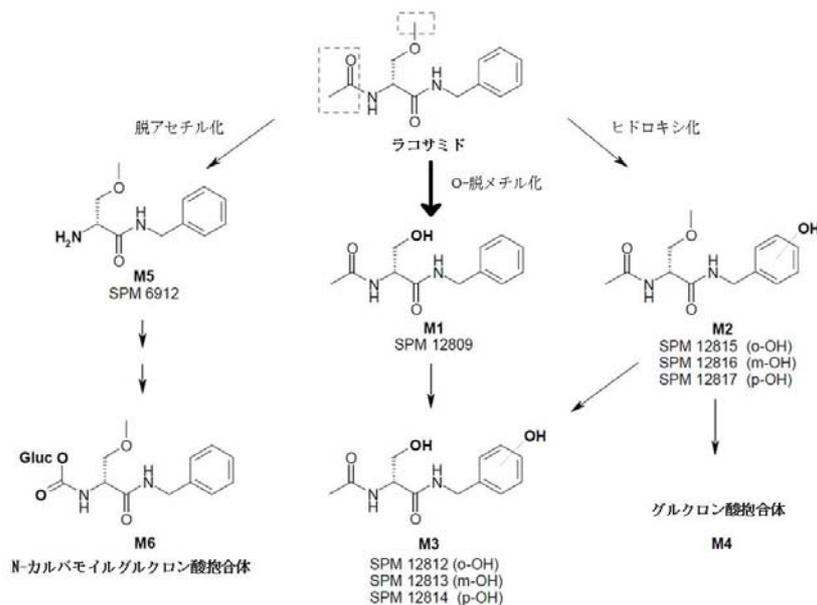


図1 本薬の推定代謝経路

ラットに本薬 3.9 又は 100 mg/kg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与し、最終投与 24 及び 48 時間後に肝ミクロソーム及び細胞質中のタンパク濃度及び酵素活性を測定したとき、投与 24 時間後においてグルクロン酸抱合活性及びグルタチオン-S-トランスフェラーゼ濃度の増加が認められたが、投与 48 時間後には認められなかった。CYP の総濃度、CYP1A 活性及び CYP2B 活性の増加は認められなかった (CTD 4.2.1.1.1)。

4.4 排泄

4.4.1 マウス単回経口投与試験

雌雄マウス (9 例/群) に ^{14}C 標識体 (本薬) 20 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 168 時間後までに尿中及び糞中に総投与放射能のそれぞれ 80.9~83.1%及び 4.5~5.3%が排泄された (CTD 4.2.2.2.1)。

4.4.2 ラット単回経口/静脈内投与試験

雄性ラットに ^{14}C 標識体 (本薬) 10 mg/kg を単回経口投与又は単回静脈内投与したとき、投与 72 時間後までに尿中に総投与放射能のそれぞれ 81.8±2.9%及び 78.1±7.2%が排泄され、糞中に総投与放射能のそれぞれ 16.3±3.1%及び 17.6±6.7%が排泄された (CTD 4.2.2.2.5)。

雌雄ラットに ^{14}C 標識体 (本薬) 40 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 168 時間後までに尿中に総投与放射能のそれぞれ 83.0±1.5% (雄) 及び 86.0±2.6% (雌) が排泄され、糞中に総投与放射能のそれぞれ 8.0±0.9% (雄) 及び 4.1±1.2% (雌) が排泄された (CTD 4.2.2.2.6)。

雌雄ラットに ^{14}C 標識体 (本薬) 10 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 168 時間後までに尿中に総投与放射能のそれぞれ 81.1±1.5% (雄) 及び 82.8±2.8% (雌) が排泄され、糞中に総投与放射能のそれぞれ 8.0±0.5% (雄) 及び 4.5±2.0% (雌) が排泄された。また、雄性ラットに ^{14}C 標識体 (本薬) 10 mg/kg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したとき、投与 168 時間後までに尿中及び糞中に総投与放射能のそれぞれ 79.8±1.0%及び 8.0±1.1%が排泄された (CTD 4.2.2.2.7)。

4.4.3 ウサギ単回経口投与試験

雌性ウサギに ^{14}C 標識体 (本薬) 12.5 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 168 時間後までに尿中及び糞中に総投与放射能のそれぞれ $89.0 \pm 0.9\%$ 及び $4.3 \pm 0.7\%$ が排泄された (CTD 4.2.2.2.8)。

4.4.4 イヌ単回経口/静脈内投与試験

雄性イヌに ^{14}C 標識体 (本薬) 10 mg/kg を単回経口投与又は単回静脈内投与したとき、投与 72 時間後までに尿中に総投与放射能のそれぞれ $85.4 \pm 7.4\%$ 及び $75.9 \pm 11.6\%$ が排泄され、糞中に総投与放射能のそれぞれ $7.2 \pm 6.7\%$ 及び $7.1 \pm 6.6\%$ が排泄された (CTD 4.2.2.2.9)。

雌雄イヌに ^{14}C 標識体 (本薬) 10 mg/kg を単回経口投与又は単回静脈内投与したとき、投与 168 時間後までに尿中に総投与放射能のそれぞれ $84.2 \sim 84.7\%$ 及び $88.0 \sim 88.1\%$ が排泄され、糞中に総投与放射能の $7.2 \sim 7.5\%$ 及び 6.6% が排泄された (CTD 4.2.2.2.10)。

4.R 機構における審査の概略

4.R.1 本薬の組織分布とヒトにおける安全性について

機構は、 ^{14}C 標識体 (本薬) を投与したとき投与 35 日目まで皮膚、水晶体、骨膜及び歯根膜に放射能の分布が認められたことを踏まえ、ヒトにおけるこれらの組織での安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、非臨床試験において認められた所見及びヒトにおけるこれらの組織での安全性について、以下のように説明した。

- 皮膚について、イヌ 52 週間反復経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2.12) 及びイヌ 2 週間反復静脈内投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2.14) においてリンパ管浸潤が 2 例、壊死、化膿性皮膚炎及び皮膚組織球腫が各 1 例に認められているものの、いずれも軽度であり、偶発的な所見であると考えられた。また、国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1: EP0008 試験)、長期継続投与試験 (CTD 5.3.5.2.1: EP0009 試験) 及び海外プラセボ対照試験 (参考 CTD 5.3.5.1.2: SP667 試験、参考 CTD 5.3.5.1.3: SP754 試験、参考 CTD 5.3.5.1.4: SP755 試験) において認められた皮膚関連の有害事象¹⁴⁾の発現割合は表 15 のとおりであり、用量に依存して増加する傾向は認められず、重症度はほとんどが軽度又は中等度であった。また、Caucasian 又は非 Caucasian のいずれかにおいて本剤群で皮膚関連の有害事象が大きく増加する傾向は認められなかった。

14) MedDRA SOC で「皮膚および皮下組織障害」に該当する事象

表 15 国内外臨床試験における皮膚関連の有害事象の発現割合

	国際共同第Ⅲ相試験 ^{a)}			長期継続 投与試験 ^{a)} 本剤 200～ 400 mg/日群	海外プラセボ対照試験			
	プラセボ群	本剤群			Caucasian	非 Caucasian	本剤 200～600 mg/日投与集団	
		200 mg/日	400 mg/日				Caucasian	非 Caucasian
評価例数	184	183	180	473	334	30	864	80
皮膚関連の有害事象	8 (4.3)	6 (3.3)	12 (6.7)	38 (8.0)	28 (8.4)	6 (20.0)	84 (9.7)	12 (15.0)
主な有害事象								
そう痒症	0	2 (1.1)	2 (1.1)	5 (1.1)	2 (0.6)	0	18 (2.1)	4 (5.0)
発疹	4 (2.2)	0	2 (1.1)	5 (1.1)	8 (2.4)	2 (6.7)	21 (2.4)	3 (3.8)
湿疹	1 (0.5)	0	2 (1.1)	5 (1.1)	1 (0.3)	0	3 (0.3)	0
紅斑	0	0	2 (1.1)	1 (0.2)	0	0	3 (0.3)	1 (1.3)
蕁麻疹	0	0	1 (0.6)	2 (0.4)	0	0	2 (0.2)	2 (2.5)
脱毛症	2 (1.1)	0	0	4 (0.8)	2 (0.6)	0	7 (0.8)	1 (1.3)
紅斑性皮疹	1 (0.5)	0	0	0	0	0	2 (0.2)	1 (1.3)
ざ瘡	0	0	0	7 (1.5)	2 (0.6)	0	5 (0.6)	0
皮膚乾燥	0	0	0	1 (0.2)	0	0	5 (0.6)	1 (1.3)

発現例数 (発現割合 (%))

a) 非 Caucasian のみ

- 水晶体について、イヌ 13 週間反復経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2.11) 及びイヌ 52 週間反復経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2.12) において、水晶体及びぶどう膜に関連した眼科学的検査及び病理組織学的検査の所見は認められなかった。また、国際共同第Ⅲ相試験、長期継続投与試験及び海外プラセボ対照試験における水晶体関連の有害事象¹⁵⁾の発現割合は表 16 のとおりであり、海外プラセボ対照試験において用量に依存して発現割合が増加する傾向が認められたが、重症度はほとんどが軽度又は中等度であり重篤な有害事象は認められなかった。

表 16 国内外臨床試験における水晶体関連の有害事象の発現割合

	国際共同第Ⅲ相試験			長期継続 投与試験 本剤 200～ 400 mg/日群	プラセボ 投与集団	海外プラセボ対照試験		
	プラセボ群	本剤群				本剤投与集団		
		200 mg/日	400 mg/日			200 mg/日	400 mg/日	600 mg/日
評価例数	184	183	180	473	364	270	471	203
水晶体関連の有害事象	1 (0.5)	4 (2.2)	10 (5.6)	19 (4.0)	12 (3.3)	6 (2.2)	43 (9.1)	37 (18.2)
霧視	1 (0.5)	4 (2.2)	8 (4.4)	18 (3.8)	9 (2.5)	5 (1.9)	40 (8.5)	33 (16.3)
視力障害	0	0	2 (1.1)	0	3 (0.8)	1 (0.4)	3 (0.6)	7 (0.7)
白内障	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
視力低下	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)

発現例数 (発現割合 (%))

- 骨膜について、非臨床試験で肉眼的な異常は観察されなかった。また、国際共同第Ⅲ相試験において骨膜関連の有害事象¹⁶⁾は認められず、長期継続投与試験では 0.2% (1/473 例、外骨腫)、海外プラセボ対照試験では本剤 200 mg/日投与集団で 0.7% (2/270 例、尾骨痛、骨粗鬆症)、本剤 400 mg/日投与集団で 0.2% (1/471 例、骨障害)、本剤 600 mg/日群で 0.5% (1/203 例、顎痛) に認められたのみであった。
- 歯根膜について、非臨床試験で肉眼的な異常は観察されなかった。国際共同第Ⅲ相試験における歯根膜関連の有害事象¹⁷⁾の発現割合はプラセボ群で 1.6% (3/184 例)、本剤 200 mg/日群で 1.1% (2/183 例)、本剤 400 mg/日群で 2.8% (5/180 例) であり、用量に依存して増加する傾向は認められなかった。また、長期継続投与試験における発現割合は 5.9% (28/473 例) であり、重症度はほとんどが軽度又は中等度であった。さらに、海外プラセボ対照試験におい

15) MedDRA SMQ で「水晶体障害」に該当する事象

16) MedDRA HLTG で「骨障害 (先天性障害および骨折を除く)」に該当する事象

17) MedDRA HLTG で「歯牙および歯肉の状態」に該当する事象

でもプラセボ投与集団と比較して本剤投与集団において歯根膜関連の有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった。

以上より申請者は、国内外臨床試験において用量に依存して霧視の発現割合が増加する傾向が認められたことを除き、放射能が残留した組織（皮膚、水晶体、骨膜及び歯根膜）における安全性に大きな問題はないと考えること、霧視については添付文書において適切に注意喚起することを説明した。

機構は、以上について了承するが、本薬が長期間高濃度で蓄積する可能性のある皮膚、水晶体、骨膜及び歯根膜における安全性については、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験及びその他の試験（抗原性試験、免疫毒性試験、依存性試験）の成績が提出された。なお、特に記載のない限り、*in vivo* 試験では溶媒として0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液が用いられた。

5.1 単回投与毒性試験

5.1.1 マウスを用いた単回経口投与毒性試験（CTD 4.2.3.1.1）

マウス（CD-1、雌雄各3例/群）に本薬31.6、100、316又は464 mg/kgが単回経口投与された。死亡は464 mg/kg群で認められた。一般状態観察では、100 mg/kg以上の群で運動失調、振戦、呼吸困難及び筋緊張の亢進、316 mg/kg群で強直性痙攣等が認められた。以上より申請者は、LD₅₀を約383 mg/kgと判断している。

5.1.2 マウスを用いた単回静脈内投与毒性試験（CTD 4.2.3.1.2）

マウス（CD-1、雌雄各3例/群）に本薬10、31.6、100又は316 mg/kg¹⁸⁾が単回静脈内投与された。死亡は316 mg/kg群で認められた。一般状態観察では、31.6 mg/kg以上の群で運動失調及び呼吸困難、100 mg/kg以上の群で筋緊張低下、振戦、間代性痙攣等が認められた。以上より申請者は、LD₅₀を約178 mg/kgと判断している。

5.1.3 ラットを用いた単回経口投与毒性試験（CTD 4.2.3.1.3）

ラット（SD、雌雄各3例/群）に本薬31.6、100、316又は464 mg/kgが単回経口投与された。死亡は316 mg/kg以上の群で認められた。一般状態観察では、100 mg/kg以上の群で運動失調、呼吸困難及び筋緊張低下、316 mg/kg以上の群で間代性痙攣、体重増加量の減少等が認められた。以上より申請者は、LD₅₀を253 mg/kgと判断している。

5.1.4 ラットを用いた単回静脈内投与毒性試験（CTD 4.2.3.1.4）

ラット（SD、雄2～5例/群）に本薬25、50又は100 mg/kg¹⁸⁾が単回静脈内投与された。本薬投与に起因する死亡は認められなかった。一般状態観察では、50 mg/kg以上の群で努力性呼吸、正向反射の消失及び運動失調、100 mg/kg群で虚脱等が認められた。剖検では、50 mg/kg以上の群で

18) 溶媒は0.9%生理食塩液が用いられた。

腎臓の退色、胃無腺部の菲薄化が認められた。以上より申請者は、LD₅₀を100 mg/kg 超と判断している。

5.1.5 イヌを用いた経口投与による最大耐量試験 (CTD 4.2.3.2.8)

イヌ（ビーグル、雌雄各2例）に本薬10、20又は40 mg/kg¹⁹⁾が単回経口投与（1日目:10 mg/kg、4日目:20 mg/kg、7日目:40 mg/kg）され、3日間の休薬の後、本薬30 mg/kg/日が1日1回5日間反復経口投与された。本薬投与に起因する死亡は認められなかった。一般状態観察では、10 mg/kg/日以上で嘔吐、40 mg/kg/日群で運動失調、振戦、強膜の充血等が認められた。以上より申請者は、概略の致死量を40 mg/kg/日超と判断している。

5.1.6 イヌを用いた静脈内投与による最大耐量試験 (CTD 4.2.3.2.13)

イヌ（ビーグル、雌雄各2例）に本薬5、15、22.5又は30 mg/kg¹⁸⁾が1日1回静脈内投与（1日目:15 mg/kg、4日目:30 mg/kg、7日目:22.5 mg/kg、11日目:5 mg/kg）され、2日間の休薬の後、本薬22.5又は15 mg/kg/日が1日1回静脈内投与（13～14日目:22.5 mg/kg/日、15～17日目:15 mg/kg/日）された。本薬投与に起因する死亡は認められなかった。一般状態観察では、15 mg/kg/日以上の群で運動失調及び振戦、22.5 mg/kg 以上の群で強直性痙攣、体重及び摂餌量の減少等が認められた。以上より申請者は、概略の致死量を30 mg/kg/日超と判断している。

5.2 反復投与毒性試験

マウス（13週）、ラット（13及び26週）及びイヌ（13及び52週）を用いた反復経口投与毒性試験並びにラット（2週）及びイヌ（2週）を用いた反復静脈内投与毒性試験が実施された。主な毒性所見は、運動失調、振戦、痙攣、肝臓重量の増加、血圧の低下及び心拍数の増加であった。なお、マウス（13週）、ラット（26週）及びイヌ（52週）の反復経口投与毒性試験での無毒性量（マウス:60 mg/kg/日、ラット:90 mg/kg/日、イヌ:10 mg/kg/日）における曝露量（AUC_{0-24h}）は、臨床最高用量（1回200 mg、1日2回）投与時（参考CTD 5.3.3.3.3: SP661試験）の曝露量（AUC_{0-24h}:105.87 µg·h/mL）と比較して、マウスで1.0倍（雌雄）、ラットで2.8倍（雌雄）、イヌで0.7倍（雄）又は0.5倍（雌）であった。

5.2.1 マウスを用いた13週間反復経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2.2)

マウス（CD-1、雌雄各10例/群）に本薬0（溶媒）、30、60、120又は180 mg/kg/日が1日1回13週間反復経口投与された。本薬投与に起因する死亡は認められなかった。一般状態観察では、120 mg/kg/日以上で運動失調、振戦等が認められた。以上より申請者は、無毒性量を60 mg/kg/日と判断している。

5.2.2 ラットを用いた反復投与毒性試験

5.2.2.1 13週間反復経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2.5)

ラット（SD、雌雄各15例/群）に本薬0（溶媒²⁰⁾）、30、100又は300 mg/kg/日が1日1回13週間反復経口投与された。死亡は300 mg/kg/日群の雌9例で認められた。一般状態観察では、300 mg/kg/日群では運動失調、不活発、虚脱、呼吸困難、強直性痙攣（雌のみ）、低体温（雌のみ）等が認められた。血液検査では、300 mg/kg/日群でヘモグロビン濃度の増加、ALP及びALTの増

19) ゼラチンカプセルで投与

20) 0.5%メチルセルロース水溶液

加等が認められた。剖検では、300 mg/kg/日群で腎臓重量（雌のみ）の増加が認められた。肝臓の電子顕微鏡検査では、300 mg/kg/日群で粗面小胞体及びミトコンドリアの増生を伴う肝細胞の肥大が認められた。以上より申請者は、無毒性量を 100 mg/kg/日と判断している。

5.2.2.2 26 週間反復経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2.6)

ラット (SD、雌雄各 20 例/群) に 0 (溶媒)、30、90 又は 180 mg/kg/日が 1 日 1 回 26 週間反復経口投与された。死亡は 180 mg/kg/日群の雄 1 例で認められた。一般状態観察では、180 mg/kg/日群で体重の減少 (雄のみ)、筋緊張亢進等が認められた。4 週間の休薬により、いずれの所見にも回復性が認められた。以上より申請者は、無毒性量を 90 mg/kg/日と判断している。

5.2.2.3 2 週間反復静脈内投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2.7)

ラット (SD、雌雄各 10 例/群) に 0 (溶媒¹⁸⁾)、12.5、25 又は 50 mg/kg/日が 1 日 1 回 2 週間反復静脈内投与された。本薬投与に起因する死亡は認められなかった。一般状態観察では、25 mg/kg 以上の群で摂餌量及び体重増加量の減少、50 mg/kg/日群で不活発、運動失調等が認められた。尿検査では、50 mg/kg/日群で尿量の増加等が認められた。以上より申請者は、無毒性量を 25 mg/kg/日と判断している。

5.2.3 イヌを用いた試験

5.2.3.1 13 週間反復経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2.11)

イヌ (ビーグル、雌雄各 4 例/群) に本薬 0 (ゼラチンカプセル)、6、12 又は 24 mg/kg/日が 1 日 1 回 13 週間反復経口投与された。本薬投与に起因する死亡は認められなかった。一般状態観察では、24 mg/kg/日群で後弓反射、努力性呼吸、振戦、運動失調等が認められた。以上より申請者は、無毒性量を 12 mg/kg/日と判断している。

5.2.3.2 52 週間反復経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2.12)

イヌ (ビーグル、雌雄各 5 例/群) に本薬 0 (ゼラチンカプセル)、5、10 又は 20/25¹³⁾ mg/kg/日が 1 日 1 回 52 週間反復経口投与された。本薬投与に起因する死亡は認められなかった。一般状態観察では、20/25 mg/kg/日群で強直間代性痙攣、振戦等が認められた。尿検査では、20/25 mg/kg/日群で尿量の増加が認められた。循環機能検査では、20/25 mg/kg/日群で末梢動脈収縮期血圧の低下 (雌のみ) 及び心拍数の増加が認められた。4 週間の休薬により、いずれの所見にも回復性が認められた。以上より申請者は、無毒性量を 10 mg/kg/日と判断している。

5.2.3.3 2 週間反復静脈内投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2.14)

イヌ (ビーグル、雌雄各 4 例/群) に本薬 0 (溶媒¹⁸⁾)、4、8 又は 16 mg/kg/日が 1 日 1 回 2 週間反復静脈内投与された。本薬投与に起因する死亡は認められなかった。一般状態観察では、16 mg/kg/日群で運動失調 (雄のみ)、発作 (雄のみ)、振戦等が認められた。尿検査では、16 mg/kg/日以上群で尿量の増加等が認められた。心電図検査では、16 mg/kg/日群の雌 1 例で第二度房室ブロックが認められた。以上より申請者は、無毒性量を 8 mg/kg/日と判断している。

5.3 遺伝毒性試験

In vitro 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験 (CTD 4.2.3.3.1.1、CTD 4.2.3.3.1.2)、マウスリンフォーマ (L5187Y/TK⁺細胞) を用いた遺伝子突然変異試験 (CTD 4.2.3.3.1.3)、*in vivo* 試験としてマウス骨髄細胞を用いた小核試験 (CTD 4.2.3.3.2.1)、ラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験 (CTD 4.2.3.3.2.2) が実施された。マウスリンフォーマ (L5187Y/TK⁺細胞) を用いた遺伝子突然変異試験では陽性と判定されたが、当該試験において染色体構造異常を誘発する濃度は、

臨床最高用量（1回 200 mg、1日 2回）投与時（参考 CTD 5.3.3.3.3: SP661 試験）の曝露量（ C_{max} : 12.03 $\mu\text{g/mL}$ ）と比較して約 166 倍であること、他の *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果では陰性であったことから、申請者は本薬が生体内で遺伝毒性を示す可能性は低いと判断している。

5.4 がん原性試験

5.4.1 マウスを用いた 104 週間がん原性試験（CTD 4.2.3.4.1.1）

マウス（CD-1、雌雄各 50 例/群）に本薬 0（水）、0（溶媒）、20、60 又は 180 mg/kg/日が 1 日 1 回 104 週間反復経口投与された。本薬投与による腫瘍性病変の発生頻度の増加は認められなかったことから、申請者はマウスにおいて本薬はがん原性を示さないと判断している。また、本薬投与による非腫瘍性病変は認められなかった。

5.4.2 ラットを用いた 104 週間がん原性試験（CTD 4.2.3.4.1.2）

ラット（SD、雌雄各 50 例/群）に本薬 0（水）、0（溶媒）、40、80、160（雄のみ）又は 160/180/200¹²⁾（雌のみ）mg/kg/日が 1 日 1 回 104 週間反復経口投与された。腫瘍性病変として、40 及び 80 mg/kg/日群の雄で腸間膜リンパ節に血管肉腫の発生頻度の高値が認められた。また、本薬投与による非腫瘍性病変は認められなかった。

5.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び胚・胎児発生に関する試験、ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された。胚・胎児発生に関する試験では催奇形性は認められなかった。ラットを用いた 1 日 2 回投与による出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では死産児数の増加、F1 動物のビール型水迷路試験での平均回避時間の延長が認められた。ラット F1 出生児の発生に対する無毒性量（100 mg/kg/日）における曝露量（ AUC_{0-24h} ）は、臨床最高用量（1回 200 mg、1日 2回）投与時（参考 CTD 5.3.3.3.3: SP661 試験）での曝露量（ AUC_{0-24h} : 105.87 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ）と比較して、2.6 倍であった。

5.5.1 ラットを用いた受胎能及び胚・胎児発生に関する試験（CTD 4.2.3.5.1.2）

ラット（SD、雌雄 25 例/群）に本薬 0（溶媒²⁰⁾）、25、70 又は 200 mg/kg/日が、雄には交配 4 週前から交配期間（3 週間）後まで、雌には交配前 15 日から妊娠 17 日まで 1 日 1 回反復経口投与された。本薬投与に起因する死亡は認められなかった。70 mg/kg/日以上群で正向反射の消失等、200 mg/kg/日群で運動失調、摂餌量の減少、体重増加抑制等が認められた。本薬投与に起因する生殖能（受胎率等）及び胚・胎児の発生への影響は認められなかった。以上より申請者は、無毒性量を親動物の一般毒性について 25 mg/kg/日、親動物の生殖能について 200 mg/kg/日、胚・胎児の発生について 200 mg/kg/日と判断している。

5.5.2 ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験（CTD 4.2.3.5.2.2）

妊娠ウサギ（NZW、17~19 例/群）に本薬 0（溶媒²⁰⁾）、6.25、12.5 又は 25 mg/kg/日が妊娠 6 日から 18 日まで 1 日 1 回反復経口投与された。母動物では、25 mg/kg/日群で体重の減少、体重増加量の減少及び摂餌量の減少等が認められた。本薬投与に起因する胚・胎児発生への影響は認められなかった。以上より申請者は、無毒性量を母動物の一般毒性について 12.5 mg/kg/日、胚・胎児の発生について 25 mg/kg/日と判断している。

5.5.3 ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

5.5.3.1 1日1回投与試験 (CTD 4.2.3.5.3.1)

妊娠ラット (SD、24~25 例/群) に本薬 0 (溶媒²⁰⁾)、25、70 又は 200 mg/kg/日が妊娠 7 日から分娩後 20 日まで 1 日 1 回反復経口投与された。死亡又は安楽殺が 200 mg/kg/日群の母動物 3 例及び 70 mg/kg/日群の F1 出生児雄 1 例で認められた。母動物では、200 mg/kg/日群で正向反射の低下又は消失、運動失調、摂餌量の減少、妊娠期間の延長等が認められた。F1 出生児では、200 mg/kg/日群で生存出生児数の減少、死産児数の増加、体重の減少等が認められたが、これらの所見について、申請者は母毒性に関連した二次的な影響と判断している。以上より申請者は、無毒性量を母動物の一般毒性及び生殖能について 70 mg/kg/日、F1 出生児の発生及び生殖能について 200 mg/kg/日と判断している。

