

審議結果報告書

令和 2 年 12 月 7 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ビムパット錠50 mg、同錠100 mg、同ドライシロップ10%、
同点滴静注100 mg、同点滴静注200 mg
[一 般 名] ラコサミド
[申 請 者 名] ユーシービージャパン株式会社
[申請年月日] 令和 2 年 2 月 27 日

[審 議 結 果]

令和 2 年 12 月 2 日に開催された医薬品第一部会において、本品目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。

本薬経口製剤の再審査期間は 4 年、本薬静注製剤の再審査期間は残余期間（令和 7 年 1 月 7 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。

審査報告書

令和 2 年 11 月 20 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販 売 名] ①ビムパット錠 50 mg、②同錠 100 mg、③同ドライシロップ 10%、④同点滴静注 100 mg、⑤同点滴静注 200 mg
- [一 般 名] ラコサミド
- [申 請 者] ユーシービージャパン株式会社
- [申請年月日] 令和 2 年 2 月 27 日
- [剤形・含量] ①②1 錠中にラコサミド 50 mg 又は 100 mg を含有する錠剤
③1 g 中にラコサミド 100 mg を含有するドライシロップ剤
④⑤1 バイアル（10 mL）中にラコサミド 100 mg 又は 1 バイアル（20 mL）中にラコサミド 200 mg を含有する注射剤
- [申 請 区 分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品
- [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、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に関する本品目の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

[効能又は効果]

①②③

○てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）

○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

④⑤

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

○てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）

○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)

[用法及び用量]

①②

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

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

③

成人：通常、成人にはラコサミドとして1日100mg（ドライシロップとして1g）より投与を開始し、その後1週間以上の間隔をあけて増量し、維持用量を1日200mg（ドライシロップとして2g）とするが、いずれも1日2回に分けて用時懸濁して経口投与する。なお、症状により1日400mg（ドライシロップとして4g）を超えない範囲で適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日用量として100mg（ドライシロップとして1g）以下ずつ行うこと。

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

④⑤

ラコサミドの経口投与から本剤に切り替える場合：

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

ラコサミドの経口投与に先立ち本剤を投与する場合：

成人：通常、成人にはラコサミドとして1日100mgより投与を開始し、その後1週間以上の間隔をあけて増量し、維持用量を1日200mgとするが、いずれも1日2回に分け、1回量を30分から60分かけて点滴静脈内投与する。

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

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

成人：成人では1日最高投与量は400 mgを超えないこととし、増量は1週間以上の間隔をあけて1日用量として100 mg以下ずつ行う。

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

(変更なし)

[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 2 年 10 月 19 日

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

申請品目

- [販 売 名] ①ビムパット錠 50 mg、②同錠 100 mg、③同ドライシロップ 10%、④同点滴静注 100 mg、⑤同点滴静注 200 mg
- [一 般 名] ラコサミド
- [申 請 者] ユーシービージャパン株式会社
- [申請年月日] 令和 2 年 2 月 27 日
- [剤形・含量] ①②1 錠中にラコサミド 50 mg 又は 100 mg を含有する錠剤
③1 g 中にラコサミド 100 mg を含有するドライシロップ剤
④⑤1 バイアル (10 mL) 中にラコサミド 100 mg 又は 1 バイアル (20 mL) 中にラコサミド 200 mg を含有する注射剤
- [申請時の効能・効果]
- ①②③
○てんかん患者の部分発作 (二次性全般化発作を含む)
○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
- ④⑤
一時的に経口投与ができない患者における、下記の治療に対するラコサミド経口製剤の代替療法
○てんかん患者の部分発作 (二次性全般化発作を含む)
○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)

[申請時の用法・用量]

①②

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

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

お、症状により体重 30 kg 未満の小児には 1 日 12 mg/kg、体重 30 kg 以上 50 kg 未満の小児には 1 日 8 mg/kg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 2 mg/kg 以下ずつ行うこと。ただし、体重 50 kg 以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。

③

成人：通常、成人にはラコサミドとして 1 日 100 mg（ドライシロップとして 1 g）より投与を開始し、その後 1 週間以上の間隔をあけて増量し、維持用量を 1 日 200 mg（ドライシロップとして 2 g）とするが、いずれも 1 日 2 回に分けて用時懸濁して経口投与する。なお、症状により 1 日 400 mg（ドライシロップとして 4 g）を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 100 mg（ドライシロップとして 1 g）以下ずつ行うこと。

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

④⑤

ラコサミドの経口投与から本剤に切り替える場合：

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

ラコサミドの経口投与に先立ち本剤を投与する場合：

成人：通常、成人にはラコサミドとして 1 日 100 mg より投与を開始し、その後 1 週間以上の間隔をあけて増量し、維持用量を 1 日 200 mg とするが、いずれも 1 日 2 回に分け、1 回量を 30 分から 60 分かけて点滴静脈内投与する。

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

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

成人：成人では 1 日最高投与量は 400 mg を超えないこととし、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 100 mg 以下ずつ行う。

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

（変更なし）

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	4
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
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	4
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	6
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	37

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本薬は、米国の国立神経疾患・脳卒中研究所のプログラムにより合成された機能性アミノ酸の一種である。本邦において本薬錠剤は2016年7月に「他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法」の効能・効果で承認され、その後2017年8月に部分発作（二次性全般化発作を含む）の単剤療法に係る効能・効果で承認されている。また、2019年1月に小児に対する用法・用量及び本薬ドライシロップ剤が承認されるとともに、一時的に経口投与ができない患者における本薬経口製剤の代替療法として本薬静注製剤が承認されている¹⁾。

海外では、2020年9月現在、本薬は米国、欧州等60以上の国又は地域で承認されており、本申請効能・効果である強直間代発作に対する併用療法に係る効能・効果については、いずれの国又は地域でも承認されていないが、2020年1月に米国及び欧州において承認申請が行われ、現在審査中である。

本邦においては、強直間代発作に対する臨床試験が2015年4月から開始され、今般、申請者は、強直間代発作に対する併用療法に係る本薬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、強直間代発作に対する経口製剤として、バルプロ酸ナトリウム、レベチラセタム、ペランパネル水和物、プリミドン、ラモトリギン、クロバザム、ゾニザミド、カルバマゼピン、アセチルフェネトライド、エトトイン、フェノバルビタール、フェニトイン等が承認されており、また注射剤として、レベチラセタム、フェノバルビタール等が承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

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

本申請は新効能に係るものであるが、本薬の強直間代発作に対する薬理作用については、本薬錠剤の初回承認申請時に提出された「非臨床薬理試験に関する資料」において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

本申請は新効能に係るものであり、本薬を投与したときの薬物動態については、本薬錠剤の初回承認申請時に提出された「非臨床薬物動態試験に関する資料」において評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「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 生物薬剤学試験及び関連する分析法

「生物薬剤学的試験に関する資料」は提出されていない。

1) 2019年1月に本薬静注製剤の200 mg 製剤が承認された後、2020年1月に100 mg 製剤が追加承認された。

なお、関連する分析法について、ヒト血漿中本薬濃度は、LC-MS/MS（定量下限：0.05 µg/mL）を用いて測定された。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、強直間代発作を有するてんかん患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: SP0982 試験）を含む 9 つの試験から得られた血漿中本薬濃度データを用いた母集団薬物動態解析（CTD 5.3.3.5.1: CL0447 解析パートⅡ）の成績が提出された。

6.2.1 母集団薬物動態解析（CTD 5.3.3.5.1）

強直間代発作を有する日本人及び外国人の成人及び小児てんかん患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: SP0982 試験、用法・用量は 7.1.1 参照）では、98 例、159 点²⁾の血漿中本薬濃度データが収集された。これらに加え、部分発作を有するてんかん患者を対象とした臨床試験³⁾、外国人の小児てんかん患者を対象とした第Ⅰ相試験（SP1047 試験）、及び全般発作に関連したてんかん症候群を有する外国人の小児てんかん患者を対象とした第Ⅱ相試験（SP0966 試験）から得られた血漿中本薬濃度データ計 1438 例、6134 点を用いて、母集団薬物動態解析が実施された。その結果、本薬を経口投与したときの薬物動態は、一次吸収過程及び一次消失過程を有する 1-コンパートメントモデルにより記述された。また、CL/F、V/F 及び吸収速度定数に指数の個体間変動が組み込まれた。共変量探索の結果^{4) 5)}、CL/F に対して体重、酵素誘導作用を有する薬剤（代謝を促進する抗てんかん薬）の併用、日本人及び中国人、V/F に対して体重がそれぞれ共変量として選択された。母集団薬物動態モデルに基づきベイズ推定した結果、部分発作を有するてんかん患者に対する強直間代発作を有するてんかん患者における CL/F の差の推定値 [95%信頼区間] は -3.6 [-10.3, 3.5] %であった（CTD 5.3.3.5.1: CL0447 解析パートⅡ）。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 薬物動態の民族差について

機構は、母集団薬物動態解析（6.2.1 参照）において、日本人及び中国人が CL/F に対する共変量として選択されていることから、本薬の薬物動態の民族差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。

- 母集団薬物動態解析の結果から、本薬の平均血漿中本薬濃度は、日本人及び中国人以外と比較して、日本人では 13%、中国人では 16%増加すると推定された。また、母集団薬物動態解析で得られた CL/F の推定値を用いて、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: SP0982 試験）における各体重区分の最高用量（7.1.1 参照）を投与したときの定常状態における血漿中本薬濃度の推定値を算出した結果は表 1 のとおりであり、定常状態における血漿中本薬濃度の推定値は、日本人及び中国人でやや高い傾向を示した。

2) 増量期間の最終日及び維持期間の最終日、並びに早期中止例では維持期間の早期中止来院日において、1 日 2 回朝夕投与の間の任意の時点で血液を採取し、血漿中本薬濃度が測定された。

3) 部分発作を有する日本人及び中国人の成人てんかん患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（EP0008 試験）、部分発作を有する外国人の成人てんかん患者を対象とした第Ⅲ相試験（SP754 試験、SP755 試験）、部分発作を有する日本人及び外国人の小児てんかん患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（SP848 試験）、部分発作を有する外国人の小児てんかん患者を対象とした第Ⅱ相試験（SP847 試験）、並びに部分発作を有する外国人の小児てんかん患者を対象とした第Ⅲ相試験（SP0969 試験）

4) CL/F に対する共変量として、酵素誘導作用を有する薬剤（代謝を促進する抗てんかん薬）の併用、バルプロ酸ナトリウムの併用、カルバマゼピンの併用、フェニトインの併用、フェノバルビタール/ブリミドンの併用、年齢、性別、腎機能（クレアチニンクリアランス、推定糸球体ろ過量）、アジア人、日本人及び中国人が検討された。

5) CL/F 及び V/F に対するアロメトリック調整因子として、基本モデルに組み込まれた。

表1 各体重区分の最高用量を投与したときの定常状態における血漿中本薬濃度の推定値 (SP0982 試験)

日本人	中国人	日本人及び中国人以外	全体
102 ± 28.8	115 ± 29.2	90.2 ± 26.2	95.8 ± 28.6

単位: µg/mL、平均値±標準偏差

- 本薬の代謝には CYP2C19 が関与しており、本薬を単回経口投与したときの AUC は CYP2C19 の EM と比較して、PM で 24%、IM で 10%高いと推定されている（初回承認申請時 CTD 5.3.3.3.6: SP1046 試験）。また、白人と比較して、日本人及び中国人では CYP2C19 の PM 及び IM の割合は高いことが報告されている（Clin Pharmacol Ther 2008; 84: 347-61）。したがって、上述のように、日本人及び中国人で血漿中本薬濃度の推定値がやや高い傾向を示した理由の 1 つとして、日本人及び中国人における CYP2C19 の PM 及び IM の割合の高さに起因する可能性が考えられた。
- しかしながら、本薬の消失に対する CYP2C19 の寄与は約 20%であることから、CYP2C19 遺伝子型が本薬の薬物動態に及ぼす影響は限定的であると考ええる。また、アジア人、ネイティブアフリカ人及び白人の健康成人男性を対象とした臨床薬理試験（初回承認申請資料 参考 CTD 5.3.3.3.3: SP661 試験）において、アジア人及びネイティブアフリカ人における血漿中本薬濃度の AUC_{0-12h} は白人と比較して約 10%高値を示したものの、体重で補正した AUC_{0-12h} には大きな差異は認められず、主に体重の違いに起因したと考えられ、本薬の薬物動態に明確な民族差は認められていないと考える（平成 28 年 5 月 9 日付け「ビムパット錠 50 mg 他」審査報告書）。
- 強直間代発作を有するてんかん患者を対象とした SP0982 試験において、主要評価項目である治療期間における 2 回目の強直間代発作が発現するまでの時間の結果は、日本人集団と全体集団で同様の傾向であり、また、主な有害事象の発現状況についても、日本人集団と全体集団との間で臨床的に意義のある差異は認められなかった（7.R.1.2 参照）。以上より、日本人では中国人を除く外国人と比べて、血漿中本薬濃度がやや高い傾向が認められているものの、日本人と外国人における本薬の薬物動態に臨床的に意義のある差異は認められていないと考える。

機構は、以下のように考える。

初回承認申請時の検討において本薬の薬物動態に明確な民族差は認められていないことも踏まえると（平成 28 年 5 月 9 日付け「ビムパット錠 50 mg 他」審査報告書）、以上の申請者の説明について了承可能であり、日本人と外国人における本薬の薬物動態に臨床的に意義がある差異が認められる可能性は低い。強直間代発作を有するてんかん患者における本薬の有効性及び安全性の国内外差については、SP0982 試験及び国際共同長期継続投与試験（CTD 5.3.5.2.4: EP0012 試験）の成績等を踏まえて、7.R.1 の項で引き続き検討する。

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 2 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、強直間代発作を有する 16 歳以上の外国人てんかん患者を対象とした第Ⅱ相試験（参考 CTD 5.3.5.2.2: SP0961 試験及び参考 CTD 5.3.5.2.3: SP0962 試験）の成績が提出された。なお、以下では主な試験成績を記載する。

