

審議結果報告書

令和元年 12 月 4 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] ①フィコンパ細粒 1%、②同錠 2 mg、③同錠 4 mg
[一般名] ペランパネル水和物
[申請者名] エーザイ株式会社
[申請年月日] 平成 31 年 1 月 30 日

[審議結果]

令和元年 11 月 29 日に開催された医薬品第一部会において、フィコンパ細粒 1%の承認申請並びにフィコンパ錠 2 mg 及び同錠 4 mg 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。

フィコンパ細粒 1%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、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされ、フィコンパ細粒 1%、同錠 2 mg 及び同錠 4 mg の再審査期間は残余期間（令和 6 年 3 月 27 日まで）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。

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

記

頁	行	訂正前	訂正後
20	脚注 30)	1800 万人・ <u>年</u>	1800 万人・ <u>日</u>

以上

審査報告書

令和元年 11 月 12 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フィコンパ細粒 1%、②同錠 2 mg、③同錠 4 mg
[一般名] ペランパネル水和物
[申請者] エーザイ株式会社
[申請年月日] 平成 31 年 1 月 30 日
[剤形・含量] ①1 g 中にペランパネル水和物 10.4 mg（ペランパネルとして 10.0 mg）を含有する細粒剤
②③1 錠中にペランパネル水和物 2.1 又は 4.2 mg（ペランパネルとして 2.0 又は 4.0 mg）を含有する錠剤
[申請区分] ①医療用医薬品（4）新効能医薬品、（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（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
[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、本品目の成人及び 12 歳以上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）に対する単剤療法に係る有効性、並びに 4 歳以上 12 歳未満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）に対する単剤療法及び併用療法に係る有効性は示され、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下記発作に対する抗てんかん薬との併用療法

てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）

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強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法

（下線部追加、取消線部削除）

[用法及び用量]

〈部分発作（二次性全般化発作を含む）に用いる場合〉

〔単剤療法〕

通常、成人及び4歳以上の小児にはペランパネルとして1日1回2mgの就寝前経口投与より開始し、その後2週間以上の間隔をあけて2mgずつ漸増する。維持用量は1日1回4～8mgとする。

なお、症状により2週間以上の間隔をあけて2mg以下ずつ適宜増減するが、1日最高8mgまでとする。

〔併用療法〕

通常、成人及び12歳以上の小児にはペランパネルとして1日1回2mgの就寝前経口投与より開始し、その後1週間以上の間隔をあけて2mgずつ漸増する。

本剤の代謝を促進する抗てんかん薬を併用しない場合の維持用量は1日1回4～8mg、併用する場合の維持用量は1日1回8～12mgとする。

なお、症状により1週間以上の間隔をあけて2mg以下ずつ適宜増減するが、1日最高12mgまでとする。

通常、4歳以上12歳未満の小児にはペランパネルとして1日1回2mgの就寝前経口投与より開始し、その後2週間以上の間隔をあけて2mgずつ漸増する。

本剤の代謝を促進する抗てんかん薬を併用しない場合の維持用量は1日1回4～8mg、併用する場合の維持用量は1日1回8～12mgとする。

なお、症状により2週間以上の間隔をあけて2mg以下ずつ適宜増減するが、1日最高12mgまでとする。

〈強直間代発作に用いる場合〉

〔併用療法〕

通常、成人及び12歳以上の小児にはペランパネルとして1日1回2mgの就寝前経口投与より開始し、その後1週間以上の間隔をあけて2mgずつ漸増する。

本剤の代謝を促進する抗てんかん薬を併用しない場合の維持用量は1日1回8mg、併用する場合の維持用量は1日1回8～12mgとする。

なお、症状により1週間以上の間隔をあけて2mg以下ずつ適宜増減するが、1日最高12mgまでとする。

(下線部追加)

[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)

令和元年 10 月 1 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フィコンパ細粒 1%、②同錠 2 mg、③同錠 4 mg

[一般名] ペランパネル水和物

[申請者] エーザイ株式会社

[申請年月日] 平成 31 年 1 月 30 日

[剤形・含量] ①1 g 中にペランパネル水和物 10.4 mg (ペランパネルとして 10.0 mg) を含有する細粒剤

②③1 錠中にペランパネル水和物 2.1 又は 4.2 mg (ペランパネルとして 2.0 又は 4.0 mg) を含有する錠剤

[申請時の効能・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下記発作に対する抗てんかん薬との併用療法~~

てんかん患者の部分発作 (二次性全般化発作を含む)

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強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法

(下線部追加、取消線部削除)

[申請時の用法・用量]

〈単剤療法の場合〉

通常、部分発作 (二次性全般化発作を含む) を有する成人及び 4 歳以上の小児にはペランパネルとして 1 日 1 回 2 mg の就寝前経口投与より開始し、その後 2 週間以上の間隔をあけて 2 mg ずつ漸増する。維持用量は 1 日 1 回 4~8 mg とする。

なお、症状により 2 週間以上の間隔をあけて適宜増減するが、1 日最高 8 mg までとする。

〈併用療法の場合〉

通常、成人及び 12 歳以上の小児にはペランパネルとして 1 日 1 回 2 mg の就寝前経口投与より開始し、その後 1 週間以上の間隔をあけて 2 mg ずつ漸増する。

部分発作 (二次性全般化発作を含む) を有する 4 歳以上 12 歳未満の小児にはペランパネルとして 1 日 1 回 2 mg の就寝前経口投与より開始し、その後 2 週間以上の間隔をあけて 2 mg ずつ漸増する。

本剤の代謝を促進する抗てんかん薬を併用しない場合の維持用量は 1 日 1 回 4~8 mg、併用する場合の維持用量は 1 日 1 回 8~12 mg とする。

なお、症状により成人及び 12 歳以上の小児には 1 週間以上、4 歳以上 12 歳未満の小児には 2 週間以上の間隔をあけて 2 mg ずつ適宜増減するが、1 日最高用量 12 mg までとする。

(下線部追加、取消線部削除)

[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	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
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	3
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	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
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	4
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	7
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	37
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	38

[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

本薬は申請者により創製された AMPA 型グルタミン酸受容体に対する非競合的な拮抗薬であり、本邦において、本薬錠剤は 2016 年 3 月に成人及び 12 歳以上の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）及び強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法に係る効能・効果で承認されている。

海外では、2019 年 1 月現在、米国、欧州等 55 以上の国又は地域で本薬錠剤又は本薬懸濁剤が承認されており、このうち成人及び 12 歳以上の小児における部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する単剤療法に係る効能・効果は米国、フィリピン及び台湾で、また 4 歳以上 12 歳未満の小児における部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する単剤療法及び併用療法に係る効能・効果は米国でそれぞれ承認されている。

本邦では、2017 年 6 月から成人及び 12 歳以上の小児における部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する単剤療法に係る臨床試験が、また 2016 年 11 月から 4 歳以上 12 歳未満の小児における部分発作（二次性全般化発作を含む）及び強直間代発作に対する併用療法に係る臨床試験¹⁾がそれぞれ開始され、今般申請者は、成人及び 12 歳以上の小児における部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する単剤療法、並びに 4 歳以上 12 歳未満の小児における部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する単剤療法及び併用療法に関する本剤の有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

なお、本邦では、成人における部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する単剤療法に係る効能・効果を有する治療薬として CBZ、ラモトリギン、レベチラセタム、ゾニサミド等が、また小児における部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する単剤療法又は併用療法に係る効能・効果を有する治療薬として CBZ、バルプロ酸ナトリウム、ラモトリギン、レベチラセタム等がそれぞれ承認されている。

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、本薬細粒剤及び本薬錠剤の新効能医薬品及び新用量医薬品に係るものであるが、本薬細粒剤について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。本報告書では新効能及び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。

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

本申請は新効能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るとされ、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

本申請は新効能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。

1) 本邦では、部分発作（二次性全般化発作を含む）に係る開発のみが行われた。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能医薬品及び新用量医薬品に係るものであり、「毒性試験に関する資料」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 生物薬剤学的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薬細粒剤と本薬錠剤の生物学的同等性試験（CTD 5.3.1.2.1: E2007-J081-053 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懸濁剤²⁾と本薬錠剤の生物学的同等性試験（参考 CTD 5.3.1.2.2: E2007-A001-048 試験）の成績が提出された。血漿中本薬濃度は LC-MS/MS（定量下限: 0.25~1 ng/mL）を用いて測定された。特に記載のない限り、本薬の量はペランパネルとしての量で示している。

6.1.1 生物学的同等性試験

日本人健康成人（薬物動態評価例数 21 例）を対象に、本薬細粒剤 4 mg 又は本薬錠剤 4 mg を絶食下で単回経口投与し、交叉比較法にて生物学的同等性を検討したとき、 C_{max} 及び AUC_{0-168h} の幾何平均値の比 [90%CI]（本薬細粒剤 4 mg/本薬錠剤 4 mg）はそれぞれ 1.00 [0.91, 1.10] 及び 1.05 [0.98, 1.12] であった（CTD 5.3.1.2.1: E2007-J081-053 試験）。

