2.5.5.10.3 敵意及び攻撃性関連

敵意及び攻撃性関連は，MedDRA SMQ で「敵意/攻撃性」並びに PT で不安，パニック発作，不眠症，アカシジア，悪夢，解離，強迫性障害，強迫性人格障害，全般性不安障害，退行行動，不安障害及び睡眠障害に該当する事象を対象に集計した。

342 試験における敵意及び攻撃性関連の有害事象/副作用発現率を表 2.5.5-17 に示した。

342 試験において，敵意及び攻撃性関連の有害事象及び副作用は 9.0%（8/89 例）及び 6.7%（6/89 例）に発現した。

表 2.5.5-17 敵意及び攻撃性関連の有害事象/副作用（安全性解析対象集団，342 試験）

関心のある有害事象 基本語（PT）	(N=89) n (%)	
	有害事象	副作用
敵意・攻撃性関連	8 (9.0)	6 (6.7)
易刺激性	3 (3.4)	3 (3.4)
健忘	2 (2.2)	1 (1.1)
不安	2 (2.2)	2 (2.2)
感情不安定	1 (1.1)	1 (1.1)
不眠症	1 (1.1)	1 (1.1)
裂傷	1(1.1)	0

MedDRA Version 21.0

（表 2.7.4-53 を引用）

311 試験における敵意及び攻撃性関連の有害事象/副作用発現率を表 2.5.5-18 に示した。

311 試験の Core Study 及び継続投与期 A では，全集団の全体での敵意及び攻撃性関連の有害事象及び副作用発現率は 36.7%（66/180 例）及び 32.2%（58/180 例）であった。全集団の部分発作コホートの敵意及び攻撃性関連の有害事象及び副作用発現率 34.9%（52/149 例）及び 31.5%（47/149 例）であった。日本人集団における敵意及び攻撃性関連の有害事象及び副作用の発現率は 29.2%（19/65 例）及び 26.2%（17/65 例）であった。

表 2.5.5-18 敵意及び攻撃性関連の
有害事象/副作用（安全性解析対象集団，311試験：Core Study+継続投与期A）

関心のある有害事象 基本語（PT）	全集団				日本人集団			
	部分発作コホート (N=149) n (%)		全体 (N=180) n (%)		部分発作コホート (N=65) n (%)		全体 (N=65) n (%)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
敵意・攻撃性関連	52 (34.9)	47 (31.5)	66 (36.7)	58 (32.2)	19 (29.2)	17 (26.2)	19 (29.2)	17 (26.2)
易刺激性	19 (12.8)	16 (10.7)	24 (13.3)	21 (11.7)	12 (18.5)	11 (16.9)	12 (18.5)	11 (16.9)
攻撃性	16 (10.7)	15 (10.1)	18 (10.0)	17 (9.4)	2 (3.1)	2 (3.1)	2 (3.1)	2 (3.1)
激越	7 (4.7)	5 (3.4)	9 (5.0)	6 (3.3)	4 (6.2)	2 (3.1)	4 (6.2)	2 (3.1)
精神運動亢進	5 (3.4)	5 (3.4)	7 (3.9)	7 (3.9)	0	0	0	0
不眠症	5 (3.4)	1 (0.7)	6 (3.3)	2 (1.1)	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)
不安	3 (2.0)	3 (2.0)	5 (2.8)	3 (1.7)	0	0	0	0
裂傷	3 (2.0)	0	6 (3.3)	0	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0

表 2.5.5-18 敵意及び攻撃性関連の
有害事象/副作用（安全性解析対象集団，311試験：Core Study+継続投与期A）

関心のある有害事象 基本語（PT）	全集団				日本人集団			
	部分発作コホート (N=149) n (%)		全体 (N=180) n (%)		部分発作コホート (N=65) n (%)		全体 (N=65) n (%)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
怒り	3 (2.0)	3 (2.0)	3 (1.7)	3 (1.7)	0	0	0	0
睡眠障害	3 (2.0)	2 (1.3)	3 (1.7)	2 (1.1)	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)
落ち着きのなさ	2 (1.3)	2 (1.3)	2 (1.1)	2 (1.1)	0	0	0	0
健忘	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.1)	2 (1.1)	0	0	0	0
異常行動	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
感情不安定	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
気分変化	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
悪夢	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
初期不眠症	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
人格変化	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
反抗的行動	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
重篤気分調節症	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
中期不眠症	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
反抗挑戦性障害	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
絶叫	0	0	1 (0.6)	1(0.6)	0	0	0	0

MedDRA Version 21.0

（表 2.7.4-54 を引用）

部分発作を有する成人又は 12 歳以上の小児を対象とした 231 試験，233 試験，335 試験及び強直間代発作を有する成人及び 12 歳以上の小児を対象として実施した 332 試験の実薬群の合計の敵意・攻撃性関連の有害事象の発現率は 20.5%であった（5.3.5.3.1 項参照）。342 試験では他の試験と比較して低く，311 試験では他の試験と比較して高い傾向がみられた。