表2 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	対象患者	投与 例数	用法・用量の概略	主な 評価項目
評価	国際 共同	SP0982試験 5.3.5.1.1	III	発作コントロールが 不十分な強直間代発 作を有する4歳以上 のてんかん患者	242	【増量期間（6週間）】 他の抗てんかん薬との併用において、プラセボ又は本 薬 2 mg/kg/日（体重 50 kg 未満の小児）又は 100 mg/日 （体重 50 kg 以上の小児及び成人）、1 日 2 回から経口 投与を開始し、忍容可能な範囲で目標用量（体重 30 kg 未満の小児：8～12 mg/kg/日、体重 30 kg 以上 50 kg 未 満の小児：6～8 mg/kg/日、体重 50 kg 以上の小児及び 成人：300～400 mg/日）まで 1 週間ごとに増量 【維持期間（最長 18 週間）】 他の抗てんかん薬との併用において、増量期間終了時 の用量を継続して投与	有効性 安全性 薬物動態
		EP0012試験 5.3.5.2.4	III （長期投与）	発作コントロールが 不十分な強直間代発 作を有する4歳以上 のてんかん患者	239	【治療期間（2～5 年間）】 他の抗てんかん薬との併用において、SP0982 試験を完 了した被験者では本薬 10 mg/kg/日（体重 30 kg 未満の 小児）、8 mg/kg/日（体重 30～50 kg 未満の小児）又は 400 mg/日（体重 50 kg 以上の小児及び成人）、SP0982 試験をベースライン脱落した被験者では本薬 2 mg/kg/ 日（体重 50 kg 未満の小児）又は 100 mg/日（体重 50 kg 以上の小児及び成人）、1 日 2 回から、それぞれ経口投 与を開始し、4～12 mg/kg/日（体重 50 kg 未満の小児）、 200～600 mg/日（体重 50 kg 以上の小児）又は 200～800 mg/日（成人）の範囲で適宜増減	安全性 有効性

7.1 第Ⅲ相試験

7.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: SP0982 試験＜2015 年 4 月～2019 年 6 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 剤の強直間代発作を有する 4 歳以上のてんかん患者⁶⁾（目標被験者数：最大 250 例（日本人 20 例）、各投与群 100～125 例⁷⁾）を対象に、本薬を他の抗てんかん薬と併用したときの有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が 22 の国又は地域⁸⁾で実施された。

6) 主な選択・除外基準は以下のとおりである。

- ・ 30 歳より前に発症し、第 1 回来院時（Prospective ベースライン期間開始時：－4 週時）の 24 週間以上前に確定診断がされており、ILAE によるてんかん発作の臨床・脳波分類（Epilepsia 1981; 22: 489-501）に従って強直間代発作を有するてんかんと診断された患者
- ・ 併合ベースライン期間に 3 回以上の強直間代発作が認められた患者（Historical ベースライン期間に強直間代発作が 2 回以上発現し、併合ベースライン期間の前半の 8 週間（－16 週～－8 週）及び後半の 8 週間（－8 週～0 週）に強直間代発作がそれぞれ 1 回以上発現していること）
- ・ 迷走神経刺激療法併用の有無に関わらず、第 1 回来院時（Prospective ベースライン期間開始時：－4 週時）の 28 日以上前から一定の用法・用量で 1～2 剤の非ベンゾジアゼピン系の抗てんかん薬、又は 2～3 剤の抗てんかん薬（このうち、少なくとも 1 剤はベンゾジアゼピン系の抗てんかん薬）による治療を受けている患者。迷走神経刺激療法が併用されている場合は、第 1 回来院時の 6 カ月以上前から実施されており、第 1 回来院時の 28 日以上前から治療条件が一定であること。
- ・ 中央判定委員により、てんかん（3 Hz 以上の全般性棘徐波放電及び正常な背景脳波等）と一致する所見が脳波検査報告書で確認されている患者
- ・ 部分発作の既往又は部分発作と一致する脳波所見がない患者
- ・ てんかん、てんかん症候群及び関連発作性疾患の分類（Epilepsia 1989; 30: 389-99）に従った症候性全般てんかん、Doose 症候群等の他の関連する症候群又は焦点性及び全般性を併有するてんかんの徴候を有さない患者

7) 本試験は event-driven 試験であり、125 イベント（治療期間に発現した 2 回目の強直間代発作をイベントと定義）の発現が観察されるまで、又は 250 例の被験者が無作為割付けされるまでのいずれか早い時点まで被験者登録を行うこととされた。また、18 歳未満の被験者を 40 例以上組み入れることとされた。

8) 日本、米国、ブラジル、メキシコ、ベルギー、チェコ、フランス、ドイツ、ハンガリー、イタリア、ポーランド、ポルトガル、スロバキア、スペイン、ブルガリア、ルーマニア、ロシア、オーストラリア、中国、イスラエル、韓国及び台湾

本試験は、Prospective ベースライン期間（4 週間）、増量期間（6 週間）、維持期間（最長 18 週間）及び移行期間（4 週間）又は減量期間（最長 4 週間）から構成された。また、Prospective ベースライン期間の前に 12 週間の Historical ベースライン期間を設け、2 つのベースライン期間を併せた期間が併合ベースライン期間（16 週間）とされ、増量期間及び維持期間を併せた期間が治療期間⁹⁾（6～24 週間）とされた。

用法・用量は、併用抗てんかん薬の用法・用量を変更せずに¹⁰⁾、増量期間においては、プラセボ又は本薬 2 mg/kg/日（体重 50 kg 未満の小児）若しくは 100 mg/日（体重 50 kg 以上の小児及び成人）から投与を開始し、1 週間ごとに 2 mg/kg/日（体重 50 kg 未満の小児）又は 100 mg/日（体重 50 kg 以上の小児及び成人）ずつ、忍容可能な範囲で増量することとされた¹¹⁾。増量期間に目標用量である 8～12 mg/kg/日（体重 30 kg 未満の小児）、6～8 mg/kg/日（体重 30 kg 以上 50 kg 未満の小児）又は 300～400 mg/日（体重 50 kg 以上の小児及び成人）に到達した被験者は維持期間に移行し、維持期間では増量期間終了時の用量を継続して投与することとされた¹²⁾。また、治療期間において完了基準⁹⁾に該当した被験者のうち、国際共同長期継続投与試験（CTD 5.3.5.2.4: EP0012 試験）への参加を希望する被験者は移行期間¹³⁾に移行し、増量期間において目標用量に到達しない被験者、維持期間において最低用量（8 mg/kg/日（体重 30 kg 未満の小児）、6 mg/kg/日（体重 30 kg 以上 50 kg 未満の小児）又は 300 mg/日（体重 50 kg 以上の小児及び成人））で忍容性に問題が認められた被験者、及び EP0012 試験への参加を希望しない又は参加基準を満たさない被験者は漸減中止とする減量期間に移行することとされた。なお、本薬はいずれも 1 日 2 回朝夕に経口投与することとされた。

無作為化症例 242 例（プラセボ群 121 例、本薬群 121 例、以下同順）全例が安全性解析対象集団とされ、このうち治療期間中の発作日誌の記録が 1 回以上ある 240 例（121 例、119 例）が有効性解析対象集団の FAS とされた。中止例は 29 例（11 例、18 例）であり、主な中止理由は、有害事象 14 例（4 例、10 例）、追跡不能 5 例（2 例、3 例）、同意撤回 4 例（3 例、1 例）、治験実施計画書からの逸脱 3 例（1 例、2 例）であった。

治療期間における本薬群の最終投与量の平均値±標準偏差〔範囲〕は、体重 30 kg 未満の小児では 14.0±2.31〔12.0, 16.0〕mg/kg/日（4 例）、体重 30 kg 以上 50 kg 未満の小児では 6.83±3.37〔2.0, 12.0〕mg/kg/日

9) 治療期間は、以下の完了基準のいずれかに該当するまで継続することとされた。

- ・治療期間の最初の 6 週間に 2 回以上の強直間代発作が発現した場合
- ・治療期間の最初の 6 週間を経過後に 2 回目の強直間代発作が発現した場合
- ・24 週間の治療期間で 2 回の強直間代発作が発現しなかった場合
- ・本試験で 125 イベント（治療期間に発現した 2 回目の強直間代発作をイベントと定義）が発現した場合

なお、治療期間において、治験薬の投与は少なくとも 6 週間継続することとされ、治療期間に 2 回目の強直間代発作が発現しなかった被験者は 24 週間で治験薬の投与を終了し、増量期間中に 2 回以上の強直間代発作が発現した被験者は増量期間終了後（投与 6 週時）に治験薬の投与が完了とされ、さらに増量期間以降（投与 6～24 週時）に 2 回目の強直間代発作が発現した被験者はその時点で治験薬の投与が完了とされた。また、治療期間中に最低用量に到達しない被験者は減量期間に移行し、治験を中止することとされた。

- 10) 治療期間において、併用抗てんかん薬の用法・用量及び迷走神経刺激療法の治療条件の変更は不可とされた。ただし、ベンゾジアゼピン系の抗てんかん薬については、てんかんの治療目的の使用に限り、28 日あたり 2 回までの頓用投与が許容された。
- 11) 増量期間では、第 1 週の投与完了後からは、忍容性に問題がある場合は、治験責任医師の判断により治験薬の減量又は維持が可能とされ、1 回あたりの減量幅は 1～2 mg/kg/日（体重 50 kg 未満の小児）又は 50～100 mg/日（体重 50 kg 以上の小児及び成人）とされた。減量後の再増量は、減量後の用量で 3 日間以上投与を継続した後に行うこととされ、1 回あたりの増量幅は 1～2 mg/kg/日（体重 50 kg 未満の小児）又は 50～100 mg/日（体重 50 kg 以上の小児及び成人）とされた。ただし、各被験者で以前に投与されていない用量への増量を行う場合の増量幅は、2 mg/kg/日（体重 50 kg 未満の小児）又は 100 mg/日（体重 50 kg 以上の小児及び成人）とされた。
- 12) 維持期間では、目標用量の最低用量が維持される限り、1 回の減量が可能とされ、減量後の増量は不可とされた。また、減量後、忍容性に問題があると判断された場合は、減量期間に移行し、治験薬の投与が中止とされた。
- 13) EP0012 試験への参加を希望する被験者は、盲検性を維持したまま移行期間に移行し、治療期間中にプラセボを投与された被験者は、本薬 2 mg/kg/日（体重 50 kg 未満の小児）又は 100 mg/日（体重 50 kg 以上の小児及び成人）から投与を開始し、1 週間ごとに 2 mg/kg/日（体重 50 kg 未満の小児）又は 100 mg/日（体重 50 kg 以上の小児及び成人）ずつ増量し、本薬 8 mg/kg/日（体重 50 kg 未満の小児）又は 400 mg/日（体重 50 kg 以上の小児及び成人）まで投与することとされた。

(6 例)、体重 50 kg 以上の小児では 371.43 ± 50.82 [300, 450] mg/日 (14 例)、成人では 348.45 ± 126.95 [50.0, 800] mg/日 (97 例) であった。

主要評価項目である治療期間における 2 回目の強直間代発作¹⁴⁾が発現するまでの時間についての解析結果は表 3、Kaplan-Meier 曲線は図 1 のとおりであり、本薬群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意な延長が認められた。

表 3 治療期間における 2 回目の強直間代発作が発現するまでの時間 (SP0982 試験、FAS)

投与群	評価例数	累積発現例数	発現までの時間 (日) ^{a)}	ハザード比 ^{b)} [95%信頼区間] ^{c)}	p 値 ^{d)}	発現していない割合 (Kaplan-Meier 推定値)
プラセボ群	121	76	77.0 [49.0, 128.0]	0.540 [0.377, 0.774]	< 0.001	33.4%
本薬群	118 ^{d)}	49	— [144.0, —]			55.3%

—：算出不可 (本薬群は 50%超の被験者で治療期間に 2 回目の強直間代発作が発現しなかったため、中央値は算出不可とされた。)

a) 中央値 [95%信頼区間]

b) 本薬群/プラセボ群

c) 割付因子を層とした Cox 比例ハザードモデルに基づく。Wald 法により算出された。

割付因子：併合ベースライン期間における 28 日あたりの強直間代発作の回数が 2 回以下の小児/2 回以下の成人/2 回超の小児又は成人

d) 125 イベントが発現した後に割り付けられた被験者 1 例が主要評価項目の解析から除外されたため、118 例のデータに基づき評価された。

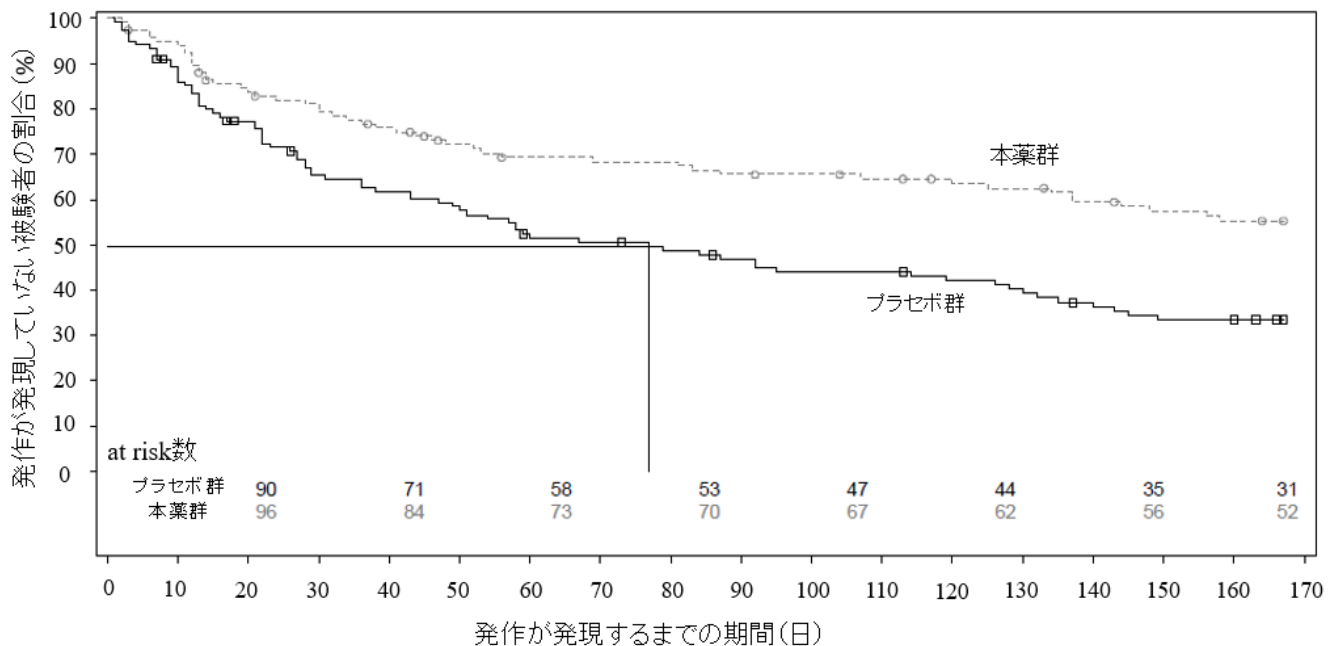


図 1 治療期間における 2 回目の強直間代発作が発現するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線 (SP0982 試験、FAS)

治療期間における有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ群の 65.3% (79/121 例) 及び本薬群の 79.3% (96/121 例) に認められ、死亡例は認められなかった。治療期間における死亡以外の重篤な有害事象の発現状況は、表 4 のとおりであった。

