

表 22 311 試験及び 335 試験における中枢神経系の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	101 (56.1)	33 (24.3)	107 (59.4)	450 (66.3)
重篤な有害事象	13 (7.2)	5 (3.7)	16 (8.9)	20 (2.9)
中止に至った有害事象	8 (4.4)	2 (1.5)	10 (5.6)	51 (7.5)
主な有害事象				
浮動性めまい	23 (12.8)	5 (3.7)	24 (13.3)	306 (45.1)
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)
痙攣発作	8 (4.4)	5 (3.7)	12 (6.7)	13 (1.9)
運動失調	7 (3.9)	3 (2.2)	9 (5.0)	21 (3.1)
注意力障害	6 (3.3)	0	6 (3.3)	0
平衡障害	7 (3.9)	1 (0.7)	7 (3.9)	17 (2.5)
精神運動亢進	6 (3.3)	2 (1.5)	7 (3.9)	2 (0.3)

発現例数（発現割合（%））

また機構は、本剤投与時に浮動性めまい等が認められていることを踏まえ、転倒及び傷害に関連する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、転倒及び傷害に関連する有害事象³²⁾の発現状況は表 23 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転倒及び傷害に関連する有害事象の発現割合に大きな差異は認められなかったことを説明した。

表 23 311 試験及び 335 試験における転倒及び傷害に関連す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	28 (15.6)	11 (8.1)	35 (19.4)	166 (24.4)
重篤な有害事象	1 (0.6)	0	1 (0.6)	15 (2.2)
中止に至った有害事象	3 (1.7)	1 (0.7)	4 (2.2)	10 (1.5)
主な有害事象				
挫傷	3 (1.7)	4 (2.9)	7 (3.9)	37 (5.4)
靭帯捻挫	2 (1.1)	0	2 (1.1)	18 (2.7)
裂傷	3 (1.7)	3 (2.2)	6 (3.3)	14 (2.1)
転倒	5 (2.8)	0	5 (2.8)	11 (1.6)
運動失調	7 (3.9)	3 (2.2)	9 (5.0)	21 (3.1)
平衡障害	7 (3.9)	1 (0.7)	7 (3.9)	17 (2.5)

発現例数（発現割合（%））

以上を踏まえ申請者は、本剤投与時における中枢神経系の有害事象並びに転倒及び傷害に関連する有害事象の発現について、既に添付文書にて注意喚起が適切に行われていると考えることから、更なる注意喚起は不要と考えることを説明した。

7.R.4.2.2 精神障害及び攻撃性関連の有害事象について

機構は、本剤投与時における精神障害及び攻撃性関連の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（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）における精神障害関連の有害事象³³⁾の発現状況は表 24 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精神障害及び攻撃性関連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。

32) MedDRA SMQ「事故および損傷（狭域）」に含まれる事象

33) MedDRA SOC「精神障害」に含まれる事象

表 24 311 試験及び 335 試験における精神障害関連の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	67 (37.2)	11 (8.1)	71 (39.4)	170 (25.0)
重篤な有害事象	2 (1.1)	1 (0.7)	3 (1.7)	15 (2.2)
中止に至った有害事象	10 (5.6)	1 (0.7)	11 (6.1)	46 (6.8)
主な有害事象				
易刺激性	24 (13.3)	0	24 (13.3)	52 (7.7)
攻撃性	16 (8.9)	3 (2.2)	18 (10.0)	24 (3.5)
激越	8 (4.4)	1 (0.7)	9 (5.0)	4 (0.6)
不眠症	5 (2.8)	1 (0.7)	6 (3.3)	20 (2.9)
不安	5 (2.8)	0	5 (2.8)	17 (2.5)
精神緩慢	5 (2.8)	0	5 (2.8)	0
注意欠陥多動性障害	2 (1.1)	2 (1.5)	4 (2.2)	0

発現例数 (発現割合 (%))

また申請者は、311 試験及び 335 試験における敵意及び攻撃性関連の有害事象³⁴⁾の発現状況は表 25 のとおりであり、成人及び 12 歳以上の小児と比較して、4 歳以上 12 歳未満の小児において敵意及び攻撃性関連の有害事象の発現割合が高い傾向が認められたことを説明した。さらに申請者は、一般的に、てんかん患者であるか否かを問わず、小児では成人と比較して自己制御の欠如に伴う衝動的な反応が多く報告されると考えること (Dev Psychopathol, 2005; 17: 25-45)、低年齢の患者で敵意及び攻撃性関連を含む精神症状の有害事象が増加する傾向は本薬のみに特有のものではなく、他の抗てんかん薬や小児適応を有する中枢神経系用剤においても報告されていること (Pharmacol Rev, 2016; 68: 563-602) 等から、4 歳以上 12 歳未満の小児において敵意及び攻撃性関連の有害事象の発現割合が高い傾向が認められた要因として、年齢による影響がある可能性は否定できないと考えることを説明した。

表 25 311 試験及び 335 試験における敵意及び攻撃性に関連す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	62 (34.4)	13 (9.6)	66 (36.7)	148 (21.8)
重篤な有害事象	2 (1.1)	0	2 (1.1)	8 (1.2)
中止に至った有害事象	9 (5.0)	0	9 (5.0)	34 (5.0)
主な有害事象				
易刺激性	24 (13.3)	0	24 (13.3)	52 (7.7)
攻撃性	16 (8.9)	3 (2.2)	18 (10.0)	24 (3.5)
激越	8 (4.4)	1 (0.7)	9 (5.0)	4 (0.6)
不眠症	5 (2.8)	1 (0.7)	6 (3.3)	20 (2.9)
不安	5 (2.8)	0	5 (2.8)	17 (2.5)
裂傷	3 (1.7)	3 (2.2)	6 (3.3)	14 (2.1)
健忘	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (1.1)	7 (1.0)
怒り	2 (1.1)	1 (0.7)	3 (1.7)	9 (1.3)
睡眠障害	3 (1.7)	0	3 (1.7)	4 (0.6)
精神運動亢進	6 (3.3)	2 (1.5)	7 (3.9)	2 (0.3)
落ち着きのなさ	2 (1.1)	0	2 (1.1)	3 (0.4)

発現例数 (発現割合 (%))

以上を踏まえ申請者は、本剤による精神障害及び攻撃性関連の有害事象について、年齢によって安全性プロファイルが大きく異なる可能性は低いものの、現在、本剤の添付文書において、12 歳以上の小児における易刺激性、攻撃性・敵意等の精神症状の発現割合が成人に比べて高くなることが示唆されてい

34) MedDRA SMQ 「敵意/攻撃性」に含まれる事象及び MedDRA PT で以下の事象

不安、パニック発作、不眠症、アカシジア、健忘、錯乱状態、妄想、解離、全般性不安障害、幻覚、幻聴、初期不眠症、中期不眠症、気分変化、悪夢、強迫性障害、強迫性パーソナリティ障害、落ち着きのなさ、睡眠障害、退行行動、不安障害、精神障害

るので観察を十分に行う旨を注意喚起していることから、4歳から12歳未満の小児に対しても同様に注意喚起を行うことを説明した。

7.R.4.2.3 自殺関連の有害事象について

機構は、本剤投与時における自殺関連の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、自殺関連の有害事象³⁵⁾について、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）では 0.6%（1/180 例）に、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）では 4.1%（28/679 例）に認められたことを説明した。また申請者は、重篤な有害事象は 311 試験では認められず、335 試験では 5 例（自殺企図 3 例、自殺念慮、自殺行為各 1 例）に認められたことを説明した。さらに申請者は、311 試験における C-SSRS による評価は表 26 のとおりであり、明らかになりリスクは認められなかったことを説明した。