2.5.5.10.4 筋弛緩関連

筋弛緩関連は，MedDRA PT で筋緊張低下，無力症，筋無力症候群，筋力低下，脱力発作に該当する事象を対象に集計した。

342 試験において，筋弛緩関連の有害事象の発現はなかった。

311 試験における筋弛緩関連の有害事象/副作用発現率を表 2.5.5-19 に示した。

311 試験の Core Study 及び継続投与期 A では，全集団の全体の筋弛緩関連の有害事象及び副作用発現率は 2.8%（5/180 例）及び 1.1%（2/180 例）であった。全集団の部分発作コホートの筋弛緩関連の有害事象及び副作用発現率は 2.0%（3/149 例）及び 0.7%（1/149 例）であった。日本人集団において筋弛緩関連の有害事象の発現はなかった。

表 2.5.5-19 筋弛緩関連の有害事象/副作用
（安全性解析対象集団，311 試験：Core Study+継続投与期 A）

関心のある有害事象 基本語（PT）	全集団				日本人集団			
	部分発作コホート (N=149) n (%)		全体 (N=180) n (%)		部分発作コホート (N=65) n (%)		全体 (N=65) n (%)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
筋弛緩関連	3 (2.0)	1 (0.7)	5 (2.8)	2 (1.1)	0	0	0	0
無力症	1 (0.7)	0	2 (1.1)	1 (0.6)	0	0	0	0
筋緊張低下	2 (1.3)	1 (0.7)	2 (1.1)	1 (0.6)	0	0	0	0
脱力発作	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0

MedDRA Version 21.0

（表 2.7.4-55 を引用）

部分発作を有する成人及び 12 歳以上の小児を対象とした 231 試験，233 試験，335 試験及び強直間代発作を有する成人及び 12 歳以上の小児を対象として実施した 332 試験の実薬群の統合解析における筋弛緩関連の有害事象の発現率は 2.2%であり（5.3.5.3.1 項参照），342 試験では他の試験と比較して低く，311 試験では他の試験と同程度であった。

2.5.5.10.5 自殺・自傷関連

自殺・自傷関連は，MedDRA SMQ で「自殺/自傷」に分類される事象を対象に集計した。

342 試験において，自殺・自傷関連の有害事象の発現はなかった。311 試験の全集団の部分発作コホートを対象とした集計では，日本人集団も含め，自殺・自傷関連の有害事象の発現はなかった。強直間代発作コホートでは 1 例（被験者識別番号 28151001）が Core Study 期間に 2 件の自殺念慮を発現した。いずれも治験薬との因果関係は関連ありと判断されたが，軽度で非重篤であった。なお，311 試験の Core Study 及び継続投与期 A において，6 歳以上の被験者を対象にコロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）を用いて自殺の危険性を評価した結果，新たな安全性の懸念は確認されなかった（2.7.4.7.5.1 項参照）。

部分発作を有する成人又は 12 歳以上の小児を対象とした 231 試験，233 試験，335 試験及び強直間代発作を有する成人及び 12 歳以上の小児を対象とした 332 試験の実薬群の合計の自殺・自傷関連の有害事象の発現率は 3.7%であった（5.3.5.3.1 項参照）。342 試験及び 311 試験では自殺・自傷関連の有害事象は他の試験と比較して低かった。

2.5.5.10.6 血管・大動脈関連

血管・大動脈関連は，MedDRA SOC で「心臓障害」「血管障害」に該当する事象並びに SOC「臨床検査」のうち HLGT で「心血管系検査（酵素検査を除く）」及び HLT「骨格筋および心筋検査」に該当する事象を対象に集計した。

342 試験における血管・大動脈関連の有害事象/副作用発現率を表 2.5.5-20 に示した。

342 試験において，血管・大動脈関連の有害事象は 2.2%（2/89 例）に発現したが，副作用の発現はなかった。

表 2.5.5-20 血管・大動脈関連の有害事象/副作用（安全性解析対象集団，342 試験）

関心のある有害事象 基本語（PT）	(N=89) n (%)	
	有害事象	副作用
血管・大動脈関連	2 (2.2)	0
心電図QT延長	1 (1.1)	0
出血	1 (1.1)	0

MedDRA Version 21.0

（表 2.7.4-57 を引用）

311 試験における血管・大動脈関連の有害事象/副作用発現率を表 2.5.5-21 に示した。

311 試験の Core Study 及び継続投与期 A では，全集団の全体で血管・大動脈関連の有害事象は 1.1%（2/180 例）に発現したが，副作用の発現はなかった。全集団の部分発作コホートでは，血管・大動脈関連の有害事象は 1.3%（2/149 例）に発現したが，副作用の発現はなかった。日本人集団における血管・大動脈関連の有害事象の発現はなかった。

