

審議結果報告書

平成 30 年 12 月 4 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ビムパットドライシロップ10%、同錠50mg、同錠100mg、同
点滴静注200mg
[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 30 年 1 月 26 日

[審 議 結 果]

平成 30 年 12 月 3 日に開催された医薬品第一部会において、ビムパットドライシロップ 10%及び同点滴静注 200mg の承認申請並びにビムパット錠 50mg 及び同錠 100mg の一部変更承認申請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。

ビムパットドライシロップ 10%及び同点滴静注 200mg は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は劇薬に該当するとされ、ビムパットドライシロップ 10%、同錠 50mg 及び同錠 100mg の再審査期間は残余期間（平成 36 年 7 月 3 日まで）、同点滴静注 200mg の再審査期間は 6 年とされた。

[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 30 年 11 月 15 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] ①ビムパットドライシロップ 10%、②同錠 50 mg、③同錠 100 mg、④同点滴静注 200 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 30 年 1 月 26 日
- [剤形・含量] ①1 g 中にラコサミド 100 mg を含有するドライシロップ剤
②③1 錠中にラコサミド 50 mg 又は 100 mg を含有する錠剤
④1 バイアル (20 mL) 中にラコサミド 200 mg を含有する注射剤
- [申 請 区 分] ①医療用医薬品 (6) 新用量医薬品、 (8) 剤形追加に係る医薬品
②③医療用医薬品 (6) 新用量医薬品
④医療用医薬品 (3) 新投与経路医薬品
- [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、本薬経口製剤の小児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。また、一時的に経口投与ができない患者（成人及び小児）における代替療法としての本薬静注製剤有効性は示され、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]

①②③

てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）

(変更なし)

④

一時的に経口投与ができない患者における、下記の治療に対するラコサミド経口製剤の代替療法
てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）

[用法及び用量]

①

成人：通常、成人にはラコサミドとして1日100mg（ドライシロップとして1g）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（ドライシロップとして2g）とするが、いずれも1日2回に分けて用時懸濁して経口投与する。なお、症状により1日400mg（ドライシロップとして4g）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（ドライシロップとして1g）以下ずつ行うこと。

小児：通常、4歳以上の小児にはラコサミドとして1日2mg/kg（ドライシロップとして20mg/kg）より投与を開始し、その後1週間以上の間隔をあけて1日用量として2mg/kg（ドライシロップとして20mg/kg）ずつ増量し、維持用量を体重30kg未満の小児には1日6mg/kg（ドライシロップとして60mg/kg）、体重30kg以上50kg未満の小児には1日4mg/kg（ドライシロップとして40mg/kg）とする。いずれも1日2回に分けて用時懸濁して経口投与する。なお、症状により体重30kg未満の小児には1日12mg/kg（ドライシロップとして120mg/kg）、体重30kg以上50kg未満の小児には1日8mg/kg（ドライシロップとして80mg/kg）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2mg/kg（ドライシロップとして20mg/kg）以下ずつ行うこと。ただし、体重50kg以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。

②③

成人：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。

小児：通常、4歳以上の小児にはラコサミドとして1日2mg/kgより投与を開始し、その後1週間以上の間隔をあけて1日用量として2mg/kgずつ増量し、維持用量を体重30kg未満の小児には1日6mg/kg、体重30kg以上50kg未満の小児には1日4mg/kgとする。いずれも1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により体重30kg未満の小児には1日12mg/kg、体重30kg以上50kg未満の小児には1日8mg/kg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2mg/kg以下ずつ行うこと。ただし、体重50kg以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。

(下線部追加)

④

ラコサミドの経口投与から本剤に切り替える場合：

通常、ラコサミド経口投与と同じ1日用量及び投与回数にて、1回量を30分から60分かけて点滴静脈内投与する。

ラコサミドの経口投与に先立ち本剤を投与する場合：

成人：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、1回量を30分から60分かけて点滴静脈内投与する。

小児：通常、4歳以上の小児にはラコサミドとして1日2mg/kgより投与を開始し、その後1週間以上の間隔をあけて1日用量として2mg/kgずつ増量し、維持用量を体重30kg未満の小児には1日6mg/kg、体重30kg以上50kg未満の小児には1日4mg/kgとする。いずれも1日2回に分け、1回量

を 30 分から 60 分かけて点滴静脈内投与する。ただし、体重 50 kg 以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。

いずれの場合においても、症状により適宜増減できるが、1 日最高投与量及び増量方法は以下のとおりとすること。

成人：成人では 1 日最高投与量は 400 mg を超えないこととし、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。

小児：4 歳以上の小児のうち体重 30 kg 未満の小児では 1 日 12 mg/kg、体重 30 kg 以上 50 kg 未満の小児では 1 日 8 mg/kg を超えないこととし、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 2 mg/kg 以下ずつ行う。ただし、体重 50 kg 以上の小児では、成人と同じ 1 日最高投与量及び増量方法とすること。

[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30年10月3日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] ①ビムパットドライシロップ 10%、②同錠 50 mg、③同錠 100 mg、④同点滴静注 200 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30年1月26日
[剤形・含量] ①1 g 中にラコサミド 100 mg を含有するドライシロップ剤
②③1 錠中にラコサミド 50 mg 又は 100 mg を含有する錠剤
④1 バイアル (20 mL) 中にラコサミド 200 mg を含有する注射剤

[申請時の効能・効果] ①②③

てんかん患者の部分発作 (二次性全般化発作を含む)

(変更なし)

④

一時的に経口投与ができない患者における、下記の治療に対するラコサミド経口製剤の代替療法

てんかん患者の部分発作 (二次性全般化発作を含む)

[申請時の用法・用量] ①

成人：通常、成人にはラコサミドとして1日 100 mg (ドライシロップとして1 g) 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 (ドライシロップとして2 g) とするが、いずれも1日2回に分けて用時懸濁して経口投与する。なお、症状により1日 400 mg (ドライシロップとして4 g) 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 (ドライシロップとして1 g) 以下ずつ行うこと。

小児：通常、4歳以上の小児にはラコサミドとして1日 2 mg/kg (ドライシロップとして20 mg/kg) 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 4 mg/kg (ドライシロップとして40 mg/kg) とするが、いずれも1日2回に分けて用時懸濁して経口投与する。なお、症状により体重30 kg未満の小児には1日 12 mg/kg (ドライシロップとして120 mg/kg) 及び体重30 kg以上50 kg未満の小児には1日 8 mg/kg (ドライシロップとして80 mg/kg) 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 2 mg/kg (ドライシロップとして 20 mg/kg) 以下ずつ行うこと。ただし、体重 50 kg 以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。

②③

成人：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。

小児：通常、4 歳以上の小児にはラコサミドとして 1 日 2 mg/kg 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 4 mg/kg とするが、いずれも 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により体重 30 kg 未満の小児には 1 日 12 mg/kg 及び体重 30 kg 以上 50 kg 未満の小児には 1 日 8 mg/kg 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 2 mg/kg 以下ずつ行うこと。ただし、体重 50 kg 以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。

(下線部今回追加)

④

ラコサミドの経口投与から本剤に切り替える場合：

通常、ラコサミド経口投与と同じ 1 日用量及び投与回数にて、1 回量を 30 分から 60 分かけて点滴静脈内投与する。

ラコサミドの経口投与に先立ち本剤を投与する場合：

成人：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、1 回量を 30 分から 60 分かけて点滴静脈内投与する。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。

小児：通常、4 歳以上の小児にはラコサミドとして 1 日 2 mg/kg 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 4 mg/kg とするが、いずれも 1 日 2 回に分け、1 回量を 30 分から 60 分かけて点滴静脈内投与する。なお、症状により体重 30 kg 未満の小児には 1 日 12 mg/kg 及び体重 30 kg 以上 50 kg 未満の小児には 1 日 8 mg/kg 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 2 mg/kg 以下ずつ行うこと。ただし、体重 50 kg 以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。

[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	7
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	7
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	8
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	8
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	8
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	8
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	13
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	39
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	40

[略語等一覧]

別記のとおり。

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、本邦において本薬錠剤は2016年7月に「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」の効能・効果で承認され、その後2017年8月に部分発作（二次性全般化発作を含む）の単剤療法に係る効能・効果で承認されている。

海外で本薬経口製剤は2017年11月現在、米国、欧州等77の国又は地域で承認されており、このうち小児部分発作に対する併用療法の効能・効果では、米国、欧州等32カ国で承認されている。また、本薬静注製剤は2017年11月現在、米国、欧州等72の国又は地域で承認されている。

本邦では、2012年9月から小児部分発作に対する本薬経口製剤の臨床試験が開始され、また、2014年6月から本薬静注製剤の臨床試験が開始され、今般申請者は、これらの製剤の有効性及び安全性が確認されたとして、承認申請を行った。

なお、本邦では、小児部分発作に対する適応を有する経口製剤として、バルプロ酸ナトリウム、カルバマゼピン、ゾニサミド、ラモトリギン、レベチラセタム等があり、静注製剤として、レベチラセタム、ホスフェニトインナトリウム、アセタゾラミドナトリウム、フェニトインナトリウムがある。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は、本薬経口製剤（本薬錠剤、本薬ドライシロップ剤）の新用量及び本薬静注製剤の新投与経路に係るものである。

本薬ドライシロップ剤は剤形追加に係る医薬品としても申請されており、品質及び生物学的同等性に関する資料が提出されている。本報告書では新用量に係る事項のみを記載するが、機構において剤形追加に係る医薬品として審査を行った結果、大きな問題は認められなかった。

また、本薬静注製剤について、品質に関する資料及び機構における審査の概略は以下のとおりである。

2.1 原薬

本薬静注製剤の原薬であるラコサミドは、既承認製剤「ビムパット錠 50 mg、同錠 100 mg」の原薬と同一であるが、本薬静注製剤向け原薬では、エンドトキシン及び微生物限度が規格及び試験方法として []。実生産スケール製造品を用いた長期保存試験（25℃、60%RH、 [] カ月）の結果、明確な品質の変化は認められず、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（本薬静注製剤）

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、原薬濃度が 10 mg/mL の薬液を 1 バイアル中に 20 mL 充てんした注射剤であり、塩化ナトリウム、希塩酸及び注射用水が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は []、 []、無菌ろ過、 []、 []、 []、表示・包装及び試験からなり、重要工程として、 [] 工程、無菌ろ過工程、 [] 工程、 [] 工程及び [] 工程が設定されている。また、 [] 工程、 [] 工程、無菌ろ過工程及び [] 工程に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）、浸透圧、pH、純度試験（類縁物質＜HPLC＞）、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌及び定量法（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1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1 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産/ [] ロット	25℃	60% RH	ガラスバイアル/[] ゴム栓 /アルミニウムキャップ	[] カ月
中間的試験	実生産/ [] ロット	30℃	65% RH	ガラスバイアル/[] ゴム栓 /アルミニウムキャップ	[] カ月
加速試験	実生産/ [] ロット	40℃	75% RH	ガラスバイアル/[] ゴム栓 /アルミニウムキャップ	[] カ月

以上より、製剤の有効期間は、室温で保存し、 [] ゴム栓及びフリップオフキャップにより施栓されたガラスバイアルに充てんして保存するとき 36 カ月と設定された。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料より、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。

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

本申請は新投与経路医薬品及び新用量医薬品に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は本薬錠剤の初回承認時に評価済みであり、投与経路及び年齢によらず同様の薬理作用により治療効果が示されると考えられることから、新たな試験成績は提出されていない。

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

本申請は新投与経路医薬品及び新用量医薬品に係るものであるが、「非臨床薬物動態に関する資料」は本薬錠剤の初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新投与経路医薬品及び新用量医薬品に係るものであるが、「毒性試験に関する資料」は本薬錠剤の初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

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 生物薬剤学試験及び関連する分析法

評価資料として、日本人健康成人を対象とした本薬ドライシロップ剤と本薬錠剤の生物学的同等性試験（CTD 5.3.1.2.1: EP0059 試験）及び日本人健康成人を対象とした本薬錠剤及び本薬静注製剤投与時の薬物動態比較試験（CTD 5.3.1.1.1: 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薬 10 mg/mL シロップ剤¹⁾と臨床試験用錠剤²⁾の生物学的同等性試験（参考 CTD 5.3.1.2.2: SP657 試験）及び本薬ドライシロップ剤と市販用本薬錠剤の溶出挙動の類似性を検討した *in*

1) 本薬ドライシロップ剤とは、処方異なる製剤

2) 本薬錠剤とは、同一含量、同一形状で処方異なる製剤

in vitro 溶出試験（参考 CTD 5.3.1.2.3）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：本薬 0.005～0.1 µg/mL、代謝物 0.005～0.02 µg/mL）を用いて測定された。以下では主な薬物動態試験成績のみを記載する。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。

なお、溶出試験において、本薬ドライシロップ剤と本薬錠剤の溶出挙動は類似していた。

6.1.1 生物学的同等性

日本人健康成人（薬物動態評価例数：24 例）を対象に、本薬ドライシロップ剤 100 mg 及び市販用本薬錠剤 100 mg を単回経口投与し、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、血漿中本薬濃度の C_{max} 及び AUC_{0-t} の本薬錠剤に対する本薬ドライシロップ剤の幾何平均値の比とその 90%信頼区間はそれぞれ 1.05 [0.93, 1.19] 及び 1.00 [0.99, 1.02] であり、生物学的同等性の基準の範囲内であった。また、 t_{max} の中央値（最小値，最大値）は本薬ドライシロップ剤で 0.25 (0.25, 0.75)、市販用本薬錠剤で 0.50 (0.25, 3.0) であった（CTD 5.3.1.2.1: EP0059 試験）。

外国人健康成人（薬物動態評価例数：16 例）を対象に、本薬 10 mg/mL シロップ剤 200 mg 及び臨床試験用錠剤 200 mg を単回経口投与し、交叉比較法にて生物学的同等性を検討したとき、血漿中本薬濃度の C_{max} 及び AUC_{0-t} の臨床試験用錠剤に対する 10 mg/mL シロップ剤の幾何平均値の比[90%信頼区間]はそれぞれ 0.98 [0.92, 1.04] 及び 0.99 [0.97, 1.00] であり、生物学的同等性の基準の範囲内であった。また、 t_{max} の中央値（最小値，最大値）は 10 mg/mL シロップ剤で 0.5 (0.5, 2.0)、臨床試験用錠剤で 1.0 (0.5, 1.5] であった（参考 CTD 5.3.1.2.2: SP657 試験）。

6.1.2 バイオアベイラビリティ（CTD 5.3.1.1.1: EP0036 試験）

日本人健康成人（薬物動態評価例数：24 例）を対象に、市販用本薬錠剤 200 mg を単回経口投与又は本薬静注製剤 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 2 のとおりであり、本薬錠剤と本薬静注製剤を単回投与したときの C_{max} 及び AUC は同程度であった。

表 2 本薬を単回経口投与又は静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

投与方法	C_{max} (µg/mL)	AUC_{0-t} (µg·h/mL)	t_{max} (h) ^{a)}	幾何平均の比 (%) [90%信頼区間] (点滴静注/経口投与)	
				C_{max}	AUC_{0-t}
経口投与	7.9 ± 2.4	107.3 ± 16.3	0.75 (0.23, 2.98)		
30 分間点滴静注 ^{b)}	8.7 ± 2.2	111.5 ± 16.8	0.52 (0.50, 8.00)	1.11 [1.02, 1.21]	1.04 [1.01, 1.06]
60 分間点滴静注	8.1 ± 1.4	112.1 ± 17.6	1.0 (1.00, 1.27)	1.05 [0.97, 1.15]	1.04 [1.02, 1.07]

平均値±標準偏差

a) t_{max} は中央値（最小値，最大値）

b) 途中で治験薬投与を中止した 1 例は除外された。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、外国人の部分発作を有する小児てんかん患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: SP0969 試験）、日本人及び外国人の部分発作を有する小児てんかん患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2.1 及び 5.3.5.2.2: SP848 試験）、日本人の部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する成人てんかん患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.5: EP0024 試験）、母集団薬物動態解析（CTD 5.3.3.5.4: CL0430 解析）の成績が提出された。また、参考資料として、外国人の部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する成人てんかん患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（参考 CTD 5.3.5.1.2: SP616 試験）、外国人の部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する成人てんかん患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（参考 CTD 5.3.5.2.6: SP757 試験）、母集団薬物動態解析（参考 CTD 5.3.3.5.2:

CL0161 解析、参考 CTD 5.3.3.5.3:CL0177 解析) の成績等³⁾が提出された。なお、以下では主な薬物動態試験成績のみ記載する。

6.2.1. 患者における検討

6.2.1.1 海外第 I 相試験 (参考 CTD 5.3.3.2.1: SP1047 試験)

生後 1 カ月～17 歳の外国人小児てんかん患者 (薬物動態評価例数: 32 例)⁴⁾を対象に、海外市販用本薬錠剤又は海外市販用本薬シロップ剤⁵⁾を経口投与したとき、血漿中未変化体及び代謝物濃度は表 3 のとおりであった。