14) 被験者は、第 1 回来院日 (Prospective ベースライン期間開始時：－4 週時) から治験終了まで、日々の発作を発作日誌に記録することとされ、有効性は発作型及び発作回数が記録された発作日誌に基づいて評価された。

表4 治療期間における死亡以外の重篤な有害事象の発現状況（SP0982 試験、安全性解析対象集団）

投与群	発現割合	内訳
プラセボ群	3.3% (4/121 例)	交通事故、上気道感染、肝機能検査異常、大腿骨骨折*（各 1 例）
本薬群	6.6% (8/121 例)	てんかん重積状態*、浮動性めまい*・悪心*・傾眠*・嘔吐*、無力症・浮動性めまい、腹痛、トランスアミナーゼ上昇*、挫傷・頭痛・大発作痙攣・頭部損傷、傾眠*、四肢痛（各 1 例）

* 治験薬との因果関係が否定されていない事象

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群の 34.7%（42/121 例）及び本薬群の 46.3%（56/121 例）（以下同順）に認められ、主な事象は傾眠（14 例、16 例）、浮動性めまい（4 例、21 例）、悪心（3 例、9 例）であった。

バイタルサイン（脈拍数、収縮期血圧及び拡張期血圧）について、いずれの投与群においても臨床的に意義のある変動は認められなかった。

心電図について、PR 間隔のベースラインからの変化量（平均値）は、プラセボ群が -0.79 msec、本薬群が 9.96 msec であったが、その他のパラメータ（QT、QTcF、QTcB、PR、QR 及び RR 間隔）を含めて臨床的に意義のある変動は認められなかった。

7.1.2 国際共同長期継続投与試験（CTD 5.3.5.2.4: EP0012 試験＜2015 年 8 月～継続中（2015 年 12 月データカットオフ）＞）

国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: SP0982 試験）の治療期間において完了基準¹⁵⁾を満たした被験者及び SP0982 試験でベースライン脱落した被験者¹⁵⁾（目標被験者数：最大 250 例）を対象に、本薬を他の抗てんかん薬と併用し、長期投与したときの安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が 22 の国又は地域⁸⁾で実施された。

本試験は、治療期間（2～5 年間¹⁶⁾）及び減量期間（最長 4 週間）から構成された。

用法・用量は、他の抗てんかん薬との併用¹⁷⁾にて、治療期間においては、SP0982 試験の治療期間で完了基準を満たした被験者では本薬 10 mg/kg/日（体重 30 kg 未満の小児）、8 mg/kg/日（体重 30 kg 以上 50 kg 未満の小児）又は 400 mg/日（体重 50 kg 以上の小児及び成人）、SP0982 試験でベースライン脱落した被験者では本薬 2 mg/kg/日（体重 50 kg 未満の小児）又は 100 mg/日（体重 50 kg 以上の小児及び成人）から投与を開始することとされた。その後は、被験者の忍容性を確認し、発作コントロールが最適となるように、治験責任医師の判断により表 5 の範囲内での用量調整が可能とされた。1 回あたりの用量調整幅は 2 mg/kg/日（体重 50 kg 未満の小児）又は 100 mg/日（体重 50 kg 以上の小児及び成人）を超えないこととされ、増量は増量前の用量を少なくとも 1 週間継続した後に行うこととされた。治療期間中に最低用量に到達しない又は下回る用量となった被験者は、漸減中止とする減量期間に移行することとされた。なお、本薬はいずれも 1 日 2 回朝夕に経口投与することとされた。

15) SP0982 試験の Prospective ベースライン期間を完了し、強直間代発作の発現頻度以外のすべての無作為割付けの適格性基準を満たした被験者

16) 本試験は、実施国又は地域で本薬の強直間代発作に係る適応が承認されるまで、又は治験依頼者が強直間代発作の適応に係る本薬の開発中止若しくは本試験の中止を決定する時点まで実施することとされた。

17) 治療期間中に治験薬の投与により十分な効果が認められないと判断された場合等においては、各国又は地域で承認されている新たな抗てんかん薬の追加投与が可能とされた。また、臨床的に適切と判断された場合は、併用抗てんかん薬を減量及び中止し、治験薬の単剤投与を行うことも可能とされた。

表 5 治験薬の最低用量及び最高用量（EP0012 試験、治療期間）

投与対象	最低用量	最高用量
50 kg 未満の小児	4 mg/kg/日	12 mg/kg/日
50 kg 以上の小児	200 mg/日	600 mg/日
成人	200 mg/日	800 mg/日

総投与症例 239 例全例が安全性の解析対象集団とされ、このうち治療期間中の発作日誌の記録が 1 回以上ある被験者 238 例が主な有効性の解析対象集団の FAS とされた。中止例は 52 例であり、主な中止理由は、同意撤回 18 例、効果不十分 15 例、有害事象 11 例であった。

成人及び小児における最頻用量の分布は、表 6 のとおりであった。

表 6 成人及び小児における最頻用量の分布（EP0012 試験、安全性解析対象集団）

	成人		小児（体重 50 kg 以上）	
最頻用量（1 日用量）	全体集団	日本人集団	全体集団	日本人集団
評価例数	195 ^{a)}	28	26	6
200 mg/日未満	3 (1.5)	0	0	0
200 mg/日以上 400 mg/日未満	55 (28.2)	16 (57.1)	10 (38.5)	3 (50.0)
400 mg/日以上 600 mg/日未満	128 (65.6)	12 (42.9)	16 (61.5)	3 (50.0)
600 mg/日以上 800 mg/日未満	7 (3.6)	0	0	0
800 mg/日以上	1 (0.5)	0	0	0
	小児（体重 30 kg 以上 50 kg 未満）		小児（体重 30 kg 未満）	
最頻用量（1 日用量）	全体集団	日本人集団	全体集団	日本人集団
評価例数	12	2	6	1
4 mg/kg/日未満	0	0	1 (16.7)	0
4 mg/kg/日以上 6 mg/kg/日未満	1 (8.3)	1 (50.0)	2 (33.3)	1 (100)
6 mg/kg/日以上 8 mg/kg/日未満	2 (16.7)	0	0	0
8 mg/kg/日以上 10 mg/kg/日未満	8 (66.7)	1 (50.0)	0	0
10 mg/kg/日以上 12 mg/kg/日未満	1 (8.3)	0	3 (50.0)	0
12 mg/kg/日以上	0	0	0	0

該当例数（割合（%））

a) 195 例のうち 1 例は用量に係る情報が不明確であり、最頻用量は算出されていないため、当該 1 例の最頻用量は表 6 には含まれていない。

有効性評価項目である併合ベースライン期間（SP0982 試験）に対する治療期間の 28 日あたりの強直間代発作回数の変化率¹⁸⁾は、表 7 のとおりであった。

表 7 治療期間の 28 日あたりの強直間代発作回数の変化率（EP0012 試験、FAS）

評価期間	評価例数	強直間代発作回数
併合ベースライン期間	238	1.73 ± 2.06 1.02 (0.3, 19.4)
評価期間	評価例数	併合ベースライン期間からの変化率（%）
0～22 週	207	-69.27 ± 59.66 -88.20 (-100.00, 473.8)
0～46 週	176	-71.31 ± 43.76 -86.32 (-100.00, 211.1)
0～94 週	107	-74.70 ± 39.87 -89.45 (-100.00, 203.0)
全治療期間	238	-64.20 ± 69.63 -88.52 (-100.00, 465.4)

上段：平均値 ± 標準偏差、下段：中央値（範囲）

治療期間における有害事象（臨床検査値異常を含む）は、82.4%（197/239 例）に認められ、死亡例は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象の発現状況は、表 8 のとおりであった。

18) 発作回数の変化率（%）＝ {（各評価期間における 28 日あたりの発作回数）－（併合ベースライン期間における 28 日あたりの発作回数）} ÷ （併合ベースライン期間における 28 日あたりの発作回数）× 100

表 8 死亡以外の重篤な有害事象の発現状況（EP0012 試験、安全性解析対象集団）

大発作痙攣^{a)} (8 例)、てんかん重積状態^{b)} (3 例)、大発作痙攣・顔面損傷・頭部損傷、大発作痙攣・鎖骨骨折、強直性痙攣、浮動性めまい・非心臓性胸痛・尿路感染・嘔吐、薬物濃度増加*・誤嚥性肺炎・脱水・精神状態変化・体重減少、急性呼吸不全・誤嚥性肺炎・てんかん重積状態、片頭痛・腹痛・セリアック病、末梢性虚血、大腸菌性尿路感染、ミオクロヌス性てんかん、硬膜下血腫、手骨折、痙攣、良性頭蓋内圧亢進、刺創、嘔吐・下腹部痛、顔面骨骨折・外傷性頭蓋内出血、小腸穿孔、頭部損傷、糖尿病、膀胱癌・腓骨骨折、骨折・大発作痙攣、ウイルス性上気道感染、てんかん、顔面骨骨折・大発作痙攣*、自殺企図・各種物質毒性、小発作てんかん (各 1 例) (計 38 例)

* 治験薬との因果関係が否定されていない事象

a) 8 例中 1 例は治験薬との因果関係が否定されていない

b) 3 例中 1 例は治験薬との因果関係が否定されていない

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、34.7%（83/239 例）に認められ、主な事象は浮動性めまい（26 例）、傾眠（14 例）、回転性めまい及び悪心（各 9 例）、頭痛、嘔吐及び複視（各 6 例）、易刺激性（5 例）であった。

バイタルサイン（脈拍数、収縮期血圧及び拡張期血圧）及び心電図について、臨床的に意義のある変動は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 国際共同第Ⅲ相試験による評価について

7.R.1.1 内因性及び外因性の民族的要因について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: SP0982 試験）及び国際共同長期継続投与試験（CTD 5.3.5.2.4: EP0012 試験）は国際共同試験として実施されていることから、本薬の有効性及び安全性に及ぼす内因性及び外因性の民族的要因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。

- 「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について」（平成 10 年 8 月 11 日付け医薬発第 739 号）を参考に、薬物動態学的特徴等からの民族的要因による影響の受けやすさについて評価を行った結果、薬物動態が線形を示す、バイオアベイラビリティが高く個体差が少ない等の薬物動態学的特徴等から、本薬は民族的要因に影響される可能性が低いと判断された。
- 母集団薬物動態解析に基づく SP0982 試験の血漿中本薬濃度の推定値において、日本人では中国人を除く外国人と比べて、血漿中本薬濃度がやや高い傾向が認められたものの、日本人と外国人における本薬の薬物動態に臨床的に意義のある差異は認められていないと考えられた（6.R.1 参照）。
- 強直間代発作の診断について、SP0982 試験及び EP0012 試験の参加国又は地域はいずれも ILAE の発作分類及び症候群分類（Epilepsia 1981; 22: 489-501、Epilepsia 1989; 30: 389-99）に準拠しており、また、各参加国又は地域で使用されている抗てんかん薬の種類に大きな違いは認められなかった。
- SP0982 試験及び EP0012 試験の各参加国又は地域の治験責任医師等に対して、強直間代発作の診断方法、発作日誌を用いた発作情報の収集方法や評価方法等について説明を行った。また、被験者登録にあたっては、中央判定委員により脳波検査報告書で特発性全般てんかんと一致する所見が確認された被験者が組み入れられるよう選択基準⁶⁾を設定した。これにより、参加国又は地域間での評価の均質化を図った。
- 以上より、SP0982 試験及び EP0012 試験の参加国又は地域間で本薬の有効性及び安全性に影響を及ぼす内因性及び外因性の民族的要因に大きな差異がある可能性は低く、SP0982 試験及び EP0012 試験を国際共同試験として実施したことは適切であったと考える。

7.R.1.2 国際共同試験における有効性及び安全性の国内外差について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: SP0982 試験）及び国際共同長期継続投与試験（CTD 5.3.5.2.4: EP0012 試験）における全体集団及び日本人集団における有効性及び安全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。

- SP0982 試験における全体集団及び日本人集団での治療期間における 2 回目の強直間代発作が発現するまでの時間は表 9 のとおりであり、日本人集団での結果は全体集団の結果と同様の傾向であった。

表 9 全体集団及び日本人集団での治療期間における 2 回目の強直間代発作が発現するまでの時間（SP0982 試験、FAS）

	投与群	評価例数	累積発現例数	発現までの時間 (日) ^{a)}	ハザード比 ^{b)} [95%信頼区間] ^{c)}	発現していない割合 (Kaplan-Meier 推定値)
全体集団	プラセボ群	121	76	77.0 [49.0, 128.0]	0.540	33.4%
	本薬群	118	49	— [144.0, —]	[0.377, 0.774]	55.3%
日本人集団	プラセボ群	19	16	28.0 [22.0, 51.0]	0.185	15.8%
	本薬群	11	3	— [158.0, —]	[0.053, 0.649]	72.7%

—：算出不可（本薬群は 50%超の被験者が治療期間に 2 回目の強直間代発作が発現しなかったため、中央値は算出不可とされた）

a) 中央値 [95%信頼区間]

b) 本薬群/プラセボ群

c) 割付因子を層とした Cox 比例ハザードモデルに基づく。Wald 法により算出された。

割付因子：併合ベースライン期間の 28 日あたりの強直発作の回数が 2 回以下の小児／2 回以下の成人／2 回超の成人又は小児

- 安全性について、SP0982 試験及び EP0012 試験の全体集団及び日本人集団での治療期間における有害事象の発現状況は表 10 のとおりであった。日本人集団について、SP0982 試験ではプラセボ群と比較して本薬群で傾眠及び鼻咽頭炎の発現割合が比較的高く、EP0012 試験でも当該事象の発現割合が高い傾向が認められ、また、これらの事象は全体集団での発現割合よりも高い傾向が認められたが、重症度はいずれも軽度であった。加えて、日本人集団では、重篤な有害事象は EP0012 試験で 2 例（大発作痙攣、各種物質毒性/自殺企図）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定されたことも踏まえると、日本人てんかん患者において安全性上の大きな問題は認められていないと考える。