表 2.5.5-21 血管・大動脈関連の有害事象/副作用
（安全性解析対象集団，311 試験：Core Study+継続投与期 A）

関心のある有害事象 基本語（PT）	全集団				日本人集団			
	部分発作コホート (N=149) n (%)		全体 (N=180) n (%)		部分発作コホート (N=65) n (%)		全体 (N=65) n (%)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
血管・大動脈関連	2 (1.3)	0	2 (1.1)	0	0	0	0	0
収縮期血圧上昇	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
末梢冷感	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0

MedDRA Version 21.0

（表 2.7.4-58 を引用）

部分発作を有する成人又は 12 歳以上の小児を対象とした 231 試験，233 試験，335 試験及び強直間代発作を有する成人及び 12 歳以上の小児を対象として実施した 332 試験の実薬群の合計の血管・大動脈関連の有害事象の発現率は 1.7%であった（5.3.5.3.1 項参照）。血管・大動脈関連の有害事象発現率は 342 試験では他の試験と比較して同程度であり，311 試験では他の試験と比較して低かった。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

てんかんは，種々の病因によってもたらされる慢性的な脳の疾患であり，大脳ニューロンの過剰な放電から由来する反復性の発作（てんかん発作）を主徴とし，それに変異に富んだ臨床並びに検査所見の表出を伴う（WHO）。てんかんの有病率は一般的に 0.3%～1%と見積もられており（Neligan, et al., 2012），国内では約 100 万人のてんかん患者がいるといわれている（植田, 2007）。てんかんの発病率は新生児期（生後 1 ヵ月未満）が最も多く，その後低下するが，初老期になって再び増加する傾向にある。

てんかん発作の反復により，神経細胞に不可逆の障害が生じ，進行性の経過をたどることがある。さらに，てんかん発作による意識消失や重積発作は転倒などによる二次的な外傷や事故の誘因のリスクとなり，ときには生命に危険を及ぼすこともある。

また，てんかん発作を有することは学業や就労，結婚など日常生活に重大な影響を与える。発作が止まっていない難治性てんかんでは，記憶力障害や判断力，集中力に問題が生じ，その結果社会生活が困難になることもある。さらに，いつ生じるかわからない発作を抱えることの心理的ストレスによる QOL 低下も課題である。

2.5.6.1.2 現行の治療

てんかんに対する治療の主体は抗てんかん薬による薬物療法である。てんかんの薬物治療は発作の予防であり，発作が抑制されたとしても長期の治療維持が必須である。そのため，有効性のみならず，安全性やコンプライアンスにも優れた薬剤が求められている。

てんかんの薬物療法は，まず単剤治療から開始する。安全性，薬物相互作用，経済的負担の軽減及び服薬コンプライアンスの向上の観点から，単剤療法の方が併用療法に比較して利点があると考えられている(Faught, 2007)。また，妊娠可能性のある女性に関しては，先天異常のリスクを最小限にするためにも，可能であれば単剤治療にすることが推奨されている（藤原, 2010）。新たに診断されたてんかん患者に対する治療は，1 剤目の抗てんかん薬を単剤治療で試し，効果が認められなかった場合には第 2 又は第 3 選択薬を単剤治療にて試し，効果が認められなかった場合には多剤併用療法へ移行することが多い。新たに診断されたてんかん患者の約 60%が第 1 若しくは第 2 選択薬剤の単剤療法にてコントロールされている（Kwan and Brodie, 2000; Chen, et al., 2018）。

単剤療法に関して，発作が完全に抑制されるのは，1 剤目の抗てんかん薬で 47%，2 剤目で 13%，3 剤目では 1%と報告されてきており（Kwan and Brodie, 2000），最近の研究報告においても発作消失に至らないケースは依然 20%～40%程度存在するとされ（Chen, et al., 2018），単剤治療の有効性は未だ十分ではない。現在，国内でてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する単剤療法の効能・効果を有する薬剤として，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，レベチラセタム及びラコサミドが承認されている。これらの薬剤は，電位依存性 Na^+チャネル，Ca^{2+}チャネル，シナプス小胞蛋白又は GABA トランスアミナーゼ阻害を作用機序の主体とするものである。新たな治療選択肢として，既存の薬剤とは異なる作用機序の新規抗てんかん薬による単剤療法が望まれている。

一方，約 30%の患者では薬物治療にもかかわらず発作が止まらず難治化するといわれている（Kwan and Brodie, 2000）。コントロール不良の発作は，さまざまな医学的影響（発作による重度の外傷，突然死，うつ病，間欠性の精神病性障害など）を患者に及ぼす。また，このような発作により，日常生活が大幅に制限され，社会的ハンディキャップを負うことになる。てんかんの多くは小児期に発症するため，小児期から適切な治療を開始することは，難治性てんかんへの進行を防ぐことに繋がると考えられている。