表 26 311 試験における C-SSRS による自殺関連報告

	日本人集団	全体集団	
	全体 (部分発作コホート)	部分発作コホート	全体
評価例数	56	122	149
自殺行動スコア \geq 1	0	1 (0.8)	1 (0.7)
1.自殺企図	0	0	0
2.中断された自殺企図	0	0	0
3.中断した自殺企図	0	0	0
4.予備行動	0	1 (0.8)	1 (0.7)
5.自殺行動	0	0	0
自殺念慮スコア \geq 1	0	2 (1.6)	4 (2.7)
1.死んでしまいたいという願望	0	2 (1.6)	3 (2.0)
2.積極的な自殺念慮—具体性なし	0	2 (1.6)	4 (2.7)
3.積極的な自殺念慮—自殺方法の考えあり（計画はなし）、実行する意志なし	0	2 (1.6)	3 (2.0)
4.積極的な自殺念慮—実行する意志が多少あるが、具体的な計画はない	0	1 (0.8)	1 (0.7)
5.積極的な自殺念慮—具体的な計画及び実行する意志あり	0	0	0
自殺企図	0	2 (1.6)	4 (2.7)
自殺の意図を伴わない自傷行為	1 (1.8)	6 (4.9)	6 (4.0)
自殺の意図が不明の自傷行為	0	3 (2.5)	3 (2.0)

発現例数（発現割合 (%)）

C-SSRS 評価は 6 歳以上の被験者で実施した

a) 1 点以上の C-SSRS 評価を有する被験者が対象とされた。

以上を踏まえ申請者は、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自殺関連の有害事象に関する安全性プロファイルが大きく異なる可能性は低く、本剤による自殺関連の有害事象については既に添付文書にて注意喚起が適切に行われていると考えることから、更なる注意喚起は不要と考えることを説明した。

7.R.4.2.4 乱用・依存性関連の有害事象について

機構は、本剤投与時における乱用・依存性関連の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、乱用・依存性関連の有害事象³⁶⁾について、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）における発現割合は 1.1%（2/180 例）、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）における発現割合は 0.1%（1/679 例）であり、いずれの試験においても当該事象が認められた被験者数は限られており、両試験で大きく異なる傾向は認められなかった

35) MedDRA SMQ 「自殺/自傷」に含まれる事象

36) MedDRA SMQ 「薬物乱用、依存および離脱」に含まれる事象

ことを説明した。また申請者は、重篤な有害事象は 311 試験では認められず、335 試験では 1 例（企図的過量投与）に認められたことを説明した。以上を踏まえ申請者は、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乱用・依存性関連の有害事象に関する安全性プロファイルが大きく異なる可能性は低く、本剤による乱用及び依存症関連の有害事象については既に添付文書にて注意喚起が適切に行われていると考えることから、更なる注意喚起は不要と考えることを説明した。

7.R.4.2.5 血液障害関連の有害事象について

機構は、本剤投与時における血液障害関連の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、血液障害関連の有害事象³⁷⁾について、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）では 2.8%（5/180 例）、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）では 3.2%（22/679 例）に認められたが、重篤な有害事象はいずれの試験においても認められなかったことを説明した。また申請者は、主な有害事象は貧血（311 試験 2 例、335 試験 9 例、以下同様）、好中球減少症（2 例、3 例）であったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、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血液障害関連の安全性プロファイルが大きく異なる可能性は低く、本剤による血液障害関連の有害事象については既に添付文書にて注意喚起が適切に行われていると考えることから、新たな注意喚起は不要と考えることを説明した。

機構は、以下のように考える。

敵意・攻撃性関連の有害事象において、成人及び 12 歳以上の小児と比較して、4 歳以上 12 歳未満の小児において発現割合が高い傾向が認められたものの、低年齢であることが影響した可能性があり、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、敵意及び攻撃性関連の有害事象に係る安全性プロファイルが大きく異なる可能性は低いとの申請者説明は理解できる。したがって、添付文書における 4 歳以上 12 歳未満の小児に対する敵意・攻撃性関連の有害事象に関する注意喚起については、現行の添付文書において 12 歳以上の小児に対して行っている注意喚起と同様の内容を設定することが適切である。また、その他の有害事象については、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が大きく異なる傾向は認められておらず、添付文書において更なる注意喚起を行う必要はない。しかしながら、4 歳以上 12 歳未満の小児を対象とした本剤の併用療法に係る 311 試験に組み入れられた日本人被験者数は限られており、また 4 歳以上 12 歳未満の小児を対象とした本剤の単剤療法に係る臨床試験は実施されていないこと等を踏まえると、4 歳以上 12 歳未満の小児でんかん患者における本剤の安全性については、製造販売後において引き続き情報収集する必要がある。

7.R.4.3 体重及び小児の成長への影響について

機構は、本剤による体重及び小児の成長への影響について説明するよう相談者に求めた。

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）で本剤が投与された被験者における身長及び体重の変化について、国内外の公表文献及びデータベース³⁸⁾の標準値を用いてパーセンタイル値を算出した結果は図 1 及び図 2 のとおりで

37) MedDRA SMQ「造血障害による血球減少症」に含まれる事象

38) 日本人：Clinical Pediatric Endocrinology, 2016; 25: 71-6、外国人：米国疾病予防管理センターにおけるデータベース（https://www.cdc.gov/growthcharts/clinical_charts.htm（最終確認日：2019 年 10 月 1 日））