外国人健康成人（薬物動態評価例数 43 例（絶食下）及び 41 例（摂食下））を対象に、本薬懸濁剤 12 mg 又は本薬錠剤 12 mg を絶食下又は高脂肪食摂食下で単回経口投与し、交叉比較法にて生物学的同等性を検討したとき、 C_{max} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値の比 [90%CI]（本薬懸濁剤 12 mg/本薬錠剤 12 mg）は、絶食下ではそれぞれ 0.90 [0.84, 0.96] 及び 1.00 [0.96, 1.05]、高脂肪食摂食下ではそれぞれ 0.77 [0.72, 0.83] 及び 0.99 [0.94, 1.06] であった（参考 CTD 5.3.1.2.2: E2007-A001-048 試験）。申請者は、高脂肪食摂食下で本薬懸濁剤の C_{max} が低下する傾向にあったものの、臨床的に意味のある差異ではないと考えることを説明している。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、成人及び 12 歳以上の小児における部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する単剤療法に係る国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.1 及び 5.3.5.2.6: 342 試験）並びに 4 歳以上 12 歳未満の小児における部分発作（二次性全般化発作を含む）及び強直間代発作に対する併用療法に係る国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.2、5.3.5.2.3 及び 5.3.5.2.7: 311 試験）の成績が提出された。また、参考資料として、2 歳以上 12 歳未満の小児てんかんに対する併用療法に係る海外第Ⅱ相試験（参考 CTD 5.3.5.2.4~5: 232 試験）及び母集団薬物動態/薬力学解析（参考 CTD 5.3.3.5.1: CPMS-E2007-007R 解析、参考 CTD 5.3.3.5.2: CPMS-E2007-015R 解析）の成績が提出された。特に記載のない限り、本薬の量はペランパネルとしての量で、薬物動態パラメータは平均値±標準偏差で示している。なお、以下では主な薬物動態試験成績のみを記載する。

6.2.1 患者における検討（CTD 5.3.5.2.1 及び 5.3.5.2.6: 342 試験）

12 歳以上 75 歳未満の部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する未治療の日本人及び外国人てんかん患者（薬物動態評価例数 89 例）を対象に、①本薬錠剤 2 mg を 1 日 1 回 2 週間反復経口投与し、そ

2) 4 歳以上 12 歳未満の小児における部分発作（二次性全般化発作を含む）及び強直間代発作に対する本剤の併用療法に係る国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.2、5.3.5.2.3 及び 5.3.5.2.7: 311 試験）において使用された製剤

の後本薬錠剤 4 mg を 1 日 1 回 4 週間反復経口投与 (4 mg 漸増期)、②4 mg 漸増期から継続して本薬錠剤 4 mg を 1 日 1 回 26 週間反復経口投与 (4 mg 治療維持期)、③4 mg 治療維持期から移行した被験者³⁾に本薬錠剤 6 mg を 1 日 1 回 2 週間反復経口投与し、その後本薬錠剤 8 mg⁴⁾を 1 日 1 回 2 週間反復経口投与 (8 mg 漸増期)、又は④8 mg 漸増期から継続して本薬錠剤 8 mg を 1 日 1 回 26 週間反復経口投与 (8 mg 治療維持期) したとき、血漿中本薬濃度は表 1 のとおりであった。

表 1 12 歳以上の部分発作を有する未治療の日本人及び外国人てんかん患者に本薬錠剤を反復経口投与したときの血漿中本薬濃度

治療期	各治療期における評価時期	用量	血漿中本薬濃度 (ng/mL)
4 mg 漸増期	6 週目	4 mg	371 ± 194 (68)
4 mg 治療維持期	10 週目	4 mg	374 ± 249 (61)
	20 週目	4 mg	395 ± 375 (50)
8 mg 漸増期	4 週目	6 mg	544 ± 83.0 (3)
		8 mg	657 ± 404 (9)
8 mg 治療維持期	8 週目	6 mg	603 ± 350 (4)
		8 mg	496 ± 228 (6)
	18 週目	6 mg	481 ± 96.7 (4)
		8 mg	496 ± 280 (6)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

6.2.2 母集団薬物動態解析

成人及び 2 歳以上 18 歳未満の小児てんかん患者を対象とした海外第 II 相試験及び第 III 相試験⁵⁾から得られた血漿中本薬濃度データ (194 例、845 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消失過程を伴う 1-コンパートメントモデルにより記述された。また、共変量探索の結果⁶⁾、CL/F に対して CBZ の併用、OXC 又は PHT の併用が共変量として選択された (参考 CTD 5.3.3.5.1: CPMS-E2007-007R 解析)。

健康成人並びに成人及び 2 歳以上の小児てんかん患者を対象とした国内外 (国際共同試験を含む) の第 I 相試験⁷⁾、第 II 相試験⁸⁾及び第 III 相試験 (311 試験を含む)⁹⁾から得られた血漿中本薬濃度データ (2336 例、24348 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、本薬の薬物動態はラグタイム有りの一次吸収過程及び一次消失過程を有する 2-コンパートメントモデルにより記述された。また、共変量探索の結果¹⁰⁾、CL/F に対して性別、黒人、CBZ の併用、OXC 又は PHT の併用、トピラマート又はフェノバルビタールの併用が、みかけの中心コンパートメントの分布容積 (V₂/F)、みかけのコンパートメント間のクリアランス (Q/F) 及びみかけの末梢コンパートメントの分布容積 (V₃/F) に対して体重がそれぞれ共変量として選択された (参考 CTD 5.3.3.5.2: CPMS-E2007-015R 解析)。

3) 4 mg 治療維持期に発作が発現した患者は、4 mg 治療維持期を終了し、治験担当医師の判断により忍容性及び安全性を考慮して、8 mg 漸増期に移行することとされた。

4) 本薬錠剤 8 mg/日まで漸増した後、忍容性に問題が認められた場合は、治験担当医師の判断により本薬錠剤 6 mg/日に減量し、その後も 6 mg/日のまま 8 mg 治療維持期を継続することとされた。

5) 参考 CTD 5.3.5.2.4 及び 5.3.5.2.5: 232 試験、E2007-G000-235 試験、E2007-G000-304 試験、E2007-G000-305 試験、E2007-G000-306 試験

6) 共変量として、年齢、体重、性別、人種、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、クレアチニンクリアランス、併用抗てんかん薬の種類が検討された。

7) E2007-E044-001 試験、E2007-E044-002 試験、E2007-E044-003 試験、E2007-E044-004 試験、E2007-E044-005 試験、E2007-E044-006 試験、E2007-A001-008 試験、E2007-E044-009 試験、E2007-J081-010 試験、E2007-A001-013 試験、E2007-E044-015 試験、E2007-E044-016 試験、E2007-A001-023 試験、E2007-A001-024 試験、E2007-J081-026 試験、E2007-E044-028 試験、E2007-E044-029 試験、E2007-E044-030 試験、E2007-E044-037 試験、参考 CTD 5.3.1.2.2: E2007-A001-048 試験

8) 参考 CTD 5.3.5.2.4 及び 5.3.5.2.5: E2007-G000-232 試験及び E2007-G000-235 試験

9) E2007-G000-304 試験、E2007-G000-305 試験、E2007-G000-306 試験、E2007-G000-332 試験、E2007-J000-335 試験、CTD 5.3.5.2.2、5.3.5.2.3 及び 5.3.5.2.7: E2007-G000-311 試験

10) 共変量として、年齢、体重、被験者 (健康成人/患者)、性別、人種、てんかんの種類 (部分発作、強直間代発作)、併用抗てんかん薬の種類、投与量、クレアチニンクリアランス、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが検討された。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 単剤療法と併用療法における本薬の薬物動態の差異について

機構は、単剤療法に係る国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.1 及び 5.3.5.2.6: 342 試験）の用法・用量は本剤単剤投与時と併用療法における Non-Inducer¹¹⁾併用投与時における本薬の曝露量が同程度との想定に基づき設定されたことから（7.R.7.1 参照）、本剤単剤投与時と Non-Inducer 併用投与時における本薬の曝露量に実際に差異は認められていないか、342 試験成績に基づき説明するよう申請者に求めた。

申請者は、単剤療法に係る 342 試験における本剤 4 mg/日単剤投与時の定常状態での平均血漿中本薬濃度は 371～395 ng/mL（6.2.1 参照）、併用療法に係る国際共同第Ⅲ相試験（初回申請時資料 CTD 5.3.5.1.7 及び 5.3.5.1.10: 335 試験）における本剤 4 mg/日と Non-Inducer 併用投与時の定常状態での平均血漿中本薬濃度は 324～334 ng/mL であり、本剤単剤投与時と Non-Inducer 併用投与時における本薬の薬物動態に大きな差異は認められなかったことを説明した。

機構は、以上について了承した。

6.R.2 12 歳未満の小児における本薬の薬物動態について

機構は、12 歳未満の小児てんかん患者と成人及び 12 歳以上の小児てんかん患者における本薬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、母集団薬物動態解析（参考 CTD 5.3.3.5.1: CPMS-E2007-007R 解析; 6.2.2 参照）から推定した年齢区分別の本薬の薬物動態パラメータの推定値は表 2 のとおりであり、年齢及び体重によらず、Non-Inducer¹¹⁾又は Inducer¹²⁾併用投与時における本薬の CL/F は類似していたことを説明した。

表 2 年齢区分別の本薬の薬物動態パラメータの推定値

年齢区分	併用薬	用量 ^{a)}	例数	体重 (kg)	CL/F (L/h)	C _{ss, av} ^{b)} (ng/mL)
2 歳以上	Non-Inducer	0.12 mg/kg/日	14	20.7 ± 6.85	0.73 ± 0.37	179 ± 110
7 歳未満	Inducer	0.12 mg/kg/日	6	18.2 ± 5.06	1.73 ± 1.18	96.8 ± 90.4
7 歳以上	Non-Inducer	0.12 mg/kg/日	12	40.4 ± 19.6	0.96 ± 0.40	266 ± 220
12 歳未満	Inducer	0.12 mg/kg/日	10	37.9 ± 12.8	1.92 ± 0.52	105 ± 38.9
12 歳以上	Non-Inducer	8 mg/日	79	55.5 ± 15.0	0.75 ± 0.38	584 ± 367
18 歳未満	Inducer	8 mg/日	73	56.8 ± 16.5	1.58 ± 0.79	282 ± 184