また，国内の小児部分発作の治療環境は，近年の相次ぐ新薬（ガバペンチン，トピラマート，ラモトリギン，レベチラセタム，ラコサミド）の導入によって，第 1 選択薬から第 2 選択薬については概ね諸外国と同じ薬剤が使用可能となったが，依然として小児等への適応の拡大ある

いはさらなる新薬の導入については未だ遅れがあり（2.5.1.2.4.2 項参照），医療現場からは難治性てんかんに有効な新薬の開発について一層の推進が期待されている。

さらに，抗てんかん薬市場では小児や高齢者をはじめとする錠剤の服薬が困難な患者に対しては細粒剤等の製剤が処方されており，本薬でも錠剤に替わる製剤のニーズは高い（2.5.1.3 項参照）。

このような状況を考慮すると，既存の抗てんかん薬とは異なる作用機序を有し，1 日 1 回就寝前投与という特徴から良好な服薬コンプライアンスが期待される本薬について，単剤療法及び小児の部分発作に対しての適応拡大並びに新剤形（細粒剤）の追加は，国内のてんかん治療のニーズを満たすことに繋がると考えられる。

2.5.6.2 ベネフィット

2.5.6.2.1 未治療の部分発作を有するてんかん患者における単剤療法として高い発作完全消失作用を示す

342 試験は単剤療法の有効性及び安全性を確認する目的で日本及び韓国で実施した試験である。本試験はオープン，非対照のデザインであるが，既存の単剤療法薬剤の成績（Chadwick, et al., 1999; Arroyo, et al., 2005; Mikkelsen, et al., 1981; Heller, et al., 1995; 兼子 他, 2015）を参照し，6 ヵ月完全発作消失（seizure free）割合の見積値として 50%を見込み，その値に対し，本薬 4 mg 又は 8 mg で治療維持期に移行した被験者（mITT）における完全発作消失（seizure free）割合が相対差として 20%を超えない範囲を非劣性マージン（Glauser, et al., 2013）とすることで閾値を 40%と設定し，有効性を評価した。その結果，4 mg 単独及び 4 又は 8 mg の治療維持期 26 週間の完全発作消失（seizure free）割合は各々63.0%及び 74.0%であり，その 95%信頼区間の下限値はそれぞれ 50.9%及び 62.4%と，いずれも閾値 40%を上回り，本薬単剤療法での有効性が 4 mg から確認された。

また発作型別の有効性において，臨床的により重篤とされる二次性全般化発作を有する被験者の 4 又は 8 mg 治療維持期 26 週間の完全発作消失（seizure free）割合は 77.1%となり，本薬の強力な完全発作消失（seizure free）効果が確認された。

未治療のてんかん患者での治療の第一目標は発作消失であること，既存抗てんかん薬の成績を基に単剤療法の抗てんかん薬に求められる 50%以上の完全発作消失（seizure free）割合を上回ったことから本試験の結果の臨床的な意義は大きい。

さらに，311 試験の継続投与期 A では，3 例の被験者が併用抗てんかん薬の投与を中止し，本薬のみでの単剤療法に移行した。うち 2 例は発作が完全に消失し，その状態が継続しており，本薬は小児でも単剤療法の有効性が期待される。

2.5.6.2.2 コントロール不十分な難治性部分発作を有する小児てんかん患者に対する併用療法として有効である

現在の 12 歳以上の小児及び成人からより低年齢の小児に適応を拡大する目的で日本人を含む国際共同試験として実施した 311 試験は，4 歳以上 12 歳未満の部分発作を有する小児を対象とした試験である。本試験はオープンラベル，非対照試験のデザインではあるが，日本人集団においては成人及び 12 歳以上の小児を対象とした臨床試験（335 試験）で無作為化期にプラセボの投与を受けた被験者における発作頻度変化率を超えることを条件とし，閾値を–10.5%として設定し，本薬を最大 12 mg 投与した際の有効性を評価した。日本において登録された被験者 65 例の発作頻度変化率の 95%信頼区間の上限値は–25.48%であり，閾値（–10.5%）を下回ったことから有効性が確認された。また，日本人集団の部分発作に対する治療期の発作頻度変化率の中央値は–36.97%，治療維持期（LOCF）の発作頻度 50%減少達成率は 41.5%（27/65 例）であり，335 試験の結果（発作頻度変化率の中央値：4 mg 群–17.32%，8 mg 群–28.95%，12 mg 群–38.03%及び発作頻度 50%減少達成率：4 mg 群 23.0%，8 mg 群 36.0%，12 mg 群 43.3%［1.13.1.1 の表 2.7.3-25 及び表 2.7.3-27］）と比べても遜色のない結果であった。さらに，日本人集団の発作頻度 100%減少（seizure free）を達成した被験者は 6.2%（4/65 例）であった。