5.5.3.2 1日2回投与試験 (CTD 4.2.3.5.3.3)

妊娠ラット (SD、24~32 例/群) に本薬 0 (溶媒)、50、100 又は 200 mg/kg/日が妊娠 6 日から分娩後 20 日まで 1 日 2 回に分けて反復経口投与された。死亡又は安楽殺が 200 mg/kg/日群の母動物 3 例で認められた。母動物では、100 mg/kg/日群で体表の蒼白、200 mg/kg/日群で全同腹児死亡、体温低下、体重増加量の減少、体重及び摂餌量の減少、妊娠期間の延長等が認められた。F1 出生児では、200 mg/kg/日群で出生後 4 日での生存率の低下、死産児数の増加、体重の減少 (雄のみ) 等が認められた。F1 出生児を用いたビール型水迷路試験では、200 mg/kg/日群で平均回避時間の延長 (雌のみ) が認められた。以上より申請者は、無毒性量を母動物の一般毒性について 50 mg/kg/日、F1 出生児の一般毒性及び発育について 100 mg/kg/日、F1 出生児の生殖能及び F2 出生児の発育について 200 mg/kg/日と判断している。

5.6 幼若動物を用いた試験

幼若ラット (7 日齢) 及び幼若イヌ (7~8 週齢) を用いた反復経口投与試験が実施された。幼若動物に特有の毒性所見は膈開口の遅延であった。なお、幼若ラット及び幼若イヌの反復経口投与毒性試験での無毒性量 (ラット: 90 mg/kg/日、イヌ: 10 mg/kg/日) における曝露量 (AUC_{0-24h}) は、臨床最高用量 (1 回 200 mg、1 日 2 回) 投与時 (参考 CTD 5.3.3.3.3: SP661 試験) の曝露量 (AUC_{0-24h}: 105.87 µg·h/mL) と比較して、幼若ラットで 1.5 倍 (雌雄)、幼若イヌ (雌雄) で 0.4 倍であった。

5.6.1 幼若ラットを用いた 6 週間反復経口投与毒性試験並びに出生児の受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (CTD 4.2.3.5.4.2)

幼若ラット (SD、雌雄各 10 例/群) に 0 (溶媒)、30、90 又は 180 mg/kg/日が生後 7~48 日まで 1 日 1 回 6 週間反復経口投与された。死亡又は食殺例の増加が 180 mg/kg/日群で認められた。一般状態観察では、180 mg/kg 群で体重の減少及び膈開口の遅延が認められた。オープンフィールド試験では、180 mg/kg/日群で潜伏時間の短縮 (雌のみ) が認められ、申請者は本薬の薬理作用である抗不安作用に起因するものと判断している。血液検査では、180 mg/kg/日群で ALT 及び ALP の増加等が認められた。受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、180 mg/kg/日群で親動物の体重減少が認められたが、本薬投与に起因する生殖能への影響は認められなかった。4 週間の休薬により、体重、血液検査及び下垂体重量への影響に回復性が認められた。以上より申請者は、無毒性量を 90 mg/kg/日と判断している。

5.6.2 幼若イヌを用いた 33 週間反復経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.5.4.4)

イヌ (ビーグル、雌雄各 4 例/群) に本薬 0 (ゼラチンカプセル) 3、10 若しくは 25/30/35²¹⁾ mg/kg/日が 1 日 1 回又は 50/60/70²²⁾ mg/kg/日が 1 日 2 回に分けて 33 週間反復経口投与された。本薬投与に起因する死亡は認められなかった。一般状態観察では、25/30/35 mg/kg/日以上以上の群で強直性痙攣、振戦、体重の減少等が認められたが、4 週間の休薬により、いずれの所見にも回復が認められた。以上より申請者は、無毒性量を 10 mg/kg/日と判断している。

5.7 局所刺激性試験

5.7.1 ヒト血液を用いた血液適合性及び溶血性試験 (CTD 4.2.3.6.1)

ヒト末梢血を用いて本薬 (2.5~20 mg/mL) の血液適合性及び溶血性が評価され、本薬に起因するヘマトクリット値、赤血球形態、溶血性、浸透圧及び沈降/凝固への影響は認められなかった。

5.7.2 ウサギを用いた各種投与経路による局所刺激性試験 (CTD 4.2.3.6.2)

ウサギ (Himalayan、雌雄各 3 例/群) に本薬 (20 mg/mL) が、静脈内 (1 mL/kg)、筋肉内 (0.5 mL)、皮下 (2 mL)、動脈内 (1 mL/kg) 又は静脈周囲皮下 (2 mL) に単回投与された。病理組織学的検査では、筋肉内投与、皮下投与及び静脈周囲皮下投与により、本薬投与部位及び周辺組織において炎症、出血又は壊死性反応が認められた。

5.7.3 ウサギを用いた急性皮膚刺激性試験 (CTD 4.2.3.6.3)

剃毛したウサギ (Himalayan、雄 3 例) の皮膚に本薬 500 mg が塗布²³⁾された。本薬に起因する皮膚への影響は認められなかった。

5.7.4 ウサギを用いた眼粘膜刺激性試験 (CTD 4.2.3.6.4)

ウサギ (Himalayan、雄 3 例) の結膜嚢に本薬 100 mg が単回点眼投与²⁴⁾された。本薬投与により角膜混濁、虹彩の炎症、結膜の発赤及びフルオレセイン検査による角膜表面の染色が認められた。

5.8 その他の試験

5.8.1 抗原性試験 (CTD 4.2.3.7.1.1)

モルモット (DH、雄 5~10 例/群) に本薬 5%懸濁液 (0.1 mL) の皮内投与による一次感作及び本薬 25%懸濁液 (2 mL) の皮膚への塗布による二次感作が実施されたが、本薬投与に起因する皮膚への影響は認められなかった。

5.8.2 免疫毒性試験 (CTD 4.2.3.7.2.1)

マウス (CD-1、雌雄各 10 例/群) に、本薬 0 (溶媒)、20、60 又は 180 mg/kg/日が 1 日 1 回 28 日間反復経口投与され、投与 24 日目にヒツジ赤血球が静脈内投与されたが、本薬投与に起因する脾臓細胞数、IgM 及び IgG の増加は認められなかった。

5.8.3 依存性試験

5.8.3.1 ラットを用いた薬物弁別試験 (CTD 4.2.3.7.4.1)

本薬と生理食塩液の違いを区別できるように訓練されたラット (SD、雄 12 例) に本薬 0.3、1、3 若しくは 10 mg/kg 又は既知の依存性薬物としてジアゼパム (0.5、1、2 mg/kg)、モルヒネ (0.5、

21) 2 週まで 25 mg/kg/日が反復経口投与されたが、毒性が減弱したため 2 週に 30 mg/kg/日、60 日に 35 mg/kg/日に増量された。

22) 2 週まで 50 mg/kg/日が反復経口投与されたが、毒性が減弱したため 2 週に 60 mg/kg/日、60 日に 70 mg/kg/日に増量された。

23) 本薬を水で湿らせてペースト状に調製したものを塗布し、ガーゼ片で覆い、4 時間後に取り除いた。

24) 固形の本薬を結膜嚢に投与した。

1、2、4 mg/kg)、フェンサイクリジン (0.5、1、2 mg/kg) 若しくはフェノバルビタール (4、8、16 mg/kg) が腹腔内投与され、投与薬物を弁別する試験が実施された。本薬群では、既知の依存性薬物と同程度の薬物弁別刺激効果は認められなかった。

5.8.3.2 ラットを用いた条件付け場所嗜好性試験 (CTD 4.2.3.7.4.2)

モルヒネを投与して薬物と場所との条件付けをされたラット (Wistar、雄 12 例) に本薬 0 (溶媒)、30 若しくは 100 mg/kg/日又は既知の依存性薬物としてモルヒネ 64 mg/kg/日が 1 日 1 回 8 日間反復経口投与され、精神依存性が評価された。本薬投与に起因する条件付け場所嗜好性への影響は認められなかった。以上より申請者は、本薬に強化効果はないと判断している。

5.8.3.3 ラットを用いた薬物自己投与試験 (CTD 4.2.3.7.4.3)

コカインを静脈内に自己投与するように訓練されたラット (SD、雄 9 例/群) に本薬 1、3 若しくは 10 mg/kg/回又は生理食塩液を静脈内に自己投与させ、強化効果が評価された。本薬群における自己投与回数は生理食塩液群と同様であった。以上より申請者は、本薬に強化効果はないと判断している。

5.8.3.4 ラット及びイヌにおける反復投与毒性試験における退薬症候 (CTD 4.2.3.7.4.4)

ラットを用いた 26 週間反復経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2.6) 及びイヌを用いた 52 週間反復経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2.12) の中で退薬症候が評価された。これらの試験では、本薬の休薬後に身体症状の変化は観察されず、退薬症候は認められなかった。以上より申請者は、本薬に身体依存性はないと判断している。

5.8.4 光毒性試験 (CTD 4.2.3.7.7.1)

本薬及び主要代謝物である O-脱メチル体では UV-B、UV-A 及び可視光領域に光吸収は認められなかった。以上より申請者は、本薬に光毒性はないと判断している。

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 出生児に対する影響について

機構は、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (CTD 4.2.3.5.3.3) のビール型水迷路試験で認められた平均回避時間の延長について、ヒトにおける安全性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、当該試験では、ビール型水迷路試験において 200 mg/kg/日群の F1 出生児の雌に平均回避時間の延長が認められ、同群の母動物に体重及び摂餌量の減少、運動失調等が認められたことを説明した。また申請者は、水迷路試験での試験成績に影響を与える交絡要因として、授乳期又は離乳直後の栄養不良の影響が報告されていること (Behav Brain Res 2002; 133: 271-7)、体重及び生理学的発達の程度が水迷路試験での水泳速度に影響を与えることが報告されていること (Brain Res Rev 2001; 36: 60-90)、平均回避時間の延長が認められた 200 mg/kg/日群の F1 出生児の雌では平均体重及び体重増加量の減少傾向が認められたことを説明した。その上で申請者は、水迷路試験における F1 出生児に対する影響は、出生児に対する直接的な影響ではなく、体重及び摂餌量の減少、運動失調等により惹起された母体の哺育不良等により二次的に発現したものと考えられることを説明した。以上より申請者は、当該試験における出生児への影響については毒性的な重要性は低く、ヒトにおける安全性上の懸念は低いと考えることを説明した。

機構は、以上について了承した。

5.R.2 がん原性について

機構は、ラットを用いた 104 週間がん原性試験 (CTD 4.2.3.4.1.2) で認められた腸間膜リンパ節血管肉腫の発生頻度の高値について、ヒトにおける安全性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、当該試験では、40 及び 80 mg/kg/日群の雄の腸間膜リンパ節に施設背景値 (2001～2005 年、0～4%) 及び公表データ (1～4.29%; Toxicol Pathol 1995; 23: 518-26、http://www.criver.com/files/pdfs/rms/cd/rm_rm_r_lesions_survival_crlcd_sd_rats.aspx) を上回る血管肉腫の発生頻度の高値 (40 mg/kg/日群: 4/50 例 (8.0%)、80 mg/kg/日群: 3/50 例 (6.0%)) が認められたことを説明した。しかしながら申請者は、対照群と比較して統計学的に有意でなかったこと、160 mg/kg/日群では腸間膜リンパ節に血管肉腫の発生は認められず、血管肉腫の発生頻度に用量反応性が認められなかったことから、本薬投与に起因する影響ではないと考えることを説明した。その上で申請者は、ヒトにおいて血管肉腫の発生は稀であり、国内外臨床試験及び海外製造販売後安全性情報 (2008 年 8 月 29 日～2014 年 8 月 31 日、総曝露量 732595 人年) において血管肉腫関連の有害事象²⁵⁾の発現割合の増加は認められていないこと、遺伝毒性試験より本薬が生体内で遺伝毒性を示す可能性は低いと考えられること、マウスを用いた 104 週間がん原性試験 (CTD 4.2.3.4.1.1) 及びイヌを用いた 52 週間反復経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2.12) において血管の増殖性病変は認められなかったことを説明した。以上より申請者は、ラットを用いた 104 週間がん原性試験で認められた腸間膜リンパ節の血管肉腫の発生頻度の高値については、毒性学的な重要性は低く、ヒトにおける安全性上の懸念は低いと考えることを説明した。

機構は、以上について了承した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

評価資料として、日本人健康成人を対象とした本剤及び本薬注射剤投与時の薬物動態比較試験 (CTD 5.3.1.1.4: EP0036 試験) の成績が提出された。また、参考資料として、外国人健康成人を対象とした本剤及び本薬注射剤投与時の薬物動態比較試験 (参考 CTD 5.3.1.1.2: SP645 試験、参考 CTD 5.3.1.1.3: SP658 試験)、生物学的同等性試験 (参考 CTD 5.3.1.2.1: SP955 試験) 及び食事の影響に関する試験 (参考 CTD 5.3.1.1.1: SP600 試験) の成績が提出された。血漿中未変化体及び代謝物 (O-脱メチル体) 濃度は、LC/MS/MS (定量下限: 0.005～0.1 µg/mL) を用いて測定された。特に記載のない限り、薬物動態パラメータのうち t_{max} は中央値で、その他は平均値±標準偏差で示している。なお、本剤の主な臨床試験においては申請製剤の他に海外臨床試験用製剤又は海外市販用製剤が使用されている。このうち、申請製剤と海外市販用製剤の生物学的同等性は、溶出性試験によって確認されている。また、申請製剤における含量違い製剤の生物学的同等性は、溶出性試験によって確認されている。

25) MedDRA HLT で「悪性および詳細不明の心血管系新生物」及び「血管新生物」に該当する事象

6.1.1 BA

6.1.1.1 日本人における成績

日本人健康成人（薬物動態評価例数 24 例）を対象に、本剤（申請製剤）200 mg を単回経口投与又は本薬注射剤 200 mg を単回静脈内投与（投与時間: 30 又は 60 分間）し、交叉比較法にて両製剤の薬物動態を比較したとき、静脈内投与時及び経口投与時における血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 17 のとおりであり、本剤投与時の本薬注射剤 30 分間投与時に対する BA は 97.0 ± 8.6%であった（CTD 5.3.1.1.4: EP0036 試験）。

表 17 日本人健康成人に本剤又は本薬注射剤を単回投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

	評価例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-72h} (µg·h/mL)	AUC _{0-∞} (µg·h/mL)
本剤（経口投与）	24	7.90 ± 2.36	0.75	12.47 ± 2.08	107.3 ± 16.25	109.7 ± 17.14
本薬注射剤 （静脈内投与・投与時間 30 分間）	23	8.73 ± 2.17	0.52	12.31 ± 2.19	111.5 ± 16.80	114.0 ± 17.93
本薬注射剤 （静脈内投与・投与時間 60 分間）	24	8.10 ± 1.42	1.00	12.52 ± 2.52	112.1 ± 17.59	114.6 ± 18.59

平均値 ± 標準偏差

a) 中央値

6.1.1.2 外国人における成績

外国人健康成人男性（薬物動態評価例数 16 例）を対象に、本剤（海外臨床試験用製剤）200 mg を単回経口投与又は本薬注射剤 200 mg を単回静脈内投与（投与時間: 15 分間）し、交叉比較法にて両製剤の薬物動態を比較したとき、経口投与時及び静脈内投与時における血漿中未変化体の C_{max} はそれぞれ 4.88 ± 1.10 及び 6.07 ± 2.30 µg/mL、AUC_{0-∞} はそれぞれ 77.73 ± 14.79 及び 76.46 ± 13.93 µg·h/mL であった（参考 CTD 5.3.1.1.2: SP645 試験）。

外国人健康成人男性（薬物動態評価例数 27 例）を対象に、本剤（海外臨床試験用製剤）200 mg を単回経口投与又は本薬注射剤 200 mg を単回静脈内投与（投与時間: 30 又は 60 分間）し、交叉比較法にて両製剤の薬物動態を比較したとき、静脈内投与時及び経口投与時における血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 18 のとおりであった（参考 CTD 5.3.1.1.3: SP658 試験）

表 18 外国人健康成人男性に本剤又は本薬注射剤を単回投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

	評価例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-72h} (µg·h/mL)	AUC _{0-∞} (µg·h/mL)
本剤（経口投与）	23	5.10 ± 1.39	0.75	12.04 ± 2.10	80.07 ± 17.61	81.74 ± 18.96
本薬注射剤 （静脈内投与・投与時間 30 分間）	24	5.96 ± 1.49	0.50	12.00 ± 1.94	80.24 ± 16.63	81.82 ± 17.67
本薬注射剤 （静脈内投与・投与時間 60 分間）	25	5.38 ± 1.10	1.00	12.00 ± 2.03	81.16 ± 17.59	82.82 ± 18.78

平均値 ± 標準偏差

a) 中央値

6.1.2 生物学的同等性

外国人健康成人男性（薬物動態評価例数 16 例）を対象に、本剤（海外市販用製剤）200 mg 錠 1 錠及び本剤（海外臨床試験用製剤）100 mg 錠 2 錠を絶食下で単回経口投与し、交叉比較法にて両製剤の生物学的同等性を検討したとき、血漿中未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-72h} の幾何平均値の比とその 90%信頼区間は、それぞれ 0.91 [0.84, 0.98] 及び 0.99 [0.96, 1.01] であったことから、両製剤は生物学的に同等と判断された（参考 CTD 5.3.1.2.1: SP955 試験）。

6.1.3 食事の影響

外国人健康成人（薬物動態評価例数 24 例）を対象に、本剤（海外臨床試験用製剤）300 mg を絶

食下又は高脂肪食摂取後に単回経口投与し、交叉比較法において本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討したとき、絶食下投与時に対する食後投与時の血漿中未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-72h} の比とその 90%信頼区間は、それぞれ 0.97 [0.90, 1.03] 及び 0.98 [0.96, 1.00] であり、食事による大きな影響は認められなかった（参考 CTD 5.3.1.1.1: SP600 試験）。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、日本人及び中国人の健康成人を対象とした第 I 相試験（CTD 5.3.3.3.6: SP1046 試験）の成績が提出された。また、参考資料として、外国人健康成人を対象とした第 I 相試験²⁶⁾、マスバランスに関する試験（参考 CTD 5.3.3.1.6: SP619 試験）、特殊な集団に関する試験²⁷⁾、薬物相互作用試験²⁸⁾、薬力学試験²⁹⁾の成績等が提出された。その他、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験³⁰⁾の成績も提出された。特に記載のない限り、薬物動態パラメータのうち t_{max} は中央値で、その他は平均値±標準偏差で示されている。

6.2.1 ヒト生体試料を用いた試験

ヒト血漿に ^{14}C 標識体（本薬）1.5～60 $\mu g/mL$ を添加し、平衡透析法により血漿タンパク結合率を検討したとき、本薬の血漿タンパク結合率は 6.1%であった。また、本薬の血球分配率は 54%であった（CTD 4.2.2.3.2: 699/016 試験）。

外国人健康成人男性に本薬注射剤 50、100、150 又は 300 mg を静脈内投与したときの血漿の限外濾過検体を用いて血漿タンパク結合率を検討したとき、血漿中未変化体濃度 0.7～5.5 $\mu g/mL$ において本薬の血漿タンパク結合率は 15%未満であった（CTD 5.3.2.1.1: 9827351 試験）。

ヒト肝ミクロソームに本薬 100 $\mu mol/L$ を添加し、37°C で 60 分間インキュベートしたとき、本薬の代謝物は認められなかった（CTD 4.2.2.4.5: 9818851 試験）。

ヒト肝細胞に ^{14}C 標識体（本薬）10 $\mu mol/L$ を添加したとき、本薬の代謝物として O-脱メチル体及び脱アセチル体が認められた（CTD 4.2.2.4.6: 0699/025 試験）。

ヒト肝ミクロソーム、ヒト腎ミクロソーム、ヒト血漿及び CYP2C19 発現系に ^{14}C 標識体（本薬）10 又は 100 $\mu mol/L$ を添加したとき、いずれの実験系においても本薬の代謝物は添加量の 10%未満であった。また、本薬は CYP2C19 により代謝され、6.9%の O-脱メチル体が認められた。本薬はフラビンモノオキシゲナーゼにより代謝されなかった（CTD 4.2.2.4.7: 688 試験）。

ヒト肝ミクロソーム及び各 CYP 分子種の発現系（CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP2J2、CYP3A4 及び CYP4F12）において、各分子種の特異的阻害剤又は阻害抗体を用いて本薬（10～25000 $\mu mol/L$ ）の代謝について検討したとき、本薬の O-脱

26) 参考 CTD 5.3.3.1.1: SP835 試験、参考 CTD 5.3.3.1.2: SP587 試験、参考 CTD 5.3.3.1.3: SP836 試験、参考 CTD 5.3.3.1.4: SP588 試験、参考 CTD 5.3.3.1.5: SP834 試験

27) 参考 CTD 5.3.3.3.1: SP620 試験、参考 CTD 5.3.3.3.2: SP643 試験、参考 CTD 5.3.3.3.3: SP661 試験、参考 CTD 5.3.3.3.4: SP641 試験、参考 CTD 5.3.3.3.5: SP642 試験

28) 参考 CTD 5.3.3.4.1: SP644 試験、参考 CTD 5.3.3.4.2: SP660 試験、参考 CTD 5.3.3.4.3: SP601 試験、参考 CTD 5.3.3.4.4: SP602 試験、参考 CTD 5.3.3.4.5: SP603 試験、参考 CTD 5.3.3.4.6: SP618 試験、参考 CTD 5.3.3.4.7: SP863 試験、参考 CTD 5.3.3.4.8: SP599 試験、参考 CTD 5.3.3.4.9: SP940 試験、参考 CTD 5.3.3.4.10: EP0013 試験

29) CTD 5.3.4.1.1: SP640 試験、参考 CTD 5.3.4.1.2: SP903 試験、参考 CTD 5.3.4.1.3: SP1031 試験

30) CTD 4.2.2.3.2: 699/016 試験、CTD 5.3.2.1.1: 9827351 試験、CTD 4.2.2.4.5: 9818851 試験、CTD 4.2.2.4.6: 0699/025 試験、CTD 4.2.2.4.7: 688 試験、CTD 4.2.2.4.8: NCD2005 試験、CTD 4.2.2.4.10: BA555-02 試験、CTD 4.2.2.4.11: 732 試験、CTD 4.2.2.4.12: M1999-057 試験、CTD 4.2.2.4.13: BA481-03 試験、CTD 4.2.2.4.14: 865 試験、CTD 4.2.2.6.1: 651 試験

メチル体への代謝に関与する主な CYP 分子種は CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4 であった (CTD 4.2.2.4.8: NCD2005 試験)。

ヒト肝臓 S9 画分に本薬、O-脱メチル体又は脱アセチル体 25 µg/mL を添加し、37°C で最大 24 時間インキュベートしたとき、本薬及び O-脱メチル体の半減期は 24 時間以上であり、S9 画分において安定であった (CTD 4.2.2.4.9: 977 試験)。

ヒト肝細胞に本薬 50 又は 500 µmol/L を添加し、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4 に対する本薬の誘導能を検討したとき、本薬は 500 µmol/L において CYP3A4 に対して弱い誘導作用を示した (CTD 4.2.2.4.10: BA555-02 試験、CTD 4.2.2.4.11: 732 試験)。

CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4 に対する特異的基質を用いて、ヒト肝細胞中の各 CYP 分子種に対する本薬 (100 µmol/L) の阻害能を検討したとき、本薬は CYP2C19 に対して阻害作用を示した (CTD 4.2.2.4.12: M1999-057 試験)。

CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 に対する特異的基質を用いて、各 CYP 発現系に対する本薬 (0.09~40000 µmol/L) 及び O-脱メチル体 (0.09~10000 µmol/L) の阻害能を検討したとき、本薬及び O-脱メチル体はこれらの代謝酵素を阻害しなかった (CTD 4.2.2.4.13: BA481-03 試験)。

CYP1A1、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2E1 及び CYP3A5 に対する特異的基質を用いて、各 CYP 発現系に対する本薬 (18~40000 µmol/L) 及び O-脱メチル体 (5~10000 µmol/L) の阻害能を検討したとき、本薬はこれらの代謝酵素を阻害しなかった (CTD 4.2.2.4.14: 865 試験)。

ヒト結腸がん由来細胞 (Caco-2 細胞) 単層膜に本薬 10~3000 µmol/L を添加し、P-糖タンパクのジゴキシン輸送に対する阻害能について検討したとき、P-糖タンパク阻害作用は認められなかった (CTD 4.2.2.6.1: 651 試験)。

6.2.2 健康成人における検討

外国人健康成人男性 (薬物動態評価例数 23 例) を対象に、本薬初期カプセル剤³¹⁾ 100、200、400 又は 600 mg を単回経口投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 19 のとおりであり、C_{max} 及び AUC_{0-∞} は概ね投与量に比例して増加した (参考 CTD 5.3.3.1.1: SP835 試験)。

表 19 外国人健康成人男性に本薬初期カプセル剤を単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	評価例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (µg·h/mL)
100	6	2.26 ± 0.30	2.0	14.43 ± 2.28	50.07 ± 11.14
200	6	4.71 ± 0.52	3.0	12.61 ± 2.13	95.09 ± 16.74
400	6	8.66 ± 0.70	3.0	12.37 ± 1.81	185.77 ± 28.76
600	5	12.50 ± 1.52	3.0	14.19 ± 2.87	283.31 ± 62.00

平均値 ± 標準偏差

a) 中央値

外国人健康成人男性 (薬物動態評価例数 12 例) を対象に、本薬カプセル剤³²⁾ 400、600 又は 800 mg を単回経口投与したとき、血漿中未変化体の C_{max} はそれぞれ 8.69 ± 1.77、14.33 ± 2.26 及び 18.97 ± 4.83 µg/mL、AUC_{0-∞} はそれぞれ 143.29 ± 26.50、231.02 ± 49.28 及び 302.20 ± 78.51 µg·h/mL であった (参考 CTD 5.3.3.1.2: SP587 試験)。

31) 原薬のみが封入されたカプセル剤

32) 原薬及び添加剤が封入されたカプセル剤

外国人健康成人男性（薬物動態評価例数 17 例）を対象に、本薬初期カプセル剤 100 mg を 1 日 1 回、200 mg を 1 日 1 回又は 1 回 200 mg を 1 日 2 回 7 日間³³⁾反復経口投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 20 のとおりであった（参考 CTD 5.3.3.1.3: SP836 試験）。

表 20 外国人健康成人男性に本薬初期カプセル剤を反復経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