あり、311 試験の日本人集団及び外国人集団のどちらにおいても、身長及び体重パーセンタイル値の標準値に対する推移が大きく変わらなかったことを説明した。

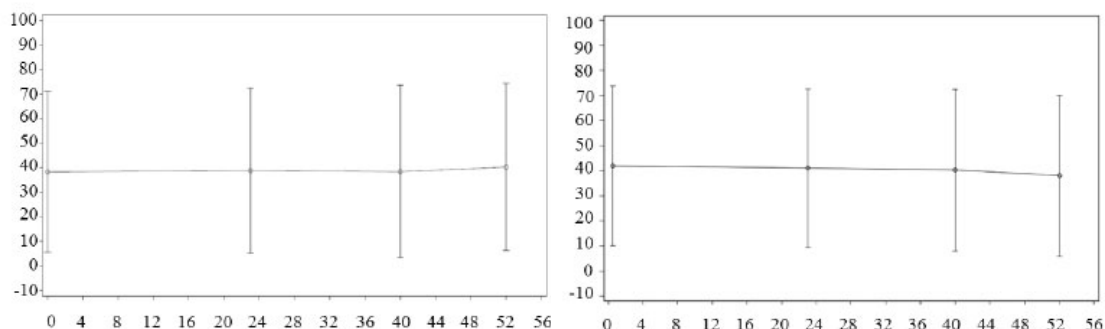


図1 311 試験における身長の推移（縦軸：パーセンタイル [平均値±標準偏差]、横軸：投与期間（週））（左：日本人、右：外国人）

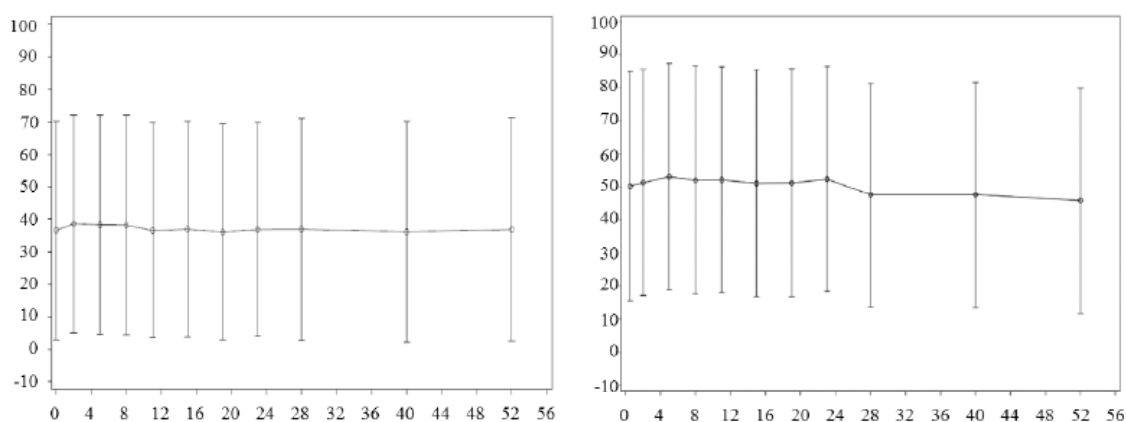


図2 311 試験における体重の推移（縦軸：パーセンタイル [平均値±標準偏差]、横軸：投与期間（週））（左：日本人、右：外国人）

また申請者は、311 試験及び成人及び12歳以上の小児患者を対象とした国際共同第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）における成長関連の有害事象³⁹⁾の発現状況は表27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成長関連の有害事象の発現割合に大きな差異は認められなかったことを説明した。

39) MedDRA PTで「体重」「身長」「成長」を含む事象及び以下の事象

ボディ・マス・インデックス減少、ボディ・マス・インデックス増加、発育遅延、血中成長ホルモン異常、血中成長ホルモン減少、血中成長ホルモン増加、血中成長ホルモン放出ホルモン増加、成長ホルモン欠乏症、成長ホルモン産生性下垂体腫瘍、骨端閉鎖遅延、骨端早期閉鎖、肥満

表 27 成長関連の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	311 試験	335 試験
評価例数	180	679
有害事象	12 (6.7)	48 (7.1)
重篤な有害事象	0	0
中止に至った有害事象	0	0
有害事象		
体重増加	8 (4.4)	39 (5.7)
体重減少	4 (2.2)	9 (1.3)
体重変動	0	1 (0.1)

発現例数（発現割合（%））

以上を踏まえ申請者は、4 歳以上 12 歳未満の小児及び 12 歳以上の小児のいずれにおいても、本剤による成長に対する臨床的に重要な影響は認められず、本剤が成長に及ぼす影響の程度が年齢層によって大きく異なる可能性は示唆されていないことから、新たな注意喚起は不要と考えることを説明した。

機構は、以上の説明を了承するものの、本剤が体重及び小児の成長に及ぼす影響については、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。

7.R.5 臨床的位置付けについて

7.R.5.1 単剤療法の臨床的位置付けについて

機構は、てんかんの部分発作（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、本邦の「てんかん診療ガイドライン」（日本神経学会監修、てんかん治療ガイドライン 2018, 医学書院, 2018）には、新規発症の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する治療薬として、本剤の併用療法は第二選択薬として記載されているが、本剤の単剤療法については記載されていないこと、米国のガイドラインには本剤の単剤療法が承認されていることが記載されているが、他剤との使い分け等については記載されていないこと（Epilepsy Curr, 2018: 18: 269-78）を説明した。また申請者は、部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する単剤療法においては様々な治療薬が使用されているが、未だに発作消失に至らない症例が 20～40%程度存在し（JAMA Neurol, 2018: 75: 279-86）、既存の抗てんかん薬とは異なる薬剤による単剤療法が望まれていることを説明した。その上で申請者は、既存の単剤療法に係る抗てんかん薬とは異なり、本剤は AMPA 型グルタミン酸受容体拮抗作用を有する薬剤であり、国際共同Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.1 及び 5.3.5.2.6: 342 試験）において本剤の単剤療法に係る有効性が確認され、安全性に大きな問題は認められなかったことから、本剤の単剤療法は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、新たな治療の選択肢を提供するものと考えて説明した。

7.R.5.2 4 歳以上 12 歳未満の小児における臨床的位置付けについて

機構は、4 歳以上 12 歳未満の小児のてんかん治療における本剤の臨床的位置付けについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、現時点では、本邦の「てんかん診療ガイドライン」（日本神経学会監修、てんかん治療ガイドライン 2018, 医学書院, 2018）及び海外のガイドラインにおいて、4 歳以上 12 歳未満の小児てんかんに対する治療薬として本剤の位置付けは記載されていないものの、成人及び 12 歳以上の小児に対しては、上述のとおり「てんかん診療ガイドライン」で新規発症の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する第二選択薬として記載されていることを説明した。また申請者は、英国の NICE ガイドライン

(<https://www.nice.org.uk/guidance/cg137> (最終確認日: 2019年10月1日)) では部分発作 (二次性全般化発作を含む) に対する付加治療として記載されており、加えて、当該 NICE ガイドラインではてんかんの各発作型に対する薬剤選択の順序は成人及び小児・思春期で同列に記載されており、小児と成人で抗てんかん薬の選択に違いはないとされていることを説明した。さらに申請者は、小児てんかんのうち難治症例は約 20%と報告されており (Epilepsia, 2013; 54: 1056-64)、新たな治療選択肢が望まれていることを説明した。その上で申請者は、国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2.2、5.3.5.2.3 及び 5.3.5.2.7: 311 試験) において本剤の有効性が確認され、安全性に大きな問題はなかったことから、本剤は 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) に対して、新たな治療の選択肢を提供するものと考えていることを説明した。

機構は、以上について了承した。

7.R.6 効能・効果について

本申請は、効能・効果に関しては、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) に対する単剤療法を追加するものである。機構は、7.R.1~7.R.5 における検討の結果を踏まえると、以下の申請効能・効果について特段の問題はないものと考えているが、専門協議における検討を踏まえて最終的に判断したい。

[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)

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

7.R.7 用法・用量について

7.R.7.1 成人及び 12 歳以上の小児に対する単剤療法に係る用法・用量について

7.R.7.1.1 開始用量及び漸増方法について

機構は、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) における開始用量及び漸増方法の設定根拠を説明した上で、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開始用量及び漸増方法の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、342 試験における開始用量及び漸増方法について、本剤単独投与時と併用療法における Non-Inducer¹⁾併用投与時における本薬の曝露量が同程度となると想定し、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 (初回承認申請時資料 CTD 5.3.5.1.7 及び 5.3.5.1.10: 335 試験) と同様に、開始用量は 2 mg/日、漸増幅は 2 mg/日ずつと設定したことを説明した。また申請者は、単剤療法においては、被験者の忍容性及び安全性を考慮し、薬物治療開始時は徐々に治療域に達するように投与する方が良いとされていること (てんかん診療のクリニカルクエスション 194、診断と治療社; 2009; 168-9)、医療現場においても併用療法より間隔を空けて漸増する投与方法のニーズが高いと考えたことより、漸増期間を 335 試験の 1 週間から変更して原則 2 週間間隔とし、被験者の忍容性に応じて最大 4 週間間隔での漸増を可能としたことを説明した。