表 3 小児に本薬を経口投与したときの血漿中未変化体及び代謝物濃度

測定時点	例数 ^{a)}	未変化体	代謝物
投与 0～1 時間前	31	3.7 ± 2.2	0.94 ± 0.5
投与 12 分～1 時間後	30	6.8 ± 4.5	1.1 ± 0.6
投与 1～2 時間後	29	7.2 ± 4.2	1.2 ± 0.5

平均値 ± 標準偏差 (単位: µg/mL)

a) 各測定時点における試料が得られなかった被験者は除外された。

6.2.1.2 国内第 III 相試験 (CTD 5.3.5.2.5: EP0024 試験)

日本人の部分発作 (二次性全般化発作を含む) を有する成人てんかん患者 (薬物動態評価例数: 9 例) を対象に、本薬経口製剤の代替療法として本薬静注製剤 200 又は 400 mg/日⁶⁾を 30 分間点滴静注したとき、経口投与時及び点滴静注時の血漿中本薬濃度は表 4 のとおりであり、点滴静注時の C_{trough} は経口投与時と比較して低い傾向にあった。点滴静注時の C_{trough} が経口投与時と比較してやや低い傾向にあったことについて、申請者は経口投与時の t_{max} が点滴静注時と比べて約 1～2 時間長いことが影響したと考えられると説明している。

表 4 投与時点別の用量及び体重で基準化した血漿中本薬濃度

測定時点	例数	血漿中本薬濃度 (µg/mL・kg/mg)
投与 1 日目投与前 (経口投与時の C _{trough})	9	1.7 ± 0.6
投与 1 日目投与後 (点滴静注時の C _{max})	9	3.9 ± 1.2
投与 2 日目投与前 (点滴静注時の C _{trough})	9	1.4 ± 0.5
投与 2 日目投与後 (点滴静注時の C _{max})	9	3.7 ± 1.0
投与 5 日目投与前 (点滴静注時の C _{trough})	9	1.3 ± 0.6
投与 5 日目投与後 (点滴静注時の C _{max})	9	3.4 ± 0.7

平均値 ± 標準偏差

6.2.1.3 海外第 II 相試験 (参考 CTD 5.3.5.1.2: SP616 試験)

外国人の部分発作 (二次性全般化発作を含む) を有する成人てんかん患者⁷⁾ (薬物動態評価例数: コホート A (経口): 10 例、コホート A (点滴静注): 17 例、コホート B (経口): 11 例、コホート B (点滴静注): 15 例) を対象に、本薬錠剤 200、300、400、500 又は 600 mg/日を経口投与又は本薬静注製剤 200、300、400、500 又は 600 mg/日を 60 分間 (コホート A) 又は 30 分間 (コホート B) で点滴静注したとき、薬物動態パラメータは表 5 のとおりであり、30 分間点滴静注及び 60 分間点滴静注と経口投与で、本薬の薬物動態は同様であった。

- 外国人小児てんかん患者を対象とした薬物動態試験 (参考 CTD 5.3.3.2.1: SP1047 試験)、外国人の部分発作を有する小児てんかん患者を対象とした海外第 II 相試験 (参考 CTD 5.3.5.2.3: SP847 試験)、生理学的薬物動態モデル解析 (参考 CTD 5.3.3.5.1: CL0096 解析)
- 試験に参加した患者の年齢の下限は生後 7 カ月であった。
- 治験参加前少なくとも 7 日間はラコサミドの用法・用量が一定であるてんかん患者が対象とされ、試験中の用量は試験開始前の用量と同一とされた。
- 非盲検継続投与試験 (EP0009 試験) に 8 週間以上登録されており、本試験登録 2 週間前から、本薬 200～400 mg/日の範囲で用量の変更がなく、かつ併用抗てんかん薬の用量の変更もないてんかん患者が対象とされ、試験中の用量は試験開始前の用量と同一とされた。
- 非盲検継続投与試験 (SP615 試験) に 8 週間以上登録されており、本試験登録 2 週間前から、本薬 200～600 mg/日の範囲で用量の変更がなく、かつ併用抗てんかん薬の用量の変更もない患者が対象とされ、試験中の用量は試験開始前の用量と同一とされた。

表5 本薬を経口又は点滴静注したときの用量及び体重で基準化した薬物動態パラメータ

コホート	投与方法	例数	C _{max} (µg/mL·kg/mg)	C _{min} (µg/mL·kg/mg)	AUC ₀₋₁₂ (µg/mL·h·kg/mg)
A	経口投与	10	4.7 ± 1.8	2.3 ± 1.2	40.2 ± 15.9
	60分間点滴静注	17 ^{a)}	5.0 ± 1.3	2.1 ± 0.9	38.6 ± 11.2
B	経口投与	11	4.0 ± 1.7	2.2 ± 1.4	36.9 ± 18.6
	30分間点滴静注	15 ^{b)}	4.6 ± 1.2	1.9 ± 0.8	33.6 ± 11.0

平均値±標準偏差

- a) 測定時間が規定外であった1例、血漿中本薬濃度が異常な高値を示した1例、血漿中本薬濃度が得られなかった1例は除外された。
 b) 血漿中本薬濃度が異常な高値を示した3例、投与終了直後の血漿中本薬濃度が得られなかった1例は除外された。

6.2.2 母集団薬物動態解析

外国人の部分発作を有する小児てんかん患者を対象とした第Ⅱ相試験（参考 CTD 5.3.5.2.3: SP847 試験）、外国人小児てんかん患者を対象とした薬物動態試験（参考 CTD 5.3.3.2.1: SP1047 試験）、日本人及び外国人の部分発作を有する小児てんかん患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2.1 及び 5.3.5.2.2: SP848 試験）及び外国人の部分発作を有する小児てんかん患者を対象とした第Ⅲ相試験（SP0969 試験）から得られた血漿中本薬濃度データ（414例、1691測定点）を用いて、母集団薬物動態解析が実施された。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、年齢、酵素誘導薬の有無、カルバマゼピンの併用、バルプロ酸ナトリウムの併用について検討した結果、CL/F に対して年齢、酵素誘導薬の有無、バルプロ酸ナトリウムの併用が共変量として選択された（CTD 5.3.3.5.4: CL0430 解析）。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 本薬経口製剤と本薬静注製剤の薬物動態について

機構は、本薬静注製剤は本薬経口製剤の代替療法としての位置付けで開発されていることから、本薬経口製剤と本薬静注製剤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、日本人健康成人を対象に本薬錠剤と本薬静注製剤の薬物動態を比較した海外第Ⅰ相試験（CTD 5.3.1.1.1: EP0036 試験）において、本薬経口製剤を投与したときと本薬静注製剤を投与したときの C_{max} 及び AUC_{0-t} の幾何平均の比の 90%信頼区間は、生物学的同等性の基準（0.8～1.25）の範囲内であり、両製剤の薬物動態は類似していたこと（6.1.2 参照）、日本人及び外国人てんかん患者を対象に、経口製剤から静注製剤へ切り替えた時、血漿中本薬濃度は経口製剤投与時と静注製剤投与時で類似していたこと（6.2.1.5～6 参照）を踏まえると、本薬経口製剤から本薬静注製剤に切り替えて投与することに大きな問題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た。

6.R.2 成人及び小児における本薬の薬物動態の比較について

機構は、小児及び成人における本薬の薬物動態を比較した上で、小児てんかん患者に対する用法・用量は成人てんかん患者での本薬経口製剤の用法・用量⁸⁾における曝露量と同程度の曝露量を得られるのか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

8) 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。

- 小児を対象とした母集団薬物動態解析 (CTD 5.3.3.5.4: CL0430 解析) において、人種⁹⁾及び民族¹⁰⁾は CL/F に対する共変量として選択されなかった。また、成人を対象とした母集団薬物動態解析 (初回申請時添付資料、参考 CTD 5.3.3.5.1: CL0261 解析) と CL0430 解析から推定された k_a はそれぞれ 1.77 h^{-1} 及び 1.74 h^{-1} 、成人で報告された V/F CL0430 解析から推定された V/F とはそれぞれ 0.6 L/kg 及び 0.71 L/kg と同程度であった。以上を踏まえると、日本人と外国人、及び成人と小児で薬物動態は類似していると考えられた。
- 国際共同第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2.1 及び CTD 5.3.5.2.2: SP848 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1: SP0969 試験) の試験データを含む母集団薬物動態解析 (CTD 5.3.3.5.4: CL0430 解析) の最終モデルを用いたシミュレーションから、本薬の申請最高用量 (体重 30 kg 未満: 12 mg/kg/日、30 kg 以上 50 kg 未満: 8 mg/kg/日、50 kg 以上: 400 mg/日) をアジア人小児に投与した際の定常状態における血漿中本薬濃度は図1のとおりであり、アジア人成人に本薬の最高用量 (400 mg/日) を投与したときの曝露量の範囲と同程度であった。
- 同モデルを用いたシミュレーションから、本薬を小児てんかん患者に投与したときと成人てんかん患者に経口製剤 200 mg/日を投与したときの定常状態における血漿中濃度は表 6 のとおりであり、最小維持用量を 30 kg 未満では 6 mg/kg/日、30 kg 以上 50 kg 未満では 4 mg/kg/日、50 kg 以上では 200 mg/日とした場合に、小児と成人で類似した曝露量が得られた。

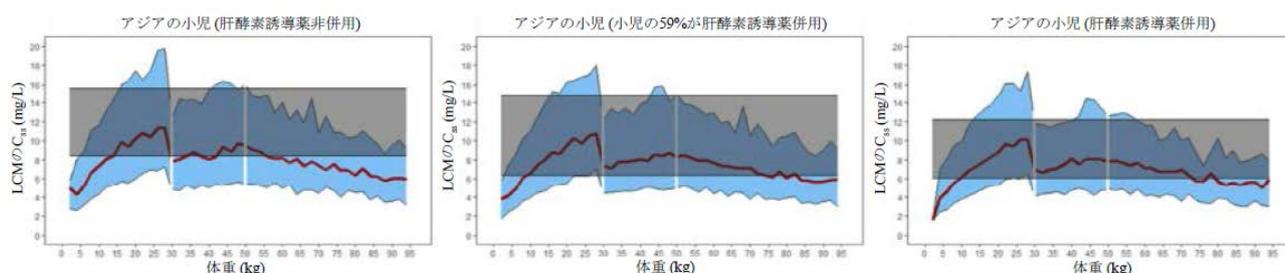


図1 アジア人小児に体重あたりの本薬及びアジア人成人に本薬 400 mg/日を反復投与したときの定常状態における平均血漿中本薬濃度推移

(小児における用量) 30 kg 未満: 12 mg/kg/日、30 kg 以上 50 kg 未満: 8 mg/kg/日、50 kg 以上: 400 mg/日
 実線: アジア人小児における中央値 [90%信頼区間]、網掛け: アジア人成人での 90%信頼区間

表 6 小児及びアジア人成人に本薬を反復投与したときの定常状態における平均血漿中本薬濃度の推定値

		用量	肝酵素誘導薬非併用	肝酵素誘導薬併用
アジア人成人		200 mg/日	5.94 [4.20, 7.79]	4.40 [3.04, 6.09]
小児	10 kg 未満	6 mg/kg/日	2.85 [1.62, 5.10]	2.48 [1.38, 4.37]
	10 kg 以上 20 kg 未満	6 mg/kg/日	4.20 [2.46, 7.30]	3.55 [2.07, 6.19]
	20 kg 以上 30 kg 未満	6 mg/kg/日	5.48 [3.41, 8.92]	4.77 [2.90, 8.06]
	30 kg 以上 40 kg 未満	4 mg/kg/日	4.13 [2.44, 7.15]	3.50 [2.15, 5.94]
	40 kg 以上 50 kg 未満	4 mg/kg/日	4.47 [2.70, 8.05]	4.00 [2.34, 6.70]
	50 kg 以上 60 kg 未満	200 mg/日	4.40 [2.65, 7.50]	3.85 [2.28, 6.38]
	60 kg 以上 70 kg 未満	200 mg/日	3.95 [2.37, 6.62]	3.43 [2.01, 5.63]
	70 kg 以上 80 kg 未満	200 mg/日	3.59 [2.28, 5.68]	3.16 [1.80, 5.01]
	80 kg 以上 90 kg 未満	200 mg/日	3.24 [2.04, 5.46]	2.78 [1.66, 4.56]
	90 kg 以上 96 kg 未満	200 mg/日	3.01 [1.76, 4.79]	2.81 [1.55, 4.10]

中央値 [90%信頼区間]

以上を踏まえ、日本人小児における本薬の最高用量を 30 kg 未満では 12 mg/kg/日、30 kg 以上 50 kg 未満では 8 mg/kg/日、50 kg 以上では 400 mg/日、最小用量を 30 kg 未満では 6 mg/kg/日、30 kg 以上 50 kg 未満では 4 mg/kg/日、50 kg 以上では 200 mg/日とすることで成人に本薬承認用法・用量を投与した際と

9) アジア人、黒人、白人、その他

10) 日本人、日本人以外のアジア人、その他

同程度の曝露が得られると考える。

機構は、本薬の小児における開発計画は成人と小児において同程度の曝露が得られることを前提として、成人の有効性を小児に外挿するものであり、薬物動態の観点から以上の申請者の説明に大きな問題はないと考えるものの、小児における用法・用量の適切性については、臨床試験成績も踏まえて判断すべきと考える。

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、表7に示す臨床試験の成績が提出された。

表7 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	投与経路	実施地域	試験名 CTD	相	対象患者	投与例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	経口	国際共同	SP848 試験 5.3.5.2.1 5.3.5.2.2	II	部分発作を有する小児てんかん患者	137	本薬経口製剤 2 mg/kg/日又は 100 mg/日 (1日2回、同用量を内服) で投与開始して漸増し、最高 12 mg/kg/日又は 600 mg/日 (いずれか低い用量) まで、忍容性及び発作コントロールが最適な用量まで増量	有効性 安全性
	経口	海外	SP0969 試験 5.3.5.1.1	III	部分発作を有する小児てんかん患者	343 ^{a)}	増量期間 (6週間) では、プラセボ、本薬シロップ剤又は本薬臨床試験用錠剤を目標用量 (体重 30 kg 未満: 8~12 mg/kg/日、30~50 kg 未満: 6~8 mg/kg/日、50 kg 以上: 300~400 mg/日、1日2回、同用量を内服) まで漸増し、維持期間 (10週間) では継続して投与	有効性 安全性
	経口/ 静注	海外 (日本人)	EP0036 試験 5.3.1.1.1	I	健康成人	26	本薬静注製剤 200 mg を 30 分間若しくは 60 分間で単回持続静注、又は錠剤 200 mg を単回経口投与	安全性 薬物動態
	静注	国内	EP0024 試験 5.3.5.2.5	III	部分発作を有する成人てんかん患者	9	本薬静注製剤 200~400 mg/日を 1日2回、5日間点滴静注	安全性 有効性 薬物動態

a) 無作為化例数

7.1 本薬経口製剤の国際共同第II相試験 (CTD 5.3.5.2.1 及び CTD 5.3.5.2.2: SP848 試験 <2012年9月~継続中 (年 月データカットオフ) >)

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) を有する小児てんかん患者 (4歳以上17歳以下、目標被験者数 146例 (日本人 46例))¹¹⁾ を対象に、本薬を他の抗てんかん薬と併用し、長期投与したときの安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が8カ国¹²⁾で実施された。

用法・用量は、増量期間 (最大6週間) において初回投与時は本薬 1 mg/kg 又は 50 mg を単回投与し、その後 2 mg/kg/日又は 100 mg/日を1日2回投与し、5日以上同じ用量を維持した後に、忍容性及び発作コントロールに最適な用量になるまで、毎週 2 mg/kg/日又は 100 mg/日ずつ増量し、最高用量は 12 mg/kg/日又は 600 mg/日 (いずれか低い方) とした。その後は維持期間とし、治験責任医師の判断により、最低用量 2 mg/kg/日又は 100 mg/日、最高用量 12 mg/kg/日又は 600 mg/日 (いずれか低い方) の範囲で用量調整を可能とした。投与期間は海外実施施設では最長約2年間、国内実施施設では小児の適応に係る製造販売承認を取得するまで、又は開発中止を決定するまでとされた。

総投与症例 137例 (日本人 46例及び外国人 91例、以下同順) 全例が安全性解析対象集団であり、発作日誌記録がなかった1例 (0例、1例) を除いた 136例 (46例、90例) が有効性解析対象集団の FAS

11) 本試験は、本薬の他の海外臨床試験終了後に本試験に移行した被験者及び本試験に直接参加した被験者から構成されているが、本邦からは本試験に直接参加した被験者のみであり、本試験に直接参加した被験者に関する内容を記載している。