投与量	評価例数	評価時期	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	AUC _{0-12h} (µg·h/mL)
100 mg (1 日 1 回)	6	1 日目	2.23 ± 0.33	2.0	18.96 ± 2.17
		7 日目	2.94 ± 0.48	1.5	25.24 ± 3.53
200 mg (1 日 1 回)	6	1 日目	3.86 ± 0.27	3.0	33.05 ± 2.53
		7 日目	5.17 ± 0.65	3.0	45.47 ± 5.93
200 mg/回 (1 日 2 回)	5	1 日目	4.05 ± 0.60	3.0	34.23 ± 4.44
		7 日目	8.94 ± 1.43	2.0	81.37 ± 11.25

平均値 ± 標準偏差

a) 中央値

外国人健康成人男性（薬物動態評価例数 24 例）を対象に、本薬カプセル剤 300 又は 500 mg を単回経口投与し、1 日間休薬した後、同用量（1 回量）³⁴⁾を 1 日 2 回 14 日間³³⁾反復経口投与したとき、単回投与時³⁵⁾における血漿中未変化体の C_{max} は、300 及び 500 mg においてそれぞれ 7.57 ± 2.02 及び 10.38 ± 3.04 µg/mL、AUC_{0-∞}はそれぞれ 111.85 ± 16.01 及び 190.05 ± 65.44 µg·h/mL であった。反復投与 14 日目における血漿中未変化体の C_{max} は、最終投与時における用量が 300、400 及び 500 mg であった被験者においてそれぞれ 14.45 ± 1.66、19.24 ± 3.71 及び 13.52 ± 8.43 µg/mL、AUC_{0-12h} はそれぞれ 126.00 ± 17.42、171.07 ± 32.73 及び 117.98 ± 75.57 µg·h/mL であった（参考 CTD 5.3.3.1.4: SP588 試験）。

外国人健康成人男性（薬物動態評価例数 24 例）を対象に、本薬凍結乾燥注射剤 50、100、150 又は 300 mg を単回静脈内投与（投与時間: 10 分間）したとき、血漿中未変化体の AUC_{0-∞}はそれぞれ 20.26 ± 2.47、44.28 ± 6.57、62.27 ± 13.25 及び 111.0 ± 12.30 µg·h/mL、t_{1/2} はそれぞれ 13.52 ± 1.51、12.15 ± 2.62、12.34 ± 2.25 及び 12.34 ± 0.81 時間であった（参考 CTD 5.3.3.1.5: SP834 試験）。

外国人健康成人男性（薬物動態評価例数 10 例）を対象に、¹⁴C 標識体（本薬）100 mg を単回経口投与又は単回静脈内投与（投与時間: 60 分間）したとき、投与 168 時間後までの尿中及び糞中に総放射能のそれぞれ 94.19 及び 0.38%（経口投与時）並びに 96.82%及び 0.30%（静脈内投与時）が排泄された。経口投与時及び静脈内投与時において尿中に認められた放射能の主な内訳は、未変化体がそれぞれ 33.6%及び 37.6%、O-脱メチル体がそれぞれ 28.3%及び 28.3%であった（参考 CTD 5.3.3.1.6: SP619 試験）

6.2.3 内因性要因の検討

6.2.3.1 年齢及び性別の影響

外国人の健康高齢男女及び健康成人男性（薬物動態評価例数: 各 12 例）を対象に、本剤（海外臨床試験用製剤）100 mg を単回経口投与又は 1 日 2 回 5 日間³³⁾反復経口投与したとき、単回投与時及び反復投与時における血漿中未変化体及び O-脱メチル体の薬物動態パラメータは表 21 のとおりであり、高齢男性及び高齢女性において C_{max}、AUC_{0-∞}及び AUC_{0-12h}が高くなる傾向が認められた（参考 CTD 5.3.3.3.1: SP620 試験）。

33) 最終日は朝投与のみ

34) 反復投与時は忍容性に問題がある場合は減量を可能としていたため、単回投与時に 500 mg 群に割り付けられた被験者のうち、4 例は計画通り投与を完了したが、7 例が反復投与 7 日目までに 400 mg 1 日 2 回に減量し、1 例は 500 mg 単回投与後に中止した。

35) 500 mg 群の 2 例が誤って 300 mg の投与を受けたため、当該 2 例は解析から除外された。

表 21 外国人の健康高齢男女及び健康成人男性に本剤を単回経口投与又は反復経口投与したときの血漿中未変化体及び O-脱メチル体の薬物動態パラメータ

	評価例数	未変化体				O-脱メチル体				
		C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC (µg·h/mL) ^{b)}	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC (µg·h/mL) ^{b)}	
単回投与	非高齢男性	12	2.21±0.51	1.0	14.44±3.25	41.20±6.33	0.14±0.05	12	23.92±7.11 ^{c)}	6.87±2.16 ^{d)}
	高齢男性	12	2.83±0.56	0.5	17.03±3.67 ^{e)}	56.65±13.56 ^{e)}	0.15±0.07	18	25.62±8.70 ^{e)}	8.70±1.88 ^{e)}
	高齢女性	12	3.45±0.62	1.0	13.26±2.06	61.03±8.57	0.22±0.08	12	18.46±4.27 ^{e)}	9.09±2.85 ^{d)}
反復投与	非高齢男性	12	4.84±0.47	1.0	14.31±1.54	41.59±5.64	0.58±0.15	1.6	19.19±4.05	5.63±1.40
	高齢男性	11	6.31±1.20	0.5	17.05±3.82	55.95±12.36	0.60±0.25	3	21.61±4.06	6.20±2.76
	高齢女性	12	7.41±0.92	0.75	14.12±2.87	62.48±8.46	0.70±0.26	7	17.40±4.95	7.29±2.84

平均値±標準偏差

a) 中央値

b) 単回投与時: AUC_{0-∞}、反復投与時: AUC_{0-12h}

c) 11 例、d) 6 例、e) 7 例、f) 10 例

6.2.3.2 CYP2C19 遺伝子型の影響

外国人健康成人男性（薬物動態評価例数: CYP2C19 の EM: 8 例、CYP2C19 の PM: 3 例）を対象に、本剤（海外臨床試験用製剤）200 mg を単回経口投与若しくは 1 日 2 回 5 日間³³⁾反復経口投与又は本薬注射剤 200 mg を単回静脈内投与（投与時間: 60 分間）したとき、血漿中未変化体及び O-脱メチル体の薬物動態パラメータは表 22 のとおりであり、未変化体については CYP2C19 遺伝子型によって薬物動態パラメータに大きな違いは認められなかったが、O-脱メチル体については CYP2C19 の EM において C_{max} 及び AUC_{0-12h} が高くなる傾向が認められた（参考 CTD 5.3.3.3.2: SP643 試験）。

表 22 外国人健康成人男性に本剤を単回又は反復投与したときの CYP2C19 遺伝子型別の血漿中未変化体及び O-脱メチル体の薬物動態パラメータ

	評価例数	未変化体				O-脱メチル体				
		C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC (µg·h/mL) ^{b)}	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC (µg·h/mL) ^{c)}	
PM	単回静脈内	3	5.65±0.92	1.0	15.06±0.95	105.85±5.64	0.077±0.004	12	- ^{d)}	1.93±0.20
	単回経口	3	6.93±0.94	0.5	14.50±2.00	110.51±5.64	0.086±0.034	6	30.78 ^{e)}	2.51±0.76
	反復経口	3	12.97±1.00	0.5	12.97±1.00	98.72±3.61	0.306±0.070	1.5	22.57±8.64	2.91±0.75
EM	単回静脈内	8	5.74±0.50	1.0	13.68±1.20	99.47±13.46	0.283±0.108	12	18.28±4.95	10.57±3.68
	単回経口	8	6.50±2.19	0.88	13.83±1.32	101.48±16.96	0.450±0.308	12	18.26±7.20 ^{f)}	11.20±4.42
	反復経口	8	12.64±1.91	0.5	12.64±1.91	95.62±14.54	0.979±0.280	4	18.37±4.52	9.89±2.87

平均値±標準偏差

a) 中央値

b) 単回投与時: AUC_{0-∞}、反復投与時: AUC_{0-12h}

c) 単回投与時: AUC_{0-72hr}、反復投与時: AUC_{0-12h}

d) 算出不能

e) 1 例、f) 6 例

6.2.3.3 人種の影響

Asian、Native African 及び Caucasian の健康成人男性（薬物動態評価例数: 各 12 例/群）を対象に、本剤（海外臨床試験用製剤）1 回 200 mg を 1 日 2 回 4 日間³³⁾反復経口投与したとき、血漿中未変化体及び O-脱メチル体の薬物動態パラメータは表 23 のとおりであり、未変化体については人種によって薬物動態パラメータに大きな違いは認められなかったが、O-脱メチル体については Asian 及び Native African において Caucasian と比較して C_{max} 及び AUC_{0-12h} が低くなる傾向が認められた（参考 CTD 5.3.3.3.3: SP661 試験）。

表 23 外国人健康成人に本剤を反復経口投与したときの血漿中未変化体及び O-脱メチル体の薬物動態パラメータ

	評価例数	未変化体				O-脱メチル体			
		C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-12h} (µg·h/mL)	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-12h} (µg·h/mL)
Asian	12	12.19±2.11	0.8	15.89±1.64	107.04±16.65	0.53±0.24	2.0	20.51±3.32	5.86±2.78
Native African	12	12.12±3.15	0.5	16.04±1.37	106.68±22.83	0.59±0.27	2.5	20.64±3.22	6.45±2.92
Caucasian	12	11.85±2.04	0.8	16.15±2.52	96.24±16.40	0.88±0.36	1.8	20.55±3.99	8.99±3.55

平均値±標準偏差

a) 中央値

日本人及び中国人の健康成人男性（薬物動態評価例数: 各 12 例/群³⁶⁾）を対象に、本剤（海外臨床試験用製剤）100、200 又は 400 mg を単回経口投与したとき、血漿中未変化体及び O-脱メチル体の薬物動態パラメータは表 24 のとおりであり、未変化体については日本人及び中国人において薬物動態パラメータに大きな差異は認められなかったが、O-脱メチル体については日本人で C_{max} 及び AUC_{0-∞} が高くなる傾向が認められた（CTD 5.3.3.3.6: SP1046 試験）。

表 24 日本人及び中国人の健康成人に本剤を単回経口投与したときの血漿中未変化体及び O-脱メチル体の薬物動態パラメータ

	評価例数	未変化体				O-脱メチル体				
		C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	
日本人	100 mg	12	3.00±0.48	1.0	14.31±2.94	58.15±12.29	0.13±0.08	12	16.23±2.77	5.16±2.64
	200 mg	11	6.02±1.84	1.0	14.74±1.93	118.13±21.63	0.23±0.13	12	17.10±2.92	9.51±5.20
	400 mg	12	11.89±1.92	1.0	13.87±2.12	221.78±37.51	0.58±0.27	12	16.44±1.97	23.25±9.37
中国人	100 mg	12	3.14±0.52	0.5	14.10±2.42	57.33±9.90	0.10±0.05	12	16.34±2.78	4.04±1.79
	200 mg	11	5.80±0.36	1.0	15.10±2.84	112.70±17.87	0.15±0.09	12	16.36±2.41	5.98±3.06
	400 mg	12	10.58±1.33	1.0	15.06±2.07	224.42±39.72	0.29±0.20	12	17.57±3.01	12.07±8.16

平均値±標準偏差

a) 中央値

6.2.3.4 腎機能の影響

外国人の健康成人（薬物動態評価例数 8 例）及び腎機能障害被験者（薬物動態評価例数: 軽度（CLcr 50 mL/min 以上 80 mL/min 未満）、中等度（CLcr 30 mL/min 以上 50 mL/min 未満）及び重度（CLcr 30 mL/min 未満）腎機能障害被験者各 8 例）を対象に、本剤（海外臨床試験用製剤）100 mg を単回経口投与したとき、血漿中未変化体及び O-脱メチル体の薬物動態パラメータは表 25 のとおりであり、重度腎機能障害被験者において血漿中未変化体の AUC_{0-96h} は高値を示し、中等度及び重度腎機能障害被験者において O-脱メチル体の C_{max}、AUC_{0-96h}、t_{max} 及び t_{1/2} は高値を示した。また、外国人末期腎機能障害被験者（維持透析患者、薬物動態評価例数 8 例）を対象に、本剤（海外臨床試験用製剤）100 mg を透析非実施時又は透析 2.5 時間前に単回経口投与したとき、血漿中未変化体及び O-脱メチル体の AUC_{0-24h} は透析実施時³⁷⁾において 50%低下した。重度及び末期腎機能障害被験者（透析非実施時）における AUC_{0-24h} はそれぞれ 46.31±10.80 及び 44.03±10.30 µg·h/mL であり、同程度であった（参考 CTD 5.3.3.3.4: SP641 試験）。

36) 200 mg 投与時に日本人及び中国人各 1 例に誤った用量の治験薬が投与されたため、解析から除外された。

37) 透析実施時は 4 時間かけて透析を実施すると規定された。

表 25 外国人の健康成人及び腎機能障害被験者に本剤を単回経口投与したときの血漿中未変化体及びO-脱メチル体の薬物動態パラメータ

	評価例数	未変化体				O-脱メチル体			
		C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-96h} (µg·h/mL)	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-96h} (µg·h/mL)
健康成人	8	2.84±1.03	1.0	13.39±2.27	47.92±10.45	0.22±0.12	12	15.97±3.06	8.56±3.96
軽度腎機能障害被験者	8	3.00±0.57	0.5	18.45±3.42	60.40±10.42	0.21±0.07	24	30.50±11.44	12.96±5.27
中等度腎機能障害被験者	8	3.07±0.30	0.5	15.62±2.81	58.40±9.76	0.46±0.09	24	31.24±11.04	27.98±5.99
重度腎機能障害被験者	8	3.09±0.71	1.0	18.90±5.11	77.15±21.33	0.54±0.24	36	59.61±21.92	38.62±15.29
末期腎機能障害被験者 (透析非実施)	8	3.26±0.76	0.5	19.86±3.79	44.03±10.30 ^{b)}	0.55±0.25	24	- ^{c)}	7.80±4.08 ^{b)}
末期腎機能障害被験者 (透析実施)	8	2.85±0.71	0.75	19.87±5.78	23.44±4.01 ^{b)}	0.25±0.11	24	- ^{c)}	3.92±1.75 ^{b)}

平均値±標準偏差

a) 中央値

b) AUC_{0-24h}

c) 経時的な増加が認められるため算出せず

6.2.3.5 肝機能の影響

外国人の健康成人（薬物動態評価例数 8 例）及び中等度肝機能障害被験者（Child-Pugh 分類クラス B、薬物動態評価例数 8 例）を対象に、本剤（海外臨床試験用製剤）100 mg を 1 日 2 回 5 日間³³⁾反復経口投与したとき、血漿中未変化体及び O-脱メチル体の薬物動態パラメータは表 26 のとおりであり、中等度肝機能障害被験者において血漿中未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-t} は高値を示し、O-脱メチル体の C_{max} 及び AUC_{0-t} は低値を示した（参考 CTD 5.3.3.3.5: SP642 試験）。

表 26 外国人の健康成人及び中等度肝機能障害被験者に本剤を反復経口投与したときの血漿中未変化体及びO-脱メチル体の薬物動態パラメータ

	評価例数	未変化体				O-脱メチル体			
		C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-12h} (µg·h/mL)	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-12h} (µg·h/mL)
健康成人	8	5.87±0.76	1.5	15.05±2.99	53.93±9.01	0.46±0.23	6.0	18.75±3.43	5.19±2.65
中等度肝機能障害被験者	8	8.89±1.85	1.5	24.69±5.96	87.77±21.01	0.31±0.21	5.0	31.21±13.50	3.39±2.30

平均値±標準偏差

a) 中央値

6.2.4 薬物相互作用試験

本剤とジゴキシン、メトホルミン、バルプロ酸ナトリウム、カルバマゼピン、オメプラゾール、経口避妊薬、ミダゾラム及びワルファリンとの薬物相互作用試験における併用薬が本剤の薬物動態に及ぼす影響及び本剤が併用薬の薬物動態に及ぼす影響は、それぞれ表 27 及び表 28 のとおりであった。

表 27 併用薬が本剤の薬物動態に及ぼす影響

本剤の用法・用量	併用薬（用法・用量）	血漿中における測定対象	評価例数	幾何平均値の比 ^{a)} [90%信頼区間]		CTD
				C _{max}	AUC _{0-12h}	
1 回 200 mg 1 日 2 回	メトホルミン (1 回 500 mg 1 日 3 回)	本薬未変化体	16	1.08 [1.01, 1.15]	1.06 [1.04, 1.09]	参考CTD 5.3.3.4.2: SP660 試験
1 回 200 mg 1 日 2 回	バルプロ酸ナトリウム (1 回 300 mg 1 日 2 回)	本薬未変化体	16	1.01 [0.96, 1.07]	1.00 [0.98, 1.03]	参考CTD 5.3.3.4.4: SP602 試験
1 回 200 mg 1 日 2 回	カルバマゼピン (1 回 200 mg 1 日 2 回)	本薬未変化体	19	1.09 [1.03, 1.15]	1.04 [1.00, 1.09]	参考CTD 5.3.3.4.5: SP603 試験
300 mg 単回	オメプラゾール (40 mg 1 日 1 回)	本薬未変化体	34	1.00 [0.95, 1.05]	1.13 [1.10, 1.17]	参考CTD 5.3.3.4.7: SP863 試験
		本薬 O-脱メチル体	34	0.42 [0.39, 0.46]	0.44 [0.41, 0.47]	

a) 併用投与時/単独投与時

表 28 本剤が併用薬の薬物動態に及ぼす影響

本剤の用法・用量	併用薬（用法・用量）	血漿中における測定対象	評価例数	幾何平均値の比 ^{a)} [90%信頼区間]		CTD
				C _{max}	AUC	
1回 200 mg 1日 2回	ジゴキシン (0.25 mg 1日 1回)	ジゴキシン	20	1.05 [0.96, 1.15]	1.02 [0.98, 1.07] ^{b)}	参考CTD 5.3.3.4.1: SP644 試験
1回 200 mg 1日 2回	メトホルミン (1回 500 mg 1日 3回)	メトホルミン	16	1.01 [0.92, 1.12]	1.02 [0.94, 1.10] ^{b)}	参考CTD 5.3.3.4.2: SP660 試験
1回 200 mg 1日 2回	バルプロ酸ナトリウム (1回 300 mg 1日 2回)	バルプロ酸	16	1.01 [0.97, 1.07]	1.04 [0.99, 1.09] ^{d)}	参考CTD 5.3.3.4.3: SP601 試験
1回 200 mg 1日 2回	カルバマゼピン (1回 200 mg 1日 2回)	カルバマゼピン	18	1.00 [0.97, 1.02]	0.97 [0.94, 1.00] ^{d)}	参考CTD 5.3.3.4.6: SP618 試験
1回 300 mg 1日 2回	オメプラゾール (40 mg 単回)	オメプラゾール	34	1.10 [0.98, 1.25]	1.10 [1.00, 1.21] ^{d)}	参考CTD 5.3.3.4.7: SP863 試験
1回 200 mg 1日 2回	経口避妊薬 (エチニルエストラジオール 0.03 mg、レボノルゲストレル 0.15 mg 1日 1回)	エチニルエストラジオール	31	1.21 [1.11, 1.31]	1.11 [1.05, 1.18] ^{b)}	参考CTD 5.3.3.4.8: SP599 試験
		レボノルゲストレル	31	1.12 [1.05, 1.19]	1.09 [1.05, 1.14] ^{c)}	
1回 200 mg 1日 2回	ミダゾラム (7.5 mg 単回)	ミダゾラム	33	1.30 [1.11, 1.52]	0.97 [0.91, 1.04] ^{b)}	参考CTD 5.3.3.4.9: SP940 試験
1回 200 mg 1日 2回	ワルファリン (25 mg 単回)	S-ワルファリン	16	0.98 [0.91, 1.06]	0.97 [0.94, 1.00] ^{c)}	参考CTD 5.3.3.4.10: EP0013 試験
		R-ワルファリン	16	0.98 [0.92, 1.03]	1.05 [1.02, 1.09] ^{c)}	

a) 併用投与時/単独投与時

b) AUC_{0-24h}、c) AUC_{0-8h}、d) AUC_{0-12h}、e) AUC_{0-∞}

6.2.5 薬力学試験

6.2.5.1 QT/QTc 間隔に対する影響の検討

外国人健康成人（薬力学評価例数 214 例）を対象に、プラセボ、本剤（海外臨床試験用製剤）1回 400 若しくは 800 mg を 1日 2回 6日間反復経口投与又はモキシフロキサシン 400 mg を 1日 1回 3日間反復経口投与し、QT/QTc 間隔に対する影響を検討した。本剤 400 mg、本剤 800 mg 及びモキシフロキサシン投与後の QTcI 間隔のベースラインからの変化量について、プラセボとの群間差とその 90%信頼区間は、それぞれ -4.3 [-8.0, -0.5]、-6.3 [-10.0, -2.5] 及び 10.4 [6.6, 14.2] ms であった。また、定常状態における本剤 400 mg 及び本剤 800 mg 投与後の PR 間隔のベースラインからの変化量について、プラセボ群との群間差とその 95%信頼区間は、それぞれ 8.2 [3.4, 13.0] 及び 13.5 [8.4, 18.6] ms であり、本剤投与群において PR 間隔のわずかな延長が認められた（CTD 5.3.4.1.1: SP640 試験）。

6.2.5.2 薬物乱用の可能性についての検討

外国人健康成人（薬力学評価例数 30 例）を対象に、プラセボ、本剤 200 若しくは 800 mg 又はアルプラゾラム 1.5 若しくは 3 mg を単回経口投与し、Visual analog scale 評価及び Addiction Research Centre Inventory 質問票を用いて薬物乱用の嗜好性を検討したとき、本剤の薬物嗜好性は一過性であり、アルプラゾラムと比較して低かった（参考 CTD 5.3.4.1.2: SP903 試験）。

6.2.5.3 睡眠に対する影響の検討

外国人健康成人（薬力学評価例数 25 例）を対象に、本剤（申請製剤）1回 100～300 mg を 1日 2回 25日間反復経口投与し、終夜睡眠ポリグラフを用いて本剤の睡眠に及ぼす影響を検討したとき、本剤投与時における中途覚醒時間、睡眠効率及び総睡眠時間は本剤投与前と比較してほとんど変化しなかった（参考 CTD 5.3.4.1.3: SP1031 試験）。

6.2.6 患者における検討

日本人及び外国人の部分発作（二次性全般化発作を含む）を有するてんかん患者を対象に、本剤 200～600 mg/日³⁸⁾を 1 日 2 回に分けて反復経口投与したとき、維持投与開始後 12 週目における血漿中未変化体濃度は表 29 のとおりであり、日本人、中国人及び外国人において血漿中未変化体濃度は同様であった(CTD 5.3.5.1.1: EP0008 試験、参考 CTD 5.3.5.1.2: SP667 試験、参考 CTD 5.3.5.1.3: SP754 試験、参考 CTD 5.3.5.1.4: SP755 試験)。

表 29 日本人及び外国人のてんかん患者に本剤を反復経口投与したときの維持投与開始後 12 週目における血漿中未変化体濃度

試験番号	対象	用量 (mg/日)	評価例数	血漿中未変化体濃度 (µg/mL)
SP667 試験	外国人	200	71	5.26 ± 2.21
		400	67	9.64 ± 4.16
		600	41	13.63 ± 6.21
SP755 試験	外国人	200	135	3.77 ± 1.90
		400	98	7.35 ± 3.88
SP754 試験	外国人	400	123	7.19 ± 2.92
		600	35	9.50 ± 4.29
EP0008 試験	日本人	200	40	5.53 ± 2.24
	中国人		115	5.46 ± 2.20
	日本人	400	25	10.33 ± 3.29
	中国人		95	10.94 ± 3.86

平均値 ± 標準偏差

6.2.7 PPK 解析

日本人及び中国人の部分発作（二次性全般化発作を含む）を有するてんかん患者を対象とした第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1: EP0008 試験)、外国人の部分発作を有するてんかん患者を対象とした第Ⅲ相試験 (参考 CTD 5.3.5.1.3: SP754 試験、参考 CTD 5.3.5.1.4: SP755 試験) から得られた本剤 200～600 mg/日を 1 日 2 回に分けて反復経口投与したときの血漿中未変化体濃度データ (906 例、4272 点) を用いて PPK 解析が実施された。その結果、本薬の薬物動態は一次吸収過程及び一次消失過程を有する 1-コンパートメントモデルにより記述された。また、共変量として体重、年齢、性別、人種、地域、ベースライン時の CL_{Cr} 及び併用抗てんかん薬の影響について検討した結果、見かけの分布容積に対して体重が、見かけの経口クリアランスに対して体重、人種及び代謝酵素を誘導する抗てんかん薬の併用が臨床的に重要な共変量として採用された (参考 CTD 5.3.3.5.1: CL0261 解析)。

6.2.8 薬力学解析

外国人の部分発作を有するてんかん患者を対象とした第Ⅲ相試験 (参考 CTD 5.3.5.1.2: SP667 試験、参考 CTD 5.3.5.1.3: SP754 試験、参考 CTD 5.3.5.1.4: SP755 試験) において、血漿中未変化体濃度の推定値に対して 1 日あたりの発作回数の変化率を推定したとき、1 日あたりの発作回数は、本剤のトラフ濃度に対するシグモイド E_{max} モデルによって記述され、本剤投与時における発作回数の改善が認められた被験者について、EC₅₀ は 4.62 µg/mL、E_{max} は 60% と推定された (参考 CTD 5.3.5.3.5: CL0161 解析)。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響について

機構は、本剤の薬物動態に対する食事の影響を検討した試験 (参考 CTD 5.3.1.1.1: SP600 試験)