その上で申請者は、342 試験と 335 試験の漸増期⁴⁰⁾における有害事象の発現状況は表 28 のとおりであり、単剤療法において原則 2 週間間隔で漸増したときと併用療法において 1 週間間隔で漸増したときの安全性に大きな差異は認められなかったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、単剤療法における開始用量を本剤 2 mg/日とし、漸増方法を 2 週間以上の間隔をあけて 2 mg/日ずつ漸増することに問題はないと考えることを説明した。

表 28 342 試験及び 335 試験の漸増期における有害事象の発現状況

漸増期	342 試験		335 試験		
	4 mg 漸増期	8 mg 漸増期	4 mg 漸増期	8 mg 漸増期	12 mg 漸増期
評価例数	89	21	176	175	180
すべての有害事象	38 (42.7)	13 (61.9)	85 (48.3)	89 (50.9)	123 (68.3)
重篤な有害事象	5 (5.6)	2 (9.5)	4 (2.3)	3 (1.7)	5 (2.8)
中止に至った有害事象	5 (5.6)	1 (4.8)	6 (3.4)	13 (7.4)	17 (9.4)
主な有害事象					
浮動性めまい	14 (15.7)	9 (42.9)	33 (18.8)	35 (20.0)	61 (33.9)
傾眠	7 (7.9)	1 (4.8)	20 (11.4)	29 (16.6)	27 (15.0)
上咽頭炎	4 (4.5)	0	8 (4.5)	7 (4.0)	11 (6.1)
頭痛	3 (3.4)	0	4 (2.3)	12 (6.9)	8 (4.4)
インフルエンザ	0	2 (9.5)	0	0	1 (0.6)

発現例数 (発現割合 (%))

7.R.7.1.2 維持用量及び最高用量について

機構は、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) における維持用量及び最高用量の設定根拠を説明した上で、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維持用量及び最高用量の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、342 試験における維持用量及び最高用量の設定根拠について、以下のように説明した。

- 本邦において本剤 4 mg/日は併用療法における維持用量として承認されていないが、併用療法に係る海外第Ⅲ相試験 (初回承認時申請資料 CTD 5.3.5.1.6: 306 試験) では、Non-Inducer¹¹⁾併用時における本剤 4 mg/日の有効性が示されている。
- 単剤療法の場合、本剤の代謝を促進する Inducer¹²⁾の影響を受けないことから、血漿中本薬濃度は Non-Inducer 併用時と同程度となることが想定される。
- 単剤療法の対象となるてんかん患者では、難治性の多剤併用療法中の患者よりも薬剤に対する感受性が高い可能性がある。
- 以上より、342 試験では本剤 4 mg/日を最低維持用量とし、発作が消失しない場合には、本剤の併用療法における既承認の維持用量である 8 mg/日に増量する計画とした。

その上で申請者は、単剤療法における本剤の最低維持用量を 4 mg/日とし、最高維持用量を 8 mg/日とすることについて、以下のように説明した。

- 342 試験において、主要評価項目である 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 [95%CI] は 63.0 [50.9, 74.0] % (46/73 例) であり、95%CI の下限値は事前に設定した閾値である 40%を上回った。また、8 mg 治療維持期 (26 週間) へ移行した被験者における部分発作に対する完全発作消失割合は 38.1% (8/21 例)、4 又は 8 mg/日治療維持期 (26 週間) における部分発作に対する完全発作消失割合は 74.0% (54/73 例) であり、本剤 8 mg/日への増量により完全発作消失を達成した被験者は増加した。

40) 335 試験における漸増期は、本剤 2 mg/日から投与を開始し、目標用量 (本剤 4、8 又は 12 mg/日) に至るまで 1 週間間隔で 2 mg/日ずつ増量する計画とされた。

- 投与前発作回数が多いほど難治化しやすいとの報告 (Seizure, 2017; 44: 206-10) があるが、342 試験の 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) における投与前発作回数別の部分発作に対する完全発作消失割合は表 29 のとおりであり、いずれの部分集団においても 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は、4 mg 治療維持期 (26 週間) と比べて高値を示した。

表 29 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) における投与前発作回数別の部分発作に対する完全発作消失割合 (342 試験、mITT)

投与前発作回数		4 mg 治療維持期	4 又は 8 mg 治療維持期
		評価例数	42
2 回以下	完全発作消失例	31 (73.8)	35 (83.3)
	評価例数	19	19
3 回以上 9 回以下	完全発作消失例	11 (57.9)	13 (68.4)
	評価例数	12	12
10 回以上	完全発作消失例	4 (33.3)	6 (50.0)

完全発作消失例数 (割合 (%))

- 4 mg 治療期では有害事象による中止は 8/89 例 (9.0%) に、8 mg 治療期では有害事象による中止又は継続投与期への移行は 5/21 例 (23.8%) に認められたが、すべての有害事象は軽度であり、重篤な有害事象は認められなかった。また、342 試験と、成人及び 12 歳以上の小児を対象とした併用療法に係る国際共同第Ⅲ相試験 (初回承認申請時資料 CTD 5.3.5.1.7 及び 5.3.5.1.10: 335 試験) における初回発現時用量別の有害事象の発現状況は表 30 のとおりであり、本剤 4 及び 8 mg/日投与時における有害事象の発現割合は、335 試験における Non-Inducer 併用時と比べて単剤療法に係る 342 試験でやや高い傾向にあったが、重篤な有害事象や中止に至った有害事象の発現割合に大きな差異は認められなかった。

表 30 342 試験及び 335 試験の Non-Inducer 併用例における初回発現時用量別の有害事象の発現状況

	342 試験				335 試験			
	2 mg/日	4 mg/日	6 mg/日	8 mg/日	2 mg/日	4 mg/日	6 mg/日	8 mg/日
該当例数 ^{a)}	89	86	26	17	223	219	208	203
すべての有害事象	23 (25.8)	39 (45.3)	2 (7.7)	8 (47.1)	51 (22.9)	56 (25.6)	24 (11.5)	35 (17.2)
重篤な有害事象	5 (5.6)	5 (5.8)	0	0	1 (0.4)	1 (0.5)	2 (1.0)	9 (4.4)
中止に至った有害事象 ^{b)}	2 (2.2)	6 (7.0)	1 (3.8)	0	6 (2.7)	4 (1.8)	6 (2.9)	14 (6.9)
初回減量に至った有害事象	0	2 (2.3)	2 (7.7)	6 (35.3)	11 (4.9)	14 (6.4)	18 (8.7)	18 (8.9)

発現例数 (発現割合 (%))

a) 一度でも当該用量の投与を受けた被験者

b) 中止時用量別

- 本邦の「てんかん診療ガイドライン」(日本神経学会監修, てんかん治療ガイドライン 2018, 医学書院, 2018) では、第一選択薬の効果を判定する上で、最大忍容量に達しているかの確認が重要であるとされており、本剤 4 mg/日で発作消失に至らなかった被験者においても忍容性に問題がなければ、完全発作消失を達成できる可能性がある本剤 8 mg/日に増量することは適切と考える。
- 以上より、単剤療法における最低維持用量を本剤 4 mg/日とし、最高維持用量を 8 mg/日とすることに問題はないと考える。