12) 日本、米国、ベルギー、フランス、ドイツ、ハンガリー、メキシコ、ポーランド

であった。中止例は50例（10例、40例）で、主な中止理由は効果不十分23例（9例、14例）、同意撤回10例（1例、9例）、有害事象8例（0例、8例）であった。

維持期間の最初の70日間及び全投与期間における最頻用量の分布は表8のとおりであった。

表8 最頻用量の分布（安全性解析対象集団）

最頻用量	維持期間の最初の70日間			全投与期間		
	全体集団 (136例) ^{a)}	日本人 (46例)	外国人 (90例) ^{a)}	全体集団 (137例)	日本人 (46例)	外国人 (91例)
4 mg/kg/日未満	4 (2.9)	1 (2.2)	3 (3.3)	9 (6.6)	2 (4.3)	7 (7.7)
4 mg/kg/日以上 6 mg/kg/日未満	18 (13.2)	11 (23.9)	7 (7.8)	17 (12.4)	5 (10.9)	12 (13.2)
6 mg/kg/日以上 8 mg/kg/日未満	24 (17.6)	9 (19.6)	15 (16.7)	31 (22.6)	12 (26.1)	19 (20.9)
8 mg/kg/日以上 10 mg/kg/日未満	30 (22.1)	9 (19.6)	21 (23.3)	36 (26.3)	12 (26.1)	24 (26.4)
10 mg/kg/日以上 12 mg/kg/日未満	26 (19.1)	5 (10.9)	21 (23.3)	26 (19.0)	8 (17.4)	18 (19.8)
12 mg/kg/日以上	31 (22.8)	11 (23.9)	20 (22.2)	18 (13.1)	7 (15.2)	11 (12.1)

該当例数（割合（％））

a) 3例は増量期間に中止したため、含まれていない。

有効性評価項目であるFASにおけるベースラインに対する維持期間の最初70日間の28日あたりの部分発作回数¹³⁾の変化率¹⁴⁾は表9のとおりであった。

表9 ベースラインに対する維持期間の最初の70日間の28日あたりの部分発作回数の変化率（FAS）

集団	ベースラインにおける 28日あたりの部分発作回数	維持期間の最初の70日間における 28日あたりの部分発作回数	変化率
全体集団	90.74 ± 250.84 (136) 17.88 (1.2, 2334.0)	78.66 ± 306.74 (134) 9.10 (0.0, 3052.0)	-32.67 ± 81.91 (134) -54.29 (-100.0, 431.1)
日本人	106.49 ± 152.08 (46) 34.65 (1.4, 581.9)	76.77 ± 190.92 (46) 16.00 (0.0, 1148.4)	-14.74 ± 93.52 (46) -29.37 (-100.0, 431.1)
外国人	82.69 ± 289.06 (90) 11.22 (1.2, 2334.0)	79.65 ± 353.33 (88) 2.80 (0.0, 3052.0)	-42.05 ± 73.99 (88) -58.99 (-100.0, 233.4)

上段：平均値±標準偏差（評価例数）、下段：中央値（最小値, 最大値）

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、日本人の100.0%（46/46例）及び外国人の97.8%（89/91例）に認められ、死亡例は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象の発現状況は表10のとおりであった。

表10 死亡以外の重篤な有害事象の発現状況

痙攣*6例^{a)}、てんかん重積状態*3例^{a)}、体重減少・嘔吐・精神状態変化・胃腸炎・神経毒性・第7脳神経麻痺・中耳炎・吐血・マロリー・ワイス症候群・腹痛・便秘・激越・栄養障害・下痢・痙攣・傾眠・尿路感染・低体温・嗜眠・低酸素血症・誤嚥性肺炎、下痢*・嘔吐*・痙攣*・血尿・腎結石症・真菌性尿路感染・便秘*・尿路感染*、脱水・痙攣・精神状態変化・高アンモニア血症、嘔吐・頭痛・凝血異常・頭蓋内出血、痙攣・精神状態変化*・てんかん重積状態、胸痛*・錯感覚*・痙攣*、悪夢*・幻聴・痙攣、便秘・食欲減退*・てんかん重積状態、てんかん重積状態・痙攣、感情障害・不安障害、頭痛、嘔吐、吐血、頭部損傷、二次性全般化を伴う部分発作、ローグレード星細胞腫、脱水、群発発作・食欲減退・脱水・肺炎、てんかん、発疹、睡眠時無呼吸症候群、群発発作、異物誤嚥、外傷性歯転移各1例（計33例^{b)}）

* 本薬との因果関係が否定されていない事象

a) 1例では因果関係が否定されていない

b) 2例は治験薬最終投与後において有害事象が認められた。

本薬との因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、日本人の54.3%（25/46例）及び外国人の57.1%（52/91例）（以下同順）に認められ、主な事象は浮動性めまい（6例、22例）、傾眠（18例、9例）、振戦（1例、10例）、嘔吐（0例、9例）、疲労（0例、9例）、悪心（1例、7例）、複視（1例、6例）、霧視（0例、7例）であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍及び体温）及び心電図検査について、臨床的に重要な変化は認められなかった。

13) 28日あたりの部分発作回数 = (該当期間における発作回数) / (該当期間における評価日数) × 28

14) 発作回数の変化率 = { (評価期間における28日あたりの発作回数) - (ベースラインの28日あたりの発作回数) } / (ベースラインの28日あたりの発作回数) × 100

以上より申請者は、既存の抗てんかん薬で発作の抑制が不十分な小児てんかん患者の部分発作に対して、本薬を他の抗てんかん薬と併用したときの有効性は外国人と比較して日本人で低い傾向がみられたものの、いずれの集団においても有効性は示唆され、安全性に関して大きな問題は認められなかったことを説明した。

7.2 本薬経口製剤の海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: SP0969 試験<2013年8月～2017年1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）を有する小児てんかん患者（4歳以上17歳未満、目標被験者数308例（各群154例））を対象に、本薬と他の抗てんかん薬を併用したときの有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が28の国又は地域¹⁵⁾で実施された。

本試験は、観察期間8週間、増量期間6週間、維持期間10週間、移行期間4週間¹⁶⁾（長期継続投与試験（参考CTD 5.3.5.2.4: EP0034試験）への参加を希望した患者）、減量期間2～4週¹⁷⁾から構成された。

用法・用量は、併用抗てんかん薬の用法・用量を変更せずに、増量期間においては、プラセボ又は臨床試験用製剤（体重50kg未満: 2mg/kg/日、体重50kg以上: 100mg/日）から投与を開始し、1週間ごとに2mg/kg/日（体重50kg未満）又は100mg/日（体重50kg以上）ずつ、忍容可能な範囲で増量するとされた。増量期間において目標用量である8～12mg/kg/日（体重30kg未満）、6～8mg/kg/日（体重30kg以上50kg未満）又は300～400mg/日（体重50kg以上）に到達した被験者は維持期間に移行し、維持期間（10週間）では増量期間終了時の用量を継続して投与するとされた。増量期間において目標用量に到達しない被験者、維持期間において用量の変更が必要となった被験者及び維持期間終了後、EP0034試験への参加を希望しない被験者は、減量期間に移行するとされた。なお、いずれも1日2回に分けて経口投与すると設定された。

無作為化症例343例（プラセボ群172例、本薬群171例、以下同順）全例が安全性解析対象集団であり、そのうち観察期間及び観察期間後の発作回数データが1回以上ある被験者340例（170例、170例）が有効性解析対象集団のFASであった。中止例は41例（21例、20例）であり、主な中止理由は有害事象19例（12例、7例）、同意撤回11例（6例、5例）治験実施計画書逸脱4例（1例、3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¹³⁾の変化量は表11のとおりであり、本薬群ではプラセボ群と比べて有意な部分発作回数の減少が認められた（ $p = 0.0003$ 、対数変換した部分発作回数を用いた、投与群及び併合した医療機関を因子、観察期間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解析）。

15) 米国、アルゼンチン、コロンビア、メキシコ、ベルギー、イタリア、英国、ブルガリア、クロアチア、チェコ、エストニア、ジョージア、ハンガリー、ラトビア、リトアニア、ポーランド、ルーマニア、スロバキア、スロベニア、モンテネグロ、ロシア、セルビア、ウクライナ、オーストラリア、イスラエル、韓国、台湾、タイ

16) 盲検下でプラセボ群では体重30kg未満では4週間かけて8mg/kg/日まで、体重30kg以上50kg未満では3週間かけて6mg/kgまで、体重50kg以上では3週間かけて300mgまで増量し、EP0034試験での投与を開始した。

17) 1～2週間ごとに2～3mg/kg/日又は100mg/日ずつを目安に漸減して試験を終了した。

表 11 観察期間に対する維持期間の最初の 70 日間の 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	プラセボ群との比較 ^{a)}	
		観察期間	維持期間		減少率 (%) ^{b)} [95%信頼区間]	p 値
プラセボ群	168	40.34 ± 107.17 8.77 (0.9, 1084.6)	39.04 ± 113.60 8.71 (0.0, 1067.2)	-1.31 ± 67.18 -1.55 (-318.7, 690.0)	31.72 [16.342, 44.277]	0.0003
本薬群	170	40.40 ± 76.03 10.41 (1.0, 625.0)	31.75 ± 80.87 6.36 (0.0, 711.3)	-8.65 ± 52.45 -3.05 (-302.9, 210.4)		

上段：平均値 ± 標準偏差、下段：中央値（最小値、最大値）

a) 対数変換 ($\ln(x+1)$; x は部分発作回数) した維持期間の 28 日あたりの部分発作回数に対する投与群及び併合した医療機関を因子、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

b) プラセボ群に対する減少率 (%) = $\{1 - \exp(\Delta)\} \times 100$

Δ = (本薬群の対数変換した維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の最小二乗平均値) - (プラセボ群の対数変換した維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の最小二乗平均値)

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群の 65.1%（112/172 例）及び本薬群の 71.3%（122/171 例）に認められ、死亡例は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象は、プラセボ群の 13 例（痙攣 3 例、痙攣・腹痛・小児期の感情障害・脱水、便秘・嘔吐・腹痛・背部痛、ジストニー・斑状丘疹状皮疹、術後呼吸窮迫・肺炎、尿路感染、胃腸炎、気道感染、肝炎、扁桃炎、肺炎各 1 例）及び本薬群の 11 例（痙攣 2 例、胃腸の炎症・気管支炎、尿路感染、失神、気管支肺炎、デング熱、嘔吐、徐脈、部分発作、脱水各 1 例）に認められ、本薬群の嘔吐 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 24.4%（42/172 例）及び本薬群の 33.9%（58/171 例）（以下同順）に認められ、主な事象は傾眠（10 例、24 例）、浮動性めまい（10 例、15 例）、嘔吐（5 例、8 例）、疲労（4 例、7 例）、複視（3 例、7 例）、回転性めまい（2 例、6 例）であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍及び体温）について、臨床的に重要な変化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小児てんかん患者の部分発作に対して、本薬を他の抗てんかん薬と併用したときの有効性が示され、安全性に大きな問題は認められなかったことを説明した。

7.3 本薬経口製剤と本薬静注製剤のバイオアベイラビリティ比較試験（CTD 5.3.1.1.1: EP0036 試験< 2013 年 11 月～12 月>）

英国在住の日本人健康成人（目標被験者数 24 例）を対象に、本薬静注製剤を単回静脈内投与又は本薬錠剤を単回経口投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、無作為化非盲検 3 期交叉比較試験が実施された（薬物動態は 6.1.2 の項参照）。

用法・用量は、本薬静注製剤 200 mg を 30 分間若しくは 60 分間で単回静脈内投与、又は本薬錠剤 200 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 26 例全例が安全性解析対象集団であった。中止例は 2 例であり、中止理由はいずれも有害事象であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、静注製剤 30 分間静注投与時の 32.0%（8/25 例）、60 分間静注投与時の 32.0%（8/25 例）及び錠剤投与時の 24.0%（6/25 例）（以下同順）に認められたが、死亡及び死亡以外の重篤な有害事象は認められなかった。

本薬との因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、16.0%（4/25 例）、20.0%（5/25 例）及び 20.0%（5/25 例）に認められ、主な事象は便秘（0 例、2 例及び 0 例）、体位性めまい（0 例、1 例及び 1 例）、不眠症（1 例、0 例、1 例）、月経困難症（0 例、2 例、0 例）であった。

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）及び心電図について、臨床的に重要な変化は認められなかった。

以上より申請者は、日本人健康成人に本薬 200 mg を単回経口投与又は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。

7.4 国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2.5: EP0024 試験<2014年6月~12月>)

本薬錠剤の長期投与試験 (EP0009 試験)¹⁸⁾に参加中の、本薬錠剤 200~400 mg/日及び他の抗てんかん薬 1~3 剤を併用している、部分発作 (二次性全般化発作を含む) を有する 16 歳以上のてんかん患者 (目標症例数 10 例) を対象に、本薬静注製剤に切り替えて投与したときの安全性、有効性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された (薬物動態は 6.2.1.2 の項参照)。

用法・用量は、EP0009 試験で投与されている本薬錠剤を休業し、本薬錠剤と同用量 (200~400 mg/日) の本薬静注製剤を 1 日 2 回 5 日間、1 回 30 分間で静脈内投与する (治療期間) と設定され、治療期間終了日の翌日に本薬錠剤の投与を再開し、EP0009 試験に再参加することとされた。

総投与症例 9 例全例が安全性解析対象集団であり、有効性解析対象集団の FAS であった。中止例は認められなかった。

治療期間における用量分布は、200 mg/日 3 例及び 400 mg/日 6 例であった。

有効性評価項目である FAS における 1 日あたりの部分発作回数¹⁹⁾はベースライン時 (8 週間) と治療期間 (5 日間) でそれぞれ表 12 のとおりであり、治療期間が 5 日間と短期間であり、慎重な解釈が必要であるが、治療期間とベースラインを比較して、発作回数の分布に大きな違いは認められなかった。

表 12 1 日あたりの部分発作回数 (FAS)

被験者	A	B	C	D	E	F	G	H	I
ベースライン ^{a)}	0.07 (0, 1)	1.79 (0, 7)	1.88 (0, 7)	1.75 (0, 21)	1.52 (0, 4)	1.95 (0, 13)	0.21 (0, 3)	0.20 (0, 10)	1.52 (0, 4)
治療期間	0.20 (0, 1)	2.20 (0, 6)	6.60 (5, 8)	6.20 (0, 25)	2.0 (0, 7)	5.80 (0, 14)	1.20 (0, 3)	6.00 (0, 30)	0.60 (0, 1)

1 日あたりの発作回数 (1 日の発作回数の最小値、最大値)

a) ベースラインは本試験登録前 8 週間の EP0009 試験における発作回数

治療期間において、有害事象 (臨床検査値異常を含む) は 44.4% (4/9 例) に認められたが、死亡及び死亡以外の重篤な有害事象は認められなかった。

本薬との因果関係が否定されなかった有害事象 (臨床検査値異常を含む) は 22.2% (2/9 例) に認められ、内訳は嘔吐・処置による頭痛、注射部位紅斑 (各 1 例) 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、他の抗てんかん薬と本薬錠剤を併用している、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に本薬錠剤から本薬静注製剤を切り替えて投与したとき、安全性に大きな問題は認められず、有効性が減弱する傾向は認められなかったと考えることを説明した。

7.R 機構における審査の概略

18) 既存の抗てんかん薬で十分な効果が認められない部分発作 (二次性全般化発作を含む) を有する成人てんかん患者に対する本薬経口剤の有効性及び安全性を評価するプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験 (EP0008 試験) の治療期間 (16 週間) 及び移行期間 (2 週間) を完了した被験者を対象に、製造販売承認を取得するまでを投与期間とした本薬経口剤の長期投与時の安全性及び有効性を評価する非盲検非対照試験

19) 1 日あたりの発作回数 = (治療期間における発作回数) / (治療期間における評価日数)

7.R.1 開発の経緯について

7.R.1.1 小児に対する本薬経口製剤の開発について

機構は、日本人小児を対象とした検証的試験が実施されていないことを踏まえ、小児における本薬経口製剤の開発計画について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 本薬は経口投与時のバイオアベイラビリティが高く (6.1.2 参照)、薬物動態は線形性を示すこと、薬物動態プロファイルは成人と小児で類似していること (6.R.2 参照) から、体重により用量調節することで、小児と成人で同様の血漿中本薬濃度が得られると考えられた。
- 本邦における開発計画を検討する段階では、本薬経口製剤の小児てんかん患者を対象とした臨床試験は、プラセボ対照試験である海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1: SP0969 試験) 及び非盲検非対照の国際共同第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2.1 及び 5.3.5.2.2: SP848 試験) が計画されていた。類薬であるレベチラセタムでは、部分発作に対する併用療法において、日本人成人と外国人成人、日本人小児と外国人小児、日本人成人と日本人小児でそれぞれ曝露-反応関係が類似していることが明らかになってきたことも踏まえ、日本人成人と外国人成人の曝露-反応関係が類似していること、日本人小児と外国人小児の薬物動態が類似していることが示されれば、日本人成人と日本人小児の曝露-反応関係は類似すると考えられることから、本邦においては、非盲検非対照試験である SP848 試験に参加し、当該試験において日本人小児と外国人小児で有効性に差異がないことを確認した上で、日本人小児における併用療法に対する有効性について確認を行うこととした。なお、日本人成人と外国人成人の曝露-反応関係は類似していることが確認されている (ビムパット錠 50 mg 他初回承認申請時審査報告(1) 7.R.2.2 参照)。
- 単剤療法については、成人てんかん患者では、本邦における併用療法と単剤療法で用法・用量は同じであること、設定された用法・用量において小児と成人の曝露量は同程度であることから、成人てんかん患者における有効性を外挿することが可能と考え、本薬の有効性を検討するための臨床試験は実施しなかった。