38) 100 mg/日から開始し、1 週間ごとに 100 mg/日ずつ 200～600 mg/日まで漸増した後、維持投与に移行した。

では海外臨床試験用製剤が使用されていることを踏まえ、申請製剤における食事の影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬の溶解度は pH 1~7.5 の範囲で 20~31 mg/mL (25°C) 又は 22~34 mg/mL (37°C) であり、本薬は高溶解性と考えられることを説明した。また申請者は、Caco-2 細胞単層膜頂端膜側から基底膜側への見かけの膜透過係数はプロプラノロールと比較して高かったこと (CTD 4.2.2.6.1: 651 試験)、本薬のマスバランス試験 (参考 CTD 5.3.3.1.6: SP619 試験) における経口投与時の吸収量は約 94% であり、BA 試験 (参考 CTD 5.3.1.1.2: SP645 試験、参考 CTD 5.3.1.1.3: SP658 試験、CTD 5.3.1.1.4: EP0036 試験) における本剤の絶対 BA は約 100% であったことから、本薬は良好な吸収性及び高膜透過性を有することを説明した。さらに申請者は、海外臨床試験用製剤及び申請製剤はいずれも検討したすべての緩衝液において 15 分間で 85% 以上溶出し、溶出性試験において生物学的同等性が示されていること、いずれの製剤にも本薬の吸収に大きな影響を及ぼす添加剤は用いられていないことを説明した。以上より申請者は、海外臨床試験用製剤における食事の影響試験の成績を申請製剤に適用することは可能であり、海外臨床試験用製剤と同様に申請製剤も食事の影響を受けにくいと考えられることを説明した。

機構は、食事の影響については原則として申請製剤を用いて検討すべきと考えるが、本薬の物理的・化学的特性や海外臨床試験用製剤と申請製剤の生物学的同等性が示されていることを踏まえると、申請製剤の薬物動態に及ぼす食事の影響が海外臨床試験用製剤と比較して大きく異なる可能性は低く、申請製剤も食事の影響を受けにくいと考える。

6.R.2 本剤の日本人及び外国人における薬物動態の差異について

機構は、日本人及び外国人における本剤投与時の薬物動態の差異について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬の主な消失経路は尿中への排泄及び O-脱メチル体への代謝であること、O-脱メチル体への代謝には CYP2C19、CYP3A4 及び CYP2C9 が関与することを説明した。その上で申請者は、このうち CYP2C19 に関して、Caucasian と Asian の間での民族差を示唆する報告 (Clin Pharmacol Ther 2008; 84: 347-61、Drug Metab Pharmacokinet 2013; 28: 28-37) があるが、本薬の消失に対する CYP2C19 の寄与は約 20% であることから、その影響は限定的であると考えられることを説明した。また申請者は、CYP3A4 及び CYP2C9 に関しては、以下の結果から、本薬の消失に対する CYP3A4 及び CYP2C9 による O-脱メチル体への代謝の寄与は合わせて約 9% と考えられることから、CYP3A4 及び CYP2C9 の遺伝多型に起因して民族差が生じる可能性は低いと考えることを説明した。

- CYP2C19 遺伝子型が薬物動態に与える影響について検討した臨床薬理試験 (CTD 5.3.3.3.6: SP1046 試験) において、CYP2C19 の EM と比較して CYP2C19 の PM における O-脱メチル体の見かけの代謝物生成クリアランスは 77.3% 減少し、尿中排泄割合は 72.7% 減少したことから、O-脱メチル体の生成に対する CYP2C19 の寄与率は約 70%、CYP3A4 及び CYP2C9 の寄与率は合わせて約 30% と考えられること
- O-脱メチル体の尿中排泄率は 28.3% (参考 CTD 5.3.3.1.6: SP619 試験) であること

次に申請者は、Asian、Native African 及び Caucasian の健康成人男性を対象とした臨床薬理試験 (参考 CTD 5.3.3.3.3: SP661 試験) において、Asian 及び Native African における血漿中未変化体濃

度の C_{max} に大きな差異は認められず、 AUC_{0-12h} は Caucasian と比較して約 10%高値を示したものの（表 23）、体重で補正した AUC_{0-12h} は Asian、Native African 及び Caucasian でそれぞれ 7439.76 ± 1161.82 、 7445.12 ± 1477.80 及び $7458.53 \pm 1473.66 \mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{kg}/\text{mL}$ と大きな差異は認められず、主に体重の違いに起因したと考えられること、日本人及び外国人のてんかん患者に本剤を反復経口投与した第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験において、血漿中未変化体濃度に大きな差異は認められなかったこと（表 29）を説明した。また申請者は、日本人及び中国人の健康成人男性を対象とした臨床薬理試験（CTD 5.3.3.3.6: SP1046 試験）における薬物動態パラメータは血漿中未変化体については大きな差異は認められなかったものの、O-脱メチル体については中国人と比較して日本人で高値を示したこと（表 24）を説明した上で、日本人及び中国人における CYP2C19 の遺伝子型別の血漿中未変化体及び O-脱メチル体の C_{max} 及び AUC_{0-t} の分布は図 2 のとおりであり、O-脱メチル体の薬物動態パラメータの差異は CYP2C19 遺伝子型の分布の差異によると考えられることを説明した。しかしながら申請者は、CYP2C19 遺伝子型が未変化体の薬物動態に与える影響は大きくないこと（図 2 上）から、日本人及び中国人における本薬の薬物動態に本質的な差異はないと考えることを説明した。

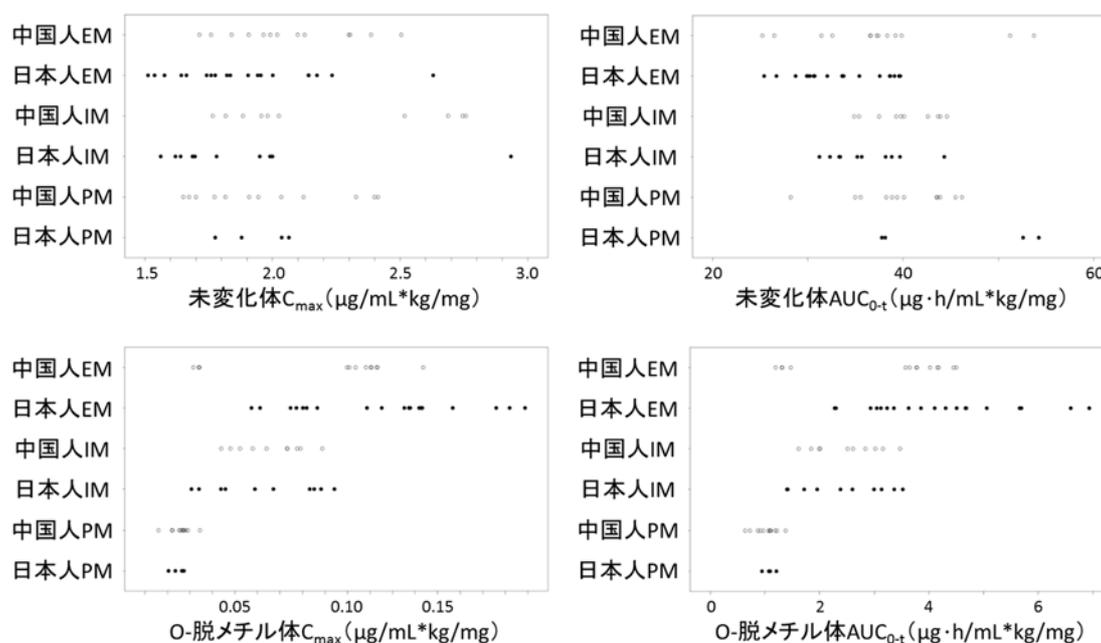


図2 日本人及び中国人健康成人に本剤を単回経口投与したときの血漿中未変化体及びO-脱メチル体の薬物動態パラメータ

さらに申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: EP0008 試験）における日本人及び中国人の血漿中未変化体濃度の分布は図 3 のとおりであり、大きな差異は認められなかったことを説明した。

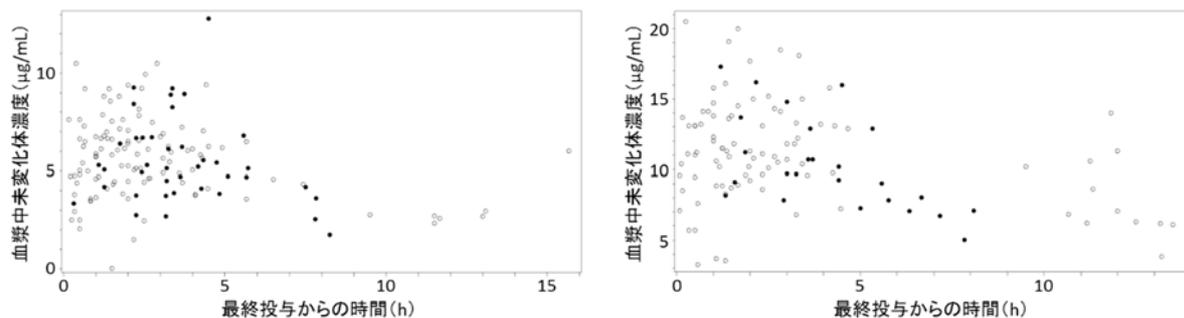


図3 日本人及び中国人を対象とした国際共同第Ⅲ相試験における血漿中未変化体濃度
(左: 200 mg/日群、右: 400 mg/日群、●: 日本人、○: 中国人)

以上より申請者は、本薬の薬物動態に明確な民族差は認められないと考えることを説明した。

機構は、提示されたデータを踏まえると、日本人及び外国人において本剤投与時の薬物動態が大きく異なる可能性は低いと考える。

6.R.3 腎機能障害患者における用量調節の必要性について

機構は、腎機能障害被験者を対象とした薬物動態試験（参考 CTD 5.3.3.3.4: SP641 試験）の成績を踏まえ、腎機能障害患者における用量調節の必要性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、SP641 試験において軽度（CLcr 50 mL/min 以上 80 mL/min 未満）及び中等度（CLcr 30 mL/min 以上 50 mL/min 未満）の腎機能障害被験者に本剤 100 mg を単回経口投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは健康成人（CLcr 80 mL/min 以上）と大きな差異は認められなかったこと（表 25）から、軽度及び中等度の腎機能障害患者において用法・用量を調節する必要はないと考えることを説明した。

次に申請者は、SP641 試験では、重度腎機能障害被験者に本剤を単回経口投与したとき、血漿中未変化体の AUC_{0-96h} が健康成人の約 1.6 倍となったことを説明した上で、本剤の欧州及び米国の添付文書において重度腎機能障害患者に対する本剤の最高用量はそれぞれ 250 mg/日及び 300 mg/日とされていることを説明した。その上で申請者は、本剤を①腎機能正常患者に対して 400 mg/日、②重度腎機能障害患者に対して 400 mg/日、③重度腎機能障害患者に対して 300 mg/日、④重度腎機能障害患者に対して 250 mg/日をそれぞれ 1 日 2 回に分けて反復経口投与したときの定常状態における血漿中未変化体の薬物動態パラメータの推定値について、 C_{max} 及び AUC_{0-12h} の比は 1.36 及び 1.43 (②/①)、1.03 及び 1.08 (③/①)、0.85 及び 0.89 (④/①) であり、重度腎機能障害患者に対して本剤 300 mg/日を反復経口投与したときの曝露量は、腎機能正常患者に本剤 400 mg/日を反復経口投与したときと同程度であったことを説明した。以上より申請者は、重度腎機能障害患者においては本剤の減量を考慮するとともに、最高用量を 300 mg/日とすることが適切と考えることを説明した。

さらに申請者は、SP641 試験において、末期腎機能障害被験者（非透析実施時）における血漿中未変化体の曝露量は重度腎機能障害被験者と同程度であったこと（表 25）から、末期腎機能障害患者においても重度腎機能障害患者と同様の用量調節を行う必要があると考えるが、末期腎機能障害被験者において本剤投与後に 4 時間の血液透析を実施したとき、血漿中未変化体及び O-脱メチル体の AUC_{0-24h} が約 50%減少したこと（表 25）から、末期腎機能患者において血液透析を実施した場合は、透析後に補充投与が必要と考えることを説明した。その上で申請者は、本剤 300 mg/

日を投与されている末期腎機能障害患者に対し、血液透析後の補充用量として1回投与量の半量を投与したときの血漿中未変化体濃度推移の推定値（図4）を提示し、腎機能正常患者に本剤400 mg/日を投与したときとの定常状態における C_{max} 及び AUC_{0-12h} の比は1.06及び1.14であり、血漿中未変化体濃度は腎機能正常患者での範囲を大きく超えなかったことから、血液透析を受けている患者においては、血液透析後に最大で1回投与量の半量の追加投与を考慮する必要があることを説明した。

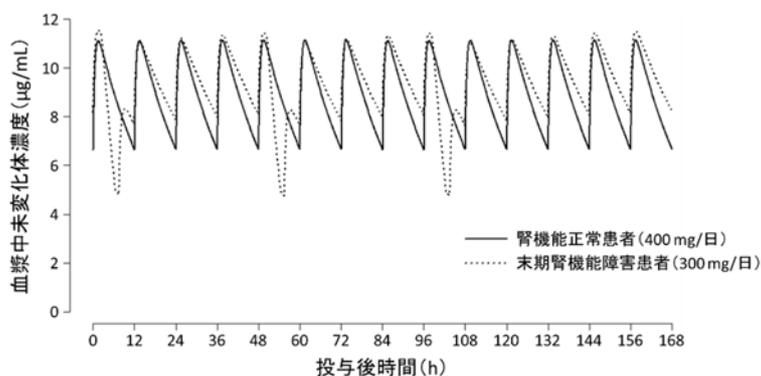


図4 腎機能正常患者及び末期腎機能障害患者に本剤を投与した場合の血漿中未変化体濃度推移のシミュレーション結果
 (腎機能正常患者: 本剤400 mg/日を1日2回に分けて反復経口投与、末期腎機能障害患者: 本剤300 mg/日を1日2回に分けて反復経口投与、血液透析は1週間に3回、本剤投与2.5時間後から4時間実施し、透析終了後1時間後に1回投与量の半量を補充投与)

機構は、SP641 試験成績を踏まえると、軽度及び中等度の腎機能障害患者では用量調節は不要とすることに大きな問題はないと考える。また機構は、SP641 試験成績及び当該試験に基づいたシミュレーション結果を踏まえると、重度及び末期の腎機能障害患者では減量を考慮するとともに、最高用量を300 mg/日とすること、末期腎機能障害患者における血液透析後の補充用量として最大で1回投与量の半量を追加投与することに大きな問題はないと考える。なお機構は、腎機能障害患者における安全性及び有効性については、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

6.R.4 肝機能障害患者における用量調節の必要性について

機構は、肝機能障害被験者を対象とした薬物動態試験（参考CTD 5.3.3.3.5: SP642 試験）の成績を踏まえ、肝機能障害患者における用量調節の必要性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、SP642 試験において、中等度肝機能障害被験者（Child-Pugh 分類 B）に本剤を反復経口投与したとき、血漿中未変化体の AUC_{0-12h} が健康成人の約1.6倍となったこと、本剤の米国の添付文書では軽度及び中等度の肝機能障害患者における最高用量は300 mg/日とされている一方で、欧州の添付文書では当該患者における用量調節は不要とされていることを説明した。その上で申請者は、健康成人及び中等度肝機能障害被験者における投与5日目の CL_{cr} と血漿中未変化体の体重あたりの総クリアランス、腎クリアランス及び腎外クリアランスとの相関関係は図5のとおりであり、腎クリアランスは CL_{cr} との相関が認められた一方で、腎外クリアランスは CL_{cr} との明確な相関は認められず、 CL_{cr} が正常値（ CL_{cr} 82 mL/min 超）であった被験者において、健康成人と比較して中等度肝機能障害被験者で腎外クリアランスが低値を示したことから、総クリアラン

スについても CLcr が正常値であった中等度肝機能障害被験者において健康成人と比較して低値を示したことを説明した。

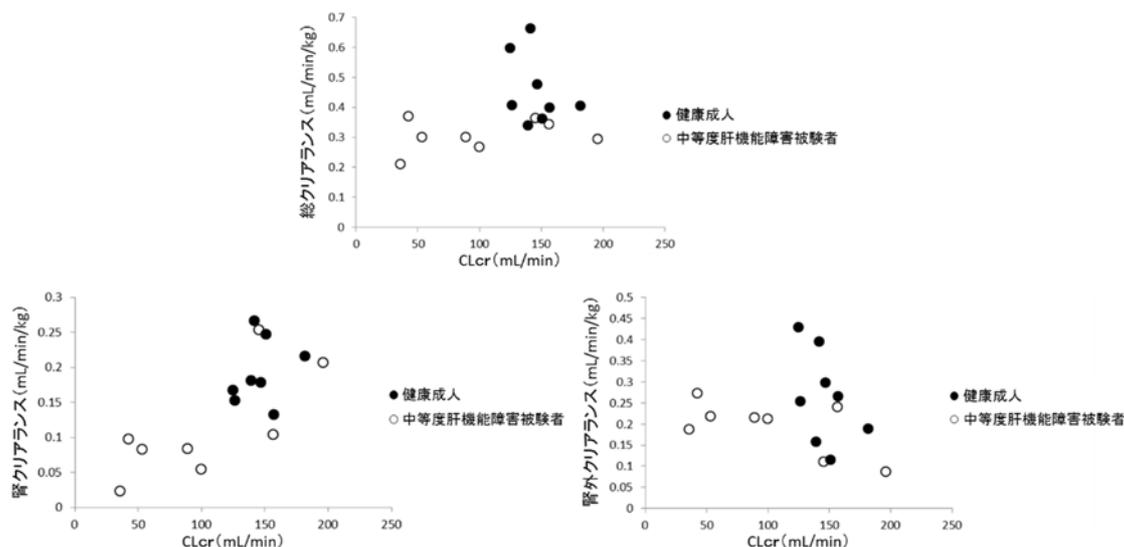


図5 中等度肝機能障害被験者及び健康成人における CLcr 及び血漿中未変化体の体重あたりのクリアランス

さらに申請者は、血漿中未変化体の薬物動態に対する肝機能の影響を明確にするため、投与 5 日目の CLcr が正常値であった患者の薬物動態パラメータを用いて、①肝機能正常患者に本剤 400 mg/日、中等度肝機能障害患者に②本剤 400 mg/日、③本剤 300 mg/日を 1 日 2 回に分けて反復経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータを推定したところ、定常状態における C_{max} 及び AUC_{0-12h} の比は 1.41 及び 1.51 (②/①)、1.13 及び 1.21 (③/①) であり、中等度肝機能障害患者に本剤 300 mg/日を投与したときの曝露量は肝機能正常患者に本剤 400 mg/日を投与したときの曝露量と大きな差異は認められなかったことを説明した。その上で申請者は、中等度肝機能障害患者においては本剤の減量を考慮するとともに、最高用量を 300 mg/日とすることが適切と考えることを説明した。なお申請者は、軽度肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類 A) については、当該患者における薬物動態は検討されていないことから、中等度肝機能障害患者と同様の用量調節を行う必要があると考えることを説明した。

さらに申請者は、重度肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類 C) について、本薬の消失には腎臓が関与すること、SP642 試験を踏まえると中等度肝機能障害患者における尿中排泄率は約 36%であること、本剤の経口クリアランスに対する腎クリアランス及び腎外クリアランスの寄与率はそれぞれ約 36 及び 64%と考えられることから、重度肝機能障害患者において腎外クリアランスの寄与率が 0%となった場合でも、腎機能が正常であれば経口クリアランスの減少は約 64%と予測されることを説明した。以上より申請者は、本剤による肝機能悪化のリスクは大きくないと考えられること、本剤の米国及び欧州の添付文書において重度肝機能障害患者は禁忌とされていないことも考慮すると、本邦において重度肝機能障害患者を禁忌とする必要性は低いと考えることを説明した。なお申請者は、重度肝機能障害患者への本剤の投与は推奨されないと考えることから、その旨を注意喚起することが適切と考えることを説明した。

機構は、SP642 試験において中等度肝機能障害患者の血漿中未変化体の AUC_{0-12h} が増加した要因について、腎機能の低下が影響した被験者も認められるものの、腎機能が正常である被験者に

において未変化体の腎外クリアランス及び総クリアランスの低下が認められることを踏まえると、肝機能の低下も AUC_{0-12h} の増加に寄与していると考え。その上で機構は、軽度及び中等度の肝機能障害患者では減量を考慮するとともに、最高用量を 300 mg/日とすることに大きな問題はないと考える。また機構は、重度肝機能障害患者について、本剤の経口クリアランスに対する腎外クリアランスの寄与率は低くないこと、重度肝機能障害患者における本剤の薬物動態は検討されておらず、海外における投与経験についても不明であることを踏まえると、禁忌に設定する必要があると考えるが、この点については専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したいと考える。なお機構は、肝機能障害患者における安全性及び有効性については、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

6.R.5 TDM の必要性について

機構は、本剤の血漿中未変化体濃度と有効性及び安全性との関連性並びに本剤投与時の TDM の必要性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1: EP0008 試験) において、50%レスポonder及びノンレスポonderの血漿中未変化体濃度は同程度であったこと、薬力学解析 (参考 CTD 5.3.5.3.5: CL0161 解析) において、発作回数の改善が認められなかった被験者では血漿中未変化体のトラフ濃度に依存しないモデルが選択されたことを踏まえると、現時点で本剤の血漿中未変化体濃度について明確な有効濃度域は得られていないと考えられることを説明した。その上で申請者は、血漿中未変化体の C_{max} 及び AUC は用量に比例して増加し、薬物動態の個体内及び個体間差は小さく、顕著な薬物相互作用は認められていないことから、定期的な TDM を実施する必要性は低いと考えるが、過量投与、重篤な副作用の発現時、高齢者、肝機能障害患者及び腎機能障害患者における用量調節時等には、必要に応じて血漿中未変化体濃度を測定できるよう、TDM の体制を整備することを説明した。

機構は、国内外の臨床試験成績から、本剤の明確な有効濃度域は得られていないこと、血漿中未変化体濃度に用量比例性が認められ、反復投与による自己誘導が認められないことを考慮すると、本剤投与時に TDM を定期的実施する必要性は低いと考える。ただし機構は、肝機能障害患者及び腎機能障害患者に本剤を投与する場合等には TDM が有用と考えられることから、必要に応じて血漿中未変化体濃度を測定できるよう TDM の体制を整備することは適切と考える。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、部分発作 (二次性全般化発作を含む) を有するてんかん患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1: EP0008 試験) 及び長期継続投与試験 (CTD 5.3.5.2.2: EP0009 試験) の成績が提出され、安全性に関する評価資料として、日本人健康成人を対象とした第Ⅰ相試験 (CTD 5.3.1.1.4: EP0036 試験)、日本人及び中国人の健康成人を対象とした第Ⅰ相試験 (CTD 5.3.3.3.6: SP1046 試験) 及び外国人健康成人を対象とした QT/QTc 評価試験 (CTD 5.3.4.1.1: SP640 試験) の成績が提出された。また、参考資料として、海外第Ⅰ相試験 (参考 CTD 5.3.3.3.1: SP620 試験、参考 CTD 5.3.3.3.4: SP641 試験、参考 CTD 5.3.3.3.5: SP642 試験)、海外第Ⅱ相試験 (参考 CTD 5.3.5.1.2: SP667 試験、参考 CTD 5.3.5.2.3: SP586 試験、参考 CTD 5.3.5.2.4: SP607 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (参考 CTD 5.3.5.1.3: SP754 試験、参考 CTD 5.3.5.1.4: SP755 試

験)等の成績が提出された。なお、以下においては主要な試験として、日本人健康成人対象第 I 相試験 (CTD 5.3.1.1.4: EP0036 試験)、日本人及び中国人の健康成人対象第 I 相試験 (CTD 5.3.3.3.6: SP1046 試験)、国際共同第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1.1: EP0008 試験) 及び長期継続投与試験 (CTD 5.3.5.2.2: EP0009 試験) の概略を記載する。

7.1 第 I 相試験

7.1.1 日本人健康成人対象第 I 相単回投与試験 (CTD 5.3.1.1.4: EP0036 試験 <2013 年 11 月～2013 年 12 月>)

日本人健康成人 (目標被験者数 24 例) を対象に、本剤を単回経口投与又は本薬注射剤を単回静脈内投与したときの安全性及び BA を検討するため、無作為化非盲検交叉比較試験が実施された (薬物動態については、6.2 参照)。

用法・用量は、本剤 200 mg を単回経口投与又は本薬注射剤 200 mg を 30 又は 60 分かけて単回点滴静脈内投与すると設定され、休薬期間は 7 日間以上と設定された。

無作為化された 26 例 (本剤投与時 25 例、本薬注射剤 (30 分間) 投与時 25 例、本薬注射剤 (60 分間) 投与時 25 例) 全例が安全性解析対象集団であった。中止例は 3 例であり、中止理由は、有害事象 (2 例)、追跡不能 (1 例) であった。

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、本剤投与時の 24.0% (6/25 例)、本薬注射剤 (30 分間) 投与時の 32.0% (8/25 例)、本薬注射剤 (60 分間) 投与時の 32.0% (8/25 例) に認められた。死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

因果関係が否定されなかった有害事象 (臨床検査値異常を含む) は本剤投与時の 20.0% (5/25 例)、本薬注射剤 (30 分間) 投与時の 16.0% (4/25 例)、本薬注射剤 (60 分間) 投与時の 20.0% (5/25 例) に認められた。主な事象は、霧視及び不眠症 (本剤投与時 1 例、本薬注射剤 (30 分間) 投与時 1 例、本薬注射剤 (60 分間) 投与時 0 例; 以下同順)、体位性めまい (1 例、0 例、1 例) 等であった。

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

以上より申請者は、本剤 200 mg を単回経口投与及び本薬注射剤 200 mg を単回静脈内投与したときの安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

7.1.2 日本人及び中国人の健康成人対象第 I 相単回投与試験 (CTD 5.3.3.3.6: SP1046 試験 <2011 年 3 月～2011 年 6 月>)

日本人及び中国人の健康成人 (目標被験者数 36 例 (日本人 18 例)) を対象に、本剤単回経口投与時の日本人及び中国人の健康成人における安全性及び薬物動態を比較するため、プラセボ対照無作為化二重盲検交叉比較試験が実施された (薬物動態については、6.2 参照)。

用法・用量は、プラセボ、本剤 100、200 又は 400 mg を単回経口投与すると設定され、休薬期間は 7 日間以上と設定された。

無作為化された 36 例 (プラセボ投与時 36 例、本剤 100 mg 投与時 24 例、本剤 200 mg 投与時 24 例、本剤 400 mg 投与時 24 例) 全例が安全性解析対象集団であり、全例が試験を完了した。