平均値 ± 標準偏差

a) 2 歳以上 12 歳未満は用量を 0.12 mg/kg/日に補正し、12 歳以上 18 歳未満は用量を 8 mg/日に補正した。

b) 定常状態における平均血漿中本薬濃度

また申請者は、母集団薬物動態解析（参考 CTD 5.3.3.5.2: CPMS-E2007-015R 解析; 6.2.2 参照）から推定した本剤 8 mg/日投与時の年齢区分別の C_{ss, max} 及び AUC は表 3 のとおりであり、成人及び 12 歳以上の小児と比較して 12 歳未満の小児では本薬の C_{ss, max} 及び AUC が高くなる傾向にあったものの、その分布範囲は概ね重なっていたことを説明した。

11) 本剤の代謝を促進しない抗てんかん薬

12) 本剤の代謝を促進する抗てんかん薬

表3 用量を本剤8 mg/日に補正したときの年齢区分別の本薬の薬物動態パラメータの推定値

年齢区分	併用薬	例数	C _{ss,max} (ng/mL)	AUC (ng·h/mL)	
4歳以上 7歳未満	Non-Inducer	94	1720 ± 621 1602 [778, 3259]	28623 ± 15339 25058 [9017, 74488]	
	Inducer	CBZ	23	894 ± 155 836 [660, 1152]	8795 ± 3279 7846 [4219, 16945]
		OXC 又は PHT	18	939 ± 322 866 [599, 1814]	10309 ± 5987 10057 [3336, 22732]
7歳以上 12歳未満	Non-Inducer	209	1150 ± 433 1066 [433, 2524]	19478 ± 10114 17017 [4443, 66848]	
	Inducer	CBZ	63	525 ± 173 505 [277, 932]	5445 ± 2794 4512 [2399, 14200]
		OXC 又は PHT	68	648 ± 258 560 [355, 1377]	7696 ± 5086 5675 [3216, 24791]
12歳以上 18歳未満	Non-Inducer	230 ^{a)}	846 ± 391 759 [335, 2697]	15197 ± 8828 13305 [2827, 58637]	
	Inducer	CBZ	159 ^{b)}	434 ± 155 388 [261, 1236]	5183 ± 3387 4311 [1872, 29262]
		OXC 又は PHT	135	523 ± 199 494 [275, 1296]	7773 ± 4701 6962 [1468, 29087]
18歳以上	Non-Inducer	825 ^{c)}	825 ± 366 747 [246, 2920]	16212 ± 9021 14356 [2366, 73113]	
	Inducer	CBZ	1312 ^{d)}	374 ± 99.5 359 [189, 876]	4993 ± 2370 4465 [1188, 31251]
		OXC 又は PHT	827 ^{e)}	474 ± 182 440 [161, 1804]	7582 ± 4303 6694 [1280, 43579]

上段：平均値±標準偏差、下段：中央値 [範囲]

a) C_{ss,max} は 224 例、b) C_{ss,max} は 158 例、c) C_{ss,max} は 814 例、d) C_{ss,max} は 1299 例、e) C_{ss,max} は 821 例

以上より申請者は、12歳未満の小児と、成人及び12歳以上の小児における本薬の薬物動態に大きな差異はないと考えることを説明した。

機構は、以上について概ね了承するが、成人及び12歳以上の小児と比較して12歳未満の小児では本剤固定用量投与時に本薬の曝露量が高くなる傾向が認められることから、4歳以上12歳未満の小児における安全性及び用法・用量の妥当性については、7.R.4.2 及び 7.R.7.3 において引き続き議論したいと考える。

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4に示す臨床試験の成績が提出された。その他、参考資料として、海外で実施された臨床試験の成績が提出された。なお、以下では主な臨床試験成績のみ記載する。

表4 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名 CTD	相	対象被験者	投与 例数	用法・用量の概略	主な 評価項目
評価	国内	E2007-J081-053 試験 5.3.1.2.1	I	健康成人	24	交叉比較法にて本薬細粒剤 4 mg 又は本薬錠剤 4 mg を絶食下で単回投与	安全性 薬物動態
	国際 共同	342 試験 5.3.5.2.1 5.3.5.2.6	III	部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する未治療のてんかん患者（12歳以上75歳未満）	89	[4 mg 治療期] 4 mg 漸増期（6週間）：本薬錠剤 2 mg/日を2週間反復投与後、4 mg/日に漸増し4週間反復投与 4 mg 治療維持期（26週間）：本薬錠剤 4 mg/日を26週間反復投与 [8 mg 治療期] 8 mg 漸増期（4週間）：本薬錠剤 6 mg/日を2週間反復投与後、8 mg/日に漸増し2週間反復投与 8 mg 治療維持期（26週間）：本薬錠剤 8 mg/日を26週間反復投与 [継続投与期] 治療維持期を完了した被験者においては継続投与期移行時の用量で、治療維持期を中止した被験者においては本薬錠剤 4～8 mg/日の範囲で適宜増減して、継続投与を開始し、その後2～8 mg/日の範囲で適宜増減して反復投与	有効性 安全性 薬物動態
	国際 共同	311 試験 5.3.5.2.2 5.3.5.2.3 5.3.5.2.7	III	コントロール不十分な部分発作（二次性全般化発作を含む）又は強直間代発作 ^{a)} を有するてんかん患者（4歳以上12歳未満）	180	[漸増期（最長11週間）] (Inducer ¹³⁾ 併用例) 本薬懸濁剤 4 mg/日（日本では2 mg/日）で投与開始後、1又は2週間間隔で2 mg/日ずつ、最大16 mg/日（日本では12 mg/日）まで漸増し、計11週間反復投与 (Non-Inducer ¹³ 併用例) 本薬懸濁剤 2 mg/日で投与開始後、1又は2週間間隔で2 mg/日ずつ、最大12 mg/日まで漸増し、計11週間反復投与 [治療維持期（最長12週間）] 漸増期終了時の用量で本薬懸濁剤を12週間反復投与 [継続投与期] 治療維持期終了時の用量で本薬懸濁剤を反復投与	安全性 有効性 薬物動態

a) 国内外での本剤の開発計画の差異により、本邦では部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する小児てんかん患者のみが対象とされた。

7.1 第Ⅲ相試験

7.1.1 単剤療法に係る国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.1 及び 5.3.5.2.6: 342 試験<2017年6月～継続中（■■■■年■月データカットオフ）>）

12歳以上75歳未満の部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する未治療¹³⁾のてんかん患者（目標被験者数80例）を対象に、本薬錠剤を投与した際の有効性、安全性及び薬物動態を評価するため、非盲検非対照試験が2カ国38施設（日本31施設及び韓国7施設）で実施された。本試験は、観察期（最長4週間）、4 mg 治療期（漸増期：6週間、治療維持期：26週間）、8 mg 治療期（漸増期：4週間、治療維持期：26週間）、継続投与期¹⁴⁾及びフォローアップ期（4週間）から構成された（薬物動態については、6.2.1 参照）。

①4 mg 治療期及び8 mg 治療期

4 mg 治療期及び8 mg 治療期はそれぞれ漸増期及び治療維持期から構成された。用法・用量は、本薬錠剤を1日1回就寝前に経口投与するとされ、各治療期における投与期間及び用量は表5のとおりであった。4 mg 漸増期から投与を開始し、安全性に問題がない被験者は4 mg 治療維持期に移行した。4 mg

13) 観察期開始前1年以内に非誘発性の発作が2回（発作間隔が少なくとも24時間以上あいているもの）以上あり、観察期開始前12週間以内に少なくとも1回以上20回未満の発作が認められている未治療の新たに診断された又は再発した患者。再発患者の場合、過去の抗てんかん薬治療終了から2年以上経過し、その後再発した患者。

14) 本剤の単剤療法の適応に係る製造販売承認取得から3カ月以内まで継続投与可能な計画とされた。

治療維持期に発作が発現した被験者は、4 mg 治療維持期を終了し、治験担当医師の判断により忍容性及び安全性を考慮して、8 mg 漸増期に移行することとされた。また、本薬錠剤 8 mg/日まで漸増した後、忍容性に問題が認められた場合は、治験担当医師の判断により本薬錠剤 6 mg/日に減量し、その後も 6 mg/日のまま 8 mg 治療維持期を継続することとされた。4 mg 治療期を完了又は 8 mg 治療期を完了若しくは中止した被験者のうち、治験継続を希望した被験者は継続投与期に移行した。

表 5 4 mg 治療期及び 8 mg 治療期における投与期間及び用量

治療期		投与期間	用量 (mg/日)
4 mg 治療期	4 mg 漸増期	2 週間	2
		4 週間	4
	4 mg 治療維持期	26 週間	4
8 mg 治療期	8 mg 漸増期	2 週間	6
		2 週間	8
	8 mg 治療維持期	26 週間	8

4 mg 治療期登録例 91 例のうち本薬錠剤が投与された 89 例（日本人 43 例）が ITT 集団及び安全性解析対象集団であり、4 mg 治療維持期に移行し発作データが 1 つ以上得られた 73 例が有効性解析対象集団の mITT 集団であった。ITT 集団のうち、4 mg 治療期完了例は 46 例、4 mg 治療期から 8 mg 治療期への移行例は 21 例、4 mg 治療期中止例は 22 例であり、主な中止理由は、有害事象（8 例）、同意撤回（5 例）、効果不十分（3 例）であった。また、8 mg 治療期への移行例のうち、8 mg 治療期完了例は 8 例、8 mg 治療期中止例は 13 例であり、主な中止理由は、有害事象により継続投与期に移行（4 例）、効果不十分（3 例）、治験実施計画書に準じて¹⁵⁾継続投与期に移行（3 例）であった。

主要評価項目である mITT 集団での 4 mg 治療維持期（26 週間）における部分発作に対する完全発作消失割合¹⁶⁾、及び副次評価項目である mITT 集団での 4 又は 8 mg 治療維持期（26 週間）における部分発作に対する完全発作消失割合¹⁷⁾は表 6 のとおりであり、いずれについても 95%CI の下限値は事前に規定した閾値である 40%を上回った。