機構は、本薬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の有無について説明した上で、SP848 試験成績から、日本人小児と外国人小児における本薬の有効性を比較可能と考えられるのか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下の点から、SP848 試験の参加国間で内因性及び外因性の民族的要因に大きな差異はなく、SP848 試験成績を基に日本人小児と外国人小児における本薬の有効性を比較可能と判断したことを説明した。

- 本薬の薬物動態に大きな民族差は認められず (ビムパット錠 50 mg 他初回承認申請時審査報告(1) 6.R.2 参照)、小児を対象とした臨床試験から得られた血漿中本薬濃度データを用いた母集団薬物動態解析 (6.2.2 参照) においても、人種は CL/F に対する有意な共変量ではなかった。
- 「外国で実施された医薬品の臨床試験データの取扱いについて」(平成 10 年 8 月 11 日付け医薬発第 739 号) を参考に、薬物動態学的特徴等からの民族的要因による影響の受けやすさについて評価を行った結果、薬物動態が線形を示す、バイオアベイラビリティが高く個体差が少ない等の薬物動態学的特徴等から本薬は民族的要因に影響される可能性が低いと判断した。
- 小児の部分発作の診断基準について、部分発作の診断基準には成人と小児の区別はなく、脳波や臨床症状によって診断され、SP848 試験の参加国はいずれも ILAE の発作分類及び症候群分類に準拠しており、試験開始時に各地域で承認されていた抗てんかん薬の承認状況についても各国間

で大きな違いは認めなかった。

- 治験責任医師等に対し、部分発作の識別・記録方法、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。

機構は、以上について了承し、小児に対する本薬の開発計画に大きな問題はなく、SP848 試験及び SP0969 試験成績から、日本人小児における本薬経口製剤の有効性及び安全性について評価可能と考える。

7.R.1.2 小児及び成人に対する本薬静注製剤の開発について

機構は、本薬静注製剤の開発の経緯について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬静注製剤は一時的に経口投与が困難なてんかん患者に対して経口投与以外の代替経路で投与する薬剤の位置付けとして開発したことを説明した上で（7.R.4.2 参照）、本薬静注製剤の臨床的位置付けを踏まえると、本薬経口製剤と本薬静注製剤の血漿中本薬濃度推移が類似していること、本薬経口製剤から本薬静注製剤に切り替えて投与した際の安全性及び有効性に問題がないことを示すことが適切と考えたことを説明した。その上で申請者は、海外第 I 相試験（CTD 5.3.1.1.1: EP0036 試験）及び国内第 III 相試験（CTD 5.3.5.2.5: EP0024 試験）において本薬静注製剤に切替え後の薬物動態、並びに有効性及び安全性は本薬経口製剤と類似していたことから（6.1.2、6.2.1.1、7.3 及び 7.4 参照）、本薬静注製剤を本薬経口製剤から切り替えて使用することに問題はないと考えることを説明した。

機構は、以上について了承するものの、本薬静注製剤の臨床的位置付けについては、7.R.4.2 の項で議論したいと考える。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 小児における有効性について

機構は、日本人小児における本薬経口製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、以下のように説明した。

- 国際共同第 II 相試験（CTD 5.3.5.2.1 及び 5.3.5.2.2: SP848 試験）の有効性評価項目である維持期間の最初 70 日間における 28 日あたりの部分発作回数のベースラインに対する変化率は表 9 のとおりであり、日本人集団において、外国人集団と比較して変化率の絶対値が小さい傾向であった。
- その原因について、背景因子を基に検討したところ、いずれも重症の患者と考えられる過去に使用した抗てんかん薬の数が多い患者、治験薬投与開始時の併用抗てんかん薬の数が多い患者、観察期間又はベースラインにおける発作回数が多い患者及び合併症精神遅滞有の患者が、日本人集団に多い傾向であった。それぞれの患者背景別の部分集団解析結果では日本人集団と外国人集団で大きく異ならなかったことから（表 13）、国内外で小児てんかん患者に対する本薬経口製剤の有効性に大きな差異はないと考えられる。

表 13 SP848 試験における患者背景別のベースラインに対する維持期間の最初の 70 日間の 28 日あたりの部分発作回数の変化率 (FAS)

		対象集団	評価例数	ベースラインからの変化
過去に使用した抗てんかん薬の数	3 剤以下	日本人	7	-70.63 (-100.0, 95.0)
		外国人	59	-79.76 (-100.0, 217.1)
		全体集団	66	-75.00 (-100.0, 217.1)
	4 剤以上	日本人	39	-24.66 (-100.0, 431.1)
		外国人	31	-28.97 (-100.0, 233.4)
		全体集団	70	-24.66 (-100.0, 431.1)
治験薬投与開始時の併用抗てんかん薬の数	2 剤以下	日本人	17	-72.22 (-100.0, 95.0)
		外国人	71	-60.87 (-100.0, 217.1)
		全体集団	88	-69.31 (-100.0, 217.1)
	3 剤以上	日本人	29	-13.82 (-100.0, 431.1)
		外国人	19	-33.53 (-100.0, 233.4)
		全体集団	48	-20.29 (-100.0, 431.1)
ベースラインにおける発作回数 ^{a)}	17.76 回以下	日本人	13	-31.82 (-87.5, 95.0)
		外国人	55	-81.90 (-100.0, 233.4)
		全体集団	68	-75.00 (-100.0, 233.4)
	17.76 回超	日本人	33	-28.31 (-100.0, 431.1)
		外国人	35	-44.60 (-100.0, 136.2)
		全体集団	68	-30.43 (-100.0, 431.1)
精神遅滞の有無	有	日本人	13	-21.15 (-88.2, 155.6)
		外国人	12	-41.11 (-100.0, 217.1)
		全体集団	25	-28.31 (-100.0, 217.1)
	無	日本人	33	-42.92 (-100.0, 431.1)
		外国人	78	-69.31 (-100.0, 233.4)
		全体集団	111	-65.65 (-100.0, 431.1)

中央値 (最小値、最大値)

a) 中央値により層別

- また、海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1: SP0969 試験) と SP848 試験の全体集団の本薬群におけるベースラインに対する維持期間の最初の 70 日間の 28 日あたりの部分発作回数の変化率の中央値はそれぞれ -51.70% 及び -54.29% であり、同程度であった。なお、SP0969 試験においても SP848 試験と同様に、重症と考えられる患者集団で部分発作回数の変化率が小さい傾向が認められたが、いずれの集団においてもプラセボ群と比較して本薬群で発作回数の減少率が大きい傾向であった。以上の検討結果から、本薬経口製剤は日本人小児における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) に対して有効であると考えられる。
- なお、成人の併用療法に対する海外臨床試験において、Na⁺チャンネル阻害薬併用例において 400 mg/日超の用量で効果が最大となる傾向が認められたことから (ビムパット錠 50 mg 他成人単剤療法の用法・用量の追加に係る審査報告 (1) 7.R.5.2.1 参照)、SP0969 試験及び SP848 試験における Na⁺チャンネル阻害薬の併用の有無による有効性の差異について検討した結果、SP0969 試験の部分発作回数の変化率の中央値は併用有で -55.4%、併用無で -51.7%、SP848 試験の全体集団における全体の部分発作回数の変化率の中央値は併用有が -41.8%、併用無が -69.5% であり、全体として Na⁺チャンネル阻害薬の併用が本薬の有効性に問題となる影響を及ぼす可能性は小さいと考える。

機構は、以上について了承するものの、SP0969 試験及び SP848 試験は併用療法で実施されており小児を対象に単剤療法の有効性を検討した臨床試験は実施されていないことから、小児の単剤療法における有効性については、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.3 安全性について

7.R.3.1 小児と成人における安全性プロファイルの差異について

機構は、成人と小児における安全性プロファイルの差異について説明するよう申請者に求めた。申請者は、小児又は成人を対象とした国内外臨床試験における有害事象の発現状況は表 14 のとおりであり、小児と成人の間で本薬の安全性プロファイルに大きな差異は認められなかったこと、嘔吐、傾眠等、一部の有害事象では特に小児における長期投与時に発現割合が高い傾向が認められたものの、いずれの事象においても重篤な有害事象又は重症度が高度の有害事象は少なかった（重篤な事象：嘔吐 3 例、傾眠 1 例、重症度が高度の事象：嘔吐 1 例、傾眠 0 例）ことを説明した。

表 14 小児又は成人を対象とした国内外臨床試験における有害事象発現状況

	短期試験					長期試験	
	小児		成人			小児	成人
	SP0969 試験		EP0008 試験			SP848 試験	EP0009 試験
	プラセボ	本薬	プラセボ	本薬		本薬	本薬
			200 mg/日	400 mg 日			
評価例数	172	171	184	183	180	137	473
すべての有害事象	100 (58.1)	116 (67.8)	128 (69.6)	119 (65.0)	143 (79.4)	135 (98.5)	357 (75.5)
重篤な有害事象	10 (5.8)	8 (4.7)	3 (1.6)	2 (1.1)	9 (5.0)	31 (22.6)	35 (7.4)
主な有害事象							
嘔吐	7 (4.1)	15 (8.8)	3 (1.6)	3 (1.6)	14 (7.8)	29 (21.2)	24 (5.1)
下痢	7 (4.1)	7 (4.1)	3 (1.6)	7 (3.8)	8 (4.4)	16 (11.7)	20 (4.2)
上部腹痛	5 (2.9)	6 (3.5)	4 (2.2)	4 (2.2)	6 (3.3)	14 (10.2)	18 (3.8)
鼻咽頭炎	7 (4.1)	17 (9.9)	23 (12.5)	25 (13.7)	27 (15.0)	54 (39.4)	103 (21.8)
インフルエンザ	5 (2.9)	4 (2.3)	2 (1.1)	3 (1.6)	5 (2.8)	17 (12.4)	10 (2.1)
胃腸炎	1 (0.6)	2 (1.2)	1 (0.5)	2 (1.1)	2 (1.1)	15 (10.9)	16 (3.4)
咽頭炎	2 (1.2)	1 (0.6)	0	3 (1.6)	3 (1.7)	15 (10.9)	9 (1.9)
上気道感染	20 (5.8)	8 (4.7)	22 (12.0)	9 (4.9)	16 (8.9)	13 (9.5)	57 (12.1)
食欲衰退	1 (0.6)	6 (3.5)	5 (2.7)	2 (1.1)	2 (1.1)	15 (10.9)	11 (2.3)
傾眠	9 (5.2)	24 (14.0)	7 (3.8)	18 (9.8)	19 (10.6)	33 (24.1)	33 (7.0)
浮動性めまい	6 (3.5)	18 (10.5)	17 (9.2)	30 (16.4)	64 (35.6)	39 (28.5)	100 (21.1)
頭痛	11 (6.4)	11 (6.4)	11 (6.0)	15 (8.2)	19 (10.6)	22 (16.1)	46 (9.7)
痙攣	7 (4.1)	4 (2.3)	2 (1.1)	2 (1.1)	1 (0.6)	17 (12.4)	4 (0.8)

発現例数（割合（%））

その上で申請者は、個別の有害事象として、本薬の安全性プロファイルを踏まえ、中枢神経系の有害事象、自殺関連の有害事象、敵意・攻撃性関連の有害事象、PR 間隔延長関連の有害事象、血液障害関連の有害事象及び皮膚粘膜眼症候群関連の有害事象の発現状況について、以下のように説明した。

7.R.3.1.1 中枢神経系の有害事象について

申請者は、小児又は成人を対象とした国内外臨床試験における中枢神経系及び転倒・外傷関連の有害事象²⁰⁾の発現状況は表 15 のとおりであり、小児対象の長期投与試験である SP848 試験において中枢神経系の有害事象の発現割合が比較的高い傾向であったものの、当該試験では神経系障害及び精神障害の合併症を有する被験者の割合が成人対象の長期投与試験である EP0009 試験と比較して高かったこと（SP848 試験：神経系障害 51.1%、精神障害 35.8%、EP0009 試験：神経系障害 15.9%、精神障害 6.3%）が影響した可能性があること、発現割合が高かった有害事象は浮動性めまい、傾眠及び頭痛であり、他の試験と異なる傾向は認められなかったこと、また各試験で認められた多くの有害事象は軽度又は中等度（高度の有害事象：SP0969 試験の本薬群で 3 例（1.8%）、SP848 試験の本薬群で 9 例（6.6%））であったことを説明した。

20) MedDRA SOC 「神経系障害」及び「精神障害」に含まれる事象

表 15 小児又は成人を対象とした国内外臨床試験における中枢神経系及び転倒・外傷関連の有害事象の発現状況

	短期試験				長期試験	
	小児		成人		小児	成人
	SP0969 試験		EP0008 試験		SP848 試験	EP0009 試験
	プラセボ	本薬	プラセボ	本薬	本薬	本薬
評価例数	172	171	184	363	137	473
中枢神経系の有害事象全体	44 (25.6)	60 (35.1)	44 (23.9)	160 (44.1)	98 (71.5)	186 (39.9)
転倒・外傷関連の有害事象	8 (4.7)	5 (2.9)	12 (6.5)	20 (5.5)	31 (22.6)	60 (12.7)
中枢神経系の主な有害事象						
傾眠	9 (5.2)	24 (14.0)	7 (3.8)	37 (10.2)	33 (24.1)	33 (7.0)
浮動性めまい	6 (3.5)	18 (10.5)	17 (9.2)	94 (25.9)	39 (28.5)	100 (21.1)
頭痛	11 (6.4)	11 (6.4)	11 (6.0)	34 (9.4)	22 (16.1)	46 (9.7)
痙攣	7 (4.1)	4 (2.3)	2 (1.1)	3 (0.8)	17 (12.4)	4 (0.8)
振戦	0	6 (3.5)	3 (1.6)	3 (0.8)	12 (8.8)	12 (2.5)
嗜眠	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.3)	7 (5.1)	0
眼振	2 (1.2)	2 (1.2)	0	0	7 (5.1)	1 (0.2)

発現例数 (割合 (%))

次に申請者は、転倒・外傷関連の有害事象²¹⁾の発現状況は表 15 のとおりであり、全体として成人と小児で大きく異なる傾向は認められず、また本薬群全体における転倒・外傷関連有害事象発現時に中枢神経系有害事象を併発していた被験者は、SP0969 試験では 0% (0/5 例)、EP0008 試験で 15.0% (3/20 例)、SP848 試験で 48.4% (15/31 例)、EP0009 試験で 25.0% (15/60 例)であったことから、中枢神経系有害事象の発現と転倒・外傷関連の有害事象の発現の間に明確な関連性は認められなかったことを説明した。また申請者は、SP848 試験では他の試験と比較して転倒・外傷関連の有害事象の発現割合が高かったものの、重篤な事象は 1 例、重症度が高度の事象は認められなかったこと、転倒・外傷関連有害事象発現時に中枢神経系有害事象を併発していた 15 例における主な有害事象は挫傷及び裂傷であり、これらの事象は他の試験でも多く認められたことから、成人と小児で中枢神経系の有害事象発現による転倒リスクに大きな差異はないと考えることを説明した。

以上を踏まえ申請者は、小児において中枢神経系の有害事象に関するリスクが成人と比較して大きく異なること、添付文書において既に中枢神経系の有害事象について注意喚起していることから、新たな注意喚起は不要と考えることを説明した。

7.R.3.1.2 自殺関連の有害事象について

申請者は、小児又は成人を対象とした国内外臨床試験における自殺関連の有害事象²²⁾の発現状況は表 16 のとおりであり、小児及び成人で異なる傾向は認められなかったことを説明した。

表 16 小児又は成人を対象とした国内外臨床試験における自殺関連の有害事象の発現状況

	短期試験				長期試験	
	小児		成人		小児	成人
	SP0969 試験		EP0008 試験		SP848 試験	EP0009 試験
	プラセボ	本薬	プラセボ	本薬	本薬	本薬
評価例数	172	171	184	363	137	473
自殺関連の有害事象	0	2 (1.2)	3 (1.6)	5 (1.4)	0	3 (0.6)
自殺念慮	0	2 (1.2)	3 (1.6)	4 (1.1)	0	3 (0.6)
自殺企図	0	0	0	1 (0.3)	0	0

発現例数 (割合 (%))

次に申請者は、SP848 試験では、C-SSRS²³⁾による評価では自殺念慮 3 例、自殺行為 3 例が報告されたものの、自殺念慮及び自殺行為の各 1 例は追跡不能であり、残りの 4 例は治験薬投与前に認められた事