7.R.7.2 成人及び 12 歳以上の小児における Non-Inducer 併用時の維持用量について

機構は、本申請において、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 Non-Inducer¹¹⁾併用時の最低維持用量を本剤 8 mg/日から 4 mg/日に変更するとされていることについて、その適切性を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。

- 成人及び12歳以上の小児を対象とした併用療法に係る国際共同第Ⅲ相試験（初回承認申請時資料 CTD 5.3.5.1.7 及び 5.3.5.1.10: 335 試験）では、本剤 4 mg/日群で有効性が認められなかった。その原因として Inducer¹²⁾併用例が多く組み入れられたことが影響を及ぼした可能性が考えられ、335 試験の部分集団解析において、本剤 4 mg/日群における発作頻度変化率の中央値のプラセボ群との群間差は、Inducer 併用例（118 例）で -0.63%、Non-Inducer 併用例（56 例）で -14.80%であった。しかしながら、本剤の併用療法に係る開発計画では Inducer の併用の有無によらず本剤の反応性が大きく異なることを前提としていたことを踏まえると、事後的な部分集団解析のみに基づき、Non-Inducer 併用時のみ本剤 4 mg/日の有効性が期待できると判断することは困難であると初回承認申請時には判断された。
- 成人及び12歳以上の小児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）において、本剤 4 mg/日の有効性が示されており、以下の点を踏まえると、342 試験成績を基に Non-Inducer 併用時における本剤 4 mg/日の有効性を説明することは可能と考える。
 - 単剤療法と Non-Inducer 併用時の血漿中本薬濃度は同程度であること（6.R.1 参照）。
 - 単剤療法に係る 342 試験と併用療法に係る臨床試験（335 試験及び初回承認時申請資料 CTD 5.3.5.1.6: 306 試験）では被験者背景等が異なるものの、335 試験及び 306 試験における Non-Inducer 併用例での発作頻度変化率の部分集団解析の結果は表 31 のとおりであり、試験間で若干のばらつきはあるものの、342 試験と 335 試験及び 306 試験との間で差異が認められた被験者背景である罹病期間、ベースラインの発作頻度及び併用抗てんかん薬数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。

表 31 Non-Inducer 併用時の本剤 4 mg/日群における被験者背景因子別の発作頻度変化率（335 試験及び 306 試験）

		335 試験			306 試験		
		評価例数	変化率 (%)	プラセボ群との差	評価例数	変化率 (%)	プラセボ群との差
罹病期間 (年)	15.2 未満 ^{a)}	28	-39.94	-10.65 [-38.821, 12.065]	36	-20.22	-7.93 [-29.403, 9.782]
	15.2 以上 ^{b)}	28	-29.15	-16.06 [-41.041, 5.227]	43	-21.32	-26.91 [-50.795, -2.075]
ベースラインの発作頻度 (回/6週)	9.66 未満 ^{c)}	34	-34.06	-16.73 [-39.617, 7.717]	43	-19.85	-7.19 [-30.072, 15.797]
	9.66 以上 ^{d)}	22	-18.43	-7.47 [-39.229, 20.708]	36	-23.41	-28.36 [-51.601, -10.087]
併用抗てんかん薬数	1	4	-52.99	-40.68 [-144.919, 18.824]	14	-19.32	-13.84 [-62.838, 23.674]
	2	28	-24.69	-5.25 [-33.870, 31.083]	45	-19.85	-6.33 [-31.598, 15.704]
	3	23	-34.41	-24.67 [-46.717, -1.441]	20	-27.36	-29.20 [-53.947, -8.822]
	4	1	-4.05	NC	0	NA	NA

中央値又は中央値 [95%CI]、NA：該当症例なし、NC：算出されず

a) 306 試験は、17.3 未満 b) 306 試験は、17.3 以上 c) 306 試験は、9.84 未満 d) 306 試験は、9.84 以上

- 本剤の単剤療法と併用療法における安全性について、有害事象の発現状況に明らかな差異は認められなかった（7.R.4.1 参照）。

- 国内外製造販売後情報⁴¹⁾における併用療法の全体集団及び Non-Inducer 併用例での本剤の平均用量は 3.44~6.9 mg/日であり、併用療法における本剤 4 mg/日の必要性が示唆されている。
- 日米欧で承認されている他の抗てんかん薬の維持用量は、欧州でのトピラマートを除き、単剤療法の最低維持用量は併用療法の維持用量の範囲内である。
- 以上より、成人及び 12 歳以上の小児における Non-Inducer 併用時の最低維持用量を本剤 4 mg/日とすることは適切と考える。

7.R.7.3 4 歳以上 12 歳未満の小児に対する併用療法に係る用法・用量について

7.R.7.3.1 開始用量及び漸増方法について

機構は、4 歳以上 12 歳未満の小児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）における開始用量及び漸増方法の設定根拠を説明した上で、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）の併用療法に係る開始用量及び漸増方法の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、311 試験における開始用量及び漸増方法の設定根拠について、以下のように説明した。

- 海外第Ⅱ相試験（参考 CTD 5.3.5.2.4 及び 5.3.5.2.5: 232 試験）を含む成人及び 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臨床試験に基づく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、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 CL/F は類似していると考えられたことから、本剤の用量は体重換算用量ではなく固定用量とした。
- 311 試験の漸増期における投与スケジュールは、日本、米国及び欧州で承認されている本剤の成人及び 12 歳以上の小児に対する併用療法に係る用法・用量を参考に表 8 のとおり設定した。日本以外の実施国では Inducer¹²⁾併用時の開始用量を 4 mg/日、最高用量を 16 mg/日と設定したが、日本においては本邦で承認されている成人及び 12 歳以上の小児に対する併用療法に係る用法・用量を考慮し開始用量を 2 mg/日、最大用量を 12 mg/日とし（7.R.7.3.2 参照）、また Inducer 併用例と Non-Inducer¹¹⁾併用例で同一の投与スケジュールを設定することとした。漸増幅は 2 mg/日とし、漸増間隔は有効性及び安全性のバランスを考慮し、投与開始後速やかに有効用量に到達できるように、Inducer 併用例（日本以外）では 10 mg/日まで、Non-Inducer 併用例及び Inducer 併用例（日本）では 6 mg/日まで、1 週間間隔で漸増することとした。

その上で申請者は、311 試験並びに成人及び 12 歳以上の小児を対象とした併用療法に係る国際共同第Ⅲ相試験（初回承認申請時資料 CTD 5.3.5.1.7 及び 5.3.5.1.10: 335 試験）の漸増期における有害事象の発現状況は表 32 のとおりであり、両試験の間で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。

41) 18 歳以上の部分発作を有するてんかん患者を対象とした国内製造販売後調査（2018 年 7 月 22 日時点データ）、12 歳以上 18 歳未満の部分発作を有するてんかん患者を対象とした国内製造販売後調査（2018 年 7 月 22 日時点データ）、12 歳以上の部分発作を有するてんかん患者を対象とした欧州製造販売後臨床試験及びスペインにおける 12 歳以上の部分発作患者を対象としたリアルワールドデータ調査から得られた 2256 例における投与状況