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ投与時の 27.8% (10/36 例)、本剤 100 mg 投与時の 0% (0/24 例)、本剤 200 mg 投与時の 33.3% (8/24 例)、本剤 400 mg 投与時の 62.5% (15/24 例) に認められた。死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ投与時の 25.0%（9/36 例）、本剤 100 mg 投与時の 0%（0/24 例）、本剤 200 mg 投与時の 16.7%（4/24 例）、本剤 400 mg 投与時の 58.3%（14/24 例）に認められた。主な事象は、疲労（プラセボ投与時 2 例、本剤 100 mg 投与時 0 例、本剤 200 mg 投与時 1 例、本剤 400 mg 投与時 6 例；以下同順）、浮動性めまい（2 例、0 例、1 例、4 例）、傾眠（1 例、0 例、0 例、5 例）、幻聴（0 例、0 例、0 例、3 例）等であった。

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

以上より申請者は、日本人及び中国人の健康成人に本剤 100～400 mg を単回経口投与したときの安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

7.2 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: EP0008 試験＜2012 年 9 月～2014 年 8 月＞）

既存の抗てんかん薬で十分な効果が認められず、併用抗てんかん薬が 3 剤以内の部分発作（二次性全般化発作を含む）を有するてんかん患者（目標被験者数 540 例（日本人 135 例）、各群 180 例）を対象に、本剤を他の抗てんかん薬と併用したときの有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本及び中国（日本 41 施設及び中国 31 施設）で実施された（薬物動態については、6.2 参照）。

本試験は、観察期間 8 週間、治療期間 16 週間（増量期間 4 週間及び維持期間 12 週間）及び減量期間 3 週間で構成された。用法・用量は、プラセボ、本剤 200 又は 400 mg/日（本剤 100 mg/日から開始し、1 週間ごとに 100 mg/日ずつ、200 又は 400 mg/日に増量³⁹⁾）を 1 日 2 回に分けて経口投与すると設定された。治療期間終了後は移行期間⁴⁰⁾を経て長期継続投与試験（CTD 5.3.5.2.1: EP0009 試験）へ移行するか、減量期間（1 週間ごとに 200 mg/日ずつ漸減）を経て投与を終了すると設定された。

無作為化症例 548 例（プラセボ群 184 例、本剤 200 mg/日群 183 例、本剤 400 mg/日群 181 例；以下、同順）のうち、本剤 400 mg/日群の治験薬未投与例 1 例を除いた 547 例（184 例、183 例、180 例）が安全性解析対象集団であり、さらに治験薬投与開始後に有効性評価が実施されなかった 3 例（1 例、1 例、1 例）を除外した 544 例（183 例、182 例、179 例）が有効性解析対象集団の FAS であった。中止例は 62 例（18 例、12 例、32 例）であり、主な中止理由は、有害事象（14 例、8 例、28 例）、治験実施計画書逸脱（2 例、2 例、0 例）、同意撤回（0 例、1 例、2 例）、追跡不能（2 例、0 例、1 例）であった。

主要評価項目である FAS における観察期間に対する維持期間 28 日あたりの部分発作回数の変化量は表 30 のとおりであり、本剤 200 mg/日群とプラセボ群及び本剤 400 mg/日群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた（いずれも $p < 0.001$ ）。

39) 忍容性に問題があった場合は、増量期間終了時に 1 段階（100 mg/日）の減量は可とされた。なお、一度減量した場合は、再度増量することは不可とされた。

40) 移行期間においては、盲検下にてプラセボ群では 2 週間かけて 200 mg/日まで増量、本剤 200 mg/日群では同量を継続、本剤 400 mg/日群では 2 週間かけて 200 mg/日に減量した。

表 30 国際共同第Ⅲ相試験における観察期間に対する維持期間 28 日あたりの部分発作回数の変化量 (FAS)

投与群	評価例数	28 日あたりの部分発作回数		観察期間からの 変化量	プラセボとの比較 ^{b)}	
		観察期間	維持期間 ^{a)}		減少率 ^{c)} [95%信頼区間]	p 値 ^{d)}
プラセボ群	183	10.50 (3.6, 707.6)	9.55 (0.3, 633.3)	-1.22 (-93.0, 39.8)		
本剤 200 mg/日群	182	11.00 (3.7, 1118.0)	6.47 (0.0, 363.7)	-3.33 (-754.3, 165.2)	29.4 [18.7, 38.7]	< 0.001
本剤 400 mg/日群	179	10.00 (2.6, 221.0)	4.92 (0.0, 123.5)	-4.50 (-97.5, 28.2)	39.6 [30.5, 47.6]	< 0.001

中央値 (最小値, 最大値)

- a) 増量期間中に中止し、維持期間における有効性データが得られていない被験者 (プラセボ群 8 例、本剤 200 mg/日群 8 例、本剤 400 mg/日群 11 例) では、増量期間における 28 日あたりの部分発作回数を維持期間における部分発作回数として扱った。
- b) 対数変換 ($\ln(x+1)$; x は部分発作回数) した部分発作回数変化量に対する投与群及び実施国を因子、対数変換した観察期間の 28 日あたりの部分発作回数を共変量とした共分散分析モデルに基づく。
- c) プラセボ群に対する減少率 (%) = $100 \times \{1 - \exp(\Delta)\}$
 Δ = (本剤群の対数変換した変化量の調整済み平均値) - (プラセボ群の対数変換した変化量の調整済み平均値)
- d) 本剤 400 mg/日群とプラセボ群との比較を行い、有意差が認められた場合に本剤 200 mg/日群とプラセボ群との比較を検討する閉検定手順により、検定の多重性を考慮した。

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ群の 69.6% (128/184 例)、本剤 200 mg/日群の 65.0% (119/183 例)、本剤 400 mg/日群の 79.4% (143/180 例) に認められた。死亡は認められず、その他の重篤な有害事象は、プラセボ群の 3 例 (てんかん重積状態 2 例、肺炎及び回転性めまい各 1 例)、本剤 200 mg/日群の 2 例 (自殺企図及び乳癌各 1 例)、本剤 400 mg/日群の 9 例 (上部消化管出血・薬物性肝障害・肺炎・気管支炎、てんかん精神病、人工流産、大発作痙攣、糖尿病、硬膜下血腫、手骨折、粉碎骨折、浮動性めまい各 1 例) に認められ、プラセボ群のてんかん重積状態、本剤 200 mg/日群の自殺企図、本剤 400 mg/日群の上部消化管出血・薬物性肝障害・肺炎、浮動性めまい各 1 例については、治験薬との因果関係は否定されていない。

因果関係が否定されなかった有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ群の 25.5% (47/184 例)、本剤 200 mg/日群の 35.0% (64/183 例)、本剤 400 mg/日群の 60.6% (109/180 例) に認められた。主な事象は、浮動性めまい (プラセボ群 15 例、本剤 200 mg/日群 25 例、本剤 400 mg/日群 58 例; 以下、同順)、傾眠 (4 例、14 例、18 例)、複視 (1 例、4 例、12 例)、嘔吐 (3 例、3 例、12 例)、悪心 (5 例、5 例、8 例)、頭痛 (6 例、8 例、7 例)、霧視 (1 例、4 例、7 例)、白血球数減少 (0 例、6 例、6 例) 等であった。

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

以上より申請者は、既存の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作 (二次性全般化発作を含む) に対して、本剤 200 及び 400 mg/日のプラセボに対する優越性が示され、安全性に大きな問題はなかったと考えることを説明した。

7.3 長期継続投与試験 (5.3.5.2.2: EP0009 試験<2013 年 2 月~継続中 (データカットオフ: 年 月)>)

国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: EP0008 試験) の 16 週間の投与を完了した患者 (目標被験者数 378 例) を対象に、本剤を他の抗てんかん薬と長期併用投与したときの安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 200 mg/日より投与を開始し⁴⁰⁾、被験者の状態に応じて本剤 100~400 mg/日の範囲で 1 日 2 回に分けて適宜増減 (ただし、増量する場合は 1 週間以上の間隔をあげ、1 回の増量幅は 100 mg/日とする) して経口投与すると設定された。

総投与症例 473 例全例が安全性解析対象集団であり、治験薬投与開始後に有効性評価が実施されなかった 2 例を除外した 471 例が有効性解析対象集団の FAS であった。中止例は 122 例であり、主な中止理由は、効果不十分（45 例）、有害事象（35 例）、同意撤回（19 例）等であった。

安全性解析対象集団における最終評価時の最頻用量（平均値±標準偏差）は、296.9±91.1 mg/日であり、最終評価時の最頻用量の分布は、100 mg/日 3.4%（16/471 例）、200 mg/日 32.9%（155/471 例）、300 mg/日 27.2%（128/471 例）及び 400 mg/日 36.5%（172/471 例）であった。

有効性評価項目である FAS における治療期間 28 日あたりの部分発作回数の先行試験（国際共同第Ⅲ相試験）における観察期間からの変化率⁴¹⁾の推移は表 31 のとおりであった。

表 31 長期継続投与試験の治療期間 28 日あたりの部分発作回数の変化率の推移（FAS）

評価期間	評価例数	部分発作回数	観察期間からの変化率 (%)
観察期間 ^{a)}	471	10.69 (2.59, 1118.00)	
0～6 カ月	471	5.33 (0.00, 302.50)	-51.59 (-100.00, 512.50)
6～12 カ月	418	4.31 (0.00, 237.50)	-59.66 (-100.00, 255.07)
12～18 カ月	311	4.14 (0.00, 209.67)	-66.67 (-100.00, 743.75)
18～24 カ月	106	3.58 (0.00, 125.54)	-72.02 (-100.00, 167.65)
全治療期間	471	5.23 (0.00, 249.39)	-55.23 (-100.00, 512.50)

中央値（最小値、最大値）

a) 先行試験（国際共同第Ⅲ相試験）における観察期間

有害事象（臨床検査値異常を含む）は 75.5%（357/473 例）に認められた。死亡は 5 例（てんかん重積状態 3 例、脳梗塞及び熱射病各 1 例）に認められ、脳梗塞⁴²⁾及びてんかん重積状態⁴³⁾各 1 例については本剤との因果関係は否定されていない。その他の重篤な有害事象は、てんかん重積状態及びてんかん（各 3 例）、脳出血（2 例）、直腸ポリープ・直腸脱・鎖骨骨折、食欲減退・頭痛・自殺念慮、胃潰瘍・萎縮性胃炎・胃炎、声帯白斑症・精神障害、肺感染・てんかん重積状態、精巣炎・前立腺炎、腓骨骨折・脛骨骨折、遠隔転移を伴う神経膠腫、群発発作、十二指腸炎・逆流性胃炎、各種物質毒性、過誤腫、顎の骨折、喘息、てんかん精神病、側頭葉てんかん、肺炎、抜歯、結腸新生物、避妊中の妊娠、複雑部分発作、脊椎圧迫骨折、顔面損傷（各 1 例）が認められ、てんかん（2 例）、胃潰瘍・萎縮性胃炎・胃炎、食欲減退・頭痛・自殺念慮、十二指腸炎・逆流性胃炎、脳出血、てんかん重積状態、精神障害、各種物質毒性、てんかん精神病（各 1 例）については本剤との因果関係は否定されていない。

本剤との因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、42.9%（203/473 例）に認められた。主な事象は、浮動性めまい（84 例）、傾眠（27 例）、頭痛（18 例）、霧視、悪心及び嘔吐（各 15 例）、複視（11 例）、歩行障害（10 例）等であった。

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

以上より申請者は、他の抗てんかん薬と長期併用したときの本剤 100～400 mg/日の安全性に大きな問題はなく、有効性も維持されたと考えることを説明した。

41) 発作回数の変化率 (%) = { (各評価期間における 28 日あたりの発作回数) - (観察期間における 28 日あたりの発作回数) } / (観察期間における 28 日間あたりの発作回数) × 100

42) 38 歳の中国人男性であり、ラモトリギン及びバルプロ酸ナトリウムを併用していた。本剤投与 141 日目（200 mg/日）に脳梗塞が発現し、病院に搬送され、人工呼吸等の救急治療が行われたが、2～3 時間後に死亡した。被験者の医学的状態で脳梗塞発現の危険因子として特定されたものはなく、感染症を含む合併症は認められなかった。

43) 48 歳の中国人女性であり、カルバマゼピン及びバルプロ酸ナトリウムを併用していた。本剤投与 207 日目（400 mg/日）にてんかん発作が発現し入院した。その 4 日後（200 mg/日）にてんかん重積状態が発現し、ジアゼパム、ハロペリドール及びフェノバルビタールが投与されたが、約 1 時間 15 分後に呼吸停止となり、救命措置が行われたが死亡した。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 本剤の臨床的位置付けについて

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

申請者は、海外ガイドライン（The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care, Clinical Guideline 20, 2004, Epilepsia 2004; 45: 410-23）における成人てんかん患者の部分発作に対する併用療法の標準的な治療薬のうち、本邦で承認されている薬剤はガバペンチン、トピラマート、ラモトリギン及びレベチラセタムのみであること、米国における調査によるとてんかん患者のうち 30%を超える患者で発作又は抗てんかん薬の副作用により活動が制限されており（MMWR Surveill Summ 2008; 57: 1-20）、新たな治療の選択肢が求められていることを説明した。また申請者は、本剤は主に Na⁺チャネルの不活性化を促進することにより抗てんかん作用を発揮するが、Na⁺チャネルに作用する既存の抗てんかん薬は Na⁺チャネルの急速な不活性化を促進するのに対し、本剤は緩徐な不活性化を促進するため、本剤の作用機序は既存の抗てんかん薬と異なることを説明した。その上で申請者は、成人てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する併用療法の効能・効果を有する既存の抗てんかん薬と本剤とでは作用機序が異なること、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: EP0008 試験）において本剤と他の抗てんかん薬との併用療法の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する有効性が示されたこと、想定される副作用については添付文書の注意喚起によってリスク管理が可能と考えられることを勘案すると、本剤は本邦における部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する併用療法に新たな選択肢を提供するものと考えられることを説明した。

機構は、以上について了承し、本剤は部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する併用療法として、新たな治療の選択肢を提供するものとする。

7.R.2 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: EP0008 試験）の試験計画について

7.R.2.1 国際共同第Ⅲ相試験による評価について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験の実施に際し、本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼす内因性及び外因性民族的要因をどのように考慮したのか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、内因性民族的要因について、日本人及び中国人の健康成人を対象とした単回経口投与試験（CTD 5.3.3.3.6: SP1046 試験）における薬物動態パラメータを比較した結果、本剤の薬物動態パラメータは日本人と中国人で類似していたこと（6.R.2 参照）を説明した。また申請者は、日本及び中国におけるてんかんの有病率には大きな差異はないとされている（てんかん研究 2005; 23: 249-53、臨床診療指南 癲癇病分冊. 人民衛生出版社; 2007. p.1-2）ことを併せて説明した。

次に申請者は、外因性民族的要因について、以下の点を説明した。

- てんかん及びてんかん症候群の国際分類（Epilepsia 1989; 30: 389-99）が国際的に普及しており、日本及び中国ともに当該分類に基づき診断されており、診断及び治療環境に両国で大きな差異はないと考えたこと
- てんかん部分発作に対しては、中国ではカルバマゼピン、バルプロ酸ナトリウム、オクスカルバゼピン、ラモトリギン等が承認されており、このうちオクスカルバゼピン以外は国内においても承認されていることから、治療の選択肢に大きな差異は認められないと考えたこと

- 国際共同第Ⅲ相試験の実施にあたり、治験責任又は分担医師等に対し、試験開始前に、発作のカウント方法、日誌の記載方法、被験者候補の適格性判定の方法等について説明し、評価の均質化を図ったこと

以上より申請者は、本剤の有効性及び安全性を評価する上で内因性及び外因性民族的要因の影響は小さいと考えられたことから、第Ⅲ相試験を日本人及び中国人を対象とする国際共同試験として実施することは可能と判断したことを説明した。

機構は、国際共同第Ⅲ相試験における日本人集団と中国人集団での有効性及び安全性の差異について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験における国別の観察期間に対する維持期間 28 日あたりの部分発作回数の変化量及び維持期間の 50%レスポonder率⁴⁴⁾は、それぞれ表 32 及び表 33 のとおりであり、日本人集団における本剤群のプラセボ群に対する減少率及び 50%レスポonder率は、中国人集団と比較して小さい傾向が認められたことを説明した。

表 32 国際共同第Ⅲ相試験における国別の観察期間に対する維持期間 28 日あたりの部分発作回数の変化量 (FAS)

	投与群	評価例数	28 日あたりの部分発作回数		観察期間からの変化量	減少率 (%) ^{b) c)} [95%信頼区間]
			観察期間	維持期間 ^{a)}		
全体	プラセボ群	183	10.50 (3.6, 707.6)	9.55 (0.3, 633.3)	-1.22 (-93.0, 39.8)	
	本剤 200 mg/日群	182	11.00 (3.7, 1118.0)	6.47 (0.0, 363.7)	-3.33 (-754.3, 165.2)	29.4 [18.7, 38.7]
	本剤 400 mg/日群	179	10.00 (2.6, 221.0)	4.92 (0.0, 123.5)	-4.50 (-97.5, 28.2)	39.6 [30.5, 47.6]
日本	プラセボ群	48	16.65 (4.5, 148.5)	11.98 (1.3, 111.7)	-1.60(-80.5, 18.7)	
	本剤 200 mg/日群	47	23.00 (4.7, 314.0)	15.33 (0.0, 265.0)	-4.33(-133.1, 6.5)	17.3 [-4.5, 34.6]
	本剤 400 mg/日群	47	13.50 (4.0, 104.5)	8.40 (0.0, 79.6)	-4.04(-86.0, 28.2)	29.2 [7.1, 46.0]
中国	プラセボ群	135	10.00 (3.6, 707.6)	9.11 (0.3, 633.3)	-1.13(-93.0, 39.8)	
	本剤 200 mg/日群	135	8.81 (3.7, 1118.0)	5.27 (0.0, 363.7)	-3.15(-754.3, 165.2)	33.6 [21.0, 44.1]
	本剤 400 mg/日群	132	8.40 (2.6, 221.0)	4.07 (0.0, 123.5)	-4.50 (-97.5, 19.4)	43.1 [32.8, 51.8]

中央値 (最小値, 最大値)

- 増量期間中に中止し、維持期間における有効性データが得られていない被験者では、増量期間における 28 日あたりの部分発作回数を維持期間における発作回数として扱った。
- 対数変換 ($\ln(x+1)$; x は部分発作回数) した部分発作回数変化量に対する投与群及び実施国を因子とし、対数変換した観察期間の 28 日あたりの発作回数を共変量とした共分散分析モデルに基づく。
- プラセボ群に対する減少率 (%) = $100 \times \{1 - \exp(\Delta)\}$
 Δ = (本剤群の対数変換した変化量の調整済み平均値) - (プラセボ群の対数変換した変化量の調整済み平均値)

表 33 国際共同第Ⅲ相試験における国別の観察期間に対する維持期間の 50%レスポonder率 (FAS)

	投与群	評価例数	50%レスポonder率	オッズ比 ^{a)} [95%信頼区間]
全体	プラセボ群	183	36 (19.7)	
	本剤 200 mg/日群	182	70 (38.5)	2.6 [1.61, 4.15]
	本剤 400 mg/日群	179	88 (49.2)	4.1 [2.54, 6.55]
日本	プラセボ群	48	8 (16.7)	
	本剤 200 mg/日群	47	11 (23.4)	1.5 [0.55, 4.22]
	本剤 400 mg/日群	47	14 (29.8)	2.1 [0.79, 5.67]
中国	プラセボ群	135	28 (20.7)	
	本剤 200 mg/日群	135	59 (43.7)	3.0 [1.73, 5.08]
	本剤 400 mg/日群	132	74 (56.1)	4.9 [2.84, 8.36]

該当例数 (発現割合 (%))

- 投与群及び実施国を因子としたロジスティック回帰モデルに基づく。

その上で申請者は、国際共同第Ⅲ相試験で、日本人集団における本剤群のプラセボ群に対する減少率及び 50%レスポonder率が中国人集団と比較して小さくなった要因について検討するため、患者背景について比較した結果 (表 34)、罹病期間、治験開始までに使用した抗てんかん薬数及

44) 観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化率が-50%以下であった被験者の割合

び治療開始時の併用抗てんかん薬数について差異が認められたこと、また観察期間 28 日あたりの部分発作回数についても日本人集団と中国人集団で差異が認められたこと（表 32）を説明した。

表 34 国際共同第Ⅲ相試験における国別の患者背景 (FAS)

		日本	中国
評価例数		142	402
罹病期間 ^{a)} (年)		21.50 ± 13.00	16.29 ± 10.41
治験開始までに使用した 抗てんかん薬数 ^{c)d)}	0 剤	2 (1.4)	38 (9.5)
	1 剤	11 (7.7)	78 (19.4)
	2 剤	13 (9.2)	106 (26.4)
	3 剤	22 (15.5)	82 (20.4)
	4 剤以上	94 (66.2)	98 (24.4)
治験開始時の 併用抗てんかん薬数 ^{c)}	1 剤	4 (2.8)	117 (29.1)
	2 剤	58 (40.8)	173 (43.0)
	3 剤	80 (56.3)	112 (27.9)

- a) 平均値 ± 標準偏差
b) 中央値 (最小値, 最大値)
c) 該当例数 (割合 (%))
d) 治験開始時に併用していた抗てんかん薬を除く。

以上を踏まえ申請者は、差異が認められた因子はいずれもてんかんの重症度に関連する因子であることから、日本人集団では中国人集団と比較して重症度の高いてんかん患者がより多く組み入れられたため、日本人集団において本剤群のプラセボ群に対する部分発作回数変化量の減少率及び 50%レスポンド率が小さくなったと考えることを説明した。しかしながら申請者は、日本人集団においても、観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量 (表 32) 及び 50%レスポンド率 (表 33) のいずれについても本剤群でプラセボ群を上回る改善を示したことから、日本人集団においても本剤の有効性は十分期待できると考えることを説明した。

次に申請者は、国際共同第Ⅲ相試験における国別の有害事象の発現状況は表 35 のとおりであり、両国間で重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び高度の有害事象の発現割合に大きな差異は認められなかったこと、発現割合が高かった有害事象は浮動性めまい、鼻咽頭炎、傾眠、頭痛等であり、両国間で類似していたこと、一方で白血球数減少は中国人集団でのみ認められたことを説明した。

表 35 国際共同第Ⅲ相試験における国別の有害事象の発現状況

	全体			日本			中国		
	プラセボ群	本剤群		プラセボ群	本剤群		プラセボ群	本剤群	
		200 mg/日	400 mg/日		200 mg/日	400 mg/日		200 mg/日	400 mg/日
評価例数	184	183	180	48	47	47	136	136	133
すべての有害事象	128 (69.6)	119 (65.0)	143 (79.4)	38 (79.2)	35 (74.5)	42 (89.4)	90 (66.2)	84 (61.8)	101 (75.9)
重篤な有害事象	3 (1.6)	2 (1.1)	9 (5.0)	0	1 (2.1)	1 (2.1)	3 (2.2)	1 (0.7)	8 (6.0)
投与中止に至った有害事象	12 (6.5)	8 (4.4)	28 (15.6)	2 (4.2)	2 (4.3)	10 (21.3)	10 (7.4)	6 (4.4)	18 (13.5)
高度の有害事象	5 (2.7)	1 (0.5)	9 (5.0)	0	0	1 (2.1)	5 (3.7)	1 (0.7)	7 (5.3)
主な事象									
浮動性めまい	17 (9.2)	30 (16.4)	64 (35.6)	2 (4.2)	10 (21.3)	19 (40.4)	15 (11.0)	20 (14.7)	45 (33.8)
鼻咽頭炎	23 (12.5)	25 (13.7)	27 (15.0)	11 (22.9)	11 (23.4)	12 (25.5)	12 (8.8)	14 (10.3)	15 (11.3)
傾眠	7 (3.8)	18 (9.8)	19 (10.6)	4 (8.3)	6 (12.8)	12 (25.5)	3 (2.2)	12 (8.8)	7 (5.3)
頭痛	11 (6.0)	15 (8.2)	19 (10.6)	1 (2.1)	5 (10.6)	3 (6.4)	10 (7.4)	10 (7.4)	16 (12.0)
上気道感染	22 (12.0)	9 (4.9)	16 (8.9)	2 (4.2)	0	1 (2.1)	20 (14.7)	9 (6.6)	15 (11.3)
嘔吐	3 (1.6)	3 (1.6)	14 (7.8)	0	1 (2.1)	3 (6.4)	3 (2.2)	2 (1.5)	11 (8.3)
複視	1 (0.5)	4 (2.2)	13 (7.2)	0	2 (4.3)	4 (8.5)	1 (0.7)	2 (1.5)	9 (6.8)
悪心	5 (2.7)	6 (3.3)	10 (5.6)	0	3 (6.4)	4 (8.5)	5 (3.7)	3 (2.2)	6 (4.5)
白血球数減少	1 (0.5)	8 (4.4)	9 (5.0)	0	0	0	1 (0.7)	8 (5.9)	9 (6.8)

発現例数（発現割合（％））

その上で申請者は、国際共同第Ⅲ相試験における国別の白血球数のベースラインからの変化量は表 36 のとおりであり、両国間で異なる傾向は認められなかったことを説明した。また申請者は、白血球数減少と判定された 18 例のうち 10 例ではベースライン時点で基準値を下回っており、うち 7 例ではベースライン時点で白血球数減少と判断されていたこと、白血球数減少の重症度は、プラセボ群の 1 例を除きいずれも軽度であり、転帰は本剤 200 mg/日群の 1 例を除きすべて回復又は軽快であったこと、白血球数減少と判断された被験者における併用抗てんかん薬の種類及び薬剤数に一定の傾向は認められなかったことを説明した。

表 36 国際共同第Ⅲ相試験における国別の白血球数のベースラインからの変化量 (10⁹/L)

	投与群	白血球数		ベースラインからの変化量
		ベースライン	維持期間終了時	
全体	プラセボ群	5.60 (2.0, 12.9) (183)	5.75 (2.7, 13.3) (166)	0.15 (-4.1, 5.7)
	本剤 200 mg/日群	5.70 (3.1, 14.1) (183)	5.40 (3.0, 9.8) (171)	-0.20 (-7.0, 3.1)
	本剤 400 mg/日群	5.40 (2.9, 10.3) (179)	5.70 (2.8, 13.0) (151)	0 (-3.6, 5.5)
日本	プラセボ群	4.85 (2.6, 9.1) (48)	5.0 (2.7, 9.8) (46)	0.2 (-2.1, 2.0)
	本剤 200 mg/日群	5.5 (3.1, 11.0) (47)	4.65 (3.0, 8.4) (44)	-0.6 (-7.0, 1.9)
	本剤 400 mg/日群	4.8 (2.9, 8.6) (47)	4.5 (2.8, 13.0) (37)	0 (-2.3, 4.4)
中国	プラセボ群	5.9 (2.0, 12.9) (135)	5.9 (3.2, 13.3) (120)	0.1 (-4.1, 5.7)
	本剤 200 mg/日群	5.85 (3.3, 14.1) (136)	5.5 (3.2, 9.8) (127)	-0.2 (-5.7, 3.1)
	本剤 400 mg/日群	5.6 (3.1, 10.3) (132)	5.9 (3.2, 10.6) (114)	0 (-3.6, 5.5)