表 6 4 mg 治療維持期（26 週間）及び 4 又は 8 mg 治療維持期（26 週間）における部分発作に対する完全発作消失割合（mITT 集団）

投与群	評価例数	完全発作消失例数	完全発作消失割合 [95%CI] ^{a)} (%)
4 mg 治療維持期（26 週間）	73	46	63.0 [50.9, 74.0]
4 又は 8 mg 治療維持期（26 週間）	73	54	74.0 [62.4, 83.5]

a) Clopper-Pearson 法に基づき算出

有害事象（臨床検査値異常を含む）は 80.9%（72/89 例）に認められた。死亡は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象は、てんかん（2 例）、てんかん重積状態・インフルエンザ、発作後状態・上腕骨骨折、二次性全般化を伴う部分発作、頭蓋内動脈瘤、慢性中耳炎、倦怠感、頭痛（各 1 例）であり、このうち発作後状態については本薬錠剤との因果関係は否定されていない。

本薬錠剤との因果関係が否定されなかった有害事象は 56.2%（50/89 例）に認められ、主な事象は、浮動性めまい（26 例）、傾眠（10 例）、異常感、易刺激性（各 3 例）であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数、呼吸数、体温）及び心電図検査について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

15) 8 mg 治療維持期に発作が発現した、又は忍容性の問題で本剤 8 mg/日若しくは 6 mg/日の投与継続が困難となった被験者は、8 mg 治療維持期を終了することとされた。

16) 4 mg 治療維持期開始後、4 mg 治療維持期完了までに発作が認められなかった被験者が完全発作消失例として扱われた。それ以外の被験者は非完全発作消失例として扱われた。

17) 4 又は 8 mg 治療維持期開始後、治療維持期完了までに発作が認められなかった被験者が完全発作消失例として扱われた。それ以外の被験者は非完全発作消失例として扱われた。

②継続投与期

4 mg 治療期を完了又は8 mg 治療期を完了若しくは中止した被験者のうち、治験継続を希望した被験者は継続投与期に移行した。用法・用量は、治療維持期を完了した被験者においては原則として4 mg 治療期又は8 mg 治療期終了時の用量で継続投与することとされ、治療維持期を中止した被験者においては本薬錠剤4～8 mg/日の範囲で適宜増減して継続投与することとされた。その後、治験担当医師の判断により、本薬錠剤2～8 mg/日の範囲で適宜増減することが可能とされ、増量する場合は1週間以上の間隔をあけて2 mg/日ずつ行うこととされた。

継続投与期への移行例はデータカットオフ時点で46例（4 mg 治療期完了例32例、8 mg 治療期完了例7例、8 mg 治療期中止例7例）であり、全例がITT及び安全性解析対象集団、4 mg 治療維持期に移行し発作データが1つ以上得られた73例が有効性解析対象集団のmITT集団であった。中止例は5例であり、中止理由は、被験者都合（1例）、追跡不能（1例）、妊娠（1例）、効果不十分（1例）、同意撤回（1例）であった。データカットオフ時点で継続投与期を継続中の被験者は41例であった。

有効性について、mITT集団での4 mg 治療維持期及び継続投与期（52週間）における部分発作に対する完全発作消失割合¹⁸⁾、並びにmITT集団での4又は8 mg 治療維持期及び継続投与期（52週間）における部分発作に対する完全発作消失割合¹⁹⁾は表7のとおりであった。

表7 4 mg 治療維持期及び継続投与期（52週間）並びに4又は8 mg 治療維持期及び継続投与期（52週間）における部分発作に対する完全発作消失割合（mITT集団）

投与群	評価例数	完全発作消失例数	完全発作消失割合 [95%CI] ^{a)} (%)
4 mg 治療維持期及び継続投与期（52週間）	73	20 ^{b)}	27.4 [17.6, 39.1]
4又は8 mg 治療維持期及び継続投与期（52週間）	73	20 ^{c)}	27.4 [17.6, 39.1]

a) Clopper-Pearson 法に基づき算出

b) データカットオフ時点で継続投与期26週を完了していなかった4例は完全発作消失例に含めないこととされた。

c) データカットオフ時点で継続投与期26週を完了していなかった11例は完全発作消失例に含めないこととされた。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は54.3%（25/46例）に認められた。死亡は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象は変形性関節症（1例）であり、本薬錠剤との因果関係は否定された。

本薬錠剤との因果関係が否定されなかった有害事象は10.9%（5/46例）に認められ、浮動性めまい（3例）、回転性めまい及び倦怠感（各1例）であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数、呼吸数、体温）及び心電図検査について、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、12歳以上75歳未満の部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する未治療のてんかん患者において、本薬錠剤の単剤療法の有効性が示され、安全性に大きな問題はなかったことを説明した。

18) 4 mg 治療維持期開始後、4 mg 治療維持期及び継続投与期完了までに発作が認められなかった被験者を完全発作消失例として扱った。それ以外の被験者は非完全発作消失例として扱われた。

19) 4 mg 又は8 mg 治療維持期開始後、治療維持期及び継続投与期完了までに発作が認められなかった被験者を完全発作消失例として扱った。それ以外の被験者は非完全発作消失例として扱われた。

7.1.2 4歳以上12歳未満の小児患者に係る国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.2、5.3.5.2.3 及び 5.3.5.2.7: 311 試験<2016年11月～2019年2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1～3剤²⁰⁾の部分発作（二次性全般化発作を含む）又は強直間代発作を有する4歳以上12歳未満の小児てんかん患者²¹⁾（部分発作コホートと強直間代発作コホート²²⁾）を合わせた目標症例数160例（日本人65例）、強直間代発作コホートは最大40例）を対象に、本薬懸濁剤を投与した際の安全性、有効性及び薬物動態を評価するため、非盲検非対照試験が9カ国²³⁾で実施された。本試験は投与前期（最長4週間）、治療期（漸増期：最長11週間、治療維持期：最長12週間）、継続投与期（最長29週間）及びフォローアップ期（最長4週間）から構成された。

①治療期

治療期は漸増期及び治療維持期から構成された。用法・用量は、漸増期（11週間）では、ベースライン時に使用していた抗てんかん薬の用法・用量を変更せずに、本薬懸濁剤を1日1回就寝前に経口投与するとされ、忍容可能な範囲で表8の投与スケジュールに従って漸増するとされた。

表8 漸増期における投与スケジュール

週	Inducer 併用例		Non-Inducer 併用例 用量 (mg/日)
	日本以外 用量 (mg/日)	日本 ^{a)} 用量 (mg/日)	
0	4	2	2
1	6	4	4
2	8	6	6
3	10	6	6
4	10	8	8
5	12	8	8
6	12	10	10
7	14	10	10
8	14	12	12
9	16	12	12
10	16	-	-

a) Inducer 併用時の開始用量（4 mg/日）及び最大用量（16 mg/日）は本剤の成人での併用療法に対して日本で承認された開始用量（2 mg/日）及び最大用量（12 mg/日）を上回るため、日本では Inducer 及び Non-Induce 併用例で同一の漸増スケジュールとすることとされた。

治療維持期（最長12週間）では、漸増期終了時の最終用量で本薬懸濁剤の投与を継続することとされた。ただし、治験担当医師の判断により複数回の用量調節が許容され、用量調節は増量又は減量のいずれも1～2週間の間隔で2 mg/日ずつ行い、最低用量である2 mg/日を忍容できない場合は治験を中止するとされた。

投与前期に登録され本薬懸濁剤が投与された180例（部分発作コホート149例（日本人65例）及び強直間代発作コホート31例）全例が有効性解析対象集団のFAS及び安全性解析対象集団であった。FASのうち、治療期中止例は34例であり、主な中止理由は、有害事象（14例）、効果不十分（8例）、被験者都合（7例）であった。

20) Inducer (CBZ、OXC、PHT 及び Eslicarbazepine) は1剤のみ併用可能とされた。また、試験実施中に被験者登録を促進するために治験実施計画書が改訂され、併用抗てんかん薬の数の上限が2剤から3剤に変更された。

21) 国内外での本剤の開発計画の差異により、本邦では部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する小児てんかん患者のみが対象とされた。

22) ベースライン時の発作型に基づき、部分発作コホート又は強直間代発作コホートに分類された。

23) 日本（22施設）、米国（15施設）、フランス（5施設）、スペイン（5施設）、ハンガリー（4施設）、ポーランド（3施設）、ベルギー（2施設）、韓国（1施設）、ラトビア（1施設）

有効性について、日本人集団（FAS）での治療期における発作頻度変化率²⁴⁾は表9のとおりであり、部分発作コホートにおける部分発作の発作頻度変化率の中央値の95%CIの上限値は-25.48%であり、事前に設定した有効性判定基準²⁵⁾の閾値である-10.5%を下回った。また、全体集団（FAS）での治療期における発作頻度変化率は表10のとおりであった。

表9 部分発作コホートの日本人集団での治療期における発作頻度変化率（FAS）

		年齢区分別		Inducer 併用有無別		全体
		4歳以上7歳未満	7歳以上12歳未満	Inducer 併用	Non-Inducer 併用	
部分発作	評価例数	16	49	13	52	65
	変化率 (%)	-30.51 ± 42.994 -32.75 [-59.53, -2.17]	-6.54 ± 113.671 -39.24 [-53.32, -22.24]	21.24 ± 176.859 -35.76 [-91.61, 52.68]	-20.86 ± 71.550 -38.11 [-53.32, -25.37]	-12.44 ± 101.155 -36.97 [-52.55, -25.48]
複雑部分発作 ^{a)}	評価例数	7	34	8	33	41
	変化率 (%)	-30.35 ± 47.587 -25.79 [-90.58, 58.28]	14.54 ± 139.636 -28.34 [-48.27, 11.77]	62.86 ± 216.238 -39.74 [-65.47, 549.04]	-6.69 ± 98.468 -25.48 [-49.33, 5.26]	6.88 ± 129.299 -25.79 [-48.27, 5.26]
二次性全般化発作 ^{b)}	評価例数	11	22	4	29	33
	変化率 (%)	-50.18 ± 37.900 -56.34 [-83.64, -14.11]	-44.92 ± 52.087 -57.02 [-68.36, -31.29]	-51.12 ± 31.651 -46.61 [-91.61, -19.64]	-46.06 ± 49.442 -56.34 [-68.36, -39.13]	-46.67 ± 47.283 -56.34 [-68.36, -39.13]