21) MedDRA SMQ 「事故および損傷 (狭域)」に含まれる事象

22) MedDRA SMQ 「自殺/自傷 (狭域)」に含まれる事象

23) 自殺の危険性の評価尺度で、自殺念慮の深刻度及び度合い、自殺意図のない自傷行為を含む自殺行動の有無について評価する。

象又は入力ミス²⁴⁾に起因していたことから、いずれも自殺に関連する有害事象とは評価されなかったこと、SP0969 試験の自殺関連有害事象 3 例²⁵⁾については、治験薬投与以外の原因や、学校や家庭における原因が関係していたことから、治験薬との因果関係は否定されていることを説明した。

さらに申請者は、海外製造販売後安全性情報（2008 年 8 月 29 日～2018 年 2 月 28 日、推定曝露患者数 1,412,835 人年）において自殺関連の有害事象の報告状況は表 17 のとおりであり、年齢毎の報告割合が算出できないため明確な比較は困難であるものの、小児において発現リスクが高まる傾向は認められなかったことを説明した。

表 17 海外製造販売後安全性情報において報告された主な自殺関連の有害事象の報告状況

	小児	成人	年齢不明
すべての有害事象の報告件数	1539 (290)	16195 (4612)	9177 (871)
自殺関連の有害事象	14 (12)	198 (183)	74 (69)
自殺既遂	1 (1)	20 (20)	4 (4)
企図的過量投与	2 (1)	19 (8)	5 (2)
故意の自傷行為	1 (0)	12 (9)	6 (4)
自殺念慮	6 (6)	81 (81)	41 (41)
自殺企図	4 (4)	56 (56)	14 (14)

報告件数（うち重篤な件数）

以上を踏まえ申請者は、小児において本薬の自殺関連の有害事象のリスクが高い傾向は認められないこと、添付文書において既に自殺リスクについて注意喚起していることから、新たな注意喚起は不要と考えることを説明した。

7.R.3.1.3 敵意・攻撃性関連の有害事象について

申請者は、小児又は成人を対象とした国内外臨床試験における敵意・攻撃性関連の有害事象²⁶⁾の発現状況は表 18 のとおりであり、成人に比べ小児で発現割合が高い傾向であったことを説明した。

表 18 小児又は成人を対象とした国内外臨床試験における敵意・攻撃性関連の有害事象の発現状況

	短期試験				長期試験	
	小児		成人		小児	成人
	SP0969 試験		EP0008 試験		SP848 試験	EP0009 試験
	プラセボ	本薬	プラセボ	本薬	本薬	本薬
評価例数	172	171	184	363	137	473
敵意・攻撃性関連の有害事象	6 (3.5)	3 (1.8)	2 (1.1)	8 (2.2)	23 (16.8)	13 (2.7)
易刺激性	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.1)	2 (0.6)	5 (3.6)	2 (0.4)
精神運動亢進	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.7)	0
衝動制御障害	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.7)	0
裂傷	1 (0.6)	0	0	0	7 (5.1)	7 (1.5)
攻撃性	2 (1.2)	0	0	1 (0.3)	1 (0.7)	0
異常行動	1 (0.6)	0	0	1 (0.3)	7 (5.1)	0
激越	1 (0.6)	0	0	2 (0.6)	1 (0.7)	0
損傷	0	0	0	2 (0.6)	0	3 (0.6)
感情不安定	0	0	0	0	1 (0.7)	0
注意喚起行動	0	0	0	0	1 (0.7)	0
双極 I 型障害	0	0	0	0	1 (0.7)	0
人格変化	0	0	0	0	1 (0.7)	0
怒り	0	0	0	0	3 (2.2)	1 (0.2)

発現例数（割合（%））

次に申請者は、小児において発現割合が高くなった理由として、一般的に敵意・攻撃性は何らかの欲求不満な出来事に対して、自己制御の欠如に伴う衝動的な反応として発現することが知られており、衝

24) 自殺行為と記載された 1 例について、詳細を医療機関に問い合わせたところ、入力ミスと報告されている。

25) 1 例は長期継続投与試験（参考 CTD 5.3.5.2.3: EP0034 試験）への移行期間において有害事象が認められた。

26) MedDRA SMQ「敵意／攻撃性（広域）」に含まれる事象

撃性に対応する能力は年齢に伴い変化すること (Suicide Life Threat Behav 2011; 41: 180-92) が考えられることを説明した。また申請者は、SP848 試験では神経系障害及び精神障害の合併症の割合 (それぞれ 51.1%、35.8%) が EP0009 試験 (それぞれ 15.9%、6.3%) と比較して高く、これらの患者では衝動性に対応する能力が低いことが知られていることから、小児において敵意・攻撃性関連の有害事象の発現割合が高くなった可能性が考えられることを説明した。

さらに申請者は、海外製造販売後安全性情報 (2008 年 8 月 29 日～2018 年 2 月 28 日、推定曝露患者数 1,412,835 人年) において報告された主な敵意・攻撃性関連の有害事象である攻撃性が各集団の全報告件数に占める割合は、小児で 0.91% (14/1539 件)、成人で 0.74% (120/16195 件)、年齢不明又はその他で 0.59% (54/9177 件) 及び 0.15% (14/9177 件) であり、年齢毎の報告割合が算出できないため明確な比較は困難であるものの、小児において著しく発現割合が高い傾向は認められなかったこと、公表文献において、本薬の敵意・攻撃性に関連するリスクを他の抗てんかん薬と比較したところ、小児に対して投与中に行動障害のリスクが高くなる可能性がある薬剤として、ガバペンチン、レベチラセタム、ペランパネル、バルプロ酸ナトリウム及びトピラマートが挙げられているが、本薬は含まれていなかったこと (Pharmacol Rev 2016; 563-602) を説明した。

以上を踏まえ申請者は、敵意・攻撃性関連の有害事象については、既に添付文書において注意喚起を行っており、成人と比較して小児で敵意・攻撃性関連の有害事象の発現リスクが著しく増加している傾向は認められないことから、新たな注意喚起は不要と考えることを説明した。

7.R.3.1.4 PR 間隔延長関連の有害事象について

申請者は、小児又は成人を対象とした国内外臨床試験において PR 間隔延長が認められた被験者の割合は表 19 のとおりであり、異常変動と判断する基準が成人と小児で異なる²⁷⁾ものの、小児において PR 間隔延長が認められた患者の割合が高い傾向であったことを説明した。また申請者は、成人と同様の基準 (200 ms 超) の異常変動が認められた小児は、SP0969 試験の本薬群では 8/173 例 (4.6%)、SP848 試験では 4/148 例 (2.7%) であり、成人と異なる傾向は認められなかったこと、成人においてもプラセボ群と比較して本薬群において異常値が認められた患者の割合が高かったことから、小児と成人で大きく異なる傾向ではないと考えることを説明した。

表 19 SP0969 試験、SP848 試験及び EP0008 試験における PR 間隔延長が認められた被験者の割合

	小児									成人		
	SP0969 試験						SP848 試験			EP0008 試験		
	プラセボ			本薬			本薬			変動の基準	プラセボ	本薬
	12 歳未満	12~17 歳未満	17 歳以上	12 歳未満	12~17 歳未満	17 歳以上	12 歳未満	12~17 歳未満	17 歳以上			
延長 ^{a)} が認められた被験者の割合	7/82 (8.5)	4/83 (4.8)	0/7 (0)	13/85 (15.3)	6/83 (7.2)	0/4 (0)	18/77 (23.4)	9/67 (13.4)	0/20 (0)	200 ms 超	5/177 (2.8)	13/341 (3.8)
										220 ms 超	1/183 (0.5)	4/361 (1.1)
										250 ms 超	0/184 (0)	1/363 (0.2)

例数 (割合 (%))

評価例数は、ベースライン及びベースライン後の 2 時点で評価が行われ、ベースライン時に当該区分の PR 間隔延長が認められなかった被験者とした。そのうち、ベースライン後の治療期間のいずれかの時点で上記区分に合致した被験者を抽出した。

a) 小児を対象とした臨床試験と成人を対象とした臨床試験で、それぞれ²⁷⁾のとおり定義されている。

次に申請者は、小児又は成人を対象とした国内外臨床試験における PR 間隔延長関連の有害事象²⁸⁾の

27) 申請者が実施した臨床試験では、成人を対象とした臨床試験では、PR 間隔の異常変動の定義として、投与後に投与前からそれぞれ 200 ms 超、220 ms 超、250 ms 超の延長と定義しているが、小児を対象とした臨床試験では、やや保守的に 3 歳以上 12 歳未満で 180 ms 超又は 25% 超、12 歳以上 17 歳未満で 200 ms 超又は 25% 超と定義し、17 歳以上では成人と同様の基準を異常変動と定義している。

28) MedDRA PT で以下に該当する事象

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

発現状況は表 20 のとおりであり、小児及び成人で異なる傾向は認められなかったことを説明した。

表 20 小児又は成人を対象とした国内外臨床試験における PR 間隔延長関連の有害事象の発現状況

	短期試験				長期試験	
	小児		成人		小児	成人
	SP0969 試験		EP0008 試験		SP848 試験	EP0009 試験
	プラセボ	本薬	プラセボ	本薬	本薬	本薬
評価例数	172	171	184	363	137	473
PR 間隔延長関連の有害事象	0	3 (1.8)	0	6 (1.7)	1 (0.7)	3 (0.6)
上室性不整脈	0	1 (0.6)	0	0	0	0
第一度房室ブロック	0	1 (0.6)	0	4 (1.1)	0	0
徐脈	0	1 (0.6)	0	2 (0.6)	1 (0.7)	3 (0.6)

発現例数 (割合 (%))

さらに申請者は、海外製造販売後安全性情報 (2008 年 8 月 29 日～2018 年 2 月 28 日、推定曝露患者数 1,412,835 人年) において報告された主な PR 間隔延長関連又は催不整脈作用の有害事象の報告状況は表 21 のとおりであり、年齢毎の報告割合が算出できないため明確な比較は困難であるものの、小児において発現リスクが高まる傾向は認められなかったことを説明した。

表 21 海外製造販売後安全性情報において報告された主な PR 間隔延長関連又は催不整脈作用の有害事象の報告状況

	小児	成人	年齢不明
すべての有害事象の報告件数	1539 (290)	16195 (4612)	9177 (871)
主な有害事象			
不整脈	2 (2)	15 (15)	12 (11)
心房細動	0 (0)	32 (31)	6 (6)
心房粗動	1 (1)	12 (12)	2 (2)
房室ブロック	0 (0)	12 (12)	13 (13)
完全房室ブロック	0 (0)	23 (23)	10 (10)
第一度房室ブロック	1 (1)	17 (10)	9 (3)
第二度房室ブロック	0 (0)	21 (20)	2 (2)
心電図 PR 延長	0 (0)	12 (9)	11 (2)
洞性徐脈	0 (0)	19 (12)	3 (0)
徐脈	4 (4)	54 (43)	29 (12)
心停止	3 (3)	34 (34)	8 (8)
心室性頻脈	1 (1)	8 (8)	0 (0)

報告件数 (うち重篤な件数)

以上を踏まえ申請者は、臨床試験において小児における異常変動が認められた患者の割合が高い傾向が認められたものの、小児において PR 間隔延長のリスクが著しく高い傾向は認められないこと、添付文書において既に PR 間隔延長について注意喚起していることから、現時点で新たな注意喚起は不要と考えることを説明した。

7.R.3.1.5 血液障害関連の有害事象について

申請者は、小児又は成人を対象とした国内外臨床試験における血液障害関連の有害事象²⁹⁾の発現状況は表 22 のとおりであり、成人及び小児で異なる傾向は認められなかったことを説明した。

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 (又は心臓脂肪症)、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、心電図 PR 延長

29) MedDRA SMQ 「造血障害による血球減少症」に含まれる事象

表 22 小児又は成人を対象とした国内外臨床試験における血液障害関連の有害事象の発現状況

	短期試験				長期試験	
	小児		成人		小児	成人
	SP0969 試験		EP0008 試験		SP848 試験	EP0009 試験
	プラセボ	本薬	プラセボ	本薬	本薬	本薬
評価例数	172	171	184	363	137	473
血液障害関連の有害事象	5 (2.9)	4 (2.3)	3 (1.6)	26 (7.2)	9 (6.6)	21 (4.4)
貧血	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)	0	4 (0.8)
小球性貧血	0	0	0	0	1 (0.7)	0
白血球減少症	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.7)	1 (0.2)
好中球減少症	3 (1.7)	1 (0.6)	0	0	1 (0.7)	0
血小板減少症	0	1 (0.6)	0	2 (0.6)	1 (0.7)	0
リンパ球減少症	0	0	0	1 (0.3)	0	0
白血球減少	0	0	1 (0.5)	17 (4.7)	2 (1.5)	8 (1.7)
好中球減少	2 (1.2)	1 (0.6)	1 (0.5)	7 (1.9)	4 (2.9)	6 (1.3)
血小板減少	0	0	0	4 (1.1)	1 (0.7)	5 (1.1)
単球数減少	0	0	0	2 (0.6)	0	1 (0.2)
リンパ球減少	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	1 (0.2)
赤血球数減少	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0	0
ヘマトクリット減少	0	0	0	0	0	1 (0.2)
ヘモグロビン減少	0	0	0	0	0	1 (0.2)
全血球数異常	0	0	0	0	1 (0.7)	0
骨髄機能不全	0	0	0	1 (0.3)	0	0

発現例数 (割合 (%))

次に申請者は、小児又は成人を対象とした国内外臨床試験において、血液学的検査値が治験薬投与開始後に正常値から異常値に変化した被験者の割合は表 23 のとおりであり、小児と成人の間で臨床検査値基準の変動がみられた検査項目に異なる傾向は認められなかったことを説明した。

表 23 小児又は成人を対象とした国内外臨床試験において血液学的検査値が正常値から異常値に変化した被験者の割合

	短期試験				長期試験	
	小児		成人		小児	成人
	SP0969 試験		EP0008 試験		SP848 試験	EP0009 試験
	プラセボ	本薬	プラセボ	本薬	本薬	本薬
評価例数	172	171	184	363	137	473
赤血球数	12 (7.0)	7 (4.1)	18 (9.8)	25 (6.9)	10 (7.3)	59 (12.5)
ヘマトクリット	13 (7.6)	7 (4.1)	10 (5.4)	29 (8.0)	13 (9.5)	55 (11.6)
ヘモグロビン	17 (9.9)	22 (12.9)	12 (6.5)	24 (6.6)	13 (9.5)	45 (9.5)
白血球数	19 (11.0)	11 (6.4)	24 (13.0)	54 (14.9)	42 (30.7)	54 (11.4)
リンパ球	2 (1.2)	11 (6.4)	13 (7.1)	38 (10.5)	4 (2.9)	45 (9.5)
好塩基球	0	0	0	0	0	0
好酸球	0	0	0	0	0	0
単球	30 (17.4)	28 (16.4)	29 (15.8)	56 (15.4)	24 (17.5)	95 (20.1)
好中球	16 (9.3)	18 (10.5)	18 (9.8)	30 (8.3)	41 (29.9)	48 (10.1)
血小板数	11 (6.4)	5 (2.9)	19 (10.3)	28 (7.7)	8 (5.8)	61 (12.9)

発現例数 (割合 (%))

さらに申請者は、海外製造販売後安全性情報 (2008 年 8 月 29 日～2018 年 2 月 28 日、推定曝露患者数 1,412,835 人年) おいて報告された主な血液障害関連の有害事象の報告状況は表 24 のとおりであり、年齢毎の報告割合が算出できないため明確な比較は困難であるものの、小児において発現リスクが高まる傾向は認められなかったことを説明した。

表 24 海外製造販売後安全性情報について報告された主な血液障害関連の有害事象の報告状況

	小児	成人	年齢不明
すべての有害事象の報告件数	1539 (290)	16195 (4612)	9177 (871)
無顆粒球症	0 (0)	10 (10)	5 (5)
骨髄機能不全	1 (1)	0 (0)	1 (1)
凝血異常	1 (0)	1 (0)	4 (4)
好酸球増加症	0 (0)	9 (5)	0 (0)
白血球減少症	0 (0)	22 (16)	10 (5)
好中球減少症	0 (0)	12 (10)	17 (4)
汎血球減少症	2 (2)	7 (7)	0 (0)
血小板数減少	0 (0)	8 (5)	2 (0)
血小板減少症	0 (0)	24 (18)	14 (11)
白血球数減少	0 (0)	9 (6)	4 (1)

報告件数 (うち重篤な件数)

以上を踏まえ申請者は、成人と比較して小児において血液障害のリスクが高くなる傾向は認められないこと、添付文書において既に血液障害のリスクについて注意喚起していることから、新たな注意喚起は必要ないと考えることを説明した。

7.R.3.1.6 皮膚粘膜眼症候群関連の有害事象について

申請者は、小児又は成人を対象とした国内外臨床試験における皮膚粘膜眼症候群関連の有害事象³⁰⁾の発現状況は表 25 のとおりであり、特に発熱が小児を対象とした臨床試験 (SP0969 試験及び SP848 試験) において発現割合が高い傾向であったものの、発現した有害事象は軽度又は中等度であり、重篤な有害事象は、海外長期投与試験 (参考 CTD 5.3.5.2.4: EP0034 試験) において 1 例 (発熱) のみに認められたことを説明した。