中央値（最小値、最大値）（評価例数）

以上より申請者は、日本人集団及び中国人集団の有効性及び安全性プロファイルに大きな差異はないと考えられ、国際共同第Ⅲ相試験の全集団の成績に基づき本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と考えることを説明した。

機構は、本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼす内因性及び外因性民族的要因に国内外で大きな差異はないと考える。また機構は、国際共同第Ⅲ相試験において、中国人集団と比較して日本人集団で本剤の有効性が小さい傾向が認められたものの、日本人集団で重症度の高い患者が多く組み入れられたことが影響した可能性も考えられること、日本人集団においても本剤群でプラセボ群よりも高い改善が認められていることから、日本人集団と中国人集団で本剤の有効性に本質的な差異はないものとする。その上で機構は、有害事象の発現状況についても日本人集団と中

国人集団で大きな差異は認められなかったことも踏まえると、国際共同第Ⅲ相試験の全集団の成績に基づき本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と考える。

7.R.2.2 国際共同第Ⅲ相試験における用量設定について

機構は、日本人を対象とした用量設定試験を実施することなく、国際共同第Ⅲ相試験が実施されたことの適切性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、日本人と外国人で本剤の薬物動態に大きな差異はないと考えられたこと（6.R.2 参照）から、海外プラセボ対照試験（参考 CTD 5.3.5.1.2: SP667 試験、参考 CTD 5.3.5.1.3: SP754 試験、参考 CTD 5.3.5.1.4: SP755 試験）のデータを基に、血漿中未変化体の AUC_T と 1 日あたりの部分発作回数の相関性を PK/PD モデリング解析により検討したところ、最適なモデルとして E_{max} モデルが選択され、本剤投与による最大薬理効果は 1 日あたりの部分発作回数の 71% 減少と推定されたことを説明した。さらに申請者は、1 日あたりの部分発作回数の変化率に対応する AUC_T 及び本剤の 1 日用量は表 37 のとおりであり、本剤の 1 日用量と 1 日あたりの部分発作回数の変化率との間に明らかな相関性が認められたことを説明した。

表 37 PK/PD モデリング解析に基づく 1 日あたりの発作回数の変化率に対応する AUC_T 及び本剤の 1 日用量

1 日あたりの発作回数の変化率		AUC_T ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	本剤の 1 日用量 ^{a)} ($\text{mg}/\text{日}$)
ベースラインに対する%	E_{max} に対する%		
-22.5	-31.7	16.7	100
-34.2	-48.1	33.3	200
-35.1	-50.0	35.9	220
-41.3	-58.2	50.0	300
-46.1	-65.0	66.7	400
-49.6	-69.9	83.3	500
-52.2	-73.6	100.0	600

a) 分布容積 (V_d) を 50 L、消失速度定数 (k_e) を 0.06 h⁻¹ として、以下の式を用いて算出
 $1 \text{ 日用量} = AUC_T / V_d \cdot k_e$

以上より申請者は、日本人と外国人の薬物動態に大きな差異はなく、本剤の薬物動態と臨床効果との間に相関性が確認できたことから、日本人を対象とした用量設定試験を実施せずとも、海外プラセボ対照試験成績に基づいて日本人及び中国人を対象とした国際共同第Ⅲ相試験の用量を設定することは可能と判断したことを説明した。

機構は、国際共同第Ⅲ相試験における用量設定の適切性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、開始用量及び漸増方法について、海外第Ⅱ相試験（参考 CTD 5.3.5.2.3: SP586 試験）では、本剤の開始用量を 200 mg/日とし、1 週ごとに 200 mg/日ずつ 600 mg/日まで増量することとしていたが、600 mg/日まで増量して 3 週間の治療期間を終了したのは 13 例中 6 例であり忍容性に問題があると考えられたため、その後に実施した海外プラセボ対照試験では、本剤の開始用量を 100 mg/日とし、1 週ごとに 100 mg/日ずつ増量すると規定したことを説明した。その上で申請者は、国際共同第Ⅲ相試験では、海外プラセボ対照試験の開始用量及び漸増方法を参考に、開始用量を 100 mg/日、増量幅を 100 mg/日及び増量間隔を 1 週間と設定したことを説明した。

次に申請者は、国際共同第Ⅲ相試験における維持用量について、海外プラセボ対照試験において以下の結果が得られたことから、本剤 200 及び 400 mg/日の 2 用量を設定したことを説明した。

- SP667 試験及び SP755 試験において、本剤 100⁴⁵⁾、200 及び 400 mg/日の有効性に用量反応性

45) SP667 試験及び SP755 試験では、増量期間中に 200 mg/日に対する忍容性がなかった被験者は 100 mg/日への減量が認められており、それぞれ 16 及び 10 例が 100 mg/日に減量した。

が認められたこと

- SP667 試験及び SP755 試験において、本剤 100 mg/日が投与された被験者における 50%レスポンス率のプラセボ群との差はそれぞれ 4%及び 3.9%と低く、推奨用量として必ずしも適切ではないと考えたこと
- SP667 試験、SP754 試験及び SP755 試験における観察期間に対する維持期間 28 日あたりの部分発作回数の変化量について、本剤 600 mg/日群の有効性は本剤 400 mg/日群を上回らなかった一方で、有害事象の発現割合は用量依存的に増加したことから、最高用量は 400 mg/日と設定することが適切と判断したこと

機構は、本来であれば日本人を対象とした用量設定試験を実施し、日本人における用量範囲を確認した後に第Ⅲ相試験を実施すべきと考える。ただし機構は、本剤の薬物動態に日本人と外国人で大きな差異はないと考えられること、薬力学解析の結果から本剤の 1 日用量と 1 日あたりの部分発作回数の変化率に相関性が認められていることを踏まえると、日本人を対象とした用量設定試験を実施せずに国際共同第Ⅲ相試験を実施したことは理解できる。その上で機構は、海外プラセボ対照試験の成績を踏まえると、国際共同第Ⅲ相試験における本剤の用量設定（開始用量、漸増方法、維持用量）に大きな問題はないと考える。

7.R.3 本剤の有効性について

7.R.3.1 海外プラセボ対照試験成績を踏まえた本剤の有効性について

機構は、日本人てんかん患者を対象としたプラセボ対照試験は 1 試験のみであることを踏まえ、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: EP0008 試験）及び海外プラセボ対照試験（参考 CTD 5.3.5.1.2: SP667 試験、参考 CTD 5.3.5.1.3: SP754 試験、参考 CTD 5.3.5.1.4: SP755 試験）の成績を比較した上で、本剤の有効性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、海外プラセボ対照試験における観察期間に対する維持期間 28 日あたりの部分発作回数の変化量は表 38 のとおりであり、これらの試験成績に基づいて欧米の添付文書における本剤の推奨用量が 200~400 mg/日と設定されていることを説明した。その上で申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（表 30）においても本剤 200~400 mg/日の有効性が認められたことを説明した。以上より申請者は、日本人てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する本剤 200 及び 400 mg/日の有効性は示されていると考えることを説明した。

表 38 海外プラセボ対照試験における観察期間に対する維持期間 28 日あたりの部分発作回数の変化量 (FAS)

	評価例数	28 日あたりの部分発作回数		観察期間からの 変化量	プラセボとの比較 ^{b)}	
		観察期間	維持期間 ^{a)}		減少率 ^{c)} [95%信頼区間]	p 値 ^{d)}
SP667 試験						
プラセボ群	96	11 (4, 366)	10 (0, 431)	-1 (-92, 103)		
本剤 200 mg/日群	107	13 (3, 1303)	10 (0, 798)	-3 (-505, 245)	14.6 [-3.2, 29.4]	0.1010
本剤 400 mg/日群	107	13 (3, 228)	7 (0, 212)	-3 (121, 59)	28.4 [11.3, 42.2]	0.0023
本剤 600 mg/日群	105	11 (3, 568)	8 (0, 891)	-4 (-385, 421)	21.3 [6.0, 34.1]	0.0084
SP754 試験						
プラセボ群	104	15.0 (3.5, 840.5)	11.8 (0.7, 427.7)	-2.9 (-422.4, 154.0)		
本剤 400 mg/日群	201	11.5 (3.5, 1253.0)	6.9 (0.0, 6951.3)	-3.9 (-426.8, 5698.3)	21.6 [6.3, 34.5]	0.0078
本剤 600 mg/日群	97	16.5 (3.5, 256.7)	9.7 (0.0, 302.4)	-5.3 (-218.7, 239.9)	24.6 [7.8, 38.3]	0.0061
SP755 試験						
プラセボ群	159	9.9 (3.6, 220.0)	7.6 (0.0, 370.5)	-2.6 (-84.8, 218.5)		
本剤 200 mg/日群	160	11.5 (4.0, 8048.7)	7.2 (0.0, 9321.8)	-3.6 (-200.5, 1273.1)	14.4 [2.2, 25.1]	0.0223
本剤 400 mg/日群	158	10.3 (3.1, 2415.8)	6.7 (0.0, 3196.8)	-3.4 (-150.2, 781.0)	15.0 [1.4, 26.8]	0.0325

中央値 (最小値, 最大値)

- a) 増量期間中に中止し、維持期間における有効性データが得られていない被験者は、増量期間における 28 日あたりの部分発作回数を維持期間における部分発作回数として扱った。
- b) 対数変換 ($\ln(x+1)$; x は部分発作回数) した部分発作回数変化量に対する投与群及び地域 (SP667 試験) 又は併合した実施医療機関 (SP754 試験及び SP755 試験) を因子、対数変換した観察期間の 28 日あたりの部分発作回数を共変量とした共分散分析モデルに基づく。
- c) プラセボ群に対する減少率 (%) = $100 \times \{1 - \exp(\Delta)\}$
 Δ = (本剤群の対数変換した変化量の調整済み平均値) - (プラセボ群の対数変換した変化量の調整済み平均値)
- d) プラセボ群と本剤各用量群との比較における検定の多重性は以下の方法で調整された。
 SP667 試験及び SP755 試験: 本剤高用量群からの階層的方法、SP754 試験: 本剤低用量群からの階層的方法

機構は、提示された臨床試験成績から、日本人てんかん患者の部分発作 (二次性全般化発作を含む) に対する本剤 200 及び 400 mg/日の有効性は示されていると考える。

7.R.3.2 本剤の有効性に影響を及ぼす因子について

機構は、本剤の有効性に影響を及ぼす可能性がある因子について説明するよう申請者に求めた。申請者は、国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1: EP0008 試験) の観察期間に対する維持期間 28 日あたりの部分発作回数の変化量について、患者背景による部分集団解析の結果は表 39 のとおりであり、罹病期間が 15.44 年超の患者及び観察期間の発作回数が 10.50 回未満の患者において、本剤群のプラセボ群に対する減少率が小さくなる傾向が認められたが、いずれの患者集団においてもプラセボ群と比較して本剤群の変化量が上回ったことを説明した。

表 39 国際共同第Ⅲ相試験における患者背景別の観察期間に対する維持期間 28 日あたりの部分発作回数の変化量 (FAS)

患者背景		投与群	評価例数	28 日あたりの部分発作回数		観察期間からの 変化量	減少率 (%) ^{b) c)} [95%信頼区間]
				観察期間	維持期間 ^{a)}		
性別	男性	プラセボ群	101	10.50 (3.6, 103.0)	9.00 (0.3, 89.7)	-1.29 (-93.0, 39.8)	
		本剤 200 mg/日群	93	11.0 (4.0, 1118.0)	6.67 (0, 363.7)	-3.17 (-754.3, 93.9)	30.8 [14.9, 43.7]
		本剤 400 mg/日群	103	8.50 (2.6, 163.2)	4.33 (0, 94.5)	-4.35 (-68.7, 19.4)	39.3 [27.2, 49.4]
	女性	プラセボ群	82	11.25 (4.1, 707.6)	10.83 (0.3, 633.3)	-1.18 (-80.5, 23.7)	
		本剤 200 mg/日群	89	10.18 (3.7, 314.0)	6.00 (0, 265.0)	-3.36 (-133.1, 165.2)	29.0 [13.5, 41.7]
		本剤 400 mg/日群	76	12.50 (4.0, 221.0)	6.41 (0, 123.5)	-4.92 (-97.5, 28.2)	39.3 [23.9, 51.7]

患者背景		投与群	評価例数	28日あたりの部分発作回数		観察期間からの変化量	減少率 (%) ^{b) c)} [95%信頼区間]
				観察期間	維持期間 ^{a)}		
年齢 ^{d)}	30歳以下	プラセボ群	98	13.75 (4.0, 707.6)	11.47 (0.3, 633.3)	-0.90 (-80.5, 39.8)	/
		本剤 200 mg/日群	88	13.00 (3.7, 314.0)	7.67 (0, 265.0)	-3.48 (-54.5, 165.2)	25.7 [8.9, 39.4]
		本剤 400 mg/日群	92	9.25 (4.0, 221.0)	4.33 (0, 123.5)	-4.88 (-97.5, 19.4)	45.8 [32.5, 56.5]
	30歳超	プラセボ群	85	8.81 (3.6, 103.0)	7.95 (0.7, 111.7)	-1.50 (-93.0, 18.7)	/
		本剤 200 mg/日群	94	9.59 (4.0, 1118.0)	5.67 (0, 363.7)	-3.06 (-754.3, 12.8)	32.1 [17.0, 44.4]
		本剤 400 mg/日群	87	12.00 (2.6, 104.5)	5.60 (0, 79.6)	-4.04 (-64.4, 28.2)	33.3 [20.1, 44.4]
体重 ^{d)}	60.00 kg 以下	プラセボ群	90	13.50 (4.0, 161.4)	11.30 (0.3, 111.7)	-1.54 (-80.5, 18.7)	/
		本剤 200 mg/日群	98	12.00 (4.0, 314.0)	6.71 (0, 265.0)	-3.15 (-133.1, 165.2)	23.6 [6.1, 37.8]
		本剤 400 mg/日群	97	11.50 (4.0, 221.0)	6.00 (0, 123.5)	-4.83 (-97.5, 28.2)	37.3 [22.6, 49.3]
	60.00 kg 超	プラセボ群	93	10.00 (3.6, 707.6)	8.33 (0.7, 633.3)	-1.00 (-93.0, 39.8)	/
		本剤 200 mg/日群	84	10.34 (3.7, 1118.0)	6.33 (0, 363.7)	-3.42 (-754.3, 13.1)	34.6 [20.7, 46.0]
		本剤 400 mg/日群	82	8.00 (2.6, 163.2)	4.17 (0, 94.5)	-4.26 (-68.7, 19.4)	42.0 [29.8, 52.0]
罹病期間 ^{d)}	15.44 年以下	プラセボ群	101	11.50 (3.6, 707.6)	9.78 (0.3, 633.3)	-0.63 (-75.3, 23.7)	/
		本剤 200 mg/日群	81	12.00 (3.7, 1118.0)	5.67 (0, 363.7)	-3.95 (-754.3, 12.8)	40.3 [26.7, 51.4]
		本剤 400 mg/日群	89	9.50 (4.0, 221.0)	4.61 (0, 123.5)	-5.01 (-97.5, 28.2)	44.4 [31.5, 54.8]
	15.44 年超	プラセボ群	82	10.50 (4.0, 148.5)	9.28 (0.7, 83.3)	-1.62 (-93.0, 39.8)	/
		本剤 200 mg/日群	99	10.50 (4.0, 314.0)	7.33 (0, 265.0)	-2.50 (-86.1, 165.2)	18.6 [0.7, 33.2]
		本剤 400 mg/日群	90	10.09 (2.6, 90.0)	5.33 (0, 81.4)	-4.17 (-64.4, 11.0)	34.1 [20.1, 45.7]
観察期間の発作回数 ^{d)}	10.50 回以下	プラセボ群	92	6.00 (3.6, 10.5)	5.33 (0.3, 25.7)	-0.63 (-9.8, 16.7)	/
		本剤 200 mg/日群	89	6.00 (3.7, 10.5)	4.00 (0, 19.3)	-2.37 (-10.2, 11.3)	29.5 [15.1, 41.5]
		本剤 400 mg/日群	94	6.05 (2.6, 10.5)	3.00 (0, 25.0)	-2.87 (-9.2, 19.4)	35.6 [22.6, 46.4]
	10.50 回超	プラセボ群	91	31.00 (11.0, 707.6)	21.49 (0.3, 633.3)	-2.23 (-93.0, 39.8)	/
		本剤 200 mg/日群	93	26.50 (10.7, 1118.0)	16.00 (0, 363.7)	-7.47 (-754.3, 165.2)	30.3 [13.5, 43.8]
		本剤 400 mg/日群	85	24.50 (10.7, 221.0)	11.27 (0, 123.5)	-10.06 (-97.5, 28.2)	43.3 [29.3, 54.4]
発作型分類	単純部分発作	プラセボ群	59	13.50 (4.1, 707.6)	10.46 (0.3, 633.3)	-1.98 (-93.0, 18.7)	/
		本剤 200 mg/日群	56	17.31 (4.0, 1118.0)	11.97 (0, 363.7)	-4.33 (-754.3, 165.2)	19.2 [-7.2, 39.0]
		本剤 400 mg/日群	56	20.50 (4.0, 221.0)	9.17 (0, 123.5)	-6.20 (-97.5, 28.2)	32.9 [12.7, 48.5]
	複雑部分発作	プラセボ群	139	11.50 (3.6, 707.6)	10.37 (0.3, 633.3)	-1.22 (-93.0, 39.8)	/
		本剤 200 mg/日群	139	10.50 (3.7, 314.0)	7.16 (0, 265.0)	-3.17 (-86.1, 93.9)	30.1 [18.2, 40.2]
		本剤 400 mg/日群	147	9.50 (2.6, 221.0)	4.92 (0, 123.5)	-4.15 (-97.5, 19.4)	40.4 [30.8, 48.7]
	二次性全般化発作	プラセボ群	73	10.00 (3.6, 120.5)	7.87 (0.3, 108.3)	-0.68 (-25.7, 39.8)	/
		本剤 200 mg/日群	65	8.81 (4.0, 125.2)	5.00 (0, 254.3)	-3.41 (-56.3, 165.2)	34.1 [18.2, 46.9]
		本剤 400 mg/日群	60	10.95 (4.0, 221.0)	5.14 (0, 123.5)	-4.88 (-97.5, 28.2)	36.7 [19.7, 50.1]

患者背景	投与群	評価例数	28日あたりの部分発作回数		観察期間からの変化量	減少率 (%) ^{b) c)} [95%信頼区間]	
			観察期間	維持期間 ^{a)}			
治験開始までに使用した抗てんかん薬数 ^{e)}	0 剤	プラセボ群	11	8.81 (5.5, 93.7)	8.67 (3.7, 102.3)	-0.33 (-10.3, 8.7)	
		本剤 200 mg/日群	14	13.23 (4.0, 104.7)	5.74 (0, 76.0)	-3.30 (-86.1, 0.7)	43.7 [-8.2, 70.7]
		本剤 400 mg/日群	15	8.50 (4.0, 85.5)	3.50 (0, 31.7)	-4.83 (-67.5, 0.6)	59.0 [24.2, 77.8]
	1 剤	プラセボ群	25	10.50 (4.0, 103.0)	6.67 (2.6, 89.3)	-1.50 (-93.0, 16.7)	
		本剤 200 mg/日群	30	9.09 (4.0, 1118.0)	4.45 (0, 363.7)	-3.37 (-754.3, 165.2)	44.2 [13.9, 63.8]
		本剤 400 mg/日群	34	11.05 (4.0, 163.2)	4.14 (0, 94.5)	-5.55 (-68.7, 11.0)	31.3 [5.2, 50.2]
	2 剤	プラセボ群	41	9.00 (4.0, 82.5)	8.33 (0.3, 87.8)	-1.95 (-27.2, 17.7)	
		本剤 200 mg/日群	39	9.16 (3.7, 138.0)	6.33 (0.6, 208.0)	-2.89 (-24.4, 93.9)	10.7 [-16.4, 31.5]
		本剤 400 mg/日群	39	9.50 (2.6, 90.0)	4.00 (0, 81.4)	-4.76 (-55.0, 10.3)	49.1 [27.9, 64.1]
	3 剤	プラセボ群	36	10.25 (4.0, 93.0)	10.28 (0.3, 111.7)	-1.11 (-36.8, 39.8)	
		本剤 200 mg/日群	37	8.00 (4.0, 229.5)	5.27 (0, 99.0)	-3.12 (-133.1, 11.3)	33.9 [7.2, 53.0]
		本剤 400 mg/日群	31	8.30 (4.0, 221.0)	6.00 (0, 123.5)	-4.50 (-97.5, 9.3)	43.6 [20.1, 60.3]
	4 剤以上	プラセボ群	70	15.26 (3.6, 707.6)	12.72 (0.7, 633.3)	-1.33 (-80.5, 23.7)	
		本剤 200 mg/日群	62	13.25 (4.0, 314.0)	11.21 (0, 265.0)	-4.24 (-56.3, 13.1)	24.9 [6.2, 39.9]
		本剤 400 mg/日群	60	11.25 (4.0, 104.5)	7.56 (0, 61.8)	-3.92 (-86.0, 28.2)	29.3 [12.5, 42.8]

中央値 (最小値, 最大値)

- a) 増量期間中に中止し、維持期間での有効性データが得られていない被験者では、増量期間における 28 日あたりの部分発作回数を維持期間における発作回数として扱った。
- b) 対数変換 ($\ln(x+1)$; x は部分発作回数) した部分発作回数変化量に対する投与群及び実施国を因子とし、対数変換した観察期間の 28 日あたりの発作回数を共変量とした共分散分析モデルに基づく。
- c) プラセボ群に対する減少率 (%) = $100 \times \{1 - \exp(\Delta)\}$
 Δ = (本剤群の対数変換した変化量の調整済み平均値) - (プラセボ群の対数変換した変化量の調整済み平均値)
- d) 中央値により層別
- e) 治験開始時に併用していた抗てんかん薬を除く

機構は、提出された臨床試験成績からは、罹病期間及び観察期間の発作回数が本剤の有効性に影響を及ぼす可能性は否定できないものの、いずれの部分集団においても本剤群でプラセボ群を上回る改善が認められることから特段の対応は不要と考える。ただし機構は、患者背景が本剤の有効性に及ぼす影響については、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

7.R.3.3 併用抗てんかん薬が本剤の有効性に及ぼす影響について

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

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1: EP0008 試験) の観察期間に対する維持期間 28 日あたりの部分発作回数の変化量について、併用抗てんかん薬による部分集団解析の結果は表 40 のとおりであり、併用抗てんかん薬による特定の傾向は認められなかったこと、いずれの部分集団においても本剤群でプラセボ群を上回る改善が認められたことを説明した。

表 40 国際共同第Ⅲ相試験における併用抗てんかん薬別の
観察期間に対する維持期間 28 日あたりの部分発作回数の変化量 (FAS)

併用抗てんかん薬	投与群	評価 例数	28 日あたりの部分発作回数		観察期間からの 変化量	減少率 (%) ^{b) c)} [95%信頼区間]
			観察期間	維持期間 ^{a)}		
レベチラセタム	プラセボ群	38	14.25 (4.1, 707.6)	11.00 (0.3, 633.3)	-2.44 (-93.0, 18.7)	
	本剤 200 mg/日群	38	16.00 (4.0, 314.0)	9.45 (0, 265.0)	-4.00 (-133.1, 6.5)	16.8 [-11.8, 38.1]
	本剤 400 mg/日群	54	11.10 (4.0, 104.5)	5.60 (0, 79.6)	-5.37 (-53.5, 3.0)	30.7 [7.5, 48.2]
カルバマゼピン	プラセボ群	86	11.50 (4.0, 154.5)	9.61 (0.3, 178.2)	-1.05 (-93.0, 23.7)	
	本剤 200 mg/日群	91	12.44 (3.7, 1118.0)	8.89 (0, 363.7)	-2.05 (-754.3, 165.2)	17.0 [-0.8, 31.6]
	本剤 400 mg/日群	82	10.00 (2.6, 221.0)	5.80 (0, 123.5)	-4.00 (-97.5, 28.2)	31.1 [15.7, 43.6]
ラモトリギン	プラセボ群	41	10.50 (4.0, 83.0)	7.95 (0.3, 89.3)	-2.25 (-32.1, 17.5)	
	本剤 200 mg/日群	33	11.0 (4.0, 138.0)	9.22 (0.7, 128.7)	-2.50 (-54.5, 6.0)	6.9 [-23.1, 29.5]
	本剤 400 mg/日群	43	11.50 (4.0, 85.5)	5.60 (0, 59.0)	-4.00 (-67.5, 9.4)	15.9 [-8.9, 35.0]
トピラマート	プラセボ群	33	14.50 (3.8, 148.5)	15.67 (3.3, 75.0)	-0.86 (-80.5, 16.7)	
	本剤 200 mg/日群	26	8.50 (4.1, 114.1)	3.28 (0, 208.0)	-4.32 (-56.3, 93.9)	48.6 [26.2, 64.2]
	本剤 400 mg/日群	24	6.56 (4.0, 17.5)	3.62 (0, 17.3)	-3.71 (-12.6, 9.3)	51.5 [30.9, 66.0]
オクスカルバゼピン ^{d)}	プラセボ群	31	10.50 (3.6, 161.4)	9.67 (0.7, 86.0)	-1.00 (-75.3, 39.8)	
	本剤 200 mg/日群	30	7.00 (4.0, 21.5)	4.90 (0.3, 34.3)	-2.03 (-12.9, 13.1)	18.3 [-17.3, 43.2]
	本剤 400 mg/日群	25	8.50 (4.1, 49.5)	4.92 (0, 31.7)	-4.83 (-34.3, 1.2)	50.5 [27.1, 66.3]
フェニトイン	プラセボ群	24	10.75 (4.5, 65.5)	10.01 (1.3, 47.7)	-1.93 (-56.5, 15.2)	
	本剤 200 mg/日群	23	23.00 (4.0, 1118.0)	15.00 (0, 363.7)	-5.50 (-754.3, 12.0)	27.9 [-10.5, 53.0]
	本剤 400 mg/日群	21	7.50 (4.0, 88.0)	6.00 (0.3, 79.6)	-3.67 (-20.5, 9.4)	21.9 [-12.7, 45.9]
バルプロ酸ナトリウム	プラセボ群	83	10.50 (3.6, 154.5)	9.67 (0.3, 178.2)	-1.00 (-36.8, 39.8)	
	本剤 200 mg/日群	82	9.50 (3.7, 104.7)	5.50 (0, 76.0)	-3.48 (-86.1, 11.3)	39.5 [25.2, 51.1]
	本剤 400 mg/日群	83	9.00 (2.6, 221.0)	4.00 (0, 123.5)	-4.17 (-97.5, 19.4)	48.4 [35.5, 58.8]
フェノバルビタール	プラセボ群	15	9.33 (3.6, 120.5)	6.33 (0.7, 108.3)	-0.58 (-12.2, 20.9)	
	本剤 200 mg/日群	18	10.00 (4.0, 145.6)	5.27 (1.7, 99.0)	-2.17 (-50.6, 5.0)	31.1 [-16.5, 59.2]
	本剤 400 mg/日群	19	28.00 (4.0, 89.8)	11.33 (0, 73.0)	-12.41 (-64.4, 11.0)	52.4 [16.1, 73.0]