上段：平均値±標準偏差、中段：中央値、下段：[中央値の95%CI]

a) 部分発作のうち、投与前期に複雑部分発作が発現した集団

b) 部分発作のうち、投与前期に二次性全般化発作が発現した集団

表10 全体集団での治療期における発作頻度変化率（FAS）

		年齢区分別		Inducer 併用有無別		全体	
		4歳以上7歳未満	7歳以上12歳未満	Inducer 併用	Non-Inducer 併用		
部分発作コホート	部分発作	評価例数	40	108	46	102	148
		変化率 (%)	-31.82 ± 47.981 -42.65 [-56.34, -26.32]	-13.73 ± 107.542 -40.11 [-53.32, -30.77]	2.69 ± 133.290 -34.01 [-59.53, 9.01]	-28.24 ± 70.852 -42.21 [-53.76, -32.08]	-18.62 ± 95.363 -40.11 [-52.55, -31.38]
	複雑部分発作 ^{a)}	評価例数	23	74	32	65	97
		変化率 (%)	-26.72 ± 72.935 -52.55 [-69.93, -12.73]	-0.32 ± 125.754 -31.29 [-49.33, 3.00]	20.04 ± 153.629 -27.72 [-50.91, 19.62]	-19.69 ± 89.982 -39.24 [-63.75, -20.18]	-6.58 ± 115.637 -33.13 [-52.55, 19.43]
二次性全般化発作 ^{b)}	評価例数	17	37	11	43	54	
	変化率 (%)	-53.48 ± 31.361 -56.34 [-78.12, -39.13]	-51.05 ± 45.266 -60.61 [-75.89, -42.54]	-52.15 ± 30.086 -59.53 [-79.03, -9.30]	-51.73 ± 43.784 -57.77 [-70.17, -47.83]	-51.81 ± 41.110 -58.65 [-70.17, -48.85]	
強直間代発作コホート	強直間代発作	評価例数	3	19	0	22	22
		変化率 (%)	353.68 ± 748.463 -56.52 [-100.00, 1217.57]	197.98 ± 1038.899 -81.94 [-100.00, -17.68]	-	219.21 ± 990.690 -69.23 [-100.00, -17.68]	219.21 ± 990.690 -69.23 [-100.00, -17.68]

上段：平均値±標準偏差、中段：中央値、下段：[中央値の95%CI]

a) 部分発作のうち、投与前期に複雑部分発作が発現した集団

b) 部分発作のうち、投与前期に二次性全般化発作が発現した集団

有害事象（臨床検査値異常を含む）は88.9%（160/180例）に認められた。死亡は1例（ウイルス性心筋炎）に認められ、本薬懸濁剤との因果関係は否定されている。死亡以外の重篤な有害事象は14.4%（26/180例）に認められ、その内訳は表11のとおりであった。

24) $\{ (\text{評価期間における28日間あたりの発作回数}) - (\text{投与前期における28日間あたりの発作回数}) \} / (\text{投与前期における28日間あたりの発作回数}) \times 100$ により算出

25) 国内外での本剤の開発計画の差異により、日本人集団のみ有効性を評価するための有効性判定基準が設定された。

表 11 死亡以外の重篤な有害事象の発現状況 (311 試験治療期)

てんかん²⁾*3 例、気管支炎 2 例、高熱・全身性強直性間代性発作・気管支炎・インフルエンザ・痙攣発作・シェードモナス性尿路感染、胃腸炎・胃腸炎、胃腸炎、認知障害発作*・歩行障害*・構語障害*、運動失調*・脳炎・インフルエンザ、急性呼吸不全・上気道の炎症・肺炎、肺炎・喘息・肺炎、全身性強直性間代性発作・ウイルス感染、ライノウイルス感染・傾眠*、痙攣発作*・群発発作*、傾眠・小発作てんかん・小発作てんかん*、肺炎・無気肺、ラスムッセン脳炎、重篤気分調節症*、びらん性胃炎、急性呼吸不全、群発発作、骨端離開、痙攣発作、攻撃性及び齲歯各 1 例

* 本薬懸濁剤との因果関係が否定されていない事象

a) うち 1 例で因果関係が否定されていない

本薬懸濁剤との因果関係が否定されなかった有害事象は 66.7% (120/180 例) に認められ、主な事象は、傾眠 (40 例)、浮動性めまい (22 例)、易刺激性 (21 例)、攻撃性 (15 例)、疲労 (9 例) であった。

バイタルサイン (血圧、脈拍数、呼吸数、体温) 及び心電図検査について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

②継続投与期

治療期を完了した被験者は、継続投与期 (最長 29 週間)²⁶⁾への参加が適格とされた。用法・用量は、治療期終了時の用量で本薬懸濁剤の投与を継続することとされたが、治験担当医師の判断により、複数回の用量調節が許容され、最高用量は、Non-Inducer 併用例では 12 mg/日、Inducer 併用例では、日本以外は 16 mg/日、日本は 12 mg/日とされ、最低用量である 2 mg/日を忍容できない場合は治験を中止するとされた。また、併用抗てんかん薬の新たな投与開始、投与中止及び用量変更は許容するとされた。

治療期を完了した 146 例のうち、継続投与期への移行例は 136 例であり、全例が有効性解析対象集団の FAS 及び安全性解析対象集団であった。中止例は 14 例であり、主な中止理由は、有害事象 (5 例)、効果不十分 (4 例)、被験者都合 (3 例) であった。

有効性について、全体集団 (FAS) での治療期及び継続投与期における発作頻度変化率¹⁵⁾は表 12 のとおりであり、治療期及び継続投与期を通じて発作頻度の減少は維持された。

表 12 全体集団での治療期及び継続投与期における発作頻度変化率 (FAS)

		変化率 (%)		
		4 歳以上 7 歳未満	7 歳以上 12 歳未満	全体
1~13 週	部分発作コホート/部分発作	-38.74 ± 42.573 (40)	-12.37 ± 113.491 (108)	-19.50 ± 99.972 (148)
	強直間代発作コホート/強直間代発作	-47.99 [-60.44, -29.77]	-40.97 [-55.84, 26.51]	-43.00 [-54.15, -33.24]
14~26 週	部分発作コホート/部分発作	638.64 ± 1279.356 (3)	321.03 ± 1568.173 (19)	364.34 ± 1508.703 (22)
	強直間代発作コホート/強直間代発作	-100.00 [-100.0, 2115.91]	-70.33 [-100.0, -14.84]	-79.26 [-100.0, -14.84]
27~39 週	部分発作コホート/部分発作	-21.65 ± 67.271 (38)	-34.70 ± 76.467 (91)	-30.85 ± 73.859 (129)
	強直間代発作コホート/強直間代発作	-38.93 [-58.19, -10.99]	-50.77 [-68.13, -40.66]	-47.23 [-58.56, -39.29]
40~52 週	部分発作コホート/部分発作	-69.23 ± 53.294 (3)	9.86 ± 250.038 (15)	-3.32 ± 229.653 (18)
	強直間代発作コホート/強直間代発作	-100.0 [-100.0, -7.69]	-70.70 [-100.0, 8.75]	-83.62 [-100.0, 7.69]
53~65 週	部分発作コホート/部分発作	-25.33 ± 96.533 (32)	-45.43 ± 82.467 (82)	-39.79 ± 86.681 (114)
	強直間代発作コホート/強直間代発作	-52.53 [-74.66, -25.64]	-67.30 [-83.05, -52.45]	-61.91 [-78.75, -51.62]
14 歳未満	部分発作コホート/部分発作	-80.77 ± 27.196 (2)	-20.17 ± 122.725 (13)	-28.25 ± 115.833 (15)
	強直間代発作コホート/強直間代発作	-80.77 [-100.0, -61.54]	-65.43 [-100.0, 23.8]	-65.43 [-100.0, 18.68]
14 歳以上 18 歳未満	部分発作コホート/部分発作	-27.56 ± 111.577 (31)	-51.09 ± 75.103 (77)	-44.34 ± 87.242 (108)
	強直間代発作コホート/強直間代発作	-58.92 [-85.61, -36.37]	-70.33 [-81.62, -54.74]	-69.44 [-78.46, -56.98]
18 歳以上 24 歳未満	部分発作コホート/部分発作	-100.0 ± 0.000 (2)	12.19 ± 224.957 (11)	-5.07 ± 209.634 (13)
	強直間代発作コホート/強直間代発作	-100.00 [-100.0, -100.0]	-96.54 [-100.0, 112.12]	-100.0 [-100.0, 18.68]
24 歳以上 30 歳未満	部分発作コホート/部分発作	29.49 ± 195.257 (13)	-63.07 ± 97.826 (37)	-39.01 ± 134.350 (50)
	強直間代発作コホート/強直間代発作	-43.33 [-100.0, 58.82]	-100.00 [-100.0, -76.00]	-86.45 [-100.0, -65.48]
30 歳以上 36 歳未満	部分発作コホート/部分発作	NA	-92.06 ± 20.998 (7)	-92.06 ± 20.998 (7)
	強直間代発作コホート/強直間代発作	NA	-100.00 [-100.0, -44.44]	-100.00 [-100.0, -44.44]