表 10 全体集団及び日本人集団での治療期間における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	SP0982 試験				EP0012 試験	
	全体集団		日本人集団		全体集団	日本人集団
	プラセボ群	本薬群	プラセボ群	本薬群	本薬群	本薬群
評価例数	121	121	19	11	239	37
すべての有害事象	79 (65.3)	96 (79.3)	13 (68.4)	11 (100.0)	197 (82.4)	36 (97.3)
重篤な有害事象	4 (3.3)	8 (6.6)	0	0	38 (15.9)	2 (5.4)
投与中止に至った有害事象	5 (4.1)	11 (9.1)	0	0	10 (4.2)	1 (2.7)
主な有害事象						
浮動性めまい	7 (5.8)	28 (23.1)	0	1 (9.1)	35 (14.6)	6 (16.2)
傾眠	17 (14.0)	20 (16.5)	4 (21.1)	5 (45.5)	25 (10.5)	10 (27.0)
頭痛	12 (9.9)	17 (14.0)	1 (5.3)	1 (9.1)	44 (18.4)	7 (18.9)
悪心	7 (5.8)	12 (9.9)	0	2 (18.2)	17 (7.1)	7 (18.9)
鼻咽頭炎	4 (3.3)	8 (6.6)	1 (5.3)	3 (27.3)	47 (19.7)	19 (51.4)
回転性めまい	2 (1.7)	8 (6.6)	0	1 (9.1)	16 (6.7)	4 (10.8)
疲労	6 (5.0)	8 (6.6)	0	0	7 (2.9)	1 (2.7)
嘔吐	1 (0.8)	7 (5.8)	0	0	17 (7.1)	2 (5.4)
挫傷	5 (4.1)	4 (3.3)	3 (15.8)	1 (9.1)	16 (6.7)	8 (21.6)
上気道感染	6 (5.0)	3 (2.5)	0	0	14 (5.9)	0
腹痛	2 (1.7)	3 (2.5)	1 (5.3)	2 (18.2)	3 (1.3)	1 (2.7)
発熱	0	2 (1.7)	0	1 (9.1)	9 (3.8)	5 (13.5)
口腔咽頭痛	0	2 (1.7)	0	1 (9.1)	7 (2.9)	3 (8.1)
大発作痙攣	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	17 (7.1)	1 (2.7)
背部痛	2 (1.7)	1 (0.8)	2 (10.5)	1 (9.1)	13 (5.4)	4 (10.0)
インフルエンザ	2 (1.7)	0	1 (5.3)	0	17 (7.1)	9 (24.3)

発現例数（発現割合（％））

- 以上より、SP0982 試験及び EP0012 試験における日本人被験者数は限られているものの、国際共同試験として実施された SP0982 試験及び EP0012 試験の全体集団に成績に基づき日本人てんかん患者における本薬の有効性及び安全性を評価することは可能と考える。

機構は、7.R.1.1 及び 7.R.1.2 における申請者の説明より、SP0982 試験及び EP0012 試験の参加国又は地域間で内因性及び外因性の民族的要因の差異が問題となる可能性は低く、SP0982 試験及び EP0012 試験に基づき日本人患者における本薬の有効性及び安全性を評価することは可能と判断し、以上の申請者の説明を了承した。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 有効性の主要評価項目について

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: SP0982 試験）における主要評価項目を治療期間における 2 回目の強直間代発作が発現するまでの時間と設定したことの適切性及び当該試験成績を踏まえた本薬の強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法における有効性について、以下のように説明している。

- 従来の抗てんかん薬では、既存の抗てんかん薬で効果不十分なてんかん患者を対象とした併用療法の臨床試験における有効性の主要評価として、主にベースライン期間に対する治療期間の発作回数の減少の程度を評価している。この場合、ベースライン期間においてある程度の高頻度で発作が認められるてんかん患者を組み入れる必要があり、また、治療期間において頻回の発作が持続している場合でも、てんかん患者は臨床試験への参加を継続する必要がある。
- 一方で、治療期間における 2 回目の強直間代発作が発現するまでの時間を主要評価項目とすることにより、ベースライン期間における発作回数の頻度を低く設定し、ベースライン期間を短縮することができ、被験者の組入れ基準を広げることが可能となる。また、治療期間中に 2 回以上の発作が発現し

た場合は、臨床試験への参加を完了とすることで、治療期間の継続期間を短くすることが可能となる。SP0982 試験では、Prospective ベースライン期間を 4 週間と設定し、Historical ベースライン期間と併せた併合ベースライン期間に 3 回以上の強直間代発作が認められたてんかん患者を組み入れることとし、また、治療期間中に 2 回以上の発作が発現した場合は、最短で 6 週間が経過した後に臨床試験への参加を完了し、発作コントロールが最適となるよう用量調整可能な国際共同長期継続投与試験（CTD 5.3.5.2.4: EP0012 試験）への移行も可能とした。

- 既存の抗てんかん薬で効果不十分な強直間代発作を有する外国人てんかん患者を対象とした第Ⅱ相試験（参考 CTD 5.3.5.2.2: SP0961 試験）において、本薬投与における治療期間（3 週間の増量期間及び 6 週間の維持期間）での 1 回目及び 2 回目の強直間代発作の発現までの時間を検討したところ、治療期間における 1 回目及び 2 回目の強直間代発作はそれぞれ 25/49 例（51.0%）及び 13/49 例（26.5%）に発現し、Kaplan-Meier 法を用いた強直間代発作の発現までの日数の中央値は、1 回目の強直間代発作の発現では 45 日、2 回目の強直間代発作の発現では推定できなかったものの、発作発現までの日数は 6～76 日目以上であった。したがって、1 回目の発作発現までの時間を評価するとした場合、SP0961 試験で約半数のてんかん患者において 45 日程度で強直間代発作が発現したことを踏まえると、SP0982 試験では 6 週間の増量期間中に 1 回目の強直間代発作が起こることが想定されるため、SP0982 試験の主要評価項目としては 2 回目の強直間代発作が発現するまでの時間と設定した。
- SP0982 試験では当該主要評価項目において、本薬群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意な延長が認められた（表 3 及び図 1）。また、副次評価項目である治療期間に強直間代発作が消失していた被験者の割合（Kaplan-Meier 推定値）[95%信頼区間] は、プラセボ群 17.2 [10.4, 24.0] %及び本薬群 31.3 [22.8, 39.9] %であり、プラセボ群と比較して本薬群で高い傾向が認められ、その他の評価項目である治療期間に治療期間の 28 日あたりの強直間代発作回数の併合ベースライン期間からの変化率の中央値[範囲] は、プラセボ群 -43.24 [-100.0, 715.4] %及び本薬群 -77.92 [-100.0, 943.6] %であり、プラセボ群と比較して本薬群で発作回数が低下する傾向が認められた。
- 以上より、SP0982 試験における主要評価項目を治療期間における 2 回目の強直間代発作が発現するまでの時間と設定したことは適切であり、また当該試験成績より本薬の強直間代発作に対する有効性は示されていると考える。

機構は、SP0982 試験における主要評価項目を治療期間における 2 回目の強直間代発作が発現するまでの時間と設定したことに大きな問題はなく、また、当該主要評価項目において、本薬群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意な延長が認められたこと等から、本薬の強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法における有効性は示されていると判断し、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2 有効性に影響を及ぼす因子について

機構は、本薬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、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: SP0982 試験）の治療期間における 2 回目の強直間代発作が発現するまでの時間について、組入れ時の患者背景別での部分集団解析の結果は表 11 のとおりであり、いずれの背景因子の部分集団解析においても、2 回目の強直間代発作の発現はプラセボ群と比較して本薬群で抑制される傾向であり、患者背景の違いが本薬の有効性に明らかな影響を及ぼす可能性は低いと考えることを説明した。

表 11 患者背景別での治療期間における 2 回目の強直間代発作の発現状況 (SP0982 試験、FAS)

		プラセボ群			本薬群			ハザード比 ^{b)} [95%信頼区間] ^{c)}
		評価 例数	累積発 現例数	発現してい ない割合 ^{a)}	評価 例数	累積発 現例数	発現してい ない割合 ^{a)}	
性別	男性	45	26	39.71	54	15	70.68	0.397 [0.209, 0.752]
	女性	76	50	29.35	64	34	42.24	0.685 [0.442, 1.061]
年齢	4 歳以上 12 歳未満	9	5	44.44	8	2	75.00	0.492 [0.089, 2.731]
	12 歳以上 18 歳未満	16	9	41.25	16	7	54.14	0.740 [0.265, 2.062]
	18 歳以上	96	62	31.25	94	40	53.60	0.527 [0.354, 0.786]
発症年齢 ^{d)}	13.2 歳以下	60	41	30.23	57	27	48.34	0.578 [0.355, 0.943]
	13.2 歳超	61	35	36.56	61	22	61.77	0.483 [0.282, 0.829]
罹病期間 ^{d)}	11.3 年以内	61	37	33.59	60	20	64.28	0.460 [0.266, 0.797]
	11.3 年超	60	39	33.19	58	29	45.97	0.641 [0.395, 1.040]
ベースライン 時の強直間代 発作頻度	28 日あたり 2 回以下	95	56	37.45	93	34	60.31	0.501 [0.327, 0.767]
	28 日あたり 2 回超	26	20	17.72	25	15	37.59	0.653 [0.334, 1.277]
てんかん症候 群	小児欠神てんかん	6	6	0	8	2	74.92	0.106 [0.012, 0.924]
	若年欠神てんかん	15	10	28.29	13	7	40.62	0.904 [0.341, 2.400]
	若年性 ミオクロニーてんかん	42	28	25.77	33	15	52.30	0.508 [0.266, 0.972]
	覚醒時大発作てんかん	19	12	33.55	15	6	57.44	0.498 [0.183, 1.355]
	その他	54	31	40.29	53	20	58.83	0.508 [0.288, 0.894]
発作型	欠神発作あり	42	30	22.74	48	23	48.16	0.543 [0.311, 0.948]
	ミオクロニー発作あり	48	30	29.03	44	19	54.75	0.510 [0.286, 0.910]
併用 抗てんかん薬 数	1 剤	44	22	44.77	34	12	63.22	0.570 [0.279, 1.165]
	2 剤	55	37	30.24	61	26	53.72	0.539 [0.323, 0.900]
	3 剤以上	22	17	19.39	22	11	44.43	0.440 [0.201, 0.965]
過去に使用し た抗てんかん 薬の種類	Na ⁺ チャネル阻害薬	27	18	30.38	33	17	47.85	0.663 [0.339, 1.299]
	それ以外	94	58	34.21	85	32	58.29	0.494 [0.320, 0.761]
併用抗てんか ん薬の種類	Na ⁺ チャネル阻害薬	45	36	17.7	45	21	47.25	0.428 [0.245, 0.748]
	それ以外	76	40	42.78	73	28	59.80	0.633 [0.389, 1.028]

a) Kaplan-Meier 推定値 (%)、b) 本薬群/プラセボ群、c) 割付因子を層とした Cox 比例ハザードモデルに基づく。Wald 法により算出された。

d) 中央値で層別された。

機構は、検討された背景因子において、本薬の強直間代発作に対する有効性に明らかに影響を及ぼす要因は認められていないと判断し、以上の申請者の説明を了承した。

7.R.2.3 成人及び小児における有効性について

申請者は、強直間代発作を有する成人及び小児てんかん患者における本薬の有効性について、以下のよう

- 特発性全般てんかんは、発症年齢に応じて異なるてんかん症候群を発現し、小学校低学年では欠神発作（小児欠神てんかん）、10 代ではミオクロニー発作（若年性ミオクロニーてんかん）を有するてんかん症候群がよく認められる一方で、成人では欠神発作及びミオクロニー発作の発現は稀であり、強直間代発作のみを示すてんかん症候群（覚醒時大発作てんかん）がよく認められることが多いが、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: SP0982 試験）における主要評価項目のイベントとした強直間代発作は、小児欠神てんかん、若年性ミオクロニーてんかん及び覚醒時大発作てんかんのすべてのてんかん症候群で認められる発作である。
- 医療現場では特発性全般てんかんに対する抗てんかん薬は、患者の年齢ではなく、てんかん症候群の種類及びてんかんの発作型によって選択されている。
- SP0982 試験では、4 歳以上の強直間代発作を有するてんかん患者を対象にしており、このうち小児てんかん患者の組入れについては、日本を含め医療機関への積極的な症例登録依頼や治験実施施設の追

加等によって登録の促進に努めたが、成人てんかん患者と比較するとその組入れは限られていた。したがって、小児てんかん患者における有効性の評価には限界はあるが、SP0982 試験の主要評価項目である治療期間における 2 回目の強直間代発作が発現するまでの時間について、成人及び小児別での結果は表 12 のとおりであり、全体集団の成人及び小児てんかん患者のいずれにおいてもプラセボ群と比較して本薬群で発作の発現が抑制されており、日本人集団においても同様の傾向が認められた。

表 12 成人及び小児別での治療期間における 2 回目の強直間代発作の発現状況 (SP0982 試験、FAS)

		プラセボ群			本薬群			ハザード比 ^{b)} [95%信頼区間] ^{c)}
		評価例数	累積発現例数	発現していない割合 ^{a)}	評価例数	累積発現例数	発現していない割合 ^{a)}	
全体集団	成人	96	62	31.25	94	40	53.60	0.527 [0.354, 0.786]
	小児	25	14	41.54	24	9	61.03	0.650 [0.271, 1.561]
日本人集団	成人	13	11	15.38	8	1	87.50	0.074 [0.009, 0.587]
	小児	6	5	16.67	3	2	33.33	0.679 [0.123, 3.750]

a) Kaplan-Meier 推定値 (%), b) 本薬群/プラセボ群、

c) 割付因子を層とした Cox 比例ハザードモデルに基づく。Wald 法により算出された。

- また、SP0982 試験の副次評価項目である治療期間に強直間代発作を消失していた被験者の割合 (Kaplan-Meier 推定値) [95%信頼区間] は、全体集団の成人てんかん患者ではプラセボ群 18.8 [10.7, 27.0] %及び本薬群 33.8 [23.9, 43.6] %、小児てんかん患者ではプラセボ群 12.0 [0.0, 24.7] %及び本薬群 20.0 [3.6, 36.4] %、日本人集団の成人てんかん患者ではプラセボ群 7.7 [0.0, 22.2] %及び本薬群 75.0 [45.0, 100] %、小児てんかん患者ではプラセボ群 16.7 [0.0, 46.5] %及び本薬群 0%であり、全体集団の成人及び小児てんかん患者ではプラセボ群と比較して本薬群でその割合が高い傾向が認められたが、日本人集団の小児てんかん患者の本薬群では強直間代発作を消失していた被験者は認められなかった。さらに、その他の評価項目である治療期間における 28 日あたりの強直間代発作回数の併合ベースライン期間からの変化率の中央値 [範囲] は、全体集団の成人てんかん患者ではプラセボ群 -43.96 [-100.0, 418.7] %及び本薬群 -77.71 [-100.0, 943.6] %、小児てんかん患者ではプラセボ群 -31.20 [-100.0, 715.4] %及び本薬群 -80.64 [-100.0, 281.8] %、日本人集団の成人てんかん患者ではプラセボ群 -7.32 [-100.0, 353.7] %及び本薬群 -100.0 [-100.0, -73.5] %、小児てんかん患者ではプラセボ群 18.48 [-100.0, 117.1] %及び本薬群 -39.13 [-83.4, 14.0] %であり、いずれの集団においてもプラセボ群と比較して本薬群で発作回数が低下する傾向が認められた。
- 以上より、SP0982 試験に組み入れられた小児てんかん患者は限られていたものの、強直間代発作を有する成人及び小児いずれのてんかん患者においても、本薬の有効性が示されていると考える。