表 32 311 試験及び 335 試験の漸増期における有害事象の発現状況

	311 試験	335 試験
評価例数	180	531
すべての有害事象	141 (78.3)	297 (55.9)
重篤な有害事象	12 (6.7)	12 (2.3)
中止に至った有害事象	12 (6.7)	36 (6.8)
主な有害事象		
傾眠	46 (25.6)	76 (14.3)
浮動性めまい	22 (12.2)	129 (24.3)
上咽頭炎	22 (12.2)	26 (4.9)
嘔吐	12 (6.7)	2 (0.4)
易刺激性	19 (10.6)	17 (3.2)
攻撃性	15 (8.3)	7 (1.3)
下痢	9 (5.0)	9 (1.7)
疲労	9 (5.0)	16 (3.0)
頭痛	9 (5.0)	24 (4.5)

発現例数 (発現割合 (%))

以上を踏まえ申請者は、311 試験で設定した本剤の開始用量及び漸増方法に忍容性及び安全性の問題は認められなかったものの、漸増間隔を長くすることで傾眠及び浮動性めまい等の発現が軽減するとの報告 (Epilepsy Res, 2017; 129: 174-5) があること、311 試験で設定した漸増方法は Inducer 併用例と Non-Inducer 併用例で異なり服薬管理が困難となる可能性があることを踏まえ、4 歳以上 12 歳未満の小児に対する併用療法において、開始用量を 2 mg/日とし、漸増方法を 2 週間以上の間隔をあけて 2 mg/日ずつ漸増するとしたことを説明した。

7.R.7.3.2 維持用量及び最高用量について

機構は、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) における維持用量及び最高用量の設定根拠を説明した上で、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) の併用療法に係る維持用量及び最高用量の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、311 試験における維持用量及び最高用量の設定根拠について、以下のように説明した。

- 311 試験では、日本、米国及び欧州で承認されている本剤の成人に対する併用療法に係る維持用量に基づき、Non-Inducer¹¹⁾併用例では 8 mg/日を、Inducer¹²⁾併用例では 12 mg/日を目標維持用量に設定した。また、最高用量について、日本以外の実施国においては、Non-Inducer 併用例では有効性が期待できる 12 mg/日、Inducer 併用例では Non-Inducer 併用例の目標維持用量である 8 mg/日と同程度の血漿中本薬濃度が得られると想定される 16 mg/日とする計画とした。
- 一方、本邦においては、これまで日本人被験者において 12 mg/日を超える用量は経験がなく、成人及び 12 歳以上の小児に対する併用療法に係る既承認用法・用量の範囲外であることを踏まえ、最高用量は、Inducer 併用例及び Non-Inducer 併用例のいずれについても既承認用法・用量と同じく 12 mg/日とすることとした。

その上で申請者は、4 歳以上 12 歳未満の小児に対する併用療法における本剤の最低維持用量及び最高維持用量を成人及び 12 歳以上の小児と同様にすることに以下のように説明した。

- 311 試験の日本人集団における最頻用量別の部分発作に対する発作頻度変化率は表 33 のとおりであり、本剤 4~12 mg/日の範囲で有効性が認められた。

表 33 日本人集団における最頻用量別の部分発作に対する発作頻度変化率 (311 試験、FAS)

		2 mg/日	4 mg/日	6 mg/日	8 mg/日	10 mg/日	12 mg/日
全体	評価例数	8	13	15	17	5	7
	発作頻度変化率	13.07 ± 107.512 -22.44 [-60.15, 255.91]	-14.33 ± 87.583 -36.97 [-84.02, 31.49]	-2.99 ± 158.267 -39.24 [-85.58, -2.17]	-23.52 ± 60.182 -32.90 [-63.11, -22.24]	-56.92 ± 24.681 -59.53 [-84.31, -19.75]	0.35 ± 92.318 -30.45 [-71.78, 189.29]
Non-Inducer併用例	評価例数	8	11	11	13	4	5
	発作頻度変化率	13.07 ± 107.512 -22.44 [-60.15, 255.91]	0.49 ± 87.363 -36.27 [-52.55, 32.35]	-46.96 ± 34.869 -48.97 [-85.58, -2.17]	-17.97 ± 67.801 -32.90 [-79.17, 58.28]	-56.27 ± 28.449 -60.52 [-84.31, -19.75]	-43.89 ± 33.962 -61.03 [-71.78, 9.74]
Inducer併用例	評価例数	0	2	4	4	1	2
	発作頻度変化率	NA	-95.81 ± 5.929 -95.81 [-100.00, -91.61]	117.90 ± 293.709 8.46 [-94.35, 549.04]	-41.55 ± 19.016 -39.24 [-65.47, -22.24]	-59.53 ^{a)}	110.94 ± 110.801 110.94 [32.59, 189.29]

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

a) 個別値

- 311 試験並びに成人及び 12 歳以上の小児を対象とした併用療法に係る国際共同第Ⅲ相試験（初回承認申請時資料 CTD 5.3.5.1.7 及び 5.3.5.1.10: 335 試験）における発現時用量別の有害事象の発現状況は表 34 のとおりであり、試験間で大きな差異は認められなかった。

表 34 311 試験及び 335 試験における初回発現時用量別の有害事象の発現状況

311 試験									
Inducer の併用		2 mg/日	4 mg/日	6 mg/日	8 mg/日	10 mg/日	12 mg/日	14 mg/日	16 mg/日
あり	該当例数 ^{a)}	19	48	46	44	38	28	15	5
	すべての有害事象	2 (10.5)	17 (35.4)	5 (10.9)	4 (9.1)	7 (18.4)	3 (10.7)	2 (13.3)	1 (20.0)
	重篤な有害事象	0	1 (2.1)	0	2 (4.5)	0	2 (7.1)	0	2 (40.0)
	中止に至った有害事象 ^{b)}	1 (5.3)	0	0	2 (4.5)	2 (5.3)	0	0	1 (20.0)
	初回減量に至った有害事象	1 (5.3)	3 (6.3)	3 (6.5)	1 (2.3)	4 (10.5)	3 (10.7)	2 (13.3)	0
なし	該当例数 ^{a)}	132	128	119	100	69	37	0	0
	すべての有害事象	39 (29.5)	29 (22.7)	22 (18.5)	18 (18.0)	7 (10.1)	6 (16.2)	0	0
	重篤な有害事象	5 (3.8)	8 (6.3)	3 (2.5)	4 (4.0)	5 (7.2)	4 (10.8)	0	0
	中止に至った有害事象 ^{b)}	11 (8.3)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (1.0)	1 (1.4)	1 (2.7)	0	0
	初回減量に至った有害事象	5 (3.8)	9 (7.0)	12 (10.1)	11 (11.0)	13 (18.8)	9 (24.3)	0	0
335 試験									
Inducer の併用		2 mg/日	4 mg/日	6 mg/日	8 mg/日	10 mg/日	12 mg/日		
あり	該当例数 ^{a)}	455	451	430	422	386	370		
	すべての有害事象	74 (16.3)	110 (24.4)	30 (7.0)	71 (16.8)	25 (6.5)	87 (23.5)		
	重篤な有害事象	0	8 (1.8)	3 (0.7)	7 (1.7)	7 (1.8)	20 (5.4)		
	中止に至った有害事象 ^{b)}	3 (0.7)	12 (2.7)	6 (1.4)	11 (2.6)	8 (2.1)	17 (4.6)		
	初回減量に至った有害事象	14 (3.1)	31 (6.9)	14 (3.3)	31 (7.3)	18 (4.7)	50 (13.5)		
なし	該当例数 ^{a)}	223	219	208	203	179	166		
	すべての有害事象	51 (22.9)	56 (25.6)	24 (11.5)	35 (17.2)	8 (4.5)	28 (16.9)		
	重篤な有害事象	1 (0.4)	1 (0.5)	2 (1.0)	9 (4.4)	3 (1.7)	8 (4.8)		
	中止に至った有害事象 ^{b)}	6 (2.7)	4 (1.8)	6 (2.9)	14 (6.9)	11 (6.1)	14 (8.4)		
	初回減量に至った有害事象	11 (4.9)	14 (6.4)	18 (8.7)	18 (8.9)	12 (6.7)	28 (16.9)		