難治性のてんかん患者での治療の第一目標は発作頻度の減少であり，本試験の結果の臨床的

な意義は大きい。

2.5.6.2.3 コントロール不十分な難治性部分発作を有する小児てんかん患者の二次性全般化発作に対する高い有効性を示す

てんかん発作時には，痙攣のみではなく意識消失を伴うものもあり，患者は日常生活において大きな支障を受ける。特に二次性全般化発作はてんかんにおける原因不明の突然死（SUDEP：Sudden unexpected death in epilepsy）に関連すると考えられている（Shorvon and Tomson, 2011; Hesdorffer et al., 2012）。311 試験の日本人集団の二次性全般化発作の発作頻度変化率の中央値は–56.34%（95% 信頼区間：–68.36%～–39.13%），日本人集団の二次性全般化発作における発作頻度 50%減少達成率は 63.6%（21/33 例），発作頻度 100%減少（seizure free）達成率は 21.2%（7/33 例）であった。本薬は部分発作の中でも特に二次性全般化発作に対して高い有効性を示した。

2.5.6.2.4 新剤形（細粒剤）により，小児や高齢者をはじめとする錠剤の服薬が困難なてんかん患者の服薬利便性が向上する

新剤形（細粒剤）の追加により，小児や高齢者をはじめとした既に市販されている本薬錠剤 2 mg 及び錠剤 4 mg で服薬が困難な患者の服薬利便性が向上する。

一般的に抗てんかん薬では，小児や嚥下機能が低下している高齢者に限らず，全ての年齢層で錠剤の服薬が困難な患者に対応した製剤の提供が求められている。既に市販されている本薬錠剤 2 mg 及び錠剤 4 mg は既存の他の抗てんかん薬に比べて小型の製剤であり，錠剤の服薬が困難な患者でも服薬しやすい特徴がある。しかし，既承認の適応内でも更なる服薬利便性の高い製剤のニーズは大きく，また小児適応追加にあたっては既存の錠剤を服用できない患者も多いと考えられた。311 試験では米国及び欧州で承認されている本薬懸濁剤を用いたものの，国内では散剤又は細粒剤が好まれる傾向にある（2.5.1.3 項参照）ため，細粒剤を開発した。

また，細粒剤の提供により細やかな用量調節が可能となる。実臨床では個々の患者の症状に応じ，有効性と安全性のバランスを考慮した用量調整が行われるため，本細粒剤の提供による臨床的な意義は大きい。

なお，本細粒剤は 1%と計算しやすい含有率や併用抗てんかん薬との鑑別が容易な色調（黄色）のプロファイルであり，患者の服用性のみならず調剤過誤防止の観点も考慮した製剤である。

2.5.6.2.5 1 日 1 回投与の薬剤であり，服薬コンプライアンス及び治療アウトカムの向上が期待される

抗てんかん薬による治療では継続的な服用が求められる一方，半分近くの患者は服薬を忘れた際の発作出現を経験しており（松浦，2009），服薬コンプライアンス不良が仮性難治てんかんの大きな要因となる（岩佐及び吉田，2010）。また，半数近くの患者が服薬を忘れた際の発作出現を経験しているという報告（Cramer, et al., 2002）や，服薬遵守率 80%未満のてんかん患者群では死亡率が 3 倍に上昇し，救急搬送・入院・交通事故等の発症リスクが上昇するとされ（Faught, et al., 2008），さらにそれらが医療費の増加に繋がることも報告されている（Faught, et al., 2009）。よって，服薬コンプライアンスの維持はてんかんの薬物治療で非常に重要である。一般的に 1 日の服薬回数の増加はコンプライアンス不良と関連することが知られている。本薬

は 1 日 1 回就寝前投与の薬剤であり，飲み忘れのリスクが少ない。特に小児では，保護者の管理のもとで自宅で服薬できる 1 日 1 回就寝前服用の薬剤は服薬コンプライアンス及び治療アウトカムの向上に大きく寄与すると考えられる。

2.5.6.3 リスク

2.5.6.3.1 神経系障害に関連する有害事象

本薬では神経系障害に関連する有害事象の発現があることが知られているが，342 試験の対象である新たに診断された未治療のてんかん患者に対する単剤療法や，311 試験の対象である小児てんかん患者は，成人の併用療法と比較して本薬への忍容性が低い可能性がある。本薬の神経系障害に関する有害事象の発現を予防するには，漸増期間を長くとる方法が有効であると報告されている（Villanueva, et al., 2017）。このため，342 試験では漸増間隔を 2 週間以上，311 試験では別途設定した投与スケジュールに従って 1～2 週間以上とした。

342 試験において発現頻度が高かった神経系障害に関連する有害事象（発現率 10%以上）は，浮動性めまい（36.0%），傾眠（13.5%）及び頭痛（12.4%）であった。