次に機構は、SP0982 試験の本薬群に組み入れられた日本人小児てんかん患者の最低年齢は 13 歳であったことから、低年齢 (4 歳以上 12 歳未満) の日本人小児てんかん患者における本薬の有効性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 小児てんかん患者について、12 歳以下の強直間代発作を有する特発性全般てんかん患者の発病率及び有病率は低く (Ann Indian Acad Neurol 2013; 16: 163-8)、また、低年齢の小児てんかん患者の特発性全般てんかんの確定診断は困難であるため (Epilepsia 2002; 43:734-9)、SP0982 試験においても、特に低年齢の小児てんかん患者の組入れは限られていた。
- SP0982 試験における日本人小児てんかん患者のうち、低年齢の日本人小児てんかん患者は 2 例と限ら

れており、いずれもプラセボが投与されたため、その後の国際共同長期継続投与試験（CTD 5.3.5.2.4: EP0012 試験）から当該患者における有効性を検討した。その結果、EP0012 試験の個々の日本人小児てんかん患者における併合ベースライン期間に対する治療期間の 28 日あたりの強直間代発作回数の変化率は表 13 のとおりであり、低年齢の日本人小児てんかん患者 2 例では強直間代発作の回数が低下する傾向が認められており、12 歳以上の日本人小児てんかん患者の強直間代発作回数の変化率と比較しても大きな違いは認められなかった。また、EP0012 試験における低年齢の外国人小児てんかん患者も 6 例と検討例数は限られていたが、当該患者における併合ベースライン期間に対する治療期間の 28 日あたりの強直間代発作回数の変化率の中央値〔範囲〕は、-100.0 [-100.0, -69.2] %であった。

表 13 個々の日本人小児てんかん患者における治療期間の 28 日あたりの強直間代発作回数の変化率（EP0012 試験）

	4 歳以上 12 歳未満		12 歳以上 18 歳未満						
	被験者 1	被験者 2	被験者 3	被験者 4	被験者 5	被験者 6	被験者 7	被験者 8	被験者 9
年齢 (歳)	8	11	13	13	16	17	17	17	17
体重 (kg)	21.1	50.0	48.4	61.5	46.5	53.2	50.0	59.8	59.1
SP0982 試験での投与群	プラセボ群	プラセボ群	本薬群	— ^{a)}	プラセボ群	本薬群	— ^{a)}	プラセボ群	プラセボ群
治療期間の 28 日あたりの強直間代発作回数の変化率 (%)	-95.63	-53.33	-66.87	-91.53	-93.76	-47.79	-77.43	-54.53	-38.40

a) SP0982 試験においてベースライン脱落した被験者

- 以上より、日本人小児てんかん患者のうち、特に低年齢の小児てんかん患者における検討は限られているものの、4 歳以上の日本人小児てんかん患者に対する本薬の有効性は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

強直間代発作を有する成人及び小児てんかん患者における本薬の有効性評価について、特に 12 歳未満の小児てんかん患者の検討例数は限られているものの、今般提出された臨床試験成績から、成人及び小児てんかん患者に対する本薬の有効性は期待できるとする申請者の説明は受入れ可能である。

以上の判断の適切性については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.2.4 本薬静注製剤の有効性について

申請者は、本薬静注製剤の有効性について、以下のように説明している。

- 日本人健康成人を対象とした海外第 I 相試験（小児適応に対する製造販売承認事項一部変更承認申請時 CTD 5.3.1.1.1: EP0036 試験）において、本薬静注製剤を 30 分又は 60 分間かけて単回点滴静注したときの薬物動態は、同用量の本薬経口製剤を単回経口投与したときと同程度であり、 C_{max} 及び AUC_{0-t} の幾何平均の比の 90%信頼区間は、生物学的同等性の基準（0.8～1.25）の範囲内であった。
- EP0036 試験における薬物動態の成績に加え、既存の抗てんかん薬で効果不十分な部分発作を有するてんかん患者を対象に本薬経口製剤から本薬静注製剤への切替え投与を行った国内第 III 相試験（小児適応に対する製造販売承認事項一部変更承認申請時 CTD 5.3.5.2.5: EP0024 試験）等の成績に基づいて、本薬静注製剤は、既承認効能・効果である部分発作を有するてんかん患者において、本薬経口製剤と同じ 1 日用量及び投与回数が設定されている（平成 30 年 11 月 15 日付け「ビムパット錠 50 mg 他」審査報告書）。
- 以上を踏まえ、強直間代発作を有するてんかん患者に対する本薬静注製剤の有効性を検証した臨床試験データは得られていないものの、既承認効能・効果である部分発作を有するてんかん患者と同様に、

強直間代発作を有するてんかん患者に対する本薬静注製剤の有効性については、本薬経口製剤と同じ 1 日用量及び投与回数を設定することによって期待できるものとする。

機構は、以下のように考える。

強直間代発作を有するてんかん患者に対する本薬静注製剤の有効性を検証した臨床試験データは得られていないものの、小児適応に対する製造販売承認事項一部変更承認申請時に提出された臨床試験成績や本薬静注製剤の臨床的位置付け等も踏まえると、本薬経口製剤と同じ 1 日用量及び投与回数を設定することによって、強直間代発作を有するてんかん患者における本薬静注製剤の有効性は期待できるとする申請者の説明に大きな問題はない。

7.R.3 安全性について

7.R.3.1 本薬の安全性プロファイルについて

機構は、強直間代発作を有するてんかん患者、並びに既承認効能・効果である部分発作を有するてんかん患者における本薬の安全性プロファイルの差異について、それぞれの臨床試験における結果を踏まえ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。

- 既存の抗てんかん薬で効果不十分な強直間代発作を有する成人及び小児てんかん患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: SP0982 試験）及び国際共同長期継続投与試験（CTD 5.3.5.2.4: EP0012 試験）、並びに既存の抗てんかん薬で効果不十分な部分発作を有する成人及び小児てんかん患者を対象とした臨床試験（EP0008 試験¹⁹⁾、SP0969 試験²⁰⁾、EP0009 試験²¹⁾、SP848 試験²²⁾）における有害事象の発現状況は表 14 及び表 15 のとおりであった。
- 短期投与試験については、強直間代発作を有する成人及び小児てんかん患者では、いずれもプラセボ群と比較して本薬群で浮動性めまいの発現割合が高かったが、部分発作を有する成人及び小児てんかん患者においても同様の傾向であり、いずれの事象においても重症度が高度（成人 2 例）や重篤な有害事象（成人 2 例）は少なかった。強直間代発作を有する小児てんかん患者では、傾眠の発現割合がプラセボ群と比較して本薬群で高く、部分発作を有する小児てんかん患者の本薬群よりも高い傾向が認められたが、発現した事象はいずれも重症度が軽度又は中等度であり、重篤な有害事象は認められなかった。
- 長期投与試験については、強直間代発作を有する成人てんかん患者では、頭痛の発現割合が強直間代発作を有する小児てんかん患者及び部分発作を有する成人てんかん患者よりも高い傾向が認められたが、重症度は多くが軽度又は中等度であり（軽度: 23 例、中等度: 13 例、高度: 2 例）、重篤な有害事象は認められなかった。強直間代発作を有する小児てんかん患者では、鼻咽頭炎の発現割合が成人てん

19) EP0008 試験: 既存の抗てんかん薬で効果不十分な部分発作を有する日本人及び中国人の成人てんかん患者を対象に、治療期間を 16 週間（増量期間 4 週間及び維持期間 12 週間）とし、本薬と他の抗てんかん薬を併用したときの有効性及び安全性を検討したプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験

20) SP0969 試験: 既存の抗てんかん薬で効果不十分な部分発作を有する外国人の小児てんかん患者を対象に、治療期間を 16 週間（増量期間 6 週間及び維持期間 10 週間）とし、本薬と他の抗てんかん薬を併用したときの有効性及び安全性を検討したプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験

21) EP0009 試験: EP0008 試験の治療期間を完了した患者を対象に、本薬と他の抗てんかん薬を長期投与したときの安全性及び有効性を検討した非盲検非対照試験

22) SP848 試験: 既存の抗てんかん薬で効果不十分な部分発作を有する日本人及び外国人の小児てんかん患者を対象に、本薬と他の抗てんかん薬を長期投与したときの安全性及び有効性を検討した非盲検非対照試験

かん患者よりも高い傾向が認められたが、部分発作を有する小児てんかん患者より高い傾向は認められず、発現した事象はいずれも重症度が軽度又は中等度であり、重篤な有害事象ではなかった。

- 以上より、一部の有害事象では強直間代発作を有する成人又は小児てんかん患者において発現割合が高い傾向が認められたものの、いずれの事象においても重症度が高度の事象や重篤な有害事象は少なかった。また、本薬投与により、強直間代発作を有する成人又は小児てんかん患者で特異的に認められた事象もないことから、強直間代発作を有するてんかん患者と部分発作を有するてんかん患者との間で安全性プロファイルは大きく異ならないと考える。

表 14 短期投与試験における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	成人				小児			
	強直間代発作		部分発作		強直間代発作		部分発作	
	SP0982 試験		EP0008 試験		SP0982 試験		SP0969 試験	
	プラセボ群	本薬群	プラセボ群	本薬群	プラセボ群	本薬群	プラセボ群	本薬群
評価例数	96	97	184	363	25	24	172	171
すべての有害事象	64 (66.7)	74 (76.3)	128 (69.6)	262 (72.2)	15 (60.0)	22 (91.7)	100 (58.1)	116 (67.8)
重篤な有害事象	4 (4.2)	6 (6.2)	3 (1.6)	11 (3.0)	0	2 (8.3)	10 (5.8)	8 (4.7)
投与中止に至った有害事象	5 (5.2)	10 (10.3)	12 (6.5)	36 (9.9)	0	1 (4.2)	10 (5.8)	7 (4.1)
主な事象								
浮動性めまい	6 (6.3)	21 (21.6)	17 (9.2)	94 (25.9)	1 (4.0)	7 (29.2)	6 (3.5)	18 (10.5)
頭痛	10 (10.4)	14 (14.4)	11 (6.0)	34 (9.4)	2 (8.0)	3 (12.5)	11 (6.4)	11 (6.4)
傾眠	16 (16.7)	13 (13.4)	7 (3.8)	37 (10.2)	1 (4.0)	7 (29.2)	9 (5.2)	24 (14.0)
悪心	7 (7.3)	9 (9.3)	5 (2.7)	16 (4.4)	0	3 (12.5)	5 (2.9)	6 (3.5)
嘔吐	1 (1.0)	6 (6.2)	3 (1.6)	17 (4.7)	0	1 (4.2)	7 (4.1)	15 (8.8)
鼻咽頭炎	3 (3.1)	5 (5.2)	23 (12.5)	52 (14.3)	1 (4.0)	3 (12.5)	7 (4.1)	17 (9.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (5.2)	2 (2.1)	2 (1.1)	4 (1.1)	0	0	2 (1.2)	0
上部腹痛	1 (1.0)	1 (1.0)	4 (2.2)	10 (2.8)	1 (4.0)	1 (4.2)	4 (2.3)	3 (1.8)
インフルエンザ	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.1)	8 (2.2)	1 (4.0)	2 (8.3)	5 (2.9)	4 (2.3)
胃腸炎	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	4 (1.1)	1 (4.0)	0	1 (0.6)	2 (1.2)
咽頭炎	0	1 (1.0)	0	6 (1.7)	0	0	4 (2.3)	8 (4.7)
上気道感染	3 (3.1)	1 (1.0)	22 (12.0)	25 (6.9)	3 (12.0)	2 (8.3)	10 (5.8)	8 (4.7)
食欲減退	1 (1.0)	1 (1.0)	5 (2.7)	4 (1.1)	0	0	1 (0.6)	6 (3.5)

発現例数（発現割合（％））

表 15 長期投与試験における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	成人		小児	
	強直間代発作	部分発作	強直間代発作	部分発作
	EP0012 試験	EP0009 試験	EP0012 試験	SP848 試験
評価例数	195	473	44	137
すべての有害事象	163 (83.6)	357 (75.5)	34 (77.3)	135 (98.5)
重篤な有害事象	28 (14.4)	35 (7.4)	8 (18.2)	31 (22.6)
投与中止に至った有害事象	8 (4.1)	31 (6.6)	2 (4.5)	8 (5.8)
主な有害事象				
頭痛	38 (19.5)	46 (9.7)	6 (13.6)	22 (16.1)
鼻咽頭炎	34 (17.4)	103 (21.8)	13 (29.5)	54 (39.4)
浮動性めまい	30 (15.4)	100 (21.1)	5 (11.4)	39 (28.5)
傾眠	18 (9.2)	33 (7.0)	6 (13.6)	33 (24.1)
大発作痙攣	15 (7.7)	0	2 (4.5)	0
インフルエンザ	14 (7.2)	10 (2.1)	3 (6.8)	17 (12.4)
回転性めまい	14 (7.2)	7 (1.5)	2 (4.5)	4 (2.9)
背部痛	13 (6.7)	12 (2.5)	0	3 (2.2)
挫傷	12 (6.2)	11 (2.3)	4 (9.1)	13 (9.5)
嘔吐	12 (6.2)	24 (5.1)	4 (9.1)	29 (21.2)
悪心	12 (6.2)	22 (4.7)	4 (9.1)	13 (9.5)
下痢	11 (5.6)	20 (4.2)	3 (6.8)	16 (11.7)
上気道感染	10 (5.1)	57 (12.1)	3 (6.8)	13 (9.5)
胃腸炎	7 (3.7)	16 (3.4)	1 (2.3)	15 (10.9)
咽頭炎	5 (2.6)	9 (1.9)	2 (4.5)	15 (10.9)
食欲減退	1 (0.5)	11 (2.3)	0	15 (10.9)
痙攣	1 (0.5)	4 (0.8)	1 (2.3)	17 (12.4)
上部腹痛	0	18 (3.8)	2 (4.5)	14 (10.2)

発現例数（発現割合（％））

次に機構は、強直間代発作を有する成人及び小児てんかん患者における本薬の安全性プロファイル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。