表 25 小児又は成人を対象とした国内臨床試験における皮膚粘膜眼症候群関連の有害事象発現状況

	短期試験				長期試験	
	小児		成人		小児	成人
	SP0969 試験		EP0008 試験		SP848 試験	EP0009 試験
	プラセボ	本薬	プラセボ	本薬	本薬	本薬
評価例数	172	171	184	363	137	473
皮膚粘膜眼症候群関連の有害事象	10 (5.8)	19 (11.1)	12 (6.5)	21 (5.8)	37 (27.0)	41 (8.7)
結膜炎	1 (0.6)	2 (1.2)	1 (0.5)	2 (0.6)	1 (0.7)	4 (0.8)
眼痛	0	1 (0.6)	1 (0.5)	2 (0.6)	0	2 (0.4)
眼乾燥	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.7)	0
流涙増加	0	0	0	0	0	1 (0.2)
口腔内潰瘍形成	0	0	2 (1.1)	1 (0.3)	0	2 (0.4)
口内炎	0	1 (0.6)	5 (2.7)	0 (0)	3 (2.2)	4 (0.8)
発熱	7 (4.1)	14 (8.2)	4 (2.2)	8 (2.2)	28 (20.4)	21 (4.4)
水疱	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)	0 (0)	0
倦怠感	1 (0.6)	0	1 (0.5)	2 (0.6)	0 (0)	5 (1.1)
そう痒症	0	0	0	1.1 (4)	5 (3.6)	5 (1.1)
薬疹	1 (0.6)	0	0	1 (0.3)	0	0
全身性そう痒症	0	0	0	1 (0.3)	0	0
粘膜潰瘍	0	0	0	0	0	1 (0.2)

発現例数 (割合 (%))

また申請者は、海外製造販売後安全性情報 (2008 年 8 月 29 日～2018 年 2 月 28 日、推定曝露患者数 1,412,835 人年) において報告された主な皮膚粘膜眼症候群関連の有害事象の報告状況は表 26 のとおりであり、当該事象の発現状況に小児と成人の間で異なる傾向は認められなかったことを説明した。

30) MedDRA SMQ 「重症皮膚副作用」及び HLTG 「眼部障害 NEC」並びに PT 「発熱」、「そう痒症」又は「倦怠感」に含まれる事象

表 26 海外製造販売後安全性情報において報告された主な皮膚粘膜眼症候群関連の有害事象の報告状況

	小児	成人	年齢不明
すべての有害事象の報告件数	1539 (290)	16195 (4612)	9177 (871)
主な有害事象			
好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	2 (2)	9 (9)	3 (3)
眼乾燥	1 (0)	7 (1)	2 (0)
多形紅斑	1 (1)	0 (0)	0 (0)
倦怠感	2 (0)	71 (12)	46 (9)
そう痒症	2 (0)	94 (9)	33 (2)
発熱	4 (1)	32 (12)	2 (1)
スティーブンス・ジョンソン症候群	1 (1)	9 (9)	2 (2)
中毒性表皮壊死融解症	0 (0)	4 (4)	0 (0)
中毒性皮疹	0 (0)	9 (7)	0 (0)

報告件数（うち重篤な件数）

以上を踏まえ申請者は、発熱については添付文書に記載して注意喚起すること、他の事象については、小児においてリスクが高くなる傾向は認められなかったことから、新たな注意喚起は不要と考えることを説明した。

機構は、以下のように考える。

中枢神経系及び敵意・攻撃性関連の一部の有害事象において、成人と比較して、小児で発現割合が高い傾向が認められたものの、いずれの有害事象についても既に添付文書で注意喚起していること、現時点で得られているデータからは、小児において臨床上特に問題となる可能性は低いと考えられることから、添付文書において更なる注意喚起を行う必要はない。また、その他の有害事象について、成人と小児で安全性プロファイルが大きく異なる可能性は低い。なお、小児に対して本薬を単剤療法として使用した経験は極めて限られること、SP848 試験に組み入れられた日本人てんかん患者数は限られていることを踏まえ、単剤投与時の安全性、成人てんかん患者と小児てんかん患者の安全性プロファイルの差異も含め、小児てんかん患者における安全性については、製造販売後に引き続き情報収集する必要がある。

7.R.3.2 小児の成長に及ぼす影響について

機構は、本薬投与が小児の成長に及ぼす影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: SP0969 試験）及び国際共同第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2.1: SP848 試験）における、ベースラインから最終来院時までの身長及び体重の変化量は表 27 のとおりであり、いずれの投与群においても身長及び体重の増加が認められ、日本人と外国人の間で増加量は大きく異ならなかったことを説明した。

表 27 ベースラインから最終来院時までの身長及び体重の変化量

	SP0969 試験		SP848 試験	
	プラセボ	本薬	本薬	
			日本人	外国人
身長の変化量 (cm)				
評価例数	166	165	46	89
平均値±標準偏差	1.88 ± 1.72	1.64 ± 1.53	7.57 ± 5.56	6.40 ± 5.96
中央値 (最小値, 最大値)	1.50 (-1.0, 10.0)	1.50 (-1.3, 7.5)	8.60 (-0.3, 18.3)	4.80 (-3.1, 27.7)
体重の変化量 (kg)				
評価例数	170	170	46	90
平均値±標準偏差	1.56 ± 2.12	1.19 ± 2.91	5.85 ± 5.23	5.91 ± 6.64
中央値 (最小値, 最大値)	1.00 (-3.5, 8.8)	1.15 (-9.2, 11.0)	4.85 (-1.7, 22.4)	4.35 (-9.2, 27.6)

次に申請者は、SP848 試験で最長 132 週まで経口製剤が投与された日本人患者における、日本人小児の標準値³¹⁾に対する身長及び体重のパーセンタイル値の平均値及び標準偏差の推移は図2及び図3のとおりであり、ベースライン時から日本人小児の平均的な体重及び身長よりも低い傾向であったが、日本人小児の標準値に対する身長及び体重のパーセンタイル値の推移はいずれも投与開始時から大きな変化は認められないことから、本薬が小児の成長に及ぼす可能性は低いと考えることを説明した。

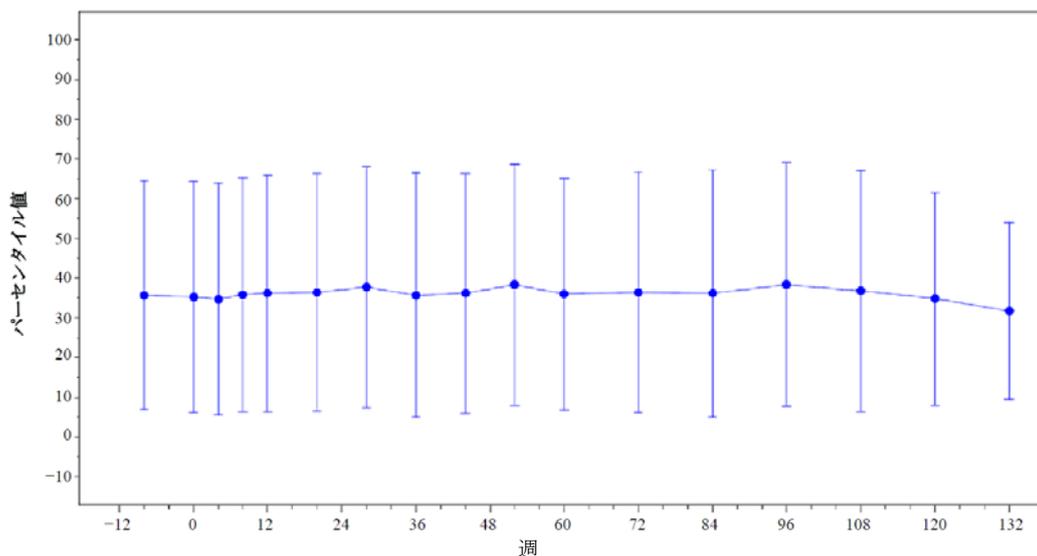


図2 SP848 試験の日本人小児患者における、日本人小児の標準値に対する身長のパーセンタイル値の推移 (平均値及び標準偏差)

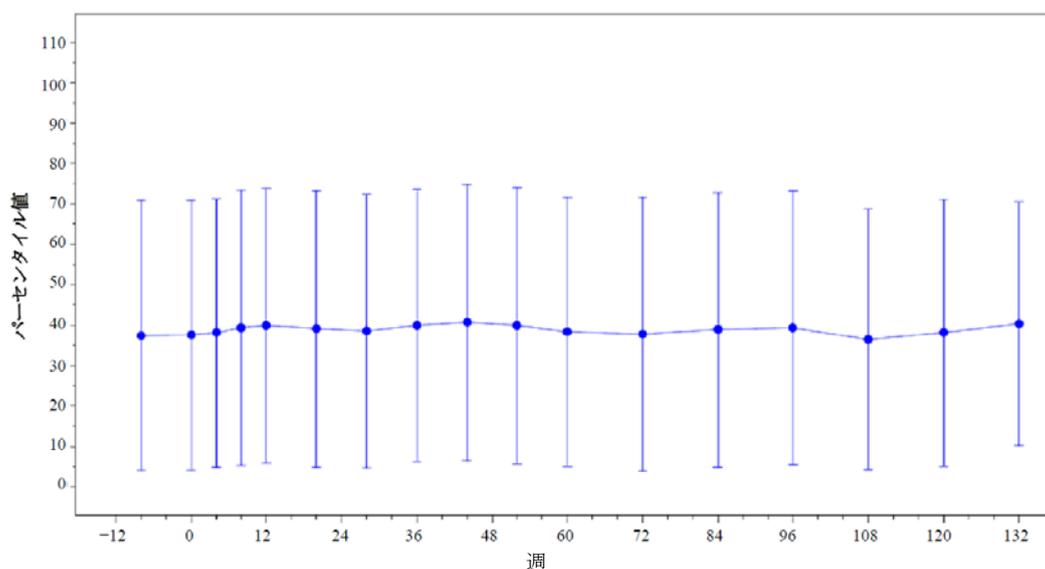


図3 SP848 試験の日本人小児患者における、日本人小児の標準値に対する体重のパーセンタイル値の推移 (平均値及び標準偏差)

以上を踏まえ申請者は、本薬を小児に投与した際の成長への影響が临床上問題となる可能性は低く、小児の成長に関連する新たな注意喚起は不要と考えることを説明した。

機構は、以上について了承するものの、本薬が小児の成長に及ぼす影響については、製造販売後に引

31) 一般社団法人日本小児内分泌学会が公表している横断的成長曲線（身長・体重パーセンタイル曲線）附表 2 (<http://jspe.umin.jp/medical/files/fuhyo2.pdf>)

き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.3.3 本薬静注製剤の安全性について

機構は、本薬静注製剤の安全性について説明するように申請者に求めた。

申請者は、本薬静注製剤の臨床試験（CTD 5.3.5.2.5: EP0024 試験、Pool IV³²⁾）及び成人を対象とした本薬錠剤の国際共同第Ⅲ相試験（EP0008 試験³³⁾）における有害事象の発現状況は表 28 のとおりであり、EP0024 の解析対象集団が 9 例と少ないこと、及び剤形ごとの投与期間（本薬静注製剤 5 日間、本薬錠剤の中央値 113 日）が異なることから厳密な比較は困難であるものの、投与部位関連の有害事象（処置による頭痛、注射部位紅斑、注射部位疼痛）等を除き、本薬静注製剤投与時に発現割合が高い傾向は認められなかったことを説明した。また申請者は、投与部位関連の有害事象について、いずれも軽度の事象であったことを説明した。

表 28 本薬静注製剤及び本薬錠剤の臨床試験における有害事象の発現状況

	本薬静注製剤		本薬錠剤	
	EP0024 試験	Pool IV ^{a)}	EP0008 試験	
	本薬	本薬	プラセボ	本薬
評価例数	9	199	184	363
すべての有害事象	4 (44.4)	59 (29.6)	128 (69.6)	262 (72.2)
重篤な有害事象	0 (0)	0 (0)	3 (1.6)	11 (3.0)
主な有害事象				
上部腹痛	1 (11.1)	2 (1.0)	4 (2.2)	10 (2.8)
歯痛	1 (11.1)	0	2 (1.1)	4 (1.1)
嘔吐	1 (11.1)	1 (0.5)	3 (1.6)	0
下痢	0	0	3 (1.6)	15 (4.1)
注射部位紅斑	1 (11.1)	0	0	0
注射部位疼痛	1 (11.1)	3 (1.5)	0	0
鼻咽頭炎	1 (11.1)	0	23 (12.5)	52 (14.3)
上気道感染	0	0	22 (12.0)	25 (6.9)
処置による頭痛	1 (11.1)	0	0	0
熱傷	1 (11.1)	0	2 (1.1)	2 (0.6)
浮動性めまい	0	13 (6.5)	17 (9.2)	94 (25.9)
頭痛	0	13 (6.5)	11 (6.0)	34 (9.4)
傾眠	0	6 (3.0)	7 (3.8)	37 (10.2)
複視	0	8 (4.0)	1 (0.5)	17 (4.7)
霧視	0	3 (1.5)	1 (0.5)	12 (3.3)
悪心	0	5 (2.5)	5 (2.7)	16 (4.4)
白血球数減少	0	0	1 (0.5)	17 (4.7)

発現例数（割合（％））

a) SP616 試験及び SP757 試験の併合データ

次に申請者は、海外製造販売後安全性情報（2008 年 8 月 29 日～2018 年 2 月 28 日、推定曝露患者数 1,412,835 人年）において報告された本薬静注製剤が投与された小児における有害事象の報告状況を 12 歳で層別（4 歳以上 12 歳未満、12 歳以上 16 歳未満）して成人と比較した結果は表 29 のとおりであり、報告件数が少なく、評価が困難であるものの、現時点で新たな対応等は不要と考えることを説明した。

32) SP616 試験及び SP757 試験の併合データ

33) 日本人及び中国人成人てんかん患者を対象とした無作為二重盲検化並行群間比較試験であり、投与群はプラセボ群、本薬錠剤 200 mg/日群及び 400 mg 群、治療期間 16 週間（増量期間 4 週間、維持期間 12 週間）で実施された。

表 29 海外製造販売後安全性情報において報告された年齢別の有害事象の報告状況

	4歳以上12歳未満	12歳以上16歳未満	成人
すべての有害事象の報告件数	54 (14)	17 (4)	551 (273)
徐脈	1 (1)	0 (0)	13 (10)
心停止	1 (1)	1 (1)	6 (6)
未承認適応に対する薬効欠如	7 (0)	1 (0)	28 (5)
適応外使用	4 (1)	0 (0)	30 (1)

報告件数（うち重篤な件数）

以上を踏まえ申請者は、投与部位関連の有害事象を除き、本薬静注製剤の安全性について、本薬経口製剤のリスクを上回るものではないことから、各有害事象のリスクについては、本薬経口製剤と同様に注意喚起すること、投与部位関連の有害事象については、添付文書に記載して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ものの、患者背景による差異も含め、本薬静注製剤投与時の有害事象の発現状況については、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。また機構は、本薬静注製剤による単剤療法、及び小児てんかん患者に対する投与時の安全性は臨床試験で検討されていないことから、これらの患者へ投与した際の安全性については、製造販売後に情報収集する必要があると考える。

7.R.4 臨床的位置付けについて

7.R.4.1 小児てんかん患者における本薬経口製剤の臨床的位置付けについて

機構は、小児てんかん患者における本薬経口製剤の臨床的位置付けについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、日本神経学会監修の「てんかん診療ガイドライン」（医学書院）には、現時点では小児てんかん患者における薬物療法として本薬は記載されていないものの、当該ガイドラインにおいて引用されている英国の NICE ガイドライン 2012 (<https://www.nice.org.uk/guidance/cg137>) において、本薬は小児に対して第二選択として考慮しうると記載されていることを説明した。また申請者は、2017年に改訂されたドイツにおける診療ガイドライン (https://www.dgn.org/images/red_leitlinien/LL_2017/PDFs_Download/30041_LL_Erster-epileptischer-Anfall_2017.pdf) では、年齢の区分（成人・小児等）はないものの、ラモトリギン及びレベチラセタムがてんかん部分発作に対して適切な治療薬であることが記載されており、本薬は治療の選択肢の一つとして記載されていることを説明した。その上で申請者は、海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: SP0969 試験）及び国際共同長期投与試験（CTD 5.3.5.2.1 及び 5.3.5.2.2: SP848 試験）において有効性が示され、安全性に大きな問題がなかったことを踏まえると、本邦においても新たな治療選択肢となると考えることを説明した。

機構は、以上について了承し、本薬経口製剤は部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する小児てんかん患者において、新たな選択肢を提供するものとする。

7.R.4.2 本薬静注製剤の臨床的位置付けについて

機構は、本薬静注製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、以下のように説明した。

- 抗てんかん薬による治療目的は発作の消失を維持することであり、一時的であっても抗てんかん

薬の中断は発作のコントロールの悪化を招く可能性があるが、検査及び手術時等により一時的に経口投与が不能な場合、昏睡等の意識消失、嚥下障害等の状態で、一時的に抗てんかん薬の経口投与が困難な場合がある。