上段：平均値 ± 標準偏差 (評価例数)、下段：中央値 [中央値の 95%CI]、NA：該当症例なし

26) 継続投与期を完了した日本及び Extended Access Program が適用されない国の被験者は、本剤の 4 歳以上 12 歳未満の小児適応に係る製造販売承認取得又は被験者が 12 歳になるまで治験担当医師が適切と考える限り継続投与することとされた。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は 69.1%（94/136 例）に認められた。死亡は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象は、表 13 のとおりであった。

表 13 死亡以外の重篤な有害事象の発現状況（311 継続投与期）

気管支炎、痙攣発作 ^{a)} 各 2 例、気管支炎・呼吸窮迫・便秘・気管支炎、細気管支炎、幻視*、脳血管腫、精巣の良性新生物、てんかん、インフルエンザ、急性腎盂腎炎・上気道感染、肺炎・肺炎、肺炎、嘔吐・胃食道逆流性疾患・嘔吐、喘息、脱水、全身性強直性間代性発作・嘔吐、医療機器不良、小発作てんかん各 1 例
--

* 本薬懸濁剤との因果関係が否定されていない事象

a) うち 1 例では因果関係が否定されていない。

本薬懸濁剤との因果関係が否定されなかった有害事象は 19.1%（26/136 例）に認められ、主な事象は、運動失調、攻撃性（各 3 例）、浮動性めまい、精神運動亢進（各 2 例）であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数、呼吸数、体温）及び心電図検査について、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、他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する 4 歳以上 12 歳未満の小児てんかん患者において、本薬懸濁剤と他の抗てんかん薬との併用療法の有効性が示され、安全性に大きな問題はなかったことを説明した。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 国際共同第Ⅲ相試験の試験計画について

7.R.1.1 単剤療法に係る国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.1 及び 5.3.5.2.6: 342 試験）について

機構は、単剤療法に係る国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.1 及び 5.3.5.2.6: 342 試験）に関して、試験デザインを非盲検非対照試験とした理由及び当該試験における有効性評価について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、342 試験の対象は未治療の新たに診断された又は再発したてんかん患者であり、再発患者においては過去の抗てんかん薬治療終了から 2 年以上経過していること、観察期開始前 2 年以内に抗てんかん薬を合計 2 週間以上使用していないことを条件とする計画であったことから、対象患者数が少なく、大規模な比較試験を行うことは実施可能性の観点から困難と考えられたため、非盲検非対照試験として実施したことを説明した。

その上で申請者は、342 試験における本剤の有効性評価について以下のように説明した。

- 部分発作に対する単剤療法に関する他剤の公表文献²⁷⁾から、本剤による治療効果の期待値を漸増期終了後 6 カ月間における完全発作消失割合で 50%と見積もった。その上で、ILAE の報告（Epilepsia 2013; 54: 551-63）では、単剤療法の有効性評価に関して非劣性マージンを設定する際に、対照とする抗てんかん薬の治療効果（完全発作消失割合）の想定値として 50%を設定し、相対的に 20%より小さい値であれば非劣性マージンとして臨床的に許容可能とされていることを踏まえ、342 試験の主要評価項目である完全発作消失割合について、その閾値を 40%と設定し、95%CI の下限値が当該閾値を上回ることを確認する計画とすることとした。
- 342 試験では、有効性評価の均質化のために、各医療機関でスタートアップミーティングを開催し、治験担当医師に対して発作日誌の使用方法等に関するトレーニングを行った。また、発作日誌は被験者又は観察者が記載するが、治験開始時に上記トレーニングを受講した医師が被験者又

27) 各公表文献における完全発作消失割合: Neurology 2007; 68: 402-8 (CBZ : 52.7%、レベチラセタム : 51.3%)、Lancet 1999; 354: 13-9 (CBZ : 51.3%、Vigabatrin : 48.6%)、J Neurol Neurosurg Psychiatry 1995; 58: 44-50、Epilepsia 1981; 22: 415-20 (CBZ : 49%、クロナゼパム : 46%)、Epilepsy & Seizure 2014; 7: 55-65 (ラモトリギン : 40.0%)、てんかん研究 2015; 32: 519-32 (レベチラセタム : 49.2%)

は観察者に対して、被験者の各症状がどの発作型に該当するか分類した上で症状及び発作の計数方法について指導することで、適切な発作型や症状・特徴を発作日誌に記録できるようにした。さらに、発作日誌回収時には、上記トレーニングを受講した医師が記載内容を確認し、医師の確認を終えた発作情報が評価データとして記録された。

機構は、以下のように考える。

342 試験で対象とされた患者における大規模な比較試験の実施可能性を考慮すると、342 試験を有効性評価の基準となる閾値を設定した非盲検非対照試験として実施したことは理解できる。また、342 試験における完全発作消失割合に関する閾値の設定、及び有効性評価の一貫性を高める方法に大きな問題はなく、342 試験成績に基づき成人及び 12 歳以上の小児における部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する本剤の単剤療法に係る有効性を評価することは可能である。

7.R.1.2 4 歳以上 12 歳未満の小児患者に係る国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2.2、5.3.5.2.3 及び 5.3.5.2.7: 311 試験) について

機構は、4 歳以上 12 歳未満の小児患者に係る国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2.2、5.3.5.2.3 及び 5.3.5.2.7: 311 試験) に関して、試験デザインを非盲検非対照試験とした理由及び当該試験の日本人集団における本剤の有効性評価について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下の理由から、311 試験を非盲検非対照試験として実施したことを説明した。

- 他剤での 4 歳以上 14 歳未満の小児患者を対象とした臨床試験の実施状況を考慮すると、プラセボ対照比較試験として実施する場合には被験者の組入れに長期間を要することが想定され、12 歳未満の小児患者を対象とした大規模なプラセボ対照比較試験の実施は困難であると考えた。また、ILAE 及び FDA において、抗てんかん薬における小児適応の追加について、一定の条件を満たす場合には成人の有効性データを小児に外挿可能であるという見解が示されており (Epilepsia 2017; 58: 1686-96)、本剤についても FDA において外挿可能と判断されていた。以上を踏まえ、311 試験については、安全性評価を主目的とした非盲検非対照試験として実施することとした。

その上で申請者は、311 試験の日本人集団における本剤の有効性評価について以下のように説明した。

- 上述のように 311 試験は安全性評価を主目的としているが、本邦においては 12 歳未満の小児患者における有効性を成人及び 12 歳以上の小児患者の情報から説明することは困難と考えたことから、日本人集団のみ有効性判定基準を設定し、有効性評価を行う計画とした。
- 311 試験と、成人及び 12 歳以上の小児患者を対象とした本剤の併用療法に係る国際共同第Ⅲ相試験である 335 試験において、有効性評価に関する組入れ基準の違いは対象年齢のみであった。加えて、232 試験を含む母集団薬物動態/薬力学解析 (6.2.2 参照) の結果から本薬の CL/F には年齢及び体重が相関しないことが示されており、また、成人と 4 歳以上 12 歳未満の小児との間で本薬の曝露度応答性は同様であることが示されていた。以上より、311 試験計画の立案にあたって、成人及び 12 歳以上の小児患者を対象とした 335 試験成績を参考にすることは可能であると考え、311 試験の日本人集団における有効性判定基準について、335 試験のプラセボ群における発作頻度変化率の中央値を基にした閾値として -10.5%を設定し、日本人集団における発作頻度変化率の中央値の 95%CI の上限値が当該閾値を下回ることを確認する計画とするこ

とした。なお、結果的に、311 試験と 335 試験の被験者背景に年齢以外の大きな違いは認められず、有効性評価に影響を及ぼす可能性のある差異は認められなかった。

- 311 試験では、有効性評価の均質化のために、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.1 及び 5.3.5.2.6: 342 試験）と同様の対策を行った。

また機構は、311 試験では試験実施中に併用抗てんかん薬に関する組入れ基準が変更されたことを踏まえ、当該試験計画の変更が本剤の有効性評価に及ぼした影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、試験実施中に併用抗てんかん薬に関する組入れ基準を改訂し、併用抗てんかん薬の数の上限を 2 剤から 3 剤に変更したが、改訂前後の治療期における部分発作コホートの部分発作に対する発作頻度変化率は表 14 のとおりであり、改訂前後における本剤の有効性に大きな差異は認められなかったことを説明した。

表 14 併用抗てんかん薬数に関する規定の改訂前後での部分発作コホートの治療期における発作頻度変化率（311 試験、FAS）

		改訂前同意取得例	改訂後同意取得例
部分発作	評価例数	50	98
	変化率(%)	-42.49 ± 54.455	-6.45 ± 108.813
		-56.27 [-73.72, -32.27]	-34.31 [-50.82, -20.18]

上段：平均値±標準偏差、中段：中央値、下段：[中央値の 95%CI]

機構は、以下のように考える。

部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する 12 歳未満の小児てんかん患者における大規模なプラセボ対照比較試験の実施可能性を考慮すると、311 試験を有効性評価の基準となる閾値を設定した非盲検非対照試験として実施したことは理解できる。また、311 試験の日本人集団における発作頻度変化率に関する閾値の設定、及び有効性評価の一貫性を高める方法に大きな問題はない。加えて、試験実施中における併用抗てんかん薬に関する組入れ基準の改訂について、改訂前と比べて改訂後では発作頻度変化率はやや低い傾向にあり、併用抗てんかん薬数が多い比較的難治の患者が組み入れられたことが影響した可能性はあるものの、発作頻度変化率の中央値及びその 95%CI に明らかな差異は認められておらず、本剤の有効性評価に大きな影響を及ぼした可能性は低い。以上を踏まえると、311 試験の日本人集団における成績に基づき 4 歳以上 12 歳未満の小児における部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する本剤の併用療法に係る有効性を評価することは可能である。