中央値 (最小値, 最大値)

- a) 増量期間中に中止し、維持期間での有効性データが得られていない被験者では、増量期間における 28 日あたりの部分発作回数を維持期間における発作回数として扱った。
- b) 対数変換 ($\ln(x+1)$; x は部分発作回数) した部分発作回数変化量に対する投与群及び実施国を因子とし、対数変換した観察期間の 28 日あたりの発作回数を共変量とした共分散分析モデルに基づく。
- c) プラセボ群に対する減少率 (%) = $100 \times \{1 - \exp(\Delta)\}$
 Δ = (本剤群の対数変換した変化量の調整済み平均値) - (プラセボ群の対数変換した変化量の調整済み平均値)
- d) 本邦未承認

また申請者は、併用抗てんかん薬数による部分集団解析の結果は表 41 のとおりであり、併用抗てんかん薬数が多い部分集団では部分発作回数変化量の本剤群のプラセボ群に対する減少率が小さくなる傾向が認められたが、いずれの集団においても本剤群でプラセボ群を上回る改善が認められたことを説明した。

表 41 国際共同第Ⅲ相試験における併用抗てんかん薬数別の
観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量 (FAS)

併用抗てんかん薬数	投与群	評価 例数	28 日あたりの部分発作回数		観察期間からの 変化量 (%)	減少率 ^{b) c)} [95%信頼区 間]
			観察期間	維持期間 ^{a)}		
1 剤	プラセボ群	41	7.00 (4.0, 707.6)	8.33 (0.3, 633.3)	-0.68 (-74.3, 20.9)	
	本剤 200 mg/日群	45	11.00 (4.0, 89.1)	4.56 (0, 254.3)	-3.60 (-51.7, 165.2)	47.5 [25.4, 63.1]
	本剤 400 mg/日群	35	9.50 (4.0, 163.2)	3.00 (0, 94.5)	-5.67 (-68.7, 3.9)	54.3 [36.7, 67.1]
2 剤	プラセボ群	71	10.00 (3.8, 148.5)	9.00 (0.3, 111.7)	-1.50 (-80.5, 39.8)	
	本剤 200 mg/日群	79	9.00 (3.7, 1118.0)	6.00 (0, 363.7)	-3.33 (-754.3, 12.8)	28.6 [13.3, 41.1]
	本剤 400 mg/日群	81	10.00 (2.6, 104.5)	5.00 (0, 73.0)	-4.35 (-67.5, 28.2)	41.7 [27.8, 52.9]
3 剤	プラセボ群	71	16.00 (3.6, 161.4)	14.34 (0.3, 178.2)	-1.22 (-93.0, 23.7)	
	本剤 200 mg/日群	58	13.25 (4.5, 229.5)	11.83 (0, 208.0)	-2.00 (-133.1, 93.9)	13.3 [-9.8, 31.6]
	本剤 400 mg/日群	63	10.69 (4.0, 221.0)	7.26 (0, 123.5)	-4.00 (-97.5, 10.3)	30.9 [13.6, 44.7]

中央値 (最小値, 最大値)

- a) 増量期間中に中止し、維持期間での有効性データが得られていない被験者では、増量期間における 28 日あたりの部分発作回数を維持期間における発作回数として扱った。
- b) 対数変換 ($\ln(x+1)$; x は部分発作回数) した部分発作回数変化量に対する投与群及び実施国を因子とし、対数変換した観察期間の 28 日あたりの発作回数を共変量とした共分散分析モデルに基づく。
- c) プラセボ群に対する減少率 (%) = $100 \times \{1 - \exp(\Delta)\}$
 Δ = (本剤群の対数変換した変化量の調整済み平均値) - (プラセボ群の対数変換した変化量の調整済み平均値)

機構は、併用した抗てんかん薬の種類及び薬剤数別の本剤の有効性については、てんかん部分発作回数の減少率がやや小さい集団があるものの、いずれの集団についても本剤投与によりプラセボを上回る改善が認められていることから、併用抗てんかん薬の種類及び薬剤数は本剤の有効性に大きな影響を及ぼすものではないと考える。なお機構は、併用抗てんかん薬の種類及び薬剤数が有効性に与える影響については、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

7.R.4 本剤の安全性について

7.R.4.1 中枢神経系への影響について

機構は、本剤による中枢神経系有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: EP0008 試験）及び長期継続投与試験（CTD 5.3.5.2.1: EP0009 試験）における中枢神経系の有害事象⁴⁶⁾の発現割合は表 42 のとおりであり、用量依存的な発現割合の増加が認められたこと、多くの事象が軽度又は中等度であったこと、投与開始 3 カ月以内に発現した事象が多かったことを説明した。また申請者は、海外プラセボ対照試験（参考 CTD 5.3.5.1.2: SP667 試験、参考 CTD 5.3.5.1.3: SP754 試験、参考 CTD 5.3.5.1.4: SP755 試験）併合成績における中枢神経系の有害事象の発現割合は、プラセボ投与集団で 33.0%（120/364 例）、本剤 200 mg/日投与集団で 36.3%（98/270 例）、本剤 400 mg/日投与集団で 54.1%（255/471 例）、本剤 600 mg/日投与集団で 71.9%（146/203 例）であり、用量依存的な発現割合の増加が認められたことを説明した。さらに申請者は、海外製造販売後安全性情報において、中枢神経系の有害事象は 4678 件（638.6 件/10 万人年）報告されており、主な事象は痙攣発作（1054 件）、浮動性めまい（896 件）、傾眠（354 件）、頭痛（292 件）、平衡障害（214 件）等であったことを説明した。

表 42 国際共同第Ⅲ相試験及び長期継続投与試験における中枢神経系の有害事象の発現割合

	国際共同第Ⅲ相試験			長期継続投与試験
	プラセボ群	本剤 200 mg/日群	本剤 400 mg/日群	本剤 200～400 mg/日
評価例数	184	183	180	473
中枢神経系の有害事象	38 (20.7)	60 (32.8)	92 (51.1)	179 (37.8)
主な事象				
浮動性めまい	17 (9.2)	30 (16.4)	64 (35.6)	100 (21.1)
傾眠	7 (3.8)	18 (9.8)	19 (10.6)	33 (7.0)
頭痛	11 (6.0)	15 (8.2)	19 (10.6)	46 (9.7)
振戦	2 (1.1)	2 (1.1)	1 (0.6)	12 (2.5)
運動失調	0	1 (0.5)	3 (1.7)	6 (1.3)
構語障害	0	0	3 (1.7)	2 (0.4)
単純部分発作	0	2 (1.1)	2 (1.1)	4 (0.8)
協調運動異常	0	0	2 (1.1)	3 (0.6)
痙攣	3 (1.6)	2 (1.1)	1 (0.6)	4 (0.8)
記憶障害	1 (0.5)	2 (1.1)	1 (0.6)	9 (1.9)
てんかん	1 (0.5)	0	1 (0.6)	5 (1.1)
二次性全般化を伴う部分発作	0	0	1 (0.6)	5 (1.1)
てんかん重積状態	2 (1.1)	2 (1.1)	0	8 (1.7)
頭部不快感	2 (1.1)	0	0	3 (0.6)
咬舌	2 (1.1)	0	0	0

発現例数（発現割合（%））

46) MedDRA SOC「神経系障害」に該当する事象のうち、HLGT「末梢性ニューロパチー」及び「先天性および周産期性神経学的異常」を除く事象

その上で申請者は、国際共同第Ⅲ相試験における中枢神経系の有害事象の有無別の転倒・外傷関連の有害事象⁴⁷⁾の発現割合は表 43 のとおりであり、長期継続投与試験において中枢神経系の有害事象が認められた患者集団において転倒・外傷関連の有害事象の発現割合が高い傾向が認められたものの、当該患者集団において認められた事象のほとんどが軽度又は中等度であったことを説明した。

表 43 国際共同第Ⅲ相試験及び長期継続投与試験における
中枢神経系の有害事象の有無別の転倒・外傷関連の有害事象の発現割合

		国際共同第Ⅲ相試験			長期継続投与試験
		プラセボ群	本剤 200 mg/日群	本剤 400 mg/日群	本剤 200～400 mg/日
中枢神経系の有害事象の発現	あり	2/38 (5.3)	2/60 (3.3)	6/92 (6.5)	33/179 (18.4)
	なし	10/146 (6.8)	5/123 (4.1)	7/88 (8.0)	27/294 (9.2)

発現例数/評価例数 (発現割合 (%))

以上より申請者は、中枢神経系の有害事象の発現割合に用量依存的な増加が認められるものの、国内外の臨床試験で認められた事象の多くが軽度又は中等度であり、添付文書において適切な注意喚起を行うことでリスク管理が可能と考えることを説明した。

機構は、国内外臨床試験において用量依存的な発現割合の増加が認められていること、提示された臨床試験成績からは中枢神経系の有害事象と転倒・外傷関連の有害事象の発現に明確な関連性は認められなかったものの、中枢神経系の有害事象の発現が重大な事故につながる可能性は否定できないことから、本剤の投与にあたっては中枢神経系の有害事象に注意する必要があると、添付文書や資料において適切に注意喚起する必要があると考える。なお機構は、本剤投与時の中枢神経系の有害事象及び転倒・外傷関連の有害事象の発現状況については、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

7.R.4.2 血液障害について

機構は、カルバマゼピン等の抗てんかん薬で無顆粒球症等の重大な血液障害が報告されていることを踏まえ、本剤による血液障害関連の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1: EP0008 試験) 及び長期継続投与試験 (CTD 5.3.5.2.1: EP0009 試験) における血液障害関連の有害事象⁴⁸⁾の発現割合は表 44 のとおりであり、用量依存的に発現割合が増加する明確な傾向は認められなかったこと、発現時期について一定の傾向は認められなかったこと、ほとんどの事象が軽度又は中等度であり、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかったことを説明した。また申請者は、海外プラセボ対照試験 (参考 CTD 5.3.5.1.2: SP667 試験、参考 CTD 5.3.5.1.3: SP754 試験、参考 CTD 5.3.5.1.4: SP755 試験) 併合成績における血液障害関連の有害事象の発現割合は、プラセボ投与集団で 4.1% (15/364 例)、本剤 200 mg/日投与集団で 3.3% (9/270 例)、本剤 400 mg/日投与集団で 3.6% (17/471 例)、本剤 600 mg/日投与集団で 4.9% (10/203 例) であり、重篤な有害事象は本剤 400 mg/日投与集団で血症板減少症 (1 例)、投与中止に至った有害事象はプラセボ投与集団で好中球数減少 (1 例)、

47) MedDRA SMQ で「事故および損傷」に該当する事象

48) MedDRA SMQ で「造血障害による血球減少症」に該当する事象

本剤 200 mg/日投与集団で好中球減少症（2 例）、本剤 400 mg/日投与集団で血小板減少症（1 例）であったことを説明した。

表 44 国際共同第Ⅲ相試験及び長期継続投与試験における血液障害関連の有害事象の発現割合

	国際共同第Ⅲ相試験			長期継続投与試験
	プラセボ群	本剤 200 mg/日群	本剤 400 mg/日群	本剤 200～400 mg/日
評価例数	184	183	180	473
血液障害関連の有害事象	3 (1.6)	12 (6.6)	14 (7.8)	21 (4.4)
白血球数減少	1 (0.5)	8 (4.4)	9 (5.0)	8 (1.7)
好中球数減少	1 (0.5)	4 (2.2)	3 (1.7)	6 (1.3)
血小板減少症	0	0	2 (1.1)	0
血小板数減少	0	3 (1.6)	1 (0.6)	5 (1.1)
単球数減少	0	1 (0.5)	1 (0.6)	1 (0.2)
リンパ球数減少	1 (0.5)	0	1 (0.6)	1 (0.2)
赤血球数減少	1 (0.5)	0	1 (0.6)	0
白血球減少症	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
リンパ球減少症	0	0	1 (0.6)	0
貧血	0	1 (0.5)	0	4 (0.8)
骨髄機能不全	0	0	1 (0.6)	0
ヘマトクリット減少	0	0	0	1 (0.2)
ヘモグロビン減少	0	0	0	1 (0.2)

発現例数（発現割合（%））

また申請者は、海外製造販売後安全性情報において、血液障害関連の有害事象は 130 件（17.7 件/10 万人年）報告されており、主な事象は血小板減少症（24 件）、白血球減少症（23 件）、好中球減少症（22 件）、白血球数減少（12 件）等であったことを説明した。さらに申請者は、他の抗てんかん薬における血液障害関連の有害事象の発現頻度は、2.7～60%⁴⁹⁾と報告されていること（CNS Drugs 2013; 27: 435-55、Neurol Sci 2014; 35: 983-93）を説明した。

以上より申請者は、本剤による血液障害のリスクは他の抗てんかん薬を上回るものではなく、臨床上大きな問題となる可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、提示された臨床試験成績等を踏まえると、現時点では、本剤による血液障害のリスクが臨床上大きな問題となる可能性は低いと考える。ただし機構は、本剤投与時の血液障害の発現状況については、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

7.R.4.3 重篤な皮膚障害（皮膚粘膜眼症候群等）について

機構は、ラモトリギン、カルバマゼピン等の抗てんかん薬で皮膚粘膜眼症候群等の重篤な皮膚障害が報告されていることを踏まえ、本剤による皮膚障害関連の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: EP0008 試験）及び長期継続投与試験（CTD 5.3.5.2.1: EP0009 試験）における皮膚障害関連の有害事象⁵⁰⁾の発現割合は表 45 のとおりであり、プラセボ群と本剤各用量群で発現割合に大きな差異は認められなかったこと、ほとんどの事象が軽度又は中等度であったこと、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかったことを説明した。また申請者は、海外プラセボ対照試験（参考 CTD 5.3.5.1.2: SP667 試験、参考

49) 白血球減少症の発現頻度: カルバマゼピン 10～20%、レベチラセタム 4.8%、トピラマート 2.7%

貧血の発現頻度: カルバマゼピン 5%以下、レベチラセタム 4.6%

血小板減少症の発現頻度: パルプロ酸ナトリウム 5～60%

50) MedDRA SMQ で「重症皮膚副作用」、HLGT で「眼部障害 NEC」並びに PT で発熱、そう痒症及び倦怠感に該当する事象

CTD 5.3.5.1.3: SP754 試験、参考 CTD 5.3.5.1.4: SP755 試験) 併合成績における皮膚障害関連の有害事象の発現割合は、プラセボ投与集団で 3.0% (11/364 例)、本剤 200 mg/日投与集団で 6.7% (18/270 例)、本剤 400 mg/日投与集団で 4.7% (22/471 例)、本剤 600 mg/日投与集団で 4.4% (9/203 例) であり、重篤な有害事象は本剤 400 mg/日投与集団で倦怠感及び発熱 (各 1 例) のみであったこと、投与中止に至った有害事象は本剤 400 mg/日投与集団で倦怠感 (2 例)、本剤 600 mg/日投与集団でそう痒感 (1 例) のみであったことを説明した。

表 45 国際共同第Ⅲ相試験及び長期継続投与試験における皮膚障害関連の有害事象の発現割合

	国際共同第Ⅲ相試験			長期継続投与試験
	プラセボ群	本剤 200 mg/日群	本剤 400 mg/日群	本剤 200~400 mg/日
評価例数	184	183	180	473
皮膚障害関連の有害事象	12 (6.5)	11 (6.0)	10 (5.6)	41 (8.7)
発熱	4 (2.2)	5 (2.7)	3 (1.7)	21 (4.4)
そう痒症	0	2 (1.1)	2 (1.1)	5 (1.1)
倦怠感	1 (0.5)	0	2 (1.1)	5 (1.1)
眼痛	1 (0.5)	0	2 (1.1)	2 (0.4)
眼乾燥	0	0	1 (0.6)	0
薬疹	0	0	1 (0.6)	0
結膜炎	1 (0.5)	2 (1.1)	0	4 (0.8)
口腔内潰瘍形成	2 (1.1)	1 (0.5)	0	2 (0.4)
水疱	0	1 (0.5)	0	0
全身性そう痒症	0	1 (0.5)	0	0
口内炎	5 (2.7)	0	0	4 (0.8)
流涙増加	0	0	0	1 (0.2)
粘膜潰瘍	0	0	0	1 (0.2)

発現例数 (発現割合 (%))

さらに申請者は、海外製造販売後安全性情報における皮膚障害関連の有害事象は 289 件 (39.4 件/10 万人年) 報告されており、主な事象は倦怠感 (99 件)、そう痒症 (94 件)、発熱 (26 件) 等であったことを説明した。

以上より申請者は、本剤による皮膚粘膜症候群等の重篤な皮膚障害のリスクが臨床上大きな問題となる可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、提示された臨床試験成績等を踏まえると、現時点では、本剤による皮膚粘膜眼症候群等の重篤な皮膚障害のリスクが臨床上大きな問題となる可能性は低いと考える。ただし機構は、本剤投与時の皮膚粘膜眼症候群等の重篤な皮膚障害の発現状況については、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

7.R.4.4 PR 間隔の延長について

機構は、本剤投与による PR 間隔の延長のリスクについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、海外 QT/QTc 評価試験 (CTD 5.3.4.1.1: SP640 試験) において用量依存的な PR 間隔の延長が認められたこと (6.2.5.1 参照) を説明した上で、国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1: EP0008 試験) における各心電図パラメータのベースラインからの変化量は表 46 のとおりであり、いずれのパラメータについても臨床的に問題となるような変化はなく、プラセボ群と本剤群で変化量に大きな差異は認められなかったことを説明した。

表 46 国際共同第Ⅲ相試験における各心電図パラメータのベースラインからの変化量

		ベースライン	ベースラインからの変化量	
			増量期間終了時	維持期間終了時
心拍数 (拍/分)	プラセボ群	72.8 ± 11.49 (184)	0.6 ± 9.48 (179)	0.3 ± 10.98 (168)
	本剤 200 mg/日群	72.2 ± 11.24 (183)	1.8 ± 9.14 (176)	0.2 ± 10.96 (172)
	本剤 400 mg/日群	70.5 ± 10.28 (180)	2.4 ± 9.25 (175)	2.0 ± 10.46 (151)
RR 間隔 (ms)	プラセボ群	844.7 ± 127.27 (184)	-11.0 ± 103.89 (179)	-3.3 ± 119.48 (168)
	本剤 200 mg/日群	852.8 ± 134.01 (183)	-22.4 ± 105.27 (176)	-7.2 ± 125.42 (172)
	本剤 400 mg/日群	870.5 ± 130.73 (180)	-28.7 ± 104.44 (175)	-22.9 ± 121.26 (151)
PR 間隔 (ms)	プラセボ群	159.2 ± 19.55 (184)	-2.3 ± 10.68 (179)	-2.2 ± 9.70 (168)
	本剤 200 mg/日群	160.6 ± 19.93 (183)	0.5 ± 9.88 (176)	0.6 ± 12.90 (172)
	本剤 400 mg/日群	158.7 ± 19.62 (180)	5.3 ± 15.40 (175)	4.0 ± 12.86 (151)
QRS 間隔 (ms)	プラセボ群	92.5 ± 8.26 (184)	-0.5 ± 5.36 (179)	-0.9 ± 5.99 (168)
	本剤 200 mg/日群	92.9 ± 7.59 (183)	-0.8 ± 6.13 (176)	0 ± 6.42 (172)
	本剤 400 mg/日群	94.1 ± 8.97 (180)	-0.7 ± 6.83 (175)	0.3 ± 5.55 (151)
QTcF 間隔 (ms)	プラセボ群	402.0 ± 19.61 (184)	-0.3 ± 12.43 (179)	0 ± 14.07 (168)
	本剤 200 mg/日群	402.9 ± 18.72 (183)	-2.0 ± 12.67 (176)	-1.7 ± 13.82 (172)
	本剤 400 mg/日群	400.0 ± 20.69 (180)	-2.8 ± 13.19 (175)	-2.2 ± 14.58 (150)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

その上で申請者は、国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1: EP0008 試験) 及び長期継続投与試験 (CTD 5.3.5.2.1: EP0009 試験) における PR 間隔延長関連の有害事象⁵¹⁾の発現割合は表 47 のとおりであり、重症度が高度の有害事象及び重篤な有害事象は認められず、投与中止に至った有害事象は長期継続投与試験における不整脈 (1 例) のみであり、当該事象と本剤との因果関係は否定されていることを説明した。また申請者は、海外プラセボ対照試験 (参考 CTD 5.3.5.1.2: SP667 試験、参考 CTD 5.3.5.1.3: SP754 試験、参考 CTD 5.3.5.1.4: SP755 試験) 併合成績における PR 間隔延長関連の有害事象の発現割合は、プラセボ投与集団で 0.5% (2/364 例)、本剤 200 mg/日投与集団で 1.1% (3/270 例)、本剤 400 mg/日投与集団で 0.8% (4/471 例)、本剤 600 mg/日投与集団で 0.5% (1/203 例) であり、重症度が高度の事象は認められなかったこと、重篤な有害事象はプラセボ投与集団で徐脈 (1 例) 及び本剤 400 mg/日投与集団で心電図 PR 延長 (1 例) であったが、本剤 400 mg/日投与集団で認められた心電図 PR 延長は軽度であり、本剤投与中止後に回復したことを説明した。さらに申請者は、海外製造販売後安全性情報において、PR 間隔延長関連の有害事象は 201 件 (27.4 件/10 万人年) 報告されており、主な事象は徐脈 (63 件)、不整脈 (25 件)、房室ブロック (24 件)、第一度房室ブロック (23 件) 等であったことを説明した。

表 47 国際共同第Ⅲ相試験及び長期継続投与試験における PR 間隔延長関連の有害事象の発現割合

	国際共同第Ⅲ相試験			長期継続投与試験
	プラセボ群	本剤 200 mg/日群	本剤 400 mg/日群	本剤 200~400 mg/日
評価例数	184	183	180	473
PR 間隔延長関連の有害事象	0	2 (1.1)	4 (2.2)	3 (0.6)
第一度房室ブロック	0	1 (0.5)	3 (1.7)	0
徐脈	0	1 (0.5)	1 (0.6)	0
不整脈	0	0	0	3 (0.6)

発現例数 (発現割合 (%))

また申請者は、本剤の欧州添付文書では第二度又は第三度房室ブロックの既往のある患者は禁忌とされている一方、米国添付文書では当該患者は禁忌とはされておらず、心伝導障害が確認さ

51) MedDRA PT で上室性不整脈、心房頻脈、移動性ペースメーカー、心房副収縮、アダムス・ストークス症候群、房室ブロック、完全房室ブロック、第一度房室ブロック、第二度房室ブロック、伝導障害、心房内伝導時間遅延、房室解離、遺伝性心伝導障害、房室興奮の異常、不整脈、徐脈、期外収縮、結節性調律、副収縮、離脱性不整脈、徐脈性不整脈、心房中隔欠損症、心アミロイドーシス、心サルコイドーシス、心房拡張、心筋線維症、心房肥大、左房肥大、右房肥大、右房拡張、左房拡張、心房中隔の脂肪腫性肥大、心筋症、アルコール性心筋症、虚血性心筋症、ストレス心筋症及び心電図 PR 延長に該当する事象

れている患者、ナトリウムチャンネル異常の患者、PR 間隔を延長させる薬剤を併用している患者、重度の心疾患を有する患者又は器質的心疾患を有する患者において本剤開始前及び維持用量まで漸増後の心電図検査実施を推奨するよう注意喚起されていることを説明した。その上で申請者は、国内外第Ⅲ相試験において認められた本剤による PR 間隔の延長作用はわずかであり、第二度以上の房室ブロックは認められなかったこと、本剤群で認められた PR 間隔延長関連の有害事象はいずれも軽度又は中等度であったことから、欧州添付文書と同様に第二度又は第三度の房室ブロックの既往のある患者を禁忌とする必要性は低いと考えることを説明した。さらに申請者は、以下の点から、米国添付文書と同様に本剤投与開始時及び維持用量までの漸増後の心電図検査の実施を注意喚起する必要性は低いと考えることを説明した。

- PR 間隔は日内変動が大きいと報告されており（Ann Noninvasive Electrocardiol 2001; 6: 92-7）、海外 QT/QTc 評価試験における PR 間隔のベースラインからの変化量のプラセボ群と本剤 400 mg/日群の群間差は 0.2~8.2 ms であり、各投与群における日内変動の範囲よりも小さかったこと。
- 国際共同第Ⅲ相試験及び海外プラセボ対照試験併合成績では、米国添付文書で注意喚起されている心伝導障害が確認されている患者、ナトリウムチャンネル異常の患者、重度の心疾患を有する患者又は器質的心疾患を有する患者の例数は限られていたことから、PR 間隔を延長させる薬剤⁵²⁾を併用していた集団を対象として、ベースラインの PR 間隔と治験薬投与中の PR 間隔の変化量の最大値の相関性を検討したところ、両者に相関性は認められなかったこと。
- 国際共同第Ⅲ相試験及び海外プラセボ対照試験併合成績の PR 間隔を延長させる薬剤を併用していた集団における PR 間隔別の心臓関連の有害事象⁵³⁾の発現割合は表 48 のとおりであり、少数例における限定的な比較ではあるものの、本剤投与中の PR 間隔が 209 ms 超となった被験者で心臓関連の有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められなかったこと。