- SP0982 試験における有害事象の発現状況（表 14）について、強直間代発作を有する成人及び小児てんかん患者のいずれにおいてもプラセボ群と比較して本薬群で有害事象の発現割合が高く、個別の事象に関しては、小児患者で傾眠の発現割合が高かったことを除いて、成人患者と小児患者との間で大きな違いは認められなかった。また、EP0012 試験（表 15）においても、小児患者で鼻咽頭炎の発現割合が高かったことを除いて、成人患者と小児患者との間で大きな違いは認められなかった。
- 日本人集団における有害事象の発現状況について、SP0982 試験の成人患者ではプラセボ群 76.9%（10/13 例）及び本薬群 100%（8/8 例）、小児患者ではプラセボ群 50.0%（3/6 例）及び本薬群 100%（3/3 例）で有害事象が認められた。また、EP0012 試験の成人患者では 96.4%（27/28 例）、小児患者ではプラセボ群 100%（9/9 例）で有害事象が認められた。重篤な有害事象は EP0012 試験の成人患者で認められた 2 例（大発作痙攣、各種物質毒性/自殺企図）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。特に日本人小児患者での検討例数は限られているものの、日本人の成人及び小児患者のいずれにおいても安全性上の大きな問題は認められていないと考える。
- 以上より、強直間代発作を有する成人及び小児てんかん患者において、本薬の安全性プロファイルに明らかな差異は認められていないと考える。

機構は、今般提出された臨床試験成績から、強直間代発作を有する成人及び小児てんかん患者に対する本薬投与において新たな安全性上のリスクは示唆されていないこと等から、既承認効能・効果と同様の注意喚起の下で適正に使用されることを前提とすれば、強直間代発作を有する成人及び小児てんかん患者に

対する本薬の安全性について許容可能であると考え。ただし、強直間代発作を有する日本人小児てんかん患者における本薬の使用経験は限られていることから、製造販売後において引き続き安全性情報を収集する必要があると考える。

以上の判断の適切性については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

なお、次項以降において、個別の有害事象として、中枢神経系関連の有害事象、自殺関連の有害事象、敵意・攻撃性関連の有害事象、PR 間隔延長関連の有害事象、血液障害関連の有害事象及び皮膚粘膜眼症候群関連の有害事象並びに小児の成長に対する影響について引き続き検討する（7.R.3.2～7.R.3.8 参照）。

7.R.3.2 中枢神経系関連の有害事象について

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: SP0982 試験）及び国際共同長期継続投与試験（CTD 5.3.5.2.4: EP0012 試験）における中枢神経系関連の有害事象²³⁾の発現状況は表 16 のとおりであり、本薬群で認められた有害事象の発現割合はいずれの試験においても成人及び小児てんかん患者の間に大きな違いは認められなかったことを説明した。また申請者は、主な有害事象のうち、SP0982 試験において、成人又は小児てんかん患者においてプラセボ群と比較して本薬群で発現割合が比較的高い傾向が認められた事象は、浮動性めまい、頭痛及び傾眠であり、これらの事象について、本薬群で認められた事象の重症度は多くが軽度又は中等度で、高度の事象は少なかったこと（高度の事象：浮動性めまい 2 例（成人）、頭痛 1 例（成人）、傾眠 1 例（成人））、重篤な有害事象は浮動性めまい、傾眠各 2 例（いずれの事象も成人）であり、このうち治験薬との因果関係が否定されなかった事象は傾眠 2 例、浮動性めまい 1 例で、転帰はいずれも回復であったこと、これらの事象について EP0012 試験においても重症度が高度の事象は少なく（高度の事象：浮動性めまい 1 例（成人）、頭痛 3 例（成人 2 例、小児 1 例）、傾眠 1 例（小児））、重篤な有害事象は浮動性めまい 1 例（小児）であり、治験薬との因果関係は否定されたことを説明した。

23) SOC「精神障害」及び「神経系障害」に分類される事象

表 16 中枢神経系関連の有害事象の発現状況（安全性解析集団）

	SP0982 試験				EP0012 試験	
	成人		小児		成人	小児
	プラセボ群	本薬群	プラセボ群	本薬群		
評価例数	96	97	25	24	195	44
すべての有害事象	36 (37.5)	50 (51.5)	6 (24.0)	15 (62.5)	108 (55.4)	18 (40.9)
重篤な有害事象	0	5 (5.2)	0	0	18 (9.2)	6 (13.6)
投与中止に至った有害事象	1 (1.0)	6 (6.2)	0	0	5 (2.6)	2 (4.5)
主な有害事象						
浮動性めまい	6 (6.3)	21 (21.6)	1 (4.0)	7 (29.2)	30 (15.4)	5 (11.4)
頭痛	10 (10.4)	14 (14.4)	2 (8.0)	3 (12.5)	38 (19.5)	6 (13.6)
傾眠	16 (16.7)	13 (13.4)	1 (4.0)	7 (29.2)	18 (9.2)	6 (13.6)
注意力障害	0	4 (4.1)	0	0	2 (1.0)	0
運動失調	0	3 (3.1)	0	1 (4.2)	2 (1.0)	0
ミオクロニーてんかん ²⁴⁾	0	3 (3.1)	0	0	5 (2.6)	0
不眠症	3 (3.1)	3 (3.1)	0	0	0	0
振戦	0	2 (2.1)	0	0	6 (3.1)	1 (2.3)
健忘	1 (1.0)	2 (2.1)	0	0	4 (2.1)	0
不安	2 (2.1)	2 (2.1)	0	0	0	0
自殺企図	0	2 (2.1)	0	0	0	0
平衡障害	1 (1.0)	1 (1.0)	0	1 (4.2)	5 (2.6)	0
大発作痙攣	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	15 (7.7)	2 (4.5)
錯感覚	2 (2.1)	1 (1.0)	0	0	7 (3.6)	0
片頭痛	2 (2.1)	1 (1.0)	0	0	9 (4.6)	1 (2.3)
てんかん重積状態	0	1 (1.0)	0	0	0	2 (4.5)
小発作てんかん	0	0	0	0	6 (3.1)	1 (2.3)

発現例数（割合（％））

機構は、本薬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、転倒及び外傷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、以下のように説明した。

- SP0982 試験及び EP0012 試験における転倒・外傷関連の有害事象²⁴⁾の発現状況は表 17 のとおりであり、成人及び小児てんかん患者でいずれもプラセボ群と比較して本薬群で高くなる事象は認められず、長期投与時においても成人及び小児てんかん患者で主な有害事象の発現割合が大きく異なる傾向は認められなかった。
- 転倒・外傷関連の有害事象発現時に、中枢神経系関連の有害事象を併発していたてんかん患者は SP0982 試験ではプラセボ群 4.1% (5/121 例)、本薬群 5.8% (7/121 例)、EP0012 試験では 10.0% (24/239 例) であり、その多くは強直間代発作及び意識消失を併発していた。転倒・外傷関連の有害事象発現時に、強直間代発作及び意識消失以外の中枢神経系関連の有害事象を併発していたてんかん患者は、SP0982 試験ではプラセボ群 0.8% (1/121 例)、本薬群 2.5% (3/121 例)、EP0012 試験では 2.5% (6/239 例) であったことから、主に強直間代発作及び意識消失の併発によって、転倒等に関連する有害事象が生じた可能性があると考えられるものの、強直間代発作及び意識消失以外の中枢神経系関連の有害事象の発現により転倒等のリスクが大きく増加する傾向は認められなかった。

24) SMQ「事故及び損傷」に分類される事象

表 17 転倒・外傷関連の有害事象の発現状況（安全性解析対象集）

	SP0982 試験				EP0012 試験	
	成人		小児		成人	小児
	プラセボ群	本薬群	プラセボ群	本薬群		
評価例数	96	97	25	24	195	44
すべての有害事象	10 (10.4)	9 (9.3)	5 (20.0)	2 (8.3)	48 (24.6)	8 (18.2)
重篤な有害事象	2 (2.1)	1 (1.0)	0	0	9 (4.6)	0
投与中止に至った有害事象	1 (1.0)	0	0	0	0	0
主な有害事象						
挫傷	3 (3.1)	4 (4.1)	2 (8.0)	0	12 (6.2)	4 (9.1)
手骨折	0	2 (2.1)	1 (4.0)	0	3 (1.5)	0
靱帯捻挫	1 (1.0)	2 (2.1)	0	0	4 (2.1)	0
歯牙破折	0	1 (1.0)	0	0	4 (2.1)	2 (4.5)
頭部損傷	1 (1.0)	0	1 (4.0)	1 (4.2)	9 (4.6)	1 (2.3)
顔面損傷	1 (1.0)	0	1 (4.0)	0	3 (1.5)	0
転倒	1 (1.0)	0	0	1 (4.2)	3 (1.5)	1 (2.3)
裂傷	0	0	0	0	7 (3.6)	1 (2.3)

発現例数（割合（％））

- 以上より、本薬における中枢神経系関連の有害事象については既に添付文書において注意喚起を行っており、臨床試験成績より、強直間代発作を有するてんかん患者における本薬の中枢神経系関連の有害事象の発現リスクが臨床上新たな問題となる可能性は低く、添付文書において新たな注意喚起は必要ないと考える。

次に、機構は、強直間代発作を有するてんかん患者における、本薬投与が欠神発作及びミオクロニー発作の発現に及ぼす影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 中枢神経系関連の有害事象のうち、欠神発作及びミオクロニー発作に関連した事象は、SP0982 試験のプラセボ群でミオクロヌス 1 例、本薬群でミオクロヌス性てんかん 3 例、EP0012 試験で小発作てんかん 7 例、ミオクロヌス性てんかん 5 例、ミオクロヌス 3 例に認められ、小児での発現は EP0012 試験の小発作てんかん 1 例であり、いずれの事象も重症度は多くが軽度又は中等度で、高度の事象は EP0012 試験のミオクロヌス性てんかん 1 例のみであり、重篤な有害事象は EP0012 試験のミオクロヌス性てんかん 1 例及び小発作てんかん 1 例であったが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。
- SP0982 試験及び EP0012 試験において、欠神発作及びミオクロニー発作が新たに発現した患者及び発作発現日数が 50%以上増加した患者の割合は表 18 のとおりであり、SP0982 試験ではミオクロニー発作の発現日数が 50%以上増加した患者の割合がプラセボ群と比較して本薬群でわずかに高かったが、欠神発作も含めて発作が新たに発現した患者及び発現日数が 50%以上増加した患者は少なく、また、患者背景等から、欠神発作及びミオクロニー発作の発現におけるリスク因子を特定することはできなかった。

表 18 欠神発作及びミオクロニー発作が新たに発現した患者及び発作発現日数が 50%以上増加した患者の割合（安全性解析対象集団）

		SP0982 試験		EP0012 試験
		プラセボ群	本薬群	
発作が新たに発現した患者の割合 ^{a)}	欠神発作	0% (0/121 例)	0% (0/121 例)	1.3% (3/239 例)
	ミオクロニー発作	0.8% (1/121 例)	0.8% (1/121 例)	1.7% (4/239 例)
発作発現日数が 50%以上増加した患者の割合 ^{b)}	欠神発作	7.1% (3/42 例)	2.0% (1/51 例)	1.1% (1/92 例)
	ミオクロニー発作	4.1% (2/49 例)	8.5% (4/47 例)	4.3% (4/94 例)

割合 (%)（該当例数/評価例数）

- a) 併合ベースライン期間や既往歴に欠神発作及びミオクロニー発作の発現は認められていなかったが、各試験の治療期間において欠神発作及びミオクロニー発作が新たに発現した患者の割合
b) 欠神発作及びミオクロニー発作の発作発現日数が Prospective ベースライン期間に対して各試験の治療期間で 50%以上増加した患者の割合

- 国内外の製造販売後安全性情報（2008 年 8 月 29 日～2019 年 2 月 28 日、推定暴露患者数 1,777,158 人年）から、本薬を投与された強直間代発作を有する患者（281 例）のうち、欠神発作及びミオクロニー発作の増悪を含む発作の悪化又は新規発作型の発症に関連する 20 例を特定して²⁵⁾検討を行ったところ、発作の悪化は 18 例、新規発作型の発症は 2 例に報告されたが、得られた情報からは本薬との因果関係を評価することはできなかった。
- 以上より、臨床試験成績等から強直間代発作を有するてんかん患者において、本薬による欠神発作及びミオクロニー発作の発現リスクが臨床上新たな問題となる可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

中枢神経系関連の有害事象について、添付文書において新たな注意喚起を行う必要はないとする申請者の説明は了承可能である。また、欠神発作及びミオクロニー発作の発現に及ぼす影響について、本薬の添付文書では非臨床試験に基づく情報として欠神発作モデルによる検討から欠神発作の増悪が認められていると記載されているものの、今般提出された臨床試験成績及び国内外の製造販売後安全性情報において、本薬投与により、その発現リスクが明らかに増加する傾向は認められていないと考えられることから、現時点では、新たな対応は行わず、製造販売後において引き続き情報収集を行うことで大きな問題はない。

7.R.3.3 自殺関連の有害事象について

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

申請者は、自殺関連の有害事象²⁶⁾における発現割合は、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: SP0982 試験）ではプラセボ群 0% (0/121 例)、本薬群 1.7% (2/121 例)、国際共同長期継続投与試験（CTD 5.3.5.2.4: EP0012 試験）では 0.8% (2/239 例) であり、発現した有害事象は SP0982 試験の本薬群では自殺念慮 2 例、EP0012 試験では自殺念慮及び自殺企図各 1 例であったが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定されたこと、また、SP0982 試験及び EP0012 試験における上記の発現例はいずれも成人てんかん患者であり、小児てんかん患者では自殺関連の有害事象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、本薬による自殺関連の有害事象については既に添付文書において注意喚起を行っており、臨床試験成績から強直間代発作を有するてんかん患者に対する本薬の自殺関連の有害事象の発現リスクが臨床上問題になる可能性は低く、添付文書において新たな注意喚起は不要と考えることを説明した。

25) UCB Global Safety database の一次性全般性強直間代発作の症例を、MedDRA Version 21.1 の PT である小発作てんかん、ミオクロニーてんかん、強直間代発作、発作症状の変化、てんかん重積状態、及びてんかんにおける原因不明の突然死、並びに下層語である複雑部分発作増悪、痙攣増悪、痙攣一酸化窒素合成酵素増悪、てんかん増悪、及び複雑部分発作増加により検索した。

26) SMQ「自殺/自傷」に分類される事象

機構は、強直間代発作を有するてんかん患者に対する本薬の投与において新たな注意喚起が必要な安全性上の問題は認められていないと判断し、以上の申請者の説明を了承した。

7.R.3.4 敵意・攻撃性関連の有害事象について

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

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: SP0982 試験）及び国際共同長期継続投与試験（CTD 5.3.5.2.4: EP0012 試験）において、敵意・攻撃性関連の有害事象²⁷⁾の発現状況は表 19 のとおりであり、SP0982 試験ではプラセボ群と比較して本薬群で発現割合が高くなる傾向は認められず、いずれの試験においてもその発現状況は成人及び小児てんかん患者で大きな違いは認められなかったこと、また、EP0012 試験において発現した重篤な有害事象の重症度は中等度であり、治験薬との因果関係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、本薬による敵意・攻撃性関連の有害事象については既に添付文書において注意喚起を行っており、臨床試験成績から強直間代発作を有するてんかん患者に対する本薬の敵意・攻撃性関連の有害事象の発現リスクが臨床上問題になる可能性は低く、添付文書において新たな注意喚起は不要と考えることを説明した。