7.R.2 国際共同試験による評価について

7.R.2.1 単剤療法に係る国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.1 及び 5.3.5.2.6: 342 試験）について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.1 及び 5.3.5.2.6: 342 試験）を国際共同試験として実施したことの適切性について、実施国間での本剤の有効性及び安全性の差異を含めて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、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を検討した結果、日本と韓国で大きな差異は認められないと考えられたことから（初回申請時審査報告書）、日本と韓国との国際共同試験を計画したことを説明した。

その上で申請者は、342 試験の実施国別（日本及び韓国）における完全発作消失割合は表 15 のとおりであり、日本と韓国との間で本剤の有効性に大きな差異は認められなかったことを説明した。

表 15 4 mg 治療維持期 (26 週間) 及び 4 又は 8 mg 治療維持期 (26 週間) における部分発作に対する実施国別の完全発作消失割合 (342 試験、mITT)

		評価例数	完全発作消失例数	完全発作消失割合 [95%CI] ^{a)} (%)
日本	4 mg 治療維持期 26 週間	35	21	60.0 [42.1, 76.1]
	4 又は 8 mg 治療維持期 26 週間	35	24	68.6 [50.7, 83.1]
韓国	4 mg 治療維持期 26 週間	38	25	65.8 [48.6, 80.4]
	4 又は 8 mg 治療維持期 26 週間	38	30	78.9 [62.7, 90.4]

a) Clopper-Pearson 法に基づき算出

さらに申請者は、342 試験の日本人集団及び外国人集団における有害事象の発現状況は表 16 のとおりであり、上咽頭炎や傾眠は日本人集団で発現割合が高い傾向にあったのに対し、浮動性めまいについては、外国人集団で発現割合が高い傾向にあったことを説明した。また申請者は、本薬錠剤との因果関係が否定されていない上咽頭炎は日本人集団及び外国人集団のいずれにおいても認められておらず、本薬錠剤との因果関係が否定されていない傾眠及び浮動性めまいの発現割合は日本人集団及び外国人集団でそれぞれ傾眠が 20.9% (9/43 例) 及び 2.2% (1/46 例)、浮動性めまいが 20.9% (9/43 例) 及び 43.5% (20/46 例) であり、上咽頭炎については副作用としての発現状況は日本人集団と外国人集団で同程度であり偶発的に認められた可能性があったこと、傾眠及び浮動性めまいについては患者の訴えの差異によるもので同質の事象と考えられ、両事象を合計した発現割合は日本人集団と外国人集団で同程度であったことを説明した。加えて申請者は、日本人集団で外国人集団と比べて重篤な有害事象や中止に至った有害事象の発現割合が高い傾向にあった要因として、日本人集団及び外国人集団における重篤な有害事象のうちてんかんに関連する事象は、日本人集団で 5 例 5 件 (てんかん 2 例、二次性全般化を伴う部分発作、発作後状態及びてんかん重積状態各 1 例) 及び外国人集団で 0 例、中止に至った有害事象は、日本人集団で 3 例 3 件 (てんかん 2 例及び発作後状態 1 例) 及び外国人集団で 0 例であり、原疾患であるてんかんに関連する事象の発現頻度の差異が考えられたことを説明した。以上より申請者は、日本人と外国人との間で本剤の安全性が大きく異なる傾向は認められなかったことを説明した。

表 16 342 試験の日本人集団及び外国人集団における有害事象の発現状況

	342 試験	
	全期間	
	日本人	外国人
評価例数	43	46
有害事象	38 (88.4)	34 (73.9)
重篤な有害事象	8 (18.6)	2 (4.3)
中止に至った有害事象	6 (14.0)	3 (6.5)
主な有害事象		
上咽頭炎	12 (27.9)	5 (10.9)
浮動性めまい	12 (27.9)	20 (43.5)
傾眠	11 (25.6)	1 (2.2)
頭痛	6 (14.0)	5 (10.9)
てんかん	6 (14.0)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (7.0)	1 (2.2)
異常感	4 (9.3)	0
挫傷	3 (7.0)	0
インフルエンザ	3 (7.0)	0

発現例数 (発現割合 (%))

以上を踏まえ申請者は、342 試験を国際共同試験として実施したことは適切であり、342 試験成績に基づき日本人患者における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、以上について了承した。

7.R.2.2 4歳以上12歳未満の小児患者に係る国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.2、5.3.5.2.3及び5.3.5.2.7: 311試験）について

機構は、4歳以上12歳未満の小児患者における本剤の有効性は、主に国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.2、5.3.5.2.3及び5.3.5.2.7: 311試験）の日本人集団における結果に基づき説明されているものの、本剤の安全性については当該試験の全体集団における結果から説明されていることから、当該試験における本剤の安全性について、実施国間で差異が認められないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、311試験の日本人集団及び外国人集団における有害事象の発現状況は表17のとおりであり、日本人と外国人との間で本剤の安全性に大きな差異は認められなかったことから、311試験成績に基づき日本人患者における本剤の安全性を評価することは可能と考えることを説明した。

表17 311試験の日本人集団及び外国人集団における有害事象の発現状況

	311試験	
	全期間	
	日本人	外国人
評価例数	65	115
有害事象	60 (92.3)	102 (88.7)
重篤な有害事象	16 (24.6)	20 (17.4)
中止に至った有害事象	4 (6.2)	18 (15.7)
主な有害事象		
上咽頭炎	21 (32.3)	22 (19.1)
傾眠	18 (27.7)	31 (27.0)
浮動性めまい	11 (16.9)	13 (11.3)
インフルエンザ	17 (26.2)	6 (5.2)
易刺激性	12 (18.5)	12 (10.4)
発熱	9 (13.8)	20 (17.4)
頭痛	3 (4.6)	12 (10.4)
胃腸炎	6 (9.2)	9 (7.8)
上気道の炎症	5 (7.7)	0
下痢	3 (4.6)	9 (7.8)
気管支炎	4 (6.2)	8 (7.0)
肺炎	4 (6.2)	1 (0.9)
激越	4 (6.2)	5 (4.3)
接触皮膚炎	4 (6.2)	0
便秘	1 (1.5)	8 (7.0)
痙攣発作	2 (3.1)	10 (8.7)
攻撃性	2 (3.1)	16 (13.9)
歩行障害	1 (1.5)	7 (6.1)
体重増加	0	8 (7.0)
運動失調	1 (1.5)	8 (7.0)
疲労	0	11 (9.6)
咳嗽	0	6 (5.2)
発疹	1 (1.5)	6 (5.2)
精神運動亢進	0	7 (6.1)

機構は、以上の説明を了承した。

7.R.3 有効性について

7.R.3.1 有効性に影響を及ぼす因子について

機構は、本剤の有効性に影響を及ぼす因子について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、単剤療法に係る国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.1 及び 5.3.5.2.6: 342 試験）においては被験者背景²⁸⁾による本剤の有効性への明らかな影響は認められなかったことを説明した。また申請者は、4 歳以上 12 歳未満の小児患者に係る国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.2、5.3.5.2.3 及び 5.3.5.2.7: 311 試験）での併用抗てんかん薬の数及び種類別の発作頻度変化率は表 18 及び表 19 のとおりであり、併用抗てんかん薬の種類により本剤の有効性に大きな差異は認められなかったが、併用抗てんかん薬の数が多い方が発作頻度変化率は低下する傾向にあったことを説明した。この点について申請者は、併用抗てんかん薬の数が多い被験者の方が難治症例であった可能性があることを説明した上で、3 剤併用の場合においても発作頻度変化率の 95%CI の上限値は -15.76% であることから、本剤の有効性は期待できることを説明した。

表 18 部分発作コホートの治療期における併用抗てんかん薬の数ごとの発作頻度変化率（311 試験、FAS）

併用薬の数		日本人集団			全体集団		
		1 剤併用	2 剤併用	3 剤併用	1 剤併用	2 剤併用	3 剤併用
部分発作	評価例数	7	29	29	27	82	39
	変化率 (%)	86.19 ± 236.660 -35.76 [-100.00, 549.04]	-30.28 ± 63.394 -52.55 [-64.85, -22.24]	-18.41 ± 67.599 -31.21 [-48.85, -14.11]	-3.74 ± 135.125 -55.44 [-67.86, 10.14]	-23.66 ± 92.424 -48.89 [-56.34, -31.38]	-18.34 ± 65.315 -31.21 [-48.85, -15.76]
複雑部分発作 ^{a)}	評価例数	6	17	18	19	52	26
	変化率 (%)	143.16 ± 285.446 1.93 [-100.00, 549.04]	-17.87 ± 73.804 -48.27 [-65.47, 5.46]	-15.18 ± 50.623 -24.54 [-39.24, 11.77]	29.07 ± 178.567 -48.82 [-66.04, 52.68]	-14.19 ± 108.471 -48.80 [-69.62, -20.18]	-17.41 ± 56.379 -24.54 [-43.04, 4.76]
二次性全般化発作 ^{b)}	評価例数	5	15	13	11	29	14
	変化率 (%)	-75.85 ± 29.215 -87.80 [-100.00, -33.69]	-52.38 ± 34.931 -59.53 [-81.17, -31.29]	-28.86 ± 59.284 -48.85 [-83.23, 20.37]	-67.17 ± 27.518 -74.64 [-87.80, -33.69]	-55.96 ± 32.621 -59.53 [-78.12, -41.94]	-31.16 ± 57.607 -49.70 [-62.14, 20.37]