- 本邦では、部分発作に対する効能を有する抗てんかん薬のうち経口以外の投与経路で投与可能な薬剤はレベチラセタム、フェニトイン、ホスフェニトイン、フェノバルビタール等に限られていること、本薬経口製剤投与中の患者においては、本薬静注製剤切替え時に用量調節を行うことなく発作の抑制を維持できることから、本薬静注製剤は抗てんかん薬を一時的に経口投与が困難なてんかん患者にとって、治療の選択肢の一つになると考える。

機構は、以上について了承した。

7.R.5 効能・効果について

7.R.5.1 小児に対する効能・効果について

機構は、本申請は、本薬経口製剤に小児用量を追加する申請であり、効能・効果「てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）」について特に問題はないと考える。

7.R.5.2 本薬静注製剤の効能・効果について

機構は、本薬静注製剤の効能・効果の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬静注製剤は一時的に経口投与ができない場合の代替療法の位置付けであることから、本薬経口製剤と同様の効能・効果における代替療法であることを記載したことを説明した。その上で申請者は、本薬経口製剤から本薬静注製剤に切り替えて投与した際の有効性及び安全性は問題ないと考えること（7.R.1.2 参照）、以下の点から本薬経口製剤に先立ち本薬静注製剤を使用した場合においても有効性及び安全性に特段の問題はないと考えることを説明した。

- 本薬の経口投与時のバイオアベイラビリティはほぼ 100%であることから、本薬静注製剤と本薬経口製剤の代謝及び排泄は同様であり、静注時と経口投与時で本薬の曝露量は変わらないと考えられること。
- 部分発作を有する外国人てんかん患者を対象とし、母集団薬物動態・薬力学解析において併用療法及び単剤療法における本薬の用量と発作減少率の関係を検討した結果³⁴⁾は図 4 のとおりであり、100～600 mg/日の範囲で用量反応性が認められ、高用量で発作頻度の減少が大きくなることが示されていること。

34) 部分発作を有する成人及び青年てんかん患者を対象とした海外臨床試験（SP667 試験、SP754 試験及び SP755 試験）の 1 日あたり部分発作回数及び血漿中本薬濃度を用いて、母集団薬物動態・薬力学解析が実施された。

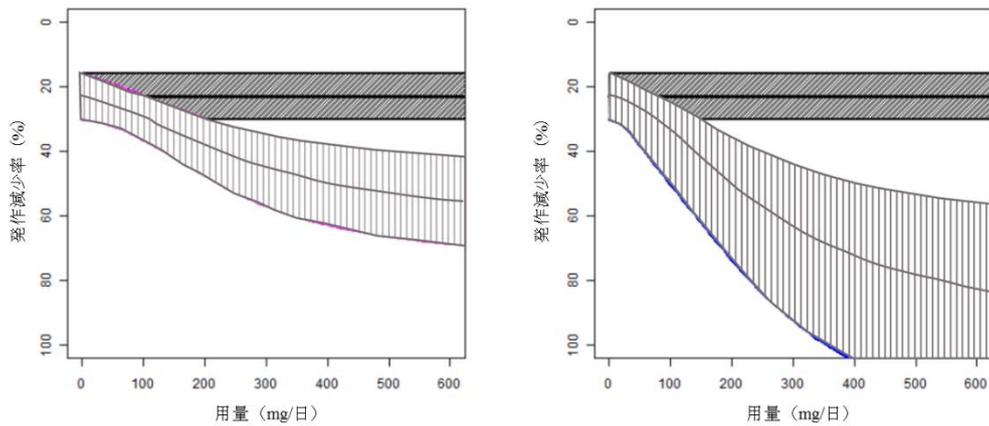


図4 併用療法（左）及び単剤療法（右）における本薬の用量と発作減少率の関係（黒色：プラセボ、灰色：本薬）

- 本薬静注製剤及び本薬経口製剤の使用に関する公表文献（Seizure 2017; 52: 76-80）に基づく、小児集中治療室に入院して本薬静注製剤が投与された 47 例の重篤な小児てんかん患者を対象にレトロスペクティブに調査した結果、29 例（61.7%）は入院前に本薬を投与されておらず、18 例（38.3%）は本薬を経口投与中であり、29 例のうち 28 例（96.6%）は本薬静注製剤 2 mg/kg が投与され、17 例（58.6%）は本薬経口投与に切り替えて退院となった。本薬との因果関係が否定できない有害事象として徐脈及び発疹がそれぞれ 1 例に認められたが、本薬静注製剤から投与を開始し、本薬経口製剤に切り替えて投与した患者でも、安全性に問題は認められなかったこと。

機構は、以上の申請者の説明を了承するが、本薬静注製剤の最終的な効能・効果については、専門協議における議論を踏まえて判断したいと考える。

7.R.6 用法・用量について

7.R.6.1 小児に対する本薬経口製剤の用法・用量について

機構は、小児を対象とした臨床試験（CTD 5.3.5.2.1 及び 5.3.5.2.2: SP848 試験、CTD 5.3.5.1.1: SP0969 試験）における用法・用量の設定根拠について説明した上で、小児に対する申請用法・用量の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬経口製剤の小児に対する適応の開発にあたり、小児において成人と同程度の曝露量が得られれば、同等の有効性が得られると考えたことを説明した上で、SP848 試験及び SP0969 試験の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明した。

- SP848 試験の用法・用量について、開始用量は成人てんかん患者における開始用量（100 mg/日）と同程度の曝露量となるように、体重 50 kg 未満の小児には 2 mg/kg/日、体重 50 kg 以上の小児には 100 mg/日とした。最高用量は小児てんかん患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（参考 CTD 5.3.5.2.3: SP847 試験）における最高用量と同様に、体重 50 kg 未満では 12 mg/kg/日、体重 50 kg 以上では 600 mg/日とした。
- SP0969 試験の用法・用量について、開始用量は SP848 試験と同様に体重 50 kg 未満の小児には 2 mg/kg/日、体重 50 kg 以上の小児には 100 mg/日とした。目標維持用量は、母集団薬物動態解析から成人てんかん患者における最高用量である 400 mg/日を傾向投与したときの C_{ss} が約 8 $\mu\text{g/mL}$ であることが推定され、母集団薬物動態解析を用いたシミュレーション（参考 CTD 5.3.3.5.3:

CL0177 解析) から成人と類似した C_{ss} を達成できると推定された用量として、体重 30 kg 未満では 8~12 mg/kg/日、体重 30 kg 以上 50 kg 未満では 6~8 mg/kg/日、体重 50 kg 以上では 300~400 mg/日と設定し、臨床的に適切である場合、12 mg/kg/日又は 600 mg/日を上限とし、高用量への増量が可能な計画とした。

次に申請者は、申請用法・用量の適切性について、成人てんかん患者では単剤療法と併用療法で同一の用法・用量が設定されていることから、小児てんかん患者においても同一の用法・用量とすることが適切と考えることを説明した上で、以下のように説明した。

7.R.6.1.1 開始用量及び増量方法について

申請者は、体重 50 kg 未満の小児において、開始用量を 2 mg/kg/日とし、1 週間以上の間隔をあけて 2 mg/kg/日以下ずつ増量する規定及び体重 50 kg 以上の小児において、開始用量を 100 mg/日とし、1 週間以上の間隔をあけて 100 mg/日以下ずつ増量する規定について、以下のように説明した。

- SP0969 試験における治験薬投与開始後 1 週間以内に発現した重篤な有害事象はプラセボ群の 1 例（肝炎）のみであり、SP848 試験では治験薬投与開始後 1 週間以内に発現した重篤な有害事象は認められなかった。
- SP0969 試験及び SP848 試験の増量期間における有害事象の発現状況は表 30 のとおりであり、SP0969 試験ではプラセボ群に比べて本薬群で有害事象の発現割合は高かったが、各有害事象の発現時期に一定の傾向は認められなかった。また、SP0969 試験と比べて SP848 試験において有害事象の発現割合は高かったが、SP848 試験では、毎週体重 50 kg 未満の小児で 2 mg/kg/日、体重 50 kg 以上の小児で 100 mg/日ずつ増量する強制漸増の試験デザインであったのに対し、SP0969 試験では、SP848 試験と同様の間隔で忍容可能な範囲で増量する任意漸増の試験デザインであったこと、並びに SP848 試験は体重 30 kg 超 50 kg 未満又は 50 kg 以上の被験者に対し、それぞれ 8 mg/kg/日又は 400 mg/日を超える投与を可能としていたことが原因である可能性がある。
- 以上より、申請用法・用量では、SP0969 試験と同様、患者の忍容性に応じて増量間隔を変更できるよう設定していることから、開始用量及び増量方法に問題はないと考える。

表 30 P0969 試験及び SP848 試験の増量期間における有害事象の発現状況

	SP0969 試験		SP848 試験
	プラセボ	本薬	本薬
評価例数	172	171	137
すべての有害事象	78 (45.3)	96 (56.1)	103 (75.2)
主な有害事象			
嘔吐	4 (2.3)	10 (5.8)	12 (8.8)
疲労	3 (1.7)	5 (2.9)	10 (7.3)
発熱	3 (1.7)	9 (5.3)	7 (5.1)
鼻咽頭炎	6 (3.5)	13 (7.6)	15 (10.9)
傾眠	9 (5.2)	20 (11.7)	19 (13.9)
浮動性めまい	4 (2.3)	17 (9.9)	18 (13.1)

例数 (割合 (%))

7.R.6.1.2 維持用量について

申請者は、維持用量として、体重 50 kg 未満の小児では 4 mg/kg/日、体重 50 kg 以上の小児では 200 mg/日と設定した理由について、以下のように説明した。

- 小児を対象とした母集団薬物動態解析 (CTD 5.3.3.5.4: CL0430 解析) モデルを用いたシミュレーションからは、30 kg 未満では 6 mg/kg/日、30 kg 以上 50 kg 未満では 4 mg/kg/日、50 kg 以上では 200 mg/日とした場合に、成人における維持用量である 200 mg/日投与時と類似した曝露量が得られた (6.R.2)。

- 一方で、SP848 試験における体重別及び最頻用量別でのベースラインに対する維持期間の最初の 70 日間の 28 日あたりの部分発作回数の変化率は表 31 のとおりであり、最頻用量 4 mg/kg/日未満、4~6 mg/kg/日、6~8mg/kg/日が投与されたいずれの集団においても、部分発作回数の減少が認められた。したがって、体重 30 kg 未満の小児においても、一部の患者では 4 mg/kg/日を投与することで有効性が期待できると考え、体重 50 kg 未満の患者では維持用量を 4 mg/kg/日とすることが適切と考えた。

表 31 全体集団のベースラインに対する維持期間の最初の 70 日間の 28 日あたりの部分発作回数の変化率 (FAS)

体重	最頻用量	例数 ^{a)}	ベースラインからの変化
30 kg 未満	4 mg/kg/日未満	1	-88.23
	4 mg/kg/日以上 6 mg/kg/日未満	8	-36.43 (-100.0, 10.9)
	6 mg/kg/日以上 8 mg/kg/日未満	8	-27.29 (-94.5, 431.1)
	8 mg/kg/日以上 10 mg/kg/日未満	9	-24.66 (-78.2, 78.2)
	10 mg/kg/日以上 12 mg/kg/日未満	11	-52.41 (-100.0, 233.4)
	12 mg/kg/日以上	14	-79.43 (-100.0, 136.2)
30 kg 以上 50 kg 未満	4 mg/kg/日未満	2	-69.84 (-100.0, -39.7)
	4 mg/kg/日以上 6 mg/kg/日未満	6	-59.03 (-100.0, 82.2)
	6 mg/kg/日以上 8 mg/kg/日未満	9	-41.76 (-100.0, 217.1)
	8 mg/kg/日以上 10 mg/kg/日未満	9	-30.43 (-100.0, 155.6)
	10 mg/kg/日以上 12 mg/kg/日未満	12	-55.03 (-100.0, 13.1)
	12 mg/kg/日以上	7	-52.38 (-75.0, 17.3)
50 kg 以上	4 mg/kg/日未満	1	-100.00
	4 mg/kg/日以上 6 mg/kg/日未満	4	-55.79 (-100.0, 52.6)
	6 mg/kg/日以上 8 mg/kg/日未満	7	-66.67 (-100.0, 95.0)
	8 mg/kg/日以上 10 mg/kg/日未満	12	-80.48 (-100.0, 203.6)
	10 mg/kg/日以上 12 mg/kg/日未満	3	-51.37 (-69.5, -40.0)
	12 mg/kg/日以上	10	-68.18 (-100.0, 97.3)
全体	4 mg/kg/日未満	4	-94.11 (-100.0, -39.7)
	4 mg/kg/日以上 6 mg/kg/日未満	18	-53.24 (-100.0, 82.2)
	6 mg/kg/日以上 8 mg/kg/日未満	24	-46.57 (-100.0, 431.1)
	8 mg/kg/日以上 10 mg/kg/日未満	30	-53.57 (-100.0, 203.6)
	10 mg/kg/日以上 12 mg/kg/日未満	26	-40.97 (-100.0, 233.4)
	12 mg/kg/日以上	31	-49.91 (-100.0, 136.2)

中央値 (最小値, 最大値)

a) ベースラインの発作回数が得られた被験者

- しかしながら、体重 30 kg 未満の小児に 4 mg/kg/日を投与したときの曝露量を母集団薬物動態解析により推定したところ、成人に 200 mg/日を投与したときの曝露量を下回るとの結果であったことから、以下の①~④を踏まえ、維持用量について再検討した。その結果、体重 30 kg 未満の小児においても成人と同程度の曝露量が得られることが推定された用量を設定することとし (6.R.2 参照)、維持用量は体重 30 kg 未満の小児では 6 mg/kg/日、体重 30 kg 以上 50 kg 未満の小児では 4 mg/kg/日、体重 50 kg 以上の小児では 200 mg/日と変更することが適切と考えた。
 - ① 本薬経口製剤の小児における開発計画は、成人における用法・用量と同程度の曝露量が得られることで、小児においても有効性が期待できることを前提として検討されていること。
 - ② 申請用法・用量における最高用量を限度として忍容可能な用量まで増量する計画で実施された SP0969 試験においてプラセボに対する優越性が示されたことから (7.1 参照)、小児の申請用法・用量における最高用量を投与した際の有効性は、成人に本薬経口製剤の最高用量である 400 mg/日を投与したときと同程度と考えられ、小児における最高用量投与時と成人における最高用量投与時の曝露量はほぼ同等であることから (6.R.2 参照)、最小維持用量においても、成人と同等の曝露量が得られることで、小児においても有効性が期待できると考えられたこと。

- ③ SP0969 試験では予想される最高用量付近での投与が行われた際の有効性及び安全性を検討することを主な目的としており、最小維持用量における有効性の評価は困難であること。
- ④ SP848 試験では、治験責任医師の判断により用量の調節が可能な計画とされており、最頻用量別の部分集団解析（表 31）から、各用量を維持投与した際の有効性を評価することには限界があること。

7.R.6.1.3 最高用量について

申請者は、最高用量の適切性について、以下のように説明した。

- SP0969 試験の最高用量は、小児の C_{ss} が成人への本薬 400 mg/日投与時に相当するように体重区別に設定され、小児の推定 C_{ss} の 5~95 パーセントイルの範囲は、アジア成人の参照範囲とほぼ重なった（6.R.2 参照）。
- 成人の臨床試験（EP0008 試験）の最高用量（400 mg/日）における観察期間からの維持期間の部分発作回数の変化率はプラセボ群が -10.10%、本薬 400mg 群が -48.78%、小児の最高用量で実施した SP0969 試験の変化率はプラセボ群が -21.70%、本薬群が -51.70%と同程度であった。成人における最高用量（400 mg/日）を投与した EP0008 試験と最高用量を限度として忍容可能な用量まで増量する計画で実施された SP0969 試験における有害事象の発現状況は表 14 のとおりであり、最高用量まで投与可能であった臨床試験における安全性は成人と比較して小児で問題となる傾向は認められなかった。
- 以上を踏まえると、臨床試験から得られた有効性及び安全性データは成人と同程度であり、申請最高用量の設定は適切と考える。

その上で申請者は、体重 30 kg 未満と体重 30 kg 以上では最高用量が異なり、体重 30 kg 未満で 8 mg/kg/日を超える用量で投与されている患者では、体重 30 kg を超えた場合には減量が必要となるものの、急激な減量を行うべきでないことから、添付文書において、本薬を 8 mg/kg/日を超えて投与している体重 30kg 未満の小児が成長に伴い安定的に体重が 30kg 以上となった場合には、患者の状態を十分に観察し、効果及び副作用の発現を考慮し、個々の最適な用量を再度検討する旨を記載することを説明した。

以上の検討を踏まえ申請者は、用法・用量（本薬錠剤の場合）を以下のように設定することが適切と考えることを説明した。

[用法・用量]