表 19 敵意・攻撃性関連の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	SP0982 試験				EP0012 試験	
	成人		小児		成人	小児
	プラセボ群	本薬群	プラセボ群	本薬群		
評価例数	96	97	25	24	195	44
すべての有害事象	2 (2.1)	3 (3.1)	1 (4.0)	0	15 (7.7)	3 (6.8)
重篤な有害事象	0	0	0	0	1 (0.5)	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	1 (0.5)	0
易刺激性	2 (2.1)	2 (2.1)	0	0	5 (2.6)	1 (2.3)
怒り	0	1 (1.0)	0	0	0	0
攻撃性	0	0	1 (4.0)	0	1 (0.5)	1 (2.3)
裂傷	0	0	0	0	7 (3.6)	1 (2.3)
損傷	0	0	0	0	1 (0.5)	0
刺創	0	0	0	0	1 (0.5)	0

発現例数（割合（％））

機構は、強直間代発作を有するてんかん患者に対する本薬の投与において新たな注意喚起が必要な安全性上の問題は認められていないと判断し、以上の申請者の説明を了承した。

7.R.3.5 PR 間隔延長関連の有害事象について

機構は、本薬の強直間代発作を有するてんかん患者に対する PR 間隔延長リスクについて、説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: SP0982 試験）及び国際共同長期継続投与試験（CTD 5.3.5.2.4: EP0012 試験）において、PR 間隔延長が認められた患者の割合は表 20 のとおりであり、異常変動と判断する基準が成人及び小児てんかん患者で異なる²⁸⁾ものの、いずれの試験においても成人てんかん患者と比較して小児てんかん患者で PR 間隔延長が認められた患者の割合は高かったことを説明した上で、PR 間隔延長関連の有害事象²⁹⁾は、SP0982 試験の本薬群で 2 例（成人：不整脈 1 例、小児：第一度房室ブロック 1 例）、

27) SMQ「敵意/攻撃性」に分類される事象

28) 申請者が実施した臨床試験では、PR 間隔の異常変動の定義として、成人では治験薬投与後に投与前から 200 ms 超の延長、小児では 3 歳以上 12 歳未満で 180 ms 超又は 25%超、12 歳以上 17 歳未満で 200 ms 超又は 25%超の延長とそれぞれ定義し、17 歳以上では成人と同様の基準を用いることとされた。

29) MedDRA PT で以下に該当する事象

EP0012 試験で 3 例（成人：第一度房室ブロック、徐脈、心電図 PR 延長各 1 例）と少なく、発現した事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であり、重篤な有害事象は認められなかったこと、SP0982 試験において小児てんかん患者 1 例に認められた第一度房室ブロックを除き、治験担当医師によって臨床的に意義のある変動と判断されたてんかん患者は認められなかったこと、PR 間隔延長は部分発作を有する成人及び小児てんかん患者における臨床試験においても認められており、強直間代発作を有するてんかん患者において新たな安全性上のシグナルを示唆するものではないことを説明した。

表 20 PR 間隔延長が認められた患者の割合

SP0982 試験				EP0012 試験	
成人		小児		成人	小児
プラセボ群	本薬群	プラセボ群	本薬群		
1.1% (1/94 例)	3.3% (3/91 例)	12.5% (3/24 例)	25.0% (6/24 例)	5.2% (10/194 例)	20.5% (9/44 例)

割合（%）（該当例数/評価例数）

以上を踏まえ申請者は、本薬による PR 間隔延長については既に添付文書において注意喚起を行っており、臨床試験成績から強直間代発作を有するてんかん患者に対する本薬の PR 間隔の延長や関連した有害事象の発現リスクが臨床問題になる可能性は低く、添付文書において新たな注意喚起は不要と考えるが、本薬は PR 間隔延長があらわれることがあるため、製造販売後調査においては、PR 延長関連事象に特に着目して、強直間代発作を有するてんかん患者における安全性について情報収集を行うことを説明した（7.R.7 参照）。

機構は、本薬の強直間代発作を有するてんかん患者に対する PR 間隔延長リスクについて、添付文書において新たな注意喚起を行う必要はないが、製造販売後においても引き続き PR 延長関連事象について情報収集を行うとする以上の申請者の説明を了承した。

7.R.3.6 血液障害関連の有害事象について

機構は、本薬による血液障害関連の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: SP0982 試験）及び国際共同長期継続投与試験（CTD 5.3.5.2.1: EP0012 試験）における血液障害関連の有害事象³⁰⁾の発現状況は表 21 のとおりであり、SP0982 試験の本薬群及び EP0012 試験の小児てんかん患者での発現は認められず、EP0012 試験の成人てんかん患者で認められた事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であったことを説明した。

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

30) SMQ「造血障害による血球減少症」に分類される事象

表 21 血液障害関連の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	SP0982 試験				EP0012 試験	
	成人		小児		成人	小児
	プラセボ群	本薬群	プラセボ群	本薬群		
評価例数	96	97	25	24	195	44
血液障害関連の有害事象	2 (2.1)	0	0	0	7 (3.6)	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0
主な有害事象						
貧血	0	0	0	0	3 (1.5)	0
白血球減少症	1 (1.0)	0	0	0	3 (1.5)	0
好中球減少症	0	0	0	0	2 (1.0)	0
血小板減少症	0	0	0	0	1 (0.5)	0
リンパ球減少症	0	0	0	0	1 (0.5)	0
白血球数減少	1 (1.0)	0	0	0	0	0
リンパ球数減少	1 (1.0)	0	0	0	0	0

発現例数（割合（％））

次に申請者は、SP0982 試験及び EP0012 試験において、血液学的検査値が治験薬投与開始後に正常値から異常低値に変化した患者の割合は表 22 のとおりであり、プラセボ群と比較して本薬群で異常低値に変化した患者の割合が高くなる傾向は認められず、いずれの試験においても成人と小児で臨床検査値基準の変動がみられた検査項目に異なる傾向は認められなかったことを説明した。

表 22 血液学的検査値が正常値から異常低値に変化した患者の割合（安全性解析対象集団）

	SP0982 試験				EP0012 試験	
	成人		小児		成人	小児
	プラセボ群	本薬群	プラセボ群	本薬群		
赤血球数	1/87 (1.1)	0/92	0/25	0/23	1/179 (0.6)	0/43
ヘマトクリット	1/88 (1.1)	2/85 (2.3)	0/21	0/20	2/175 (1.1)	2/37(5.4)
ヘモグロビン	0/92	0/92	0/25	0/22	0/184	0/42
白血球数	0/85	1/89 (1.1)	0/22	0/23	1/175 (0.6)	0/41
リンパ球	0/96	0/95	0/25	0/22	0/194	0/43
好塩基球	0/96	0/97	0/25	0/24	0/195	0/44
好酸球	0/96	0/93	1/20 (5.0)	0/22	0/191	0/41
単球	0/89	0/88	0/22	0/23	0/179	0/40
好中球	0/91	1/91 (1.0)	0/22	0/23	0/183	0/41
血小板数	0/89	1/92 (1.0)	0/24	0/22	0/183	0/41

該当例数/評価例数（割合（％））

以上を踏まえ申請者は、本薬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おいて注意喚起を行っており、臨床試験成績から強直間代発作を有するてんかん患者に対する本薬の血液障害の発現リスクが臨床上問題になる可能性は低く、添付文書において新たな注意喚起は不要と考えることを説明した。

機構は、強直間代発作を有するてんかん患者に対する本薬の投与において新たな注意喚起が必要な安全性上の問題は認められていないと判断し、以上の申請者の説明を了承した。

7.R.3.7 皮膚粘膜眼症候群関連の有害事象について

機構は、本薬による皮膚粘膜眼症候群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、皮膚粘膜眼症候群関連の有害事象³¹⁾の発現割合は、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: SP0982 試験）における成人てんかん患者ではプラセボ群 2.1%（2/96 例：結膜炎、眼部腫脹各 1 例）、本薬群 5.2%（5/97 例：発熱、そう痒症各 2 例、流涙増加 1 例）であり、小児てんかん患者では発現は認められず、国際

31) SMQ「重症皮膚副作用」又は HLG「眼部障害 NEC」に分類される事象及び発熱、そう痒症、倦怠感及び全身性そう痒症

共同長期継続投与試験（CTD 5.3.5.2.4: EP0012 試験）における成人てんかん患者では 5.1%（10/195 例：発熱 7 例、そう痒症、ドライアイ、粘膜びらん、倦怠感各 1 例）、小児てんかん患者では 0.9%（4/44 例：発熱、口内炎各 2 例）であり、発現した事象はいずれも重症度が軽度又は中等度であり、重篤な有害事象は認められなかったことを説明した。本薬による皮膚粘膜眼症候群関連の有害事象については既に添付文書において注意喚起を行っており、臨床試験成績から強直間代発作を有するてんかん患者に対する本薬の皮膚粘膜眼症候群関連の発現リスクが臨床上問題になる可能性は低く、添付文書において新たな注意喚起は不要と考えることを説明した。

機構は、強直間代発作を有するてんかん患者に対する本薬の投与において新たな注意喚起が必要な安全性上の問題は認められていないと判断し、以上の申請者の説明を了承した。

7.R.3.8 小児の成長に及ぼす影響について

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

申請者は、小児てんかん患者における成長関連の有害事象³²⁾について、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: SP0982 試験）では発現は認められず、国際共同長期継続投与試験（CTD 5.3.5.2.4: EP0012 試験）では 4.5%（2/44 例：体重増加、過体重各 1 例）であり、いずれの事象も重症度は軽度であり、重篤な有害事象は認められなかったことを説明した。

次に申請者は、SP0982 試験及び EP0012 試験の日本人及び外国人てんかん患者におけるベースラインから最終来院時までの身長及び体重の変化量は表 23 のとおりであること、また、EP0012 試験の日本人及び外国人における小児集団の標準値³³⁾に対する体重及び身長のパーセンタイル値の平均値及び標準偏差の推移について、特に日本人の小児てんかん患者の検討例数は少なく解釈には限界はあるが、日本人と外国人のてんかん患者のいずれにおいても投与開始時から身長及び体重の推移に大きな変化は認められなかったことから、本薬が小児の成長に及ぼす可能性は低いと考えることを説明した。

表 23 ベースラインから最終来院時までの身長及び体重の変化量

	SP0982 試験				EP0012 試験	
	プラセボ群		本薬群		本薬群	
	日本人	外国人	日本人	外国人	日本人	外国人
身長の変化量 (cm)						
評価例数	6	18	3	21	9	22
平均値±標準偏差	0.30 ± 0.94	0.67 ± 1.27	-0.07 ± 0.59	1.09 ± 1.80	1.94 ± 3.44	5.77 ± 5.96
中央値（範囲）	0.10 (-0.7, 2.1)	0.00 (-2.0, 2.5)	-0.30 (-0.5, 0.6)	0.50 (-1.0, 7.1)	0.50 (-1.3, 7.6)	5.85 (-2.0, 19.0)
体重の変化量 (kg)						
評価例数	6	19	3	21	9	33
平均値±標準偏差	0.75 ± 0.79	0.99 ± 2.53	3.07 ± 0.95	0.88 ± 2.50	2.41 ± 4.60	5.86 ± 7.07
中央値（範囲）	0.55 (-0.1, 1.9)	1.00 (-4.0, 6.0)	3.10 (2.1, 4.0)	0.70 (-6.7, 6.2)	0.80 (-3.5, 10.9)	4.10 (-3.0, 34.0)

32) MedDRA PT で以下に該当する事象

異常体重減少、異常体重増加、過体重、体重減少、体重増加不良、体重増加、過少体重、体重変動、体重減少不良、体重異常、低身長症、致死性低身長症、正常値を上回る身長、正常値を下回る身長、身長減少、身長増加、身長異常、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、成長障害、成長促進、成長遅延、成長ホルモン欠乏症、インスリン様成長因子減少、インスリン様成長因子増加、血中成長ホルモン放出ホルモン増加、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、骨端閉鎖遅延、骨端早期閉鎖、肥満

33) 日本人：一般社団法人日本小児内分泌学会により作成された横断的成長曲線（身長・体重パーセンタイル曲線）（<https://jspe.umin.jp/medical/taikaku.html>（最終確認日：2020 年 10 月 13 日））、外国人：全米保健医療統計センター（National Center for Health Statistics）及び疾病対策予防センター（Centers for Disease Control and Prevention）により作成されたパーセンタイルグラフ（<https://www.cdc.gov/growthcharts/html>（最終確認日：2020 年 10 月 13 日））

以上を踏まえ申請者は、本薬を小児に投与した際の成長に及ぼす影響は少ないと考えることから、成長に関連する新たな注意喚起は必要ないと考えることを説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

7.R.3.9 本薬静注製剤の安全性について

機構は、強直間代発作を有するてんかん患者に対する本薬静注製剤の安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように説明した。

- 強直間代発作を有するてんかん患者を対象に本薬静注製剤を投与した臨床試験成績は限られているが、部分発作又は強直間代発作を有する生後1カ月～17歳の外国人小児てんかん患者を対象に本薬を静注投与した臨床試験（EP0060試験）³⁴⁾において、有害事象は4.9%（5/103例、7件：機能性胃腸障害、発熱、気道感染、ウイルス性気道感染、血中トリグリセリド増加、血中コレステロール増加各1件）に認められ、発現した事象はいずれも治験薬との因果関係が否定され、重篤な有害事象は認められなかった。
- 国内外の製造販売後安全性情報（2008年8月29日～2020年2月29日、推定暴露患者数1,777,158人年）において報告された本薬静注製剤及び本薬経口製剤の有害事象の発現状況は表24のとおりであり、強直間代発作を有する全般てんかん患者で報告された本薬静注製剤の有害事象は59件で、このうち2件以上報告された有害事象は、適応外使用8件、浮動性めまい3件、未承認適応に対する薬効欠如、薬効欠如、多剤耐性、全般性強直間代発作、うつ病、ミオクロヌス各2件であり、重篤な有害事象は1件（全般性強直間代発作）であった。

表24 製造販売後安全性情報における本薬静注製剤及び本薬経口製剤の有害事象の報告状況

	強直間代発作患者		全体	
	静注製剤	経口製剤	静注製剤	経口製剤
すべての有害事象	59	584	2413	39454
主な事象				
適応外使用	8 (0)	38 (1)	274 (4)	2615 (12)
浮動性めまい	3 (0)	9 (0)	31 (3)	1554 (104)
未承認適応に対する薬効欠如	3 (0)	0	134 (7)	42 (1)
薬効欠如	2 (0)	30 (1)	41 (7)	810 (23)
全身性強直間代発作	2 (1)	33 (27)	7 (6)	314 (284)
うつ病	2 (0)	2 (1)	12 (2)	279 (47)
ミオクロヌス	2 (0)	3 (1)	5 (2)	33 (11)