311 試験全体で発現頻度が高かった神経系障害に関連する有害事象（発現率 10%以上）は，傾眠（27.2%）及び浮動性めまい（13.3%）であった。

このうち，重篤な有害事象は 342 試験の頭痛 1 例（1.1%）及び 311 試験の傾眠 2 例（1.1%）のみであった。

上記の結果は，頭痛を除いて成人及び 12 歳以上を対象とした併用療法の臨床試験での有害事象の発現率と大きな違いはなかった。頭痛に関しては，有害事象の発現率は 342 試験で高かったものの，副作用の発現率は併用療法の試験の結果と同程度であった。

これらの有害事象の発現時期は投与初期である漸増期間に多いことが知られている。実際に 342 試験及び 311 試験でも投与開始早期の発現が多かった（2.5.5.6 項参照）。

以上の結果から，本薬の単剤療法又は小児への使用に際しては，浮動性めまい，傾眠，頭痛といった神経系障害に関する有害事象の発現に十分注意する必要があると考えられるが，フィコンパ錠 2 mg，同錠 4 mg 添付文書（2017 年 6 月改訂，第 3 版）の新記載要領様式（以下現添付文書）の［使用上の注意］では既に以下のように明記されており，新たな対応は不要と考える。

8. 重要な基本的注意

8.3 運動失調（ふらつき）等が高頻度で認められ、転倒等を伴うおそれがあるので、あらかじめ患者及びその家族に十分に説明し、必要に応じて医師の診察を受けるよう、指導すること。

8.4 本剤を増量した場合に易刺激性、攻撃性・敵意、不安等の精神症状、運動失調（ふらつき）等が多く認められ、特に本剤の代謝を促進する抗てんかん薬（カルバマゼピン、フェニトイン）を併用しない患者では多く認められるため、患者の状態を慎重に観察すること。［7.2、10.2、16.7.1 参照］

8.5 めまい、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転など危険を伴う操作に従事させないよう注意すること。

2.5.6.3.2 精神症状に関する有害事象

311 試験全体において発現頻度が高かった（10%以上）精神症状に関連する有害事象は易刺激性（13.3%）及び攻撃性（10.0%）であり，そのうち重篤な有害事象は攻撃性 1 例（0.6%）のみであった。また，342 試験では，精神症状に関連する有害事象の発現は 10%以下（易刺激性 3.4%，攻撃性 0%）であった。

311 試験全体の症例数が少ないことから結論づけることはできないものの，このような精神症状に関する有害事象が低年齢の患者で増加する傾向は本薬のみに特有ではなく，他の抗てんかん薬や小児適応を有する中枢神経系用剤でも報告されている（Brodie, et al., 2016）。このことから，本薬の小児への使用では，易刺激性等の精神症状の発現に十分注意する必要があると考えられる。現添付文書の［使用上の注意］では既に以下のように明記されているが，今回，9.7.2 の下線部を 4 歳未満，9.7.3 の下線部を小児へ変更することにより注意喚起を徹底する。

8．重要な基本的注意 8.1 易刺激性、攻撃性・敵意、不安等の精神症状があらわれ、自殺企図に至ることもあるので、本剤投与中は患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。［8.2、11.1.1、15.1.1 参照 ］ 8.2 患者及びその家族等に攻撃性・敵意、自殺企図等の精神症状発現の可能性について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うように指導すること。［8.1、11.1.1、15.1.1 参照 ］ 8.4 本剤を増量した場合に易刺激性、攻撃性・敵意、不安等の精神症状、運動失調（ふらつき）等が多く認められ、特に本剤の代謝を促進する抗てんかん薬（カルバマゼピン、フェニトイン）を併用しない患者では多く認められるため、患者の状態を慎重に観察すること。［7.2、10.2、16.7.1 参照］

9.7 小児等 9.7.1 低出生体重児、新生児又は乳児を対象とした臨床試験は実施していない。 9.7.2 幼児又は小児（2 歳以上 12 歳未満）を対象とした国内臨床試験は実施していない。 9.7.3 臨床試験において、小児(12 歳以上)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るので、観察を十分に行うこと。

2.5.6.3.3 自殺，自殺企図，自殺念慮への影響

342 試験では，自殺に関連する有害事象は認められなかった。

311 試験では，自殺に関連する有害事象は強直間代発作コホートの Non-Inducer 併用例に 1 例 2 件認められた（2.5.5.10.5 項参照）。

また，232 試験では，自殺念慮は 2 歳以上 7 歳未満に 2 例 2 件及び，7 歳以上 12 歳未満に 1 例 1 件，計 3 例 3 件に発現したが，いずれも非重篤であった（2.7.4.2.1.11.5 項参照）。