発現例数（発現割合（%））

a) 一度でも当該用量の投与を受けた被験者

b) 中止時用量別

- 以上より、4 歳以上 12 歳未満の小児の併用療法における最低維持用量及び最高用量を成人及び 12 歳以上の小児と同様に、最低維持用量は Inducer 併用時には 8 mg/日、Non-Inducer 併用時には 4 mg/日とし、最高用量は Inducer 及び Non-Inducer 併用にかかわらず 12 mg/日とすることに問題は無いと考える。

7.R.7.4 4 歳以上 12 歳未満の小児に対する単剤療法に係る用法・用量について

機構は、4 歳以上 12 歳未満の小児を対象とした本剤の単剤療法に係る臨床試験は実施されていないことから、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）に対する本剤の単剤療法に係る用法・用量を設定することの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 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、初回承認申請時資料 CTD 5.3.5.1.7 及び 5.3.5.1.10: 335 試験）における年齢別の発作頻度変化率²⁴⁾は表 35 のとおりであり、本剤の有効性について、4 歳以上 12 歳未満の小児、12 歳以上 18 歳未満の小児及び 18 歳以上 65 歳未満の成人で大きな差異は認められなかった。

表 35 治療期における年齢別の発作頻度変化率（311 試験及び 335 試験）

311 試験（部分発作コホートの部分発作）							
日本人集団				全体集団			
4 歳以上 7 歳未満		7 歳以上 12 歳未満		4 歳以上 7 歳未満		7 歳以上 12 歳未満	
16 例		49 例		40 例		108 例	
-32.75 [-59.53, -2.17]		-39.24 [-53.32, -22.24]		-42.65 [-56.34, -26.32]		-40.11 [-53.32, -30.77]	
335 試験							
12 歳以上 18 歳未満				18 歳以上 64 歳未満			
プラセボ群	本剤 4 mg/日群	本剤 8 mg/日群	本剤 12 mg/日群	プラセボ群	本剤 4 mg/日群	本剤 8 mg/日群	本剤 12 mg/日群
12 例	23 例	25 例	14 例	160 例	150 例	146 例	164 例
-9.25	-5.82	-15.11	-63.71	-10.56	-18.94	-29.18	-34.10
-	[-35.966, 44.980]	[-55.484, 27.507]	[-87.958, -12.753]	-	[-17.181, 2.268]	[-27.193, -7.656]	[-32.632, -14.485]

上段：評価例数

下段：中央値 [中央値の 95%CI]

- 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）における年齢別の完全発作消失割合は、12 歳以上 18 歳未満で 57.1%（4/7 例）、18 歳以上 65 歳未満で 64.3%（36/56 例）であり、本剤の有効性について 12 歳以上 18 歳未満の小児と 18 歳以上 65 歳未満の成人との間で大きな差異は認められなかった。
- 311 試験の結果、成人及び 12 歳以上の小児に対する本剤の有効性について、併用抗てんかん薬の数が多の方が発作頻度変化率は低下する傾向にあったものの、本剤の有効性は 1 剤併用から 3 剤併用まで認められた（7.R.3.1 参照）。
- 成人及び 12 歳以上の小児を対象とした単剤療法に係る 342 試験と成人及び 12 歳以上の小児を対象とした併用療法に係る 335 試験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なかったこと（7.R.4.1 参照）を踏まえると、4 歳以上 12 歳未満の小児に対する単剤療法における本剤の安全性プロファイルは、4 歳以上 12 歳未満の小児を対象とした併用療法に係る 311 試験で認められた安全性プロファイルと大きく異ならないと考えられる。
- 以上の点等を踏まえると、4 歳以上 12 歳未満の小児においても本剤の単剤療法に係る有効性及び安全性は期待できると考える。
- その上で、併用療法における本薬の薬物動態について、単剤療法における本薬の曝露量は併用療法における Non-Inducer¹⁾併用投与時と同程度であり、また、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明らかな差異は認められていないことから（6.R.1 及び 6.R.2 参照）、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）に対する単剤療法に係る本剤の用法・用量は、成人及び 12 歳以上の小児に対する単剤療法に係る用法・用量と同一の用法・用量を設定することとした。

以上の 7.R.7 における検討を踏まえ申請者は、本剤の用法・用量について、申請時の用法・用量から変更し、以下のとおり設定することを説明した。なお申請者は、強直間代発作に対する併用療法における本剤の最低維持用量を 8 mg/日から 4 mg/日へと変更することについては承認申請後に再検討し、強直間

代発作を有する患者を対象とした本剤の国内第Ⅲ相試験（初回申請時資料 CTD 5.3.5.1.8 及び 5.3.5.2.7: E2007-G000-332 試験）及び強直間代発作を有する患者に対して本剤 4 mg/日を維持用量として投与したときの製造販売後調査データ⁴²⁾において、本剤 4 mg/日を最低維持用量とした場合の有効性及び安全性の情報は十分ではないことから、現在承認されている強直間代発作に係る用法・用量から変更しないこととする旨を説明した。また申請者は、適宜増減する際の用量幅の上限が既承認の用法・用量の範囲内であることを明確にするため、適宜増減する際の用量幅は 2 mg/日以下ずつとすることを説明した。

〔用法・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 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 2 mg 以下ずつ適宜増減するが、1 日最高 8 mg 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 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。

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 以下ずつ適宜増減するが、1 日最高 12 mg 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 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。

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

機構は、以下のように考える。

- 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用法・用量について問題はない。
- 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 Non-Inducer¹¹⁾併用時の本剤の最低維持用量について、併用療法に係る 335 試験では本剤 4 mg/日での有効性は示されなかったものの、Non-Inducer 併用時と同程度の血漿中本薬濃度が得られると考えられる単

42) 18 歳以上のてんかん患者を対象とした併用療法に係る使用成績調査（目標症例数：3750 例）及び 12 歳以上 18 歳未満の小児てんかん患者を対象とした併用療法に係る特定使用成績調査（目標症例数：500 例）

剤療法に係る 342 試験において本剤 4 mg/日の有効性が認められていること（表 6）、本剤の単剤療法と併用療法における安全性について、有害事象の発現状況に明らかな差異は認められなかったこと（7.R.4.1 参照）、日米欧で承認されている他の抗てんかん薬の維持用量についても、欧州でのトピラマートを除き、単剤療法の最低維持用量は併用療法の維持用量の範囲内であること等を踏まえると、当該最低維持用量を本剤 4 mg/日とすることは可能である。