上段：平均値±標準偏差、中段：中央値、下段：[中央値の 95%CI]

a) 部分発作のうち、投与前後に複雑部分発作が発現した集団

b) 部分発作のうち、投与前後に二次性全般化発作が発現した集団

表 19 部分発作コホートの全体集団での治療期における併用抗てんかん薬の種類ごとの発作頻度変化率（311 試験、FAS）

併用抗てんかん薬の種類 ^{a)}		CBZ	クロバザム	ラモトリギン	レベチラセタム	トピラマート	バルプロ酸ナトリウム
部分発作	評価例数	26	40	35	45	22	48
	変化率 (%)	25.81 ± 169.042 -31.74 [-65.47, 19.62]	-26.36 ± 68.729 -49.88 [-56.34, -19.75]	-10.26 ± 108.057 -34.48 [-63.04, -2.17]	-18.49 ± 88.995 -47.83 [-59.53, -24.23]	-33.60 ± 58.142 -49.40 [-63.04, -18.97]	-25.83 ± 76.182 -35.38 [-58.43, -26.32]
複雑部分発作 ^{b)}	評価例数	18	24	24	24	13	35
	変化率 (%)	50.32 ± 196.477 -14.09 [-87.75, 23.81]	-13.65 ± 78.977 -24.54 [-54.29, 4.76]	8.15 ± 128.852 -16.00 [-80.88, 58.28]	-23.48 ± 77.255 -43.76 [-82.72, 4.76]	-5.83 ± 92.926 -31.21 [-96.38, 88.68]	-18.96 ± 100.982 -34.15 [-63.75, -19.43]
二次性全般化発作 ^{c)}	評価例数	8	17	14	17	11	16
	変化率 (%)	-54.55 ± 28.319 -60.07 [-82.50, -8.36]	-48.72 ± 52.492 -56.34 [-78.12, -48.85]	-42.68 ± 43.090 -49.19 [-83.23, -7.14]	-43.72 ± 52.618 -57.77 [-70.17, -47.83]	-59.63 ± 27.329 -61.11 [-81.17, -26.09]	-39.81 ± 57.940 -46.24 [-83.64, -8.94]

上段：平均値±標準偏差、中段：中央値、下段：[中央値の 95%CI]

a) 併用抗てんかん薬の種類は、使用頻度が高かった 6 剤とした。

b) 部分発作のうち、投与前後に複雑部分発作が発現した集団

c) 部分発作のうち、投与前後に二次性全般化発作が発現した集団

機構は、342 試験及び 311 試験はいずれも非盲検非対照試験として実施されており、これらの試験成績の部分集団解析から結論付けることには限界があるものの、現時点においては、特定の被験者背景が本剤の有効性に大きな影響を及ぼす可能性は低いと考える。

28) 年齢、性別、実施国、てんかん病歴（新たに診断されたてんかん又は再発てんかん）

機構は、342 試験の全体集団及び 311 試験の日本人集団における成績（7.1.1 及び 7.1.2 参照）、以上の検討等を踏まえ、成人及び 12 歳以上の小児における部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する本剤の単剤療法並びに 4 歳以上 12 歳未満の小児てんかん患者における部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する本剤の併用療法の有効性について特段の問題はないと判断した。

7.R.4 安全性について

7.R.4.1 単剤療法と併用療法における安全性プロファイルの差異について

機構は、部分発作に対する単剤療法と併用療法における本剤の安全性プロファイルの差異について説明するよう相談者に求めた。

申請者は、成人及び 12 歳以上の小児患者を対象とした単剤療法に係る国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.1 及び 5.3.5.2.6: 342 試験）及び併用療法に係る国際共同第Ⅲ相試験（初回承認申請資料 CTD 5.3.5.1.7 及び 5.3.5.1.10: 335 試験）における主な有害事象の発現状況は表 20 のとおりであり、342 試験は評価例数が 335 試験と比較して少なく、投与期間等の試験デザインも異なることから厳密な比較は困難であるものの、すべての有害事象、重篤な有害事象等の発現状況は試験間で同様であり、単剤療法と併用療法との間で本剤の安全性プロファイルに大きな差異は認められていないと考えることを説明した。

表 20 342 試験及び 335 試験における有害事象の発現状況

	342 試験	335 試験
	全期間	全期間
評価例数	89	679
有害事象	72 (80.9)	599 (88.2)
重篤な有害事象	10 (11.2)	69 (10.2)
中止に至った有害事象	9 (10.1)	112 (16.5)
主な有害事象		
浮動性めまい	32 (36.0)	306 (45.1)
上咽頭炎	17 (19.1)	141 (20.8)
傾眠	12 (13.5)	155 (22.8)
頭痛	11 (12.4)	71 (10.5)
てんかん	6 (6.7)	2 (0.3)
易刺激性	3 (3.4)	52 (7.7)
挫傷	3 (3.4)	37 (5.4)
体重増加	2 (2.2)	39 (5.7)
上気道感染	1 (1.1)	58 (8.5)

発現例数（発現割合（%））

また申請者は、海外で実施された本剤の単剤療法に係る後方視的調査²⁹⁾において、有害事象の発現割合は 20.0%（12/60 例）であり、死亡及び重篤な有害事象は認められなかったこと、主な有害事象は浮動性めまい（3 例）、平衡障害、抑うつ気分、易刺激性（各 2 例）であったことを説明した。さらに申請者は、国内及び海外での製造販売後安全性情報³⁰⁾では単剤療法に特有の有害事象の報告はなく、単剤療法に関する製造販売後安全性情報のデータは限定的ではあるものの、現時点では、新たに注意すべき事象は認められていないと考えることを説明した。

機構は、以上の説明を了承し、本剤の単剤療法における安全性プロファイルが併用療法と大きく異なる可能性は低く、現時点で添付文書において更なる注意喚起を行う必要はないと考える。

29) 欧州及びロシアでの使用実態下におけるてんかん患者を対象とした本剤単剤療法の有効性を評価するための製造販売後調査

30) 2017 年 7 月 23 日～2018 年 7 月 22 日、総累計推定曝露 1800 万人・年

7.R.4.2 4歳以上12歳未満の小児と成人及び12歳以上の小児における安全性プロファイルの差異について

機構は、4歳以上12歳未満の小児と成人及び12歳以上の小児における本剤の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、4歳以上12歳未満の小児患者を対象とした併用療法に係る国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.2、5.3.5.2.3 及び 5.3.5.2.7: 311 試験）及び成人及び12歳以上の小児患者を対象とした併用療法に係る国際共同第Ⅲ相試験（初回承認申請資料 CTD 5.3.5.1.7 及び 5.3.5.1.10: 335 試験）における主な有害事象の発現状況は表 21 のとおりであり、すべての有害事象、重篤な有害事象等の発現状況は試験間で同様であり、4歳以上12歳未満の小児と成人及び12歳以上の小児との間で本剤の安全性プロファイルに大きな差異は認められていないことを説明した。

表 21 311 試験及び 335 試験における有害事象の発現状況

	311 試験			335 試験
	治療期	継続投与期	全期間	全期間
評価例数	180	136	180	679
有害事象	160 (88.9)	94 (69.1)	162 (90.0)	599 (88.2)
重篤な有害事象	27 (15.0)	20 (14.7)	36 (20.0)	69 (10.2)
中止に至った有害事象	18 (10.0)	4 (2.9)	22 (12.2)	112 (16.5)
主な有害事象				
浮動性めまい	23 (12.8)	5 (3.7)	24 (13.3)	306 (45.1)
上咽頭炎	35 (19.4)	19 (14.0)	43 (23.9)	141 (20.8)
傾眠	47 (26.1)	3 (2.2)	49 (27.2)	155 (22.8)
頭痛	13 (7.2)	5 (3.7)	15 (8.3)	71 (10.5)
易刺激性	24 (13.3)	0	24 (13.3)	52 (7.7)
インフルエンザ	15 (8.3)	8 (5.9)	23 (12.8)	24 (3.5)
下痢	11 (6.1)	4 (2.9)	12 (6.7)	25 (3.7)
挫傷	3 (1.7)	4 (2.9)	7 (3.9)	37 (5.4)
便秘	6 (3.3)	3 (2.2)	9 (5.0)	17 (2.5)
体重増加	7 (3.9)	1 (0.7)	8 (4.4)	39 (5.7)
発熱	20 (11.1)	14 (10.3)	29 (16.1)	32 (4.7)
上気道感染	11 (6.1)	10 (7.4)	19 (10.6)	58 (8.5)
胃腸炎	13 (7.2)	4 (2.9)	15 (8.3)	11 (1.6)
痙攣発作	8 (4.4)	5 (3.7)	12 (6.7)	13 (1.9)
疲労	9 (5.0)	2 (1.5)	11 (6.1)	33 (4.9)
嘔吐	20 (11.1)	7 (5.1)	27 (15.0)	17 (2.5)
攻撃性	16 (8.9)	3 (2.2)	18 (10.0)	24 (3.5)
気管支炎	8 (4.4)	8 (5.9)	12 (6.7)	5 (0.7)
運動失調	7 (3.9)	3 (2.2)	9 (5.0)	21 (3.1)
激越	8 (4.4)	1 (0.7)	9 (5.0)	4 (0.6)

発現例数（発現割合（%））

その上で申請者は、個別の有害事象として、中枢神経系、精神障害及び攻撃性関連、自殺関連、乱用・依存性関連、並びに血液障害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.4.2.1 中枢神経系の有害事象について

機構は、本剤投与時における中枢神経系の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.2、5.3.5.2.3 及び 5.3.5.2.7: 311 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（初回承認申請資料 CTD 5.3.5.1.7 及び 5.3.5.1.10: 335 試験）における中枢神経系の有害事象³¹⁾の発現状況は表 22 のとおりであり、4歳以上12歳未満の小児と成人及び12歳以上の小児との間で中枢神経系の有害事象の発現状況に大きな差異は認められなかったことを説明した。

31) MedDRA SOC「神経系障害」及び HLT「中枢神経系画像検査」「中枢神経系病理組織学的検査」に含まれる事象