以上より，本薬投与後に，自殺に関連する事象が発現するリスクが高まる可能性は低いものの，自殺を示唆するような状況が認められる場合には観察を十分に行い，必要に応じて本薬の投与量を減量又は中止することが望ましいと考えられる。また，患者及びその家族等に対しては，攻撃性，自殺企図等の精神症状発現の可能性について十分説明を行い，医師と緊密に連絡

を取り合うように指導する必要があると考えられた。現添付文書の［使用上の注意］では，既に以下の様に明記されている。

8.重要な基本的注意 8.1 易刺激性、攻撃性・敵意、不安等の精神症状があらわれ、自殺企図に至ることもあるので、本剤投与中は患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。［8.2、11.1.1、15.1.1 参照 ］

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

本薬は，既存の抗てんかん薬とは作用機序が異なる AMPA 型グルタミン酸受容体に選択的な非競合的拮抗剤であり，AMPA 受容体を介する興奮性シグナルを抑制することにより抗てんかん作用を発揮する。このため，他のメカニズムを主たる薬理作用とする薬剤では奏効しにくい発作に対しても有効性を示す可能性があり，成人の併用療法だけでなく，小児や単剤療法においても新たな治療薬として期待される。

本薬は 342 試験及び 311 試験の結果に基づき，未治療の部分発作を有するてんかん患者に対する単剤療法並びに他の抗てんかん薬で発作が十分に抑制されない部分発作を有する 4 歳以上 12 歳未満の小児てんかん患者に対する併用療法での有効性が認められた。

さらに，本薬の新剤形として細粒剤を提供することで，てんかん患者の服用性及び調剤の利便性はより向上することが期待される。

本薬の単剤療法並びに小児に対する使用にあたっては，浮動性めまい，傾眠，易刺激性等の有害事象に対する注意が必要である。しかしながらこれらの有害事象は，現在のてんかん薬物治療においては一般的に認知されている事象であり，添付文書等で引き続き注意喚起を行うことでリスクの低減を図ることが可能であり，リスクを上回る臨床的なベネフィットを十分発揮できると考える。

したがって，既承認の成人及び 12 歳以上の小児に対する本薬の効能又は効果である「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）」のみならず，「新たに診断された未治療の部分てんかん患者に対する単剤療法」に対しても標準治療薬となり得ると考えられる。さらに 4 歳以上 12 歳未満の小児に対しても，同様の適応で標準治療薬として新たな選択肢となり得ると考えられる。

2.5.7 参考文献

Arroyo S, Dodson WE, Privitera MD, Glauser TA, Naritoku DK, Dlugos DJ, et al. Randomized dose-controlled study of topiramate as first-line therapy in epilepsy. Acta Neurol Scand. 2005; 112: 214–22.

Bardoul M, Levallois C, König N. Functional AMPA/kainate receptors in human embryonic and foetal central nervous system. Journal of chemical neuroanatomy. 1998; 14: 79–85.

Brodie MJ, Besag F, Ettinger AB, Mula M, Gobbi G, Comai S, et al. Epilepsy, antiepileptic drugs, and aggression: an evidence-based review. Pharmacological reviews. 2016; 68(3): 563–602.

Chadwick D, Vigabatrin European Monotherapy Study Group. Safety and efficacy of vigabatrin and

carbamazepine in newly diagnosed epilepsy: a multicentre randomised double-blind study. The Lancet. 1999; 354: 13–9.

Chen Z, Brodie MJ, Liew D, Kwan P. Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs: A 30-year longitudinal cohort study. JAMA Neurol. 2018; 75(3): 279–86.

Cramer JA, Baker GA, Jacoby A. Development of a new seizure severity questionnaire: initial reliability and validity testing. Epilepsy research. 2002; 48: 187–97.

EMA. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders. 2010: 6–7.

Faught E. Monotherapy in adults and elderly persons. Neurology. 2007; 69(24 Suppl 3): S3–9.

Faught E, Duh MS, Weiner JR, Guérin A, Cunnington MC. Nonadherence to antiepileptic drugs and increased mortality: findings from the RANSOM Study. Neurology. 2008; 71(20): 1572–8.

Faught RE, Weiner JR, Guérin A, Cunnington MC, Duh MS. Impact of nonadherence to antiepileptic drugs on health care utilization and costs: findings from the RANSOM study. Epilepsia. 2009; 50(3): 501–9.

French JA. Refractory epilepsy: clinical overview. Epilepsia. 2007; 48 Suppl 1: 3–7.

Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Guerreiro C, Kälviäinen R, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. Epilepsia. 2013; 54: 551–63.

Graebenitz S, Kedo O, Speckmann EJ, Gorji A, Panneck H, Hans V, et al. Interictal-like network activity and receptor expression in the epileptic human lateral amygdala. Brain. 2011; 134(Pt 10): 2929–47.

Hanada T, Hashizume Y, Tokuhara N, Takenaka O, Kohmura N, Ogasawara A, et al. Perampanel: A novel, orally active, noncompetitive AMPA-receptor antagonist that reduces seizure activity in rodent models of epilepsy. Epilepsia. 2011; 52: 1331–40.