通常、4 歳以上の小児にはラコサミドとして 1 日 2 mg/kg より投与を開始し、その後 1 週間以上の間隔をあけて 2 mg/kg ずつ増量し、維持用量を体重 30 kg 未満の小児には 1 日 6 mg/kg、体重 30 kg 以上 50 kg 未満の小児には 1 日 4 mg/kg とするが、いずれも 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により体重 30 kg 未満の小児には 1 日 12 mg/kg 及び体重 30 kg 以上 50 kg 未満の小児には 1 日 8 mg/kg 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 2 mg/kg 以下ずつ行うこと。ただし、体重 50 kg 以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。

機構は、以下のように考える。

- 開始用量及び漸増方法に問題はない。
- 維持用量について、小児を対象とした臨床試験（SP0969 試験及び SP848 試験）はいずれも最高用量までの増量を必須とする又は任意の漸増を認める試験デザインで実施されており、提示された

試験成績から小児てんかん患者における用量反応性及び最小有効用量について検討を行うことは困難であるが、いずれの試験においても成人に本薬 200~400 mg/日を投与したときと同程度の曝露量が得られるように用法・用量が設定されており、SP0969 試験での最高用量における有効性は成人の臨床試験成績と類似していたこと、SP848 試験において申請用法・用量における最小維持用量投与時の本薬の安全性及び有効性に特段の問題は認められていないことから、大きな問題はない。

- 最高用量について、申請者の説明に特段の問題はない。なお、体重 30 kg を境に最高用量が 12 mg/kg/日から 8 mg/kg/日へと変わることについて、添付文書における注意喚起としては、より具体的に急激な用量の変更が行われぬよう慎重に用量調節を行う旨を記載することが適切である。
- 小児に対する本薬経口製剤の最終的な用法・用量については、専門協議における議論を踏まえて判断したいと考える。

7.R.6.2 本薬静注製剤の用法・用量について

機構は、本薬静注製剤の用法・用量の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 日本人健康成人を対象とした海外第 I 相試験 (CTD 5.3.1.1.1: EP0036 試験) において、本薬静注製剤を 30 分又は 60 分間単回点滴静注したときの薬物動態は、同用量の本薬経口製剤を単回経口投与したときと同程度であり、 C_{max} 及び AUC_{0-t} の幾何平均の比の 90%信頼区間は、生物学的同等性の基準 (0.8~1.25) の範囲内であった (6.R.1 参照)。したがって、本薬経口製剤と同じ用量を同じ投与回数で投与することで、同様の有効性及び安全性が得られると考える。
- 静脈内投与直後に発現した有害事象について、投与時間 (EP0036 試験の 30 分及び 60 分間、成人てんかん患者を対象とした海外第 II 相試験 (参考 CTD 5.3.5.2.6: SP757 試験³⁵⁾) の 10 分、15 分及び 30 分間) 別の、投与開始直後から投与終了後 2 時間までにの有害事象の発現状況は表 32 のとおりであり、投与時間の違いにより、有害事象の発現状況に大きな違いは認められなかった。したがって、投与時間について、30 分~60 分間で調整することが可能と判断した。

35) 部分発作 (二次性全般化発作を含む) を有する成人てんかん患者で本薬経口製剤の長期継続投与試験 (SP615 試験、SP756 試験、SP774 試験) に参加中の被験者を対象に、本薬経口製剤から本薬静注製剤に切り替えて 2~5 日間投与したときの安全性及び忍容性が検討された非盲検試験。本薬静注製剤の用量は本薬経口製剤と同一とされた。

表 32 投与時間別の投与開始から投与終了後 2 時間までの有害事象の発現状況

	EP0036 試験		SP757 試験		
	30 分	60 分	10 分	15 分	30 分
評価例数	25	25	20	100	40
すべての有害事象	3 (12.0)	3 (12.0)	4 (20.0)	16 (16.0)	15 (37.5)
重篤な有害事象	0	0	0	1	0
主な有害事象					
複視	1 (4.0)	0	0	5 (5.0)	2 (5.0)
悪心	0	0	0	1 (1.0)	2 (5.0)
上部腹痛	0	0	1 (5.0)	0	0
注入部位血管外漏出	0	0	1 (5.0)	0	0
注射部位疼痛	0	0	1 (5.0)	0	0
注入に伴う反応	0	0	1 (5.0)	1 (1.0)	0
浮動性めまい	0	0	0	6 (6.0)	3 (7.5)
傾眠	0	0	0	0	4 (10.0)

発現例数 (割合 (%))

投与時間が不明であった有害事象は除外された (EP0036 試験 : 2 件、SP757 試験 : 11 件)。

- 連続投与期間について、臨床試験では、SP757 試験及び本薬経口製剤から本薬静注製剤への切替え時の安全性及び薬物動態を検討した国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2.5: EP0024 試験) の投与期間である 5 日間が最長投与期間であった。一方、海外製造販売後安全性情報において、本薬静注製剤の投与期間を 5 日以内と 5 日超に分けたときの投与時間別の報告された有害事象の報告状況は表 33 のとおりであり、投与期間により安全性プロファイルが大きく異なる傾向は認められなかったことから、用法・用量において投与期間を限定せず、添付文書において、最長投与期間が 5 日間であり、経口投与が可能となった場合には、速やかに経口製剤に切り替える旨を注意喚起することを説明した。

表 33 海外製造販売後安全性情報における投与期間別の有害事象の報告状況

	5 日以内	5 日超	不明
すべての有害事象の報告件数	129 (93)	66 (43)	356 (137)
主な事象			
完全房室ブロック	1 (1)	0	5 (5)
徐脈	6 (6)	1 (0)	6 (4)
薬効欠如	0	0	6 (5)
未承認適応に対する薬効欠如	2 (0)	1 (0)	25 (5)
予想外の治療反応	1 (0)	0	15 (0)
肺炎	0	1 (0)	6 (5)
適用外使用	7 (0)	5 (1)	18 (0)
過量投与	4 (0)	0	10 (0)
痙攣発作	5 (3)	1 (0)	9 (5)
てんかん重積状態	4 (4)	3 (3)	21 (21)

報告件数 (うち重篤な件数)

- なお、本薬静注製剤の臨床試験では、他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない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投与された患者において、本薬経口製剤から本薬静注製剤に切り替えた場合の安全性及び有効性のみしか検討していないものの、本薬経口投与時のバイオアベイラビリティは約 100% であり (6.1.2)、経口投与時と静脈内投与時で本薬の曝露及び曝露反応関係は変わらないと考えられること、本薬の薬物動態プロファイルは小児と成人で異なること (6.R.2 参照)、母集団薬物動態解析 (CTD 5.3.3.5.4: CL0430 解析) の結果、小児てんかん患者において、用量反応関係及び曝露反応関係は、単剤療法と併用療法で異なる傾向を認められなかったことから、小児又は成人、併用療法又は単剤療法、並びに本薬経口製剤から本薬静注製剤に切り替えた場合又は本薬経口製剤に先立ち本薬

静注製剤を投与する場合のいずれにおいても、有効性及び安全性に問題がないと考える（7.R.3.2も参照）。

機構は、以上について了承し、本薬静注製剤の用法・用量を本薬経口製剤と同様に設定すること及び投与期間に関する注意喚起の内容に大きな問題はないと考えるが、最終的な用法・用量については、専門協議における議論を踏まえて判断したいと考える。

7.R.7 製造販売後の対応について

機構は、提出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、PR 間隔延長関連、皮膚粘膜眼症候群関連、血液障害関連、中枢神経系、敵意・攻撃性関連、自殺関連の有害事象の発現状況、本薬が小児の成長に及ぼす影響、患者背景、前治療薬及び併用薬が本薬の安全性及び有効性に与える影響について、製造販売後において引き続き情報収集する必要があると考える。

また機構は、国内外臨床試験において、小児てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する単剤療法に係る有効性は検討されていないことから、製造販売後に適切な医薬品安全性監視活動を実施し、情報収集する必要があると考える。

なお申請者からは、本申請に関連して、以下のように追加の安全性監視活動を実施する予定であることが説明されている。

- 小児てんかん患者を対象とし、本薬経口製剤を単剤療法における安全性及び有効性並びに安全性及び有効性に影響を及ぼす因子を検討するため、目標症例数 150 例、1 例あたりの観察期間 26 週間とする特定使用成績調査を実施する。
- 本薬静注製剤が投与されたてんかん患者（成人及び小児）を対象とし、目標症例数 100 例、本薬静注製剤投与期間中（最長 1 カ月）を観察期間とする使用成績調査を実施する。

機構は、これらの製造販売後における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て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 5.3.5.2.1、CTD 5.3.5.2.2、CTD 5.3.5.2.5）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関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に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- ・ 治験実施計画書からの逸脱（不要な臨床検査及び薬物動態解析用の採血の実施、12 誘導心電図測定に係る規定の不遵守）

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、本薬経口製剤の小児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。また、一時的に経口投与ができない患者（成人及び小児）における代替療法としての本薬静注製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。

本薬は、小児てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する併用療法及び単剤療法、並びに一時的に経口投与ができないてんかん患者（成人及び小児）の部分発作に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、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の検討事項の適切性等については、専門協議においてさらに検討する必要があると考える。

専門協議での議論を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本申請を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

平成 30 年 11 月 15 日

申請品目

[販 売 名] ①ビムパットドライシロップ 10%、②同錠 50 mg、③同錠 100 mg、④同点滴静注 200 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 30 年 1 月 26 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

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に支持された。
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 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 製造販売後の対応について」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、現時点における医薬品リスク管理計画 (案) について、表 34 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 35 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 34 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 35 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、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動 ^{a)}	有効性に関する調査・試験 ^{a)}	追加のリスク最小化活動 ^{a)}
<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査 ・一般使用成績調査（静注製剤） ・特定使用成績調査（経口製剤、小児てんかん部分発作に対する単剤療法） 	<ul style="list-style-type: none"> ・一般使用成績調査（静注製剤） ・特定使用成績調査（経口製剤、小児てんかん部分発作に対する単剤療法） 	<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査による情報提供

a) 本申請に関連する追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動のみ記載

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、本薬経口製剤について、4歳以上16歳未満の小児てんかん患者を調査対象として表36に示す特定使用成績調査を、本薬静注製剤について、一時的に経口投与ができないてんかん患者を対象として表37に示す一般使用成績調査を実施することを説明した。

表 36 本薬経口製剤の特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	小児てんかん部分発作に対する本薬経口製剤の単剤療法における使用実態下での安全性及び有効性に関する事項について検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する単剤療法として、新たに本薬経口製剤を投与した4歳以上16歳未満の患者
観察期間	26週間
予定症例数	150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） ・本薬経口製剤の投与状況（剤形、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 ・全般改善度、発作型別のてんかん発作の発現状況

表 37 一般使用成績調査計画の骨子（案）

目的	本薬静注製剤の使用実態下における安全性及び有効性に関する事項について検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	一時的に経口投与ができないてんかん患者において、部分発作（二次性全般化発作を含む）に対するラコサミド経口製剤の代替療法として本薬静注製剤を使用した患者
観察期間	本薬静注製剤投与期間中（最長1カ月間） 本薬経口製剤への切り替え後（あるいは本薬静注製剤中止後）の後観察が可能な場合は、2週間の後観察を行う
予定症例数	100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） ・本薬静注製剤の投与理由 ・本薬静注製剤の投与状況（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 ・全般改善度、発作型別のてんかん発作の発現状況

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。

1.2 現在継続中の長期継続投与試験の最新の状況について

機構は、現在継続中の国際共同第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2.1 及び 5.3.5.2.2: SP848 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■■日までに報告された重篤な有害事象

として徐脈、肺炎、群発発作及び喘息・群発発作が各1例に認められたが、いずれの事象も本薬経口製剤との因果関係は否定されており、現時点で安全性上の新たな懸念は認められないことを説明した。

機構は、以上について了承した。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。

本薬経口製剤に係る申請は新用量医薬品としての申請であるものの、既に付与されている再審査期間の残余期間が4年以上であることから、再審査期間は残余期間（平成36年7月3日まで）と設定することが適切と判断する。また、本薬ドライシロップ剤は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は劇薬に該当すると判断する。

本薬静注製剤に係る申請は新投与経路医薬品としての申請であることから、再審査期間は6年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

①②③

てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）

（変更なし）

④

一時的に経口投与ができない患者における、下記の治療に対するラコサミド経口製剤の代替療法
てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）

[用法・用量]

①

成人：通常、成人にはラコサミドとして1日100mg（ドライシロップとして1g）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（ドライシロップとして2g）とするが、いずれも1日2回に分けて用時懸濁して経口投与する。なお、症状により1日400mg（ドライシロップとして4g）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（ドライシロップとして1g）以下ずつ行うこと。

小児：通常、4歳以上の小児にはラコサミドとして1日2mg/kg（ドライシロップとして20mg/kg）より投与を開始し、その後1週間以上の間隔をあけて1日用量として2mg/kg（ドライシロップとして20mg/kg）ずつ増量し、維持用量を体重30kg未満の小児には1日6mg/kg（ドライシロップとして60mg/kg）、体重30kg以上50kg未満の小児には1日4mg/kg（ドライシロップとして40mg/kg）とする。いずれも1日2回に分けて用時懸濁して経口投与する。なお、症状により体重30kg未満の小児には1日12mg/kg（ドライシロップとして120mg/kg）、体重30kg以上50kg未満の小児には1日8mg/kg（ドライシロップとして80mg/kg）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2mg/kg（ドライシロップとして20mg/kg）以下ずつ行うこと。ただし、体重50kg以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。

②③

成人：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。

小児：通常、4歳以上の小児にはラコサミドとして1日2mg/kgより投与を開始し、その後1週間以上の間隔をあけて1日用量として2mg/kgずつ増量し、維持用量を体重30kg未満の小児には1日6mg/kg、体重30kg以上50kg未満の小児には1日4mg/kgとする。いずれも1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により体重30kg未満の小児には1日12mg/kg、体重30kg以上50kg未満の小児には1日8mg/kg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2mg/kg以下ずつ行うこと。ただし、体重50kg以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。

(下線部追加)

④

ラコサミドの経口投与から本剤に切り替える場合：

通常、ラコサミド経口投与と同じ1日用量及び投与回数にて、1回量を30分から60分かけて点滴静脈内投与する。

ラコサミドの経口投与に先立ち本剤を投与する場合：

成人：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、1回量を30分から60分かけて点滴静脈内投与する。

小児：通常、4歳以上の小児にはラコサミドとして1日2mg/kgより投与を開始し、その後1週間以上の間隔をあけて1日用量として2mg/kgずつ増量し、維持用量を体重30kg未満の小児には1日6mg/kg、体重30kg以上50kg未満の小児には1日4mg/kgとする。いずれも1日2回に分け、1回量を30分から60分かけて点滴静脈内投与する。ただし、体重50kg以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。

いずれの場合においても、症状により適宜増減できるが、1日最高投与量及び増量方法は以下のとおりとすること。

成人：成人では1日最高投与量は400mgを超えないこととし、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。

小児：4歳以上の小児のうち体重30kg未満の小児では1日12mg/kg、体重30kg以上50kg未満の小児では1日8mg/kgを超えないこととし、増量は1週間以上の間隔をあけて1日用量として2mg/kg以下ずつ行う。ただし、体重50kg以上の小児では、成人と同じ1日最高投与量及び増量方法とすること。

[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

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
CL/F	Apparent total body clearance	みかけの全身クリアランス
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C _{min}	Minimum plasma concentration	最低血漿中濃度
C _{ss}	Average plasma concentration at steady state	定常状態における平均血漿中濃度
C-SSRS	Columbia Suicide Severity Rating Scale	コロンビア自殺評価スケール
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
C _{trough}	Trough plasma concentration	トラフにおける血漿中濃度
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
HLGT	High-Level Group Terms	高位グループ用語
HPLC	High Performance Liquid Chromatography	液体クロマトグラフィー
ILAE	International League Against Epilepsy	国際抗てんかん連盟
K _a	Absorption rate constant	吸収速度定数
LC/MS/MS	Liquid chromatography tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー－タンデム質量分析
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
Na ⁺		ナトリウムイオン
NICE	National Institute for Health and Care Excellence	英国国立医療技術評価機構
PR		心電図上の P 波と R 波の間の時間
PT	Preferred Term	基本語
QTcF	QT interval corrected for heart rate using the Fridericia method	Fridericia 法を用いて心拍数で補正した QT 間隔
RH	Relative Humidity	相対湿度
SMQ	Standardized MedDRA Query	MedDRA 標準検索式
t _{max}	Time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
UV-VIS	Ultraviolet-visible spectrophotometry	紫外可視吸光度測定法
V/F	Apparent volume of distribution	みかけの分布容積
本薬		ラコサミド
本薬経口製剤		ビムパット錠 50 mg、同錠 100 mg、同ドライシロップ 10%
本薬錠剤		ビムパット錠 50 mg、同錠 100 mg
本薬静注製剤		ビムパット点滴静注 200 mg
本薬ドライシロップ剤		ビムパットドライシロップ 10%