- 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用法・用量について問題はない。
- 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）に対する本剤の単剤療法に係る用法・用量について、臨床試験は実施されていない。しかしながら、4 歳以上及び 12 歳未満の小児と成人及び 12 歳以上の小児との間で併用療法に係る本剤の有効性及び安全性に大きな差異は認められていないこと、311 試験において併用抗てんかん薬の数によらず本剤の有効性が認められていること、成人及び 12 歳以上の小児における単剤療法に係る 342 試験で本剤の有効性及び安全性が確認されたこと等を踏まえると、4 歳以上 12 歳未満の小児においても成人及び 12 歳以上の小児と同様に、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及び安全性は期待できる。したがって、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）に対する単剤療法に係る本剤の用法・用量として、成人及び 12 歳以上の小児に対する単剤療法と同一の用法・用量を設定することは可能である。
- なお、本剤の部分発作（二次性全般化発作）に係る用法・用量は併用抗てんかん薬の有無及び種類並びに年齢によって異なることから、医療現場において適正に使用されるように、当該内容を医療従事者向け及び患者向け資料を用いて適切に情報提供する必要があると考える。
- 以上については、専門協議における検討を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.8 製造販売後の検討事項について

機構は、以下のように考える。

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）に対する本剤の単剤療法に係る臨床試験は実施されていないことに加え、以下の点等を踏まえると、4 歳以上 12 歳未満の小児に対する本剤の単剤療法において、敵意及び攻撃性関連の有害事象の発現状況が 4 歳以上 12 歳未満の小児に対する本剤の併用療法と比べて大きく異なることがないか、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。

- 易刺激性等の敵意及び攻撃性関連の有害事象の発現割合は、成人及び 12 歳以上の小児と比べて 4 歳以上 12 歳未満の小児で高い傾向が認められたこと（7.R.4.2.2 参照）。
- 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（初回承認申請時資料 CTD 5.3.5.1.7 及び 5.3.5.1.10: 335 試験）における初回発現時用量別の有害事象の発現割合は、併用療法と比較して単剤療法でやや高い傾向が認められたこと（表 30）。

製造販売後における検討事項の適切性については、専門協議における検討を踏まえて最終的に判断したい。

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 5.3.5.2.2、CTD 5.3.5.2.6、CTD 5.3.5.2.7）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、治験依頼者において以下の事項が認められたため、治験依頼者に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

治験依頼者

- ・ 治験責任医師及び実施医療機関の長に対する安全性情報に係る年次報告の遅延

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考える。本品目は、成人及び 4 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）における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考えられる。なお、効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項等の適切性については、専門協議においてさらに検討する必要があると考える。

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

以上

審査報告 (2)

令和元年 11 月 12 日

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

[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 用法・用量について

本剤の用法・用量について、機構の考え(審査報告 (1) 7.R.7 参照)が専門委員に支持されたことを踏まえ機構は、本剤の用法・用量を以下のように整備するとともに、本剤の用法・用量は併用抗てんかん薬の有無及び種類並びに年齢によって異なることから、医療現場において適正に使用されるように、当該内容を医療従事者向け及び患者向け資材を用いて適切に情報提供するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

[用法・用量]

〈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 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 2 mg 以下ずつ適宜増減するが、1 日最高 8 mg 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 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。

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 1 週間以上の間隔をあけて 2 mg 以下ずつ適宜増減するが、1 日最高 12 mg 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 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 2 週間以上の間隔をあけて 2 mg 以下ずつ適宜増減するが、1 日最高 12 mg 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 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。

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

1.2 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.8 製造販売後の検討事項について」の項における検討を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 36 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 37 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 36 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"> ・浮動性めまい ・平衡障害、運動失調及び転倒 ・敵意及び攻撃性 ・筋弛緩 	<ul style="list-style-type: none"> ・依存性 ・自殺念慮及び自殺行動 ・心血管系への影響 	<ul style="list-style-type: none"> ・小児の成長への影響 ・強直間代発作を有するてんかん患者における有効性^{a)}
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^{a)} 		

a) 既承認適応に関する検討事項

表 37 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（4 歳以上 12 歳未満の小児の部分発作（二次性全般化発作を含む）） ・製造販売後データベース調査 	<ul style="list-style-type: none"> ・なし 	<ul style="list-style-type: none"> ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、改訂、提供 ・患者及び患者家族向け資材（患者向け服薬指導箋）の作成、改訂、提供 ・市販直後調査（4 歳以上 12 歳未満の小児の部分発作（二次性全般化発作を含む））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等を実施するよう申請者に求めた。申請者は、4 歳以上 12 歳未満の部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する小児てんかん患者を対

象として、本剤の単剤療法と併用療法における敵意及び攻撃性関連の有害事象の発現頻度を比較することを目的とした、製造販売後データベース調査を実施することを説明した。

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が必要があると考ええる。

2. 審査報告 (1) の訂正事項

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

頁	行	訂正前	訂正後
9	下から 8	80.9% (72/89 例)	75.3% (67/89 例)
9	下から 4	56.2% (50/89 例)	52.8% (47/89 例)
13	1	66.7% (120/180 例)	67.2% (121/180 例)

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された用法・用量を以下のように整備し、以下の効能・効果で承認して差し支えないと判断する。本申請は新効能・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（令和6年3月27日まで）と設定することが適切と判断する。また、本薬細粒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、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[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）

[用法・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 2 mg 以下ずつ適宜増減するが、1 日最高 12 mg 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 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 2 週間以上の間隔をあけて 2 mg 以下ずつ適宜増減するが、1 日最高 12 mg 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 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。

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 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 1 週間以上の間隔をあけて 2 mg 以下ずつ適宜増減するが、1 日最高 12 mg 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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AMPA	α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid	—
AUC	Area Under Concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
CBZ	Carbamazepine	カルバマゼピン
CI	Confidence Interval	信頼区間
CL/F	Apparent total body clearance	みかけの全身クリアランス
C _{max}	Maximum Concentration	最高濃度
C _{ss,max}	Maximum Steady-state Concentration	定常状態における最高濃度
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
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
HLT	High Level Terms	高位語
ILAE	International League Against Epilepsy	国際抗てんかん連盟
ITT	Intention-To-Treat	—
LC-MS/MS	Liquid Chromatography-tandem Mass Spectrometry	液体クロマトグラフィー－タンデム質量分析法
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	医薬品規制調和国際会議 国際医薬用語集
NICE	National Institute for health and Care Excellence	英国国立医療技術評価機構
OXC	Oxcarbazepine	オクスカルバゼピン
PHT	Phenytoin	フェニトイン
PT	Preferred Term	基本語
SMQ	Standardized MedDRA Query	MedDRA 標準検索式
SOC	System Organ Class	器官別大分類
mITT	Modified Intention-To-Treat	—
t _{max}	Time to reach Maximum concentration	最高濃度到達時間
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
232 試験	—	E2007-G000-232 試験 (参考 CTD 5.3.5.2.4 及び 5.3.5.2.5)
311 試験	—	E2007-G000-311 試験 (CTD 5.3.5.2.2、5.3.5.2.3 及び 5.3.5.2.7)
335 試験	—	E2007-J000-335 試験 (初回承認申請資料 CTD 5.3.5.1.7 及び CTD 5.3.5.1.10)
342 試験	—	E2007-J000-342 試験 (CTD 5.3.5.2.1 及び 5.3.5.2.6)
本剤	—	フィコンパ細粒 1%、同錠 2 mg、同錠 4 mg
本薬	—	ペランパネル水和物
本薬懸濁剤	—	ペランパネル水和物懸濁剤 (ペランパネルとして 0.5 mg/mL)
本薬細粒剤	—	フィコンパ細粒 1%
本薬錠剤	—	フィコンパ錠 2 mg、同錠 4 mg