Hauser WA, Annegers JF, Anderson VE. Epidemiology and the genetics of epilepsy. Epilepsy. Ward AA Jr (ed), Raven Press, New York. 1983; 267–94.

Hauser WA. Seizure disorders: the changes with age. Epilepsia. 1992; 33 Suppl 4: S6–14.

Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. Epilepsia. 1993; 34: 453–68.

Heller AJ, Chesterman P, Elwes RD, Crawford P, Chadwick D, Johnson AL, et al. Phenobarbitone, phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate for newly diagnosed adult epilepsy: a randomised comparative monotherapy trial. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1995; 58: 44–50.

Hesdorffer DC, Tomson T, Benn E, Sander JW, Nilsson L, Langan Y, et al. Do antiepileptic drugs or generalized tonic–clonic seizure frequency increase SUDEP risk? A combined analysis. Epilepsia. 2012; 53(2): 249–52.

ILAE. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. Epilepsia. 1981; 22: 489–501.

ILAE. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Epilepsia. 1989; 30: 389–99.

ILAE. The new ILAE classification. Epilepsia. 2010; 51: 715–7.

ILAE. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. Epilepsia. 2014; 55: 475–82.

ILAE. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia. 2017; 58: 512–21.

Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. N Engl J Med. 2000; 342(5): 314–9.

Lees GJ. Pharmacology of AMPA/kainate receptor ligands and their therapeutic potential in neurological and psychiatric disorders. Drugs. 2000; 59(1): 33–78.

Meng SZ, Obonai T, Isumi H, Takashima S. A developmental expression of AMPA-selective glutamate receptor subunits in human basal ganglia. Brain and Development. 1997; 19(6): 388–92.

Mikkelsen B, Berggreen P, Joensen P, Kristensen O, Køhler O, Mikkelsen BO. Clonazepam (Rivotril®) and Carbamazepine (Tegretol®) in Psychomotor Epilepsy: A Randomized Multicenter Trial. Epilepsia. 1981; 22: 415–20.

Mintzer S, French JA, Perucca E, Cramer JA, Messenheimer JA, Blum DE, et al. Is a separate monotherapy indication warranted for antiepileptic drugs?. Lancet Neurol. 2015; 14(12): 1229–40.

Neligan A, Willard AH, Josemir WS. The epidemiology of the epilepsies. Handbook of clinical neurology. Elsevier. 2012; 107: 113-33.

NICE. Clinical Guideline 137. Epilepsies: diagnosis and management [Internet]. [updated 2018; published 2012] Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/cg137/resources/epilepsies-diagnosis-and-management-pdf-35109515407813

Oka E, Ohtsuka Y, Yoshinaga H, Murakami N, Kobayashi K, Ogino T. Prevalence of childhood epilepsy and distribution of epileptic syndromes: a population‐based survey in Okayama, Japan. Epilepsia. 2006; 47: 626–30.

Shorvon S, Tomson T. Sudden unexpected death in epilepsy. The Lancet. 2011; 378: 2028–38.

Villanueva V, Garcés M, López-González FJ, Rodriguez-Osorio X, Toledo M, Salas-Puig J, et al. Safety, efficacy and outcome-related factors of perampanel over 12months in a real-world setting: The FYDATA study. Epilepsy Res. 2017; 129: 174–5.

岩佐博人,吉田秀一.てんかん薬物療法の意義と限界.てんかんの薬物療法 新たな治療薬の導入後. 東京:新興医学出版社.2010; 33–55.

植田勇人. 新規抗てんかん薬と従来薬との併用療法について. 日本薬理学雑誌. 2007; 129(2): 116–8.

兼子 直, Chan R, 中津 智裕, 吉田 克己. 成人部分てんかんに対するレベチラセタム単剤療法の有効性と安全性–多施設共同無作為化非盲検第 3 相試験–. てんかん研究. 2015; 32(3): 519–31.

国立成育医療センター薬剤部. 小児科領域の薬剤業務ハンドブック. 東京: 株式会社じほう; 2008. 67–8.

千葉茂. 高齢発症てんかんに対する診断と治療. 臨床精神薬理. 2018; 21: 733–9.

日本神経学会. てんかん診療ガイドライン 2018. 東京: 医学書院; 2018. 25–39, 56-57.

日本てんかん学会. 成人てんかんにおける薬物治療ガイドライン. てんかん研究. 2005; 23(3): 249–53.

日本てんかん学会. てんかんの診断ガイドライン. てんかん研究. 2008; 26(1): 110–3.

藤原建樹. てんかん治療ガイドライン. 医学のあゆみ. 2010; 232: 987.

松浦雅人. てんかん診療のクリニカルクエスチョン 194. 東京: 診断と治療社; 2009; 168–9.