表 48 国際共同第Ⅲ相試験及び海外プラセボ対照試験併合成績の PR 間隔を延長させる薬剤を併用していた集団における PR 間隔別の心臓関連の有害事象の発現割合

本剤投与中の PR 間隔	国際共同第Ⅲ相試験			海外プラセボ対照試験併合成績			
	プラセボ群	本剤 200 mg/日群	本剤 400 mg/日群	プラセボ群	本剤 200 mg/日 投与集団	本剤 400 mg/日 投与集団	本剤 600 mg/日 投与集団
209 ms 超	0/1 (0)	-	0/1 (0)	1/7 (14.3)	2/14 (14.3)	0/7 (0)	1/5 (20.0)
209 ms 以下	0/116 (0)	2/112 (1.6)	3/114 (2.6)	1/226 (0.4)	4/152 (2.6)	8/277 (2.9)	2/119 (1.7)

発現例数/評価例数（発現割合（%））、-: 該当例なし

以上より申請者は、本剤投与により PR 間隔が延長する可能性があることから、第二度以上の房室ブロック等の症状（脈拍数減少、脈拍不整、頭部ふらふら感、失神、動悸、息切れ等）の発現に注意し、そのような症状が認められた場合は医師の診察を受けるよう患者等に指導すること、心伝導障害や重度の心疾患の既往のある患者、PR 間隔延長を起こすおそれのある薬剤又はクラス I 抗不整脈薬を併用する患者では注意して本剤を投与することを添付文書に記載し注意喚起することを説明した。

52) カルバマゼピン、ラモトリギン、プレガバリン、プロカインアミド、プロパフェノン、アブリンジン、シベンゾリン、ピルメノール、フレカイニド、ピルジカイニド、ベラパミル、ジルチアゼム、ソタロール、アミオダロン、ナドロール、プロプラノロール、ジゴキシン及びアデノシン三リン酸

53) MedDRA SOC で「心臓障害」に該当する事象、SOC「臨床検査」のうち事象名に「心電図」が含まれる事象並びに PT で失神及び意識消失に該当する事象

機構は、安全性薬理試験において PR 間隔の延長が認められ、海外 QT/QTc 評価試験においても本剤の用量依存的な PR 間隔の延長が認められていることから、本剤投与により PR 間隔が延長するおそれがあることについては、添付文書において注意喚起するとともに患者及びその家族に適切に情報提供する必要があると考える。なお機構は、国内外第Ⅲ相試験において重症度が高度の PR 間隔延長関連の有害事象は認められず、重篤な有害事象も軽度の心電図 PR 延長 1 例のみであったこと等を踏まえると、二度又は三度房室ブロックの既往のある患者を禁忌とする必要はないと考えるが、PR 間隔の延長に関する注意喚起の内容の適切性については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したいと考える。また機構は、本剤の PR 間隔への影響については、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

7.R.4.5 自殺関連及び敵意・攻撃性関連の有害事象について

7.R.4.5.1 自殺関連の有害事象について

機構は、本剤による自殺関連の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: EP0008 試験）及び長期継続投与試験（CTD 5.3.5.2.1: EP0009 試験）における自殺関連の有害事象⁵⁴⁾の発現割合は、国際共同第Ⅲ相試験のプラセボ群で 1.6%（3/184 例；自殺念慮 3 例）、本剤 200 mg/日群で 1.6%（3/183 例；自殺念慮 2 例、自殺企図・自殺念慮 1 例）、本剤 400 mg/日群で 1.1%（2/180 例；自殺念慮 2 例）、長期継続投与試験で 0.6%（3/473 例；自殺念慮 3 例）に認められ、このうち国際共同第Ⅲ相試験の本剤 200 mg/日群及び本剤 400 mg/日群並びに長期継続投与試験の各 1 例については本剤との因果関係は否定されていないことを説明した。また申請者は、海外プラセボ対照試験（参考 CTD 5.3.5.1.2: SP667 試験、参考 CTD 5.3.5.1.3: SP754 試験、参考 CTD 5.3.5.1.4: SP755 試験）併合成績における自殺関連の有害事象の発現割合は、プラセボ投与集団で 0%（0/364 例）、本剤 200 mg/日投与集団で 0.7%（2/270 例；自殺既遂及び自殺念慮各 1 例）、本剤 400 mg/日投与集団で 0.4%（2/471 例；希死念慮を有するうつ病及び自殺企図各 1 例）、本剤 600 mg/日投与集団で 0%（0/203 例）であったことを説明した。さらに申請者は、海外製造販売後安全性情報において、自殺関連の有害事象は 215 件（29.3 件/10 万人年）報告されており、主な事象は自殺念慮（99 件）、自殺企図（59 件）、自殺既遂（18 件）、企図的過量投与（14 件）等であったことを説明した。その上で申請者は、本剤による自殺関連の有害事象のリスクについては、他の抗てんかん薬と同様に添付文書において注意喚起を行うことを説明した。

7.R.4.5.2 敵意・攻撃性関連の有害事象について

機構は、本剤による敵意・攻撃性関連の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験及び長期継続投与試験における敵意・攻撃性関連の有害事象⁵⁵⁾の発現割合は表 49 のとおりであり、高度の有害事象及び重篤な有害事象は認められなかったこと、投与中止に至った有害事象は国際共同第Ⅲ相試験における本剤 400 mg/日群の激越（1 例）のみであったことを説明した。また申請者は、海外プラセボ対照試験併合成績における敵意・攻撃性関連の有害事象の発現割合は、プラセボ投与集団で 3.3%（12/364 例）、本剤 200 mg/日投与集

54) MedDRA SMQ で「自殺/自傷」に該当する事象

55) MedDRA SMQ で「敵意/攻撃性」に該当する事象

団で 4.1% (11/270 例)、本剤 400 mg/日投与集団で 6.8% (32/471 例)、本剤 600 mg/日投与集団で 7.9% (16/203 例) であり、ほとんどの事象が軽度又は中等度であったこと、重篤な有害事象は本剤 400 mg/日投与集団の精神病性障害 (2 例) のみであり、うち 1 例は投与中止に至ったことを説明した。

表 49 国際共同第Ⅲ相試験及び長期継続投与試験における敵意・攻撃性関連の有害事象の発現割合

	国際共同第Ⅲ相試験			長期継続投与試験
	プラセボ群	本剤 200 mg/日群	本剤 400 mg/日群	本剤 200~400 mg/日
評価例数	184	183	180	473
敵意・攻撃性関連の有害事象	2 (1.1)	3 (1.6)	5 (2.8)	13 (2.7)
易刺激性	2 (1.1)	0	2 (1.1)	2 (0.4)
損傷	0	1 (0.5)	1 (0.6)	3 (0.6)
激越	0	1 (0.5)	1 (0.6)	0
攻撃性	0	0	1 (0.6)	0
異常行動	0	1 (0.5)	0	0
裂傷	0	0	0	7 (1.5)
怒り	0	0	0	1 (0.2)

発現例数 (発現割合 (%))

また申請者は、海外製造販売後安全性情報において、敵意・攻撃性関連の有害事象は 621 件 (84.8 件/10 万人年) 報告されており、主な事象は攻撃性 (144 件)、異常行動 (109 件)、易刺激性 (83 件)、激越 (80 件)、精神病性障害 (77 件) 等であったことを説明した。さらに申請者は、主な抗てんかん薬における易刺激性の発現割合は 0.6~9.6%、攻撃性の発現割合は 2.3~24.4%、激越の発現割合は 5.7%と報告されていること (CNS Drugs 2012; 26: 319-35) を併せて説明した。

以上より申請者は、本剤による敵意・攻撃性関連の有害事象の発現リスクは、他の抗てんかん薬を上回るものではないと考えることを説明した。

機構は、提示された臨床試験成績等を踏まえると、本剤による自殺関連及び敵意・攻撃性関連の有害事象の発現リスクが他の抗てんかん薬のリスクを大きく上回る可能性は低いと考えることから、既存の抗てんかん薬と同様、自殺関連の有害事象の発現リスクについて添付文書において注意喚起を行うことは適切と考える。なお機構は、自殺関連及び敵意・攻撃性関連の有害事象の発現状況については、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

7.R.4.6 投与中止時の離脱症状について

機構は、抗てんかん薬では投与中止時に急激に減量することによりてんかん発作が誘発される可能性が懸念されることから、本剤投与中止時の安全性及び適切な減量方法について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、海外第Ⅱ相試験 (参考 CTD 5.3.5.1.2: SP667 試験) では、投与終了する際は 1 週ごとに 200 mg/日ずつ減量するよう設定し、忍容性に大きな問題は認められなかったことから、その後実施された海外第Ⅲ相試験 (参考 CTD 5.3.5.1.3: SP754 試験、参考 CTD 5.3.5.1.4: SP755 試験)、国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1: EP0008 試験) 及び長期継続投与試験 (CTD 5.3.5.2.1: EP0009 試験) の減量期間においても、減量幅 200 mg/日及び減量間隔 1 週間で漸減して中止する規定としたことを説明した。その上で申請者は、減量期間における離脱症状関連の有害事象⁵⁶⁾は、国際共

56) MedDRA PT で薬物離脱性痙攣、てんかん、部分発作、痙攣発作、局在性痙攣、単純部分発作、複雑部分発作、二次性全般化を伴う部分発作、全身性强直性間代性発作、てんかん重積状態、自律神経発作、精神運動発作、薬剤離脱症候群、離脱症候群、薬物離脱性頭痛及び離脱性不整脈に該当する事象

同第Ⅲ相試験の本剤投与群では認められず、長期継続投与試験では0.2%（1/473例；痙攣1例）、海外プラセボ対照試験（SP667試験、SP754試験、SP755試験）併合成績の本剤投与集団では0.3%（3/944例；痙攣、てんかん及びびてんかん重積状態各1例）に認められたのみであったことを説明した。また申請者は、国際共同第Ⅲ相試験の減量期間に漸減の対象となった28例のうち、本剤投与中止後の有害事象に関する情報が収集された26例における有害事象の発現割合は、規定どおりに漸減を行わなかった被験者では50.0%（5/10例）、規定どおりに漸減を行った被験者では31.3%（5/16例）であったことを説明した。

以上より申請者は、国内外臨床試験成績から、減量方法と離脱症状の発現に明確な関連性は見出せなかったものの、一般に抗てんかん薬は急激な減量又は中止により離脱症状が出現するとされていることを踏まえ、添付文書において投与中止の際には1週間以上かけて徐々に減量するよう注意喚起することを説明した。

機構は、減量幅200mg/日及び減量間隔1週間と設定された国内外臨床試験において安全性上大きな問題は認められていないことを踏まえると、添付文書において、本剤投与中止時には1週間以上かけて徐々に減量するよう注意喚起することは適切と考える。なお機構は、本剤投与中止時の安全性については、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

7.R.5 効能・効果について

機構は、本剤の申請効能・効果（他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法）について、特段の問題はないと考える。

7.R.6 用法・用量について

7.R.6.1 開始用量及び漸増方法について

機構は、本剤の開始用量及び漸増方法の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: EP0008試験）の増量期間における有害事象の発現割合は表50のとおりであり、ほとんどの事象が軽度又は中等度であったこと、本剤投与例において重篤な有害事象は本剤400mg/日群2例（糖尿病及び浮動性めまい各1例）に認められ、浮動性めまいは本剤との因果関係が否定されていないものの、当該事象は本剤の投与中止後回復したことを説明した。また申請者は、国際共同第Ⅲ相試験の本剤群における有害事象の発現割合は海外プラセボ対照試験と比較し同程度であったこと、発現時期に一定の傾向は認められなかったことを説明した。

表50 国際共同第Ⅲ相試験の増量期間における有害事象の発現割合

		0～7日	8～14日	15～21日	22～28日	全増量期間
プラセボ群	用量	プラセボ	プラセボ	プラセボ	プラセボ	
	発現割合	27/184 (14.7)	23/183 (12.6)	17/182 (9.3)	20/179 (11.2)	70/184 (38.0)
本剤200mg/日群	用量	100mg/日	200mg/日	200mg/日	200mg/日	
	発現割合	46/183 (25.1)	32/182 (17.6)	30/181 (16.6)	20/177 (11.3)	94/183 (51.4)
本剤400mg/日群	用量	100mg/日	200mg/日	300mg/日	400mg/日	
	発現割合	45/180 (25.0)	31/178 (17.4)	58/177 (32.8)	43/174 (24.7)	112/180 (62.2)

発現例数/評価例数（発現割合（%））

以上より申請者は、用法・用量において本剤の開始用量を 100 mg/日、増量幅を 100 mg/日以下及び増量間隔を 1 週間以上と設定することは適切と考えることを説明した。

7.R.6.2 推奨用量及び最高用量について

機構は、本剤の推奨用量及び最高用量の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験における観察期間に対する維持期間 28 日あたりの部分発作回数の変化量は表 30 のとおりであり、本剤 200 mg/日群においてプラセボ群と比較して統計学的に有意な減少が認められたことを説明した。また申請者は、国際共同第Ⅲ相試験における発現時用量別の有害事象の発現割合は表 51 のとおりであり、有害事象の発現割合が用量依存的に高くなる傾向が認められ、特に浮動性めまい、鼻咽頭炎、上気道感染、霧視、白血球減少及び嘔吐が用量依存的に増加する傾向であったことを説明した。なお申請者は、国際共同第Ⅲ相試験では忍容性に問題があった場合、増量期間終了時に 100 mg/日の減量が可能とされていたが、当該規定に従って減量した被験者は本剤 200 mg/日群で 8.7% (16/183 例) のみであったことを説明した。以上より申請者は、本剤の推奨用量を 200 mg/日と設定することは適切と考えることを説明した。

表 51 国際共同第Ⅲ相試験における発現時用量別の有害事象の発現割合

	発現時用量			
	本剤 100 mg/日	本剤 200 mg/日	本剤 300 mg/日	本剤 400 mg/日
評価例数 ^{a)}	371	356	174	174
有害事象	102 (27.5)	135 (37.9)	70 (40.2)	105 (60.3)
重篤な有害事象	1 (0.3)	2 (0.6)	3 (1.7)	4 (2.3)
投与中止に至った有害事象	10 (2.7)	8 (2.2)	8 (4.6)	10 (5.7)
高度の有害事象	0	2 (0.6)	3 (1.7)	4 (2.3)
用量依存的に発現割合が増加した事象				
浮動性めまい	25 (6.7)	30 (8.4)	25 (14.4)	32 (18.4)
鼻咽頭炎	10 (2.7)	22 (6.2)	11 (6.3)	15 (8.6)
上気道感染	0	11 (3.1)	6 (3.4)	11 (6.3)
霧視	2 (0.5)	3 (0.8)	4 (2.3)	5 (2.9)
白血球減少	6 (1.6)	6 (1.7)	3 (1.7)	6 (3.4)
嘔吐	3 (0.8)	3 (0.8)	6 (3.4)	7 (4.0)

発現例数 (発現割合 (%))

a) 各用量が 1 度でも投与された被験者数

また申請者は、本剤 400 mg/日について、国際共同第Ⅲ相試験における有害事象の発現割合は本剤 200 mg/日よりも高かったものの、本剤 400 mg/日群の有効性は本剤 200 mg/日群と比較して高い傾向が認められたこと、本剤 400 mg/日投与時に認められた有害事象のほとんどが軽度又は中等度であり、重篤な有害事象は 2.3% (4/174 例) であったこと、投与中止に至った有害事象の発現割合に明確な用量反応性は認められなかったことから、本剤 400 mg/日を最高用量として用法・用量に含めることは適切と考えることを説明した。

機構は、提示された臨床試験成績から、本剤の開始用量 (100 mg/日)、漸増方法 (増量幅 100 mg/日以下、増量間隔 1 週間以上) 及び推奨用量 (200 mg/日) に大きな問題はないと考える。また機構は、最高用量について、国内外臨床試験において、本剤 400 mg/日は本剤 200 mg/日と比較して有効性が高い傾向にあること、用量依存的に有害事象の発現割合が増加する傾向が認められるものの、ほとんどが軽度又は中等度であり、忍容性に大きな問題は認められなかったことを考慮すると、400 mg/日を最高用量として設定することに大きな問題はないと考える。なお機構は、本剤の用法・用量の適切性については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したいと考える。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

機構は、提示された臨床試験成績、海外製造販売後安全性情報等を踏まえると、製造販売後調査において、PR 間隔延長及び自殺関連有害事象の発現状況並びに肝機能障害患者及び腎機能障害患者における安全性及び有効性について検討する必要があると考える。また機構は、製造販売後調査においては、中枢神経系への影響、血液障害、皮膚障害、敵意・攻撃性並びに離脱症状の発現状況、投与中止時の安全性、本薬が蓄積する可能性のある組織における安全性（霧視等）、患者背景、前治療薬及び併用薬が有効性に与える影響についても併せて検討する必要があると考える。

なお申請者からは、本剤の製造販売後調査として、てんかん患者を対象に、予定症例数 3000 例、1 例あたりの観察期間を最大 16 週とする使用成績調査を実施予定であることが説明されている。

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

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.1: EP0008 試験、CTD 5.3.5.2.2: EP0009 試験）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体として治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関及び治験依頼者において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長及び申請者（治験依頼者）に改善すべき事項として各々通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- 一部の被験者が選択基準（部分発作が 2 年以上認められていること）を満たしていないにもかかわらず、治験に組み入れられ、治験薬が投与されていた
- 治験薬の管理に係る不備（一部の被験者に対する誤った薬剤番号の治験薬の交付）

治験依頼者

- 一部の被験者が選択基準（部分発作が 2 年以上認められていること）を満たしていないにもかかわらず、治験に組み入れられ、治験薬が投与されていた件に関し、モニタリングで適切に把握していなかった

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法に対する本剤の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤はてんかんの部分発作に対する併用療法において新たな選択肢を提供するものであり、臨床的意義はあると考える。なお、腎機能障害患者及び肝機能障害患者に対する注意喚起、PR 間隔の延長に関する注意喚起、本剤の用法・用量及び製造販売後の検討事項の適切性については専門協議においてさらに検討する必要があると考える。

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

審査報告 (2)

平成 28 年 4 月 27 日

申請品目

[販 売 名] ビムパット錠 50 mg、同錠 100 mg
[一 般 名] ラコサミド
[申 請 者] ユーシービージャパン株式会社
[申請年月日] 平成 27 年 6 月 26 日

1. 審査内容

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

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

1.1 用法・用量について

専門協議では、本剤の開始用量を 100 mg/日、増量幅を 100 mg/日以下、増量間隔を 1 週間以上、推奨用量を 200 mg/日、最大用量を 400 mg/日とする機構の考え(審査報告 (1) 7.R.6 参照)は支持された。その上で機構は、本剤の用法・用量について、以下のとおり記載を整備するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

[用法・用量]

通常、成人にはラコサミドとして 1 日 100 mg より投与を開始し、その後 1 週間以上の間隔をあけて増量し、維持用量を 1 日 200 mg とするが、いずれも 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により 1 日 400 mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 100 mg 以下ずつ行うこと。

1.2 本剤の安全性について

専門協議では、本剤による PR 間隔の延長リスクに関する機構の考え(審査報告 (1) 7.R.4.4 参照)は支持された。その上で専門委員から、心伝導障害や重度の心疾患の既往のある患者、ナトリウムチャンネル異常のある患者、PR 間隔延長を起こすおそれのある薬剤を併用する患者に対しては、本剤投与開始時及び本剤投与中は心電図検査等を行う旨の注意喚起を行うことが適切であるとの意見が示された。以上を踏まえ機構は、添付文書において、上記の点について注意喚起を行うよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

また、国際共同第Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.1.1: EP0008 試験)及び長期継続投与試験(CTD 5.3.5.2.2: EP0009 試験)における複視、霧視等の眼障害関連の有害事象の発現割合が高いため、注意喚起す

べきではないかとの意見が専門委員から示されたことから、機構は、本剤による眼障害のリスク及び注意喚起の必要性について申請者に説明を求めた。

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験及び長期継続投与試験における眼障害関連の有害事象⁵⁷⁾の発現割合は、表 52 のとおりであり、用量依存的に複視及び霧視の発現割合が増加したこと、国際共同第Ⅲ相試験における本剤 400 mg/日群の複視 5 例及び霧視 2 例については投与中止に至ったことを説明した。また申請者は、海外プラセボ対照試験（参考 CTD 5.3.5.1.2: SP667 試験、参考 CTD 5.3.5.1.3: SP754 試験、参考 CTD 5.3.5.1.4: SP755 試験）併合成績における眼障害関連の有害事象の発現割合は、プラセボ投与集団で 5.8%（21/364 例）、本剤 200 mg/日投与集団で 10.7%（29/270 例）、本剤 400 mg/日投与集団で 20.4%（96/471 例）、本剤 600 mg/日投与集団で 33.0%（67/203 例）であり、国際共同第Ⅲ相試験及び長期継続投与試験と同様に複視及び霧視の発現割合が本剤投与集団で高かったことを説明した。以上より申請者は、本剤投与による霧視、複視等の眼障害のリスクは否定できないことから、機構の指摘を踏まえ、診察時には眼障害について問診を行う旨、異常が認められた場合には適切な処置を行う旨を添付文書において注意喚起することを説明した。

表 52 国際共同第Ⅲ相試験及び長期継続投与試験における眼障害関連の有害事象の発現割合

	国際共同第Ⅲ相試験			長期継続投与試験
	プラセボ群	本剤 200 mg/日群	本剤 400 mg/日群	本剤 200~400 mg/日
評価例数	184	183	180	473
眼障害関連の有害事象	7 (3.8)	11 (6.0)	25 (13.9)	40 (8.5)
主な事象				
複視	1 (0.5)	4 (2.2)	13 (7.2)	12 (2.5)
霧視	1 (0.5)	4 (2.2)	8 (4.4)	18 (3.8)
眼痛	1 (0.5)	0	2 (1.1)	2 (0.4)
視力障害	0	0	2 (1.1)	0
眼瞼痙攣	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.6)	2 (0.4)
結膜炎	1 (0.5)	2 (1.1)	0	4 (0.8)
アレルギー性結膜炎	0	0	0	2 (0.4)

発現例数（発現割合（%））

機構は、提示された臨床試験成績を踏まえると、本剤投与による眼障害のリスクは否定できないと考えることから、添付文書において注意喚起することは適切と考える。なお機構は、眼障害の発現状況については、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

1.3 腎機能障害患者及び肝機能障害患者における用量調節について

専門協議では、重度及び末期の腎機能障害患者並びに軽度及び中等度の肝機能障害患者における用量調節方法に大きな問題はないとの機構の考え（審査報告（1）6.R.3 及び 6.R.4 参照）は支持された。また、重度肝機能障害患者を禁忌に設定すべきとの機構の考え（審査報告（1）6.R.4 参照）も専門協議で支持されたことから、機構は重度肝機能障害患者を禁忌に設定するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

1.4 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）

57) MedDRA SOC で「眼障害」に該当する事象

について、表 53 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 54 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 53 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 心電図 PR 延長関連事象（房室ブロック、徐脈、失神等） 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群） 薬剤性過敏症症候群 無顆粒球症 	<ul style="list-style-type: none"> 自殺行動、自殺念慮 	なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 使用実態下における有効性 		

表 54 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査

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

申請者は、部分発作（二次性全般化発作を含む）を有するてんかん患者を対象として、表 55 に示す使用成績調査を実施することを説明した。

表 55 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	本剤の使用実態下における安全性、有効性に関する事項について確認を行う。
調査方法	中央登録方式
対象患者	「他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法」として、新たに本剤を投与開始した患者
観察期間	52 週間
予定症例数	3000 例
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> 患者背景（性別、年齢、体重、発症年齢、発作型、てんかんの病因、合併症等） 本剤の投与状況（1 日投与量、1 日投与回数、投与期間、投与量変更理由、中止理由等） 前治療薬、併用薬 有害事象の発現状況 臨床検査値 発作型別のてんかん発作の発現状況、全般改善度

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

1.5 現在実施中の長期継続投与試験の最新の状況について

機構は、現在継続中の長期継続投与試験（CTD 5.3.5.2.2: EP0009 試験）における有害事象の発現状況について、最新の状況を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、■■■■ 年 ■ 月のデータカットオフ以降 ■■■■ 年 ■ 月 ■ 日までに収集された重篤な有害事象として、てんかん（3 例）、人工流産、羊水量増加、心中隔欠損、自殺企図、脳手術、第 3 度熱傷、胆嚢炎、てんかん重積状態、血管腫、胃腸炎、てんかん発作、細菌性前立腺炎、智歯抜歯、幻覚、肺炎、体内異物・腹膜炎、慢性副鼻腔炎・鼻中隔彎曲、肺炎・意識レベルの低下、消化不良・食欲減退、片側失明・視野欠損及び上気道感染・てんかん重積状態・損傷・扁桃周囲膿瘍（各 1 例）が認められたが、てんかん、幻覚及び肺炎各 1 例以外は本剤との因果関係は否定されている

ことを説明した。以上より申請者は、現時点で安全性上の新たな懸念を示唆するものではないと考えることを説明した。

機構は、以上について了承し、本剤を長期投与したときの安全性について、現時点で新たに懸念される問題はないと考えるが、長期投与時の安全性については製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

2. 審査報告(1)の訂正事項

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

頁	行	訂正前	訂正後
15	21	以上より申請者は、ヒトに本剤を投与した際にてんかん発作が誘発又は悪化する可能性は低いと考えるものの、 <u>その</u> 可能性は否定できないと考えることを説明した。	以上より申請者は、ヒトに本剤を投与した際にてんかん発作が誘発又は悪化する可能性は低いと考えるものの、 <u>本剤投与により欠神発作が悪化する</u> 可能性は否定できないと考えることを説明した。
24	表 16	視力障害 海外プラセボ対照試験 600mg/日 7(0.7) 白内障 長期継続投与試験 1(0.7)	視力障害 海外プラセボ対照試験 600mg/日 3(1.5) 白内障 長期継続投与試験 1(0.2)
37	表 21	単回投与の「高齢男性」、「O-脱メチル体」、「AUC」 8.70±1.88 [㊦]	単回投与の「高齢男性」、「O-脱メチル体」、「AUC」 8.70±1.88 [㊦]

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能又は効果並びに用法及び用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は8年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能又は効果]	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法
[用法及び用量]	通常、成人にはラコサミドとして1日100mgより投与を開始し、その後1週間以上の間隔をあけて増量し、維持用量を1日200mgとするが、いずれも1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により1日400mgを超えない範囲で適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日用量として100mg以下ずつ行うこと。
[承認条件]	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上