報告件数（うち重篤な件数）

- 以上のことから、限られた臨床試験成績及び製造販売後安全性情報からの検討ではあるものの、本薬静注製剤の安全性は本薬経口製剤のリスクを上回るものではないと考えられることから、添付文書において新たな注意喚起は不要と考える。
- ただし、強直間代発作を有するてんかん患者における本薬静注製剤の安全性データは限られていることから、製造販売後調査では強直間代発作を有する成人及び小児てんかん患者に対する本薬静注製剤の安全性について検討することとする（7.R.7 参照）。

34) 部分発作又は強直間代発作を有する生後1カ月～17歳の外国人小児てんかん患者（安全性解析対象集団103例のうち強直間代発作を有する全般てんかん患者7例）を対象として本薬静注製剤を投与したときの安全性及び忍容性を検討した非盲検非対照の第Ⅱ/Ⅲ相試験であり、本薬経口製剤の投与の有無に関わらず手術等の理由で本薬静注製剤の投与が臨床的に必要な場合は最大10回まで、臨床的な必要性が特にない場合は最大2回まで本薬静注製剤が投与された。

機構は、以下のように考える。

強直間代発作を有するてんかん患者に対する本薬静注製剤の安全性データは限られているものの、現時点で添付文書において新たな注意喚起を行う必要はない旨の申請者の説明は了承可能である。また、製造販売後調査において強直間代発作を有する成人及び小児てんかん患者に対する本薬静注製剤の安全性について検討することは妥当である。

7.R.4 臨床的位置付けについて

機構は、強直間代発作の治療における本薬の臨床的位置付けについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 強直間代発作はてんかんの中で最も消耗の激しい発作型であると考えられており、全般てんかん患者における強直間代発作は成人と小児で脳波所見が類似しており、さらに強直期から間代期への移行も共通しているため、病態学的特徴も類似しているとされる (Handbook of Clinical Neurology. Elsevier B.V.; 2013. p455-60)。発作コントロールが得られていない強直間代発作は重要な健康上のリスクを伴い、反復する発作は脳へ不可逆性の障害をもたらす可能性がある (Epileptic Disord 2002; 4: 83-97)。
- 一部の特発性部分てんかんのように全く治療を必要としないてんかん患者や外科的治療が奏功するてんかん患者もいるが、ほとんどのてんかん患者では適切な薬物治療が必要とされている (Baillieres Clin Neurol 1996; 5: 693-722)。一方で、てんかん患者の最大 30%では、現在使用可能な抗てんかん薬では発作コントロールが不十分とされること、及び一部の抗てんかん薬では重大な副作用が発現することから (JAMA Neurol 2018; 75: 279-86)、新たな治療の選択肢が必要とされている。
- 本薬は主に Na⁺チャネルの不活性化を促進することにより、抗てんかん作用を発揮するが、Na⁺チャネルに作用する既存の抗てんかん薬はNa⁺チャネルの急速な不活性化を促進するのに対し、本薬は緩徐な不活性化を促進するため、本薬の作用機序は既存の抗てんかん薬とは異なると考える。
- その上で、既存の抗てんかん薬で効果不十分な強直間代発作を有する 4 歳以上のてんかん患者を対象とした国際共同Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1: SP0982 試験) 及び国際共同長期継続投与試験 (CTD 5.3.5.2.4: EP0012 試験) において、本薬を他の抗てんかん薬と併用投与したときの有効性は示され (7.R.2 参照)、臨床上問題となるような安全性の懸念は認められなかったことを踏まえると (7.R.3 参照)、本薬経口製剤は強直間代発作に対する併用療法において治療選択肢の一つになると考える。
- また、抗てんかん薬による治療目的は発作の消失を維持することであり、一時的であっても抗てんかん薬の中断は発作コントロールの悪化を招く可能性がある。しかしながら、周術期、意識消失、嚥下障害、消化器系の疾患等の理由から、一時的に抗てんかん薬の経口投与が困難である場合があるため、本薬静注製剤は、一時的に経口投与ができない強直間代発作を有するてんかん患者における本薬経口製剤の代替療法としての治療選択肢の一つになると考える。
- 以上より、本薬は強直間代発作に対する併用療法の治療選択肢の一つになると考える。

機構は、提示された臨床試験成績等を踏まえると、本薬は、既存の抗てんかん薬で効果不十分な強直間代発作に対する併用療法の治療選択肢の一つとなると考え、以上の申請者の説明を了承した。

7.R.5 効能・効果について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: SP0982 試験）及び国際共同長期継続投与試験（CTD 5.3.5.2.4: EP0012 試験）における対象患者を踏まえ、効能・効果の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- SP0982 試験及び EP0012 試験では、患者集団を均一化するために、特発性全般てんかん患者を対象とし、本薬を経口投与したときの有効性及び安全性を検討した。その結果、本薬を他の抗てんかん薬との併用投与したときの強直間代発作に対する有効性は示され（7.R.2 参照）、臨床上問題となるような安全性の懸念は認められなかった（7.R.3 参照）。
- SP0982 試験及び EP0012 試験では特発性全般てんかん患者を対象としたものの、特発性及び症候性全般てんかん患者の強直間代発作について、病態生理が類似しており、発作型自体に違いはないことから、SP0982 試験及び EP0012 試験の成績や病態生理学的な特徴を踏まえると、本薬は症候性全般てんかん患者の強直間代発作に対しても効果が期待できると考える。
- 症候性全般てんかん患者を対象とした本薬の検証的試験は実施されていないが、レノックス・ガストー症候群を含む生後 1 カ月以上 18 歳未満の外国人の症候性全般てんかん患者を対象に、全般発作に関連するてんかん症候群に対する併用療法として、本薬を経口投与したときの安全性及び探索的な有効性を検討するための第Ⅱ相試験（SP0966 試験）³⁵⁾が実施された。SP0966 試験は、強直間代発作の発現頻度に対する有効性を評価するような試験デザインではないものの、探索的な有効性として検討した年齢別でのベースライン期間に対する維持期間の 28 日あたりの強直間代発作の発現日数の変化の中央値〔範囲〕は、4 歳以上 12 歳未満の小児てんかん患者（2 例）で -0.32 [$-0.6, 0.0$] 日、12 歳以上 18 歳未満の小児てんかん患者（9 例）では -1.97 [$-6.7, 0.0$] 日であり、限られた検討例数での検討結果ではあるが、強直間代発作の発現日数が悪化する傾向は認められなかった。また、安全性について、重篤な有害事象が 12 歳以上 18 歳未満の小児てんかん患者の 1 例（口腔ヘルペス）に認められたが、治験薬との因果関係は否定されており、SP0966 試験において臨床上問題となるような安全性の懸念は認められなかった。
- 以上より、症候性全般てんかん患者における本薬の投与データは限られているものの、SP0982 試験、EP0012 試験及び SP0966 試験の成績、並びに病態生理学的な特徴等を踏まえると、本薬は特発性及び症候性いずれの全般てんかん患者においても強直間代発作に対する効果が期待でき、強直間代発作の発作回数が減少することはベネフィットがあると考えられる。そのため、本薬の効能・効果については、てんかん症候群を限定する必要はなく、「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」とすることが適切であると考ええる。

機構は、SP0982 試験及び EP0012 試験において特発性全般てんかん患者を対象に本薬の有効性及び安全性が示されていること（7.R.2 及び 7.R.3 参照）、探索的な検討ではあるものの症候性全般てんかん患者を

35) レノックス・ガストー症候群を含む生後 1 カ月以上 18 歳未満の症候性全般てんかんを有する外国人小児てんかん患者 55 例（生後 1 カ月以上 4 歳未満：10 例、4 歳以上 12 歳未満：24 例、12 歳以上 18 歳未満：21 例）を対象に、全般発作に関連するてんかん症候群に対する併用療法として、本薬を経口投与したときの安全性及び探索的な有効性を検討するために、非盲検非対照の第Ⅱ相試験（SP0966 試験）が実施された。当該試験は、Prospective ベースライン期間（6 週間）、増量期間（6 週間）、維持期間（12 週間）及び減量期間（4 週間）から構成された。用法・用量は、併用抗てんかん薬の用法・用量を変更せずに、増量期間においては、本薬 2 mg/kg/日（体重 50 kg 未満の小児）又は 100 mg/日（体重 50 kg 以上的小児）から投与を開始し、1 週間ごとに 2 mg/kg/日（体重 50 kg 未満の小児）又は 100 mg/日（体重 50 kg 以上的小児）ずつ、忍容可能な範囲で増量するとされた。増量期間において目標用量である 4～12 mg/kg/日（体重 50 kg 未満の小児）又は 200～600 mg/日（体重 50 kg 以上的小児）に到達した被験者は維持期間に移行し、維持期間では増量期間終了時の用量を継続して投与することとされた。なお、本薬はいずれも 1 日 2 回経口投与することとされた。

対象とした SP0966 試験において安全性に大きな問題はなく、強直間代発作の発作日数が増加する傾向は認められていないこと等も踏まえると、本薬の効能・効果について、てんかん症候群を限定する必要はなく、「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」と設定すると申請者の説明に大きな問題はないと考える。

以上の判断の適切性については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.6 用法・用量について

7.R.6.1 臨床試験における用法・用量の設定について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: SP0982 試験）及び国際共同長期継続投与試験（CTD 5.3.5.2.4: EP0012 試験）における用法・用量の設定根拠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。

- SP0982 試験及び EP0012 試験における開始用量及び増量方法については、既承認効能・効果である部分発作を有する成人及び小児てんかん患者における用法・用量の開始用量及び増量方法と同様の設定とした。
- SP0982 試験における最高用量については、部分発作を有する成人及び小児てんかん患者における最高用量と同様の設定とした。一方、維持用量については、強直間代発作は薬物治療により速やかに、かつ完全に抑制することが望ましいこと、部分発作を有する成人てんかん患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（初回承認申請時 CTD 5.3.5.1.1: EP0008 試験）成績において、観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量は本薬 200 mg/日群よりも 400 mg/日群の方が大きかったこと等から、SP0982 試験においては、部分発作を有する成人及び小児てんかん患者における維持用量よりも高く設定することとし、増量期間の目標用量を成人では 300～400 mg/日とし、小児においては成人と同程度の曝露量が得られると推定される用量（8～12 mg/kg/日（体重 30 kg 未満の小児）、6～8 mg/kg/日（体重 30 kg 以上 50 kg 未満の小児）又は 300～400 mg/日（体重 50 kg 以上の小児））を設定した。
- EP0012 試験における最高用量（表 5）については、強直間代発作を有する 16 歳以上の外国人てんかん患者を対象とした第Ⅱ相試験（参考 CTD 5.3.5.2.2: SP0961 試験）の長期継続投与試験（参考 CTD 5.3.5.2.3: SP0962 試験）において、本薬の平均最高用量は 464.1 mg/日、平均最頻用量は 428.2 mg/日であり、部分発作を有する成人てんかん患者の最高用量よりも高かったことを踏まえ、EP0012 試験では、SP0962 試験と同様に成人てんかん患者における最高用量を 800 mg/日と設定した。また、EP0012 試験の小児てんかん患者における最高用量については、部分発作を有する小児てんかん患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（小児適応に対する製造販売承認事項一部変更承認申請時 CTD 5.3.5.2.1 及び CTD 5.3.5.2.2: SP848 試験）と同様に体重 50 kg 未満の小児てんかん患者では 12 mg/kg/日、体重 50 kg 以上の小児てんかん患者では 600 mg/kg/日と設定した。その上で、EP0012 試験では、成人及び小児てんかん患者のいずれにおいても、被験者の忍容性を確認しながら、発作コントロールが最適となるように、治験責任医師の判断による用量調整を可能とした。

7.R.6.2 開始用量及び増量方法について

申請者は、本薬の申請用法・用量における開始用量及び増量方法について、以下に示す国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: SP0982 試験）における投与開始時及び増量期間における安全性を踏まえ、部分発作を有する成人及び小児てんかん患者と同一とすることが適切であると説明している。

- SP0982 試験の治験薬投与開始後 1 週間以内に発現した有害事象の発現割合はプラセボ群 23.1% (28/121 例) 及び本薬群 19.8% (24/121 例) であり、群間で大きな違いは認められず、本薬群で最も多く認められた有害事象は浮動性めまい (5 例)、次いで疲労 (3 例) であり、いずれの事象においても重症度は軽度又は中等度であり、重篤な有害事象は認められなかった。
- SP0982 試験の増量期間における有害事象の発現状況は表 25 のとおりであり、成人及び小児てんかん患者ではプラセボ群と比較して本薬群で浮動性めまい、傾眠及び頭痛が比較的多く認められた。本薬群で認められたこれらの事象については、重症度は多くが軽度又は中等度であり、高度の事象は少なく (高度の事象 (いずれも成人) : 浮動性めまい、頭痛各 1 例)、また、重篤な有害事象は浮動性めまい、傾眠各 2 例、頭痛 1 例 (いずれも成人) であり、このうち傾眠 2 例、浮動性めまい 1 例では治験薬との因果関係が否定されなかったが、いずれも転帰は回復であった。本薬群で比較的多く認められた浮動性めまい、傾眠及び頭痛について、成人てんかん患者ではいずれの事象についても治験薬投与開始後 1～3 週間で発現する傾向が認められたが、小児てんかん患者では発現時期に一定の傾向は認められなかった。

表 25 増量期間における有害事象の発現状況 (SP0982 試験、安全性解析対象集団)

	成人		小児	
	プラセボ群	本薬群	プラセボ群	本薬群
評価例数	96	97	25	24
すべての有害事象	57 (59.4)	61 (62.9)	10 (40.0)	18 (75.0)
重篤な有害事象	2 (2.1)	5 (5.2)	0	0
投与中止に至った有害事象	3 (3.1)	9 (9.3)	0	0
主な事象				
浮動性めまい	6 (6.3)	16 (16.5)	1 (4.0)	6 (25.0)
傾眠	14 (14.6)	11 (11.3)	1 (4.0)	6 (25.0)
頭痛	7 (7.3)	10 (10.3)	1 (4.0)	3 (12.5)
悪心	6 (6.3)	8 (8.2)	0	3 (12.5)
回転性めまい	2 (2.1)	7 (7.2)	0	0
疲労	5 (5.2)	6 (6.2)	1 (4.0)	1 (4.1)
嘔吐	0	5 (5.2)	0	1 (4.1)
挫傷	3 (3.1)	2 (2.1)	1 (4.0)	0
上気道感染	3 (3.1)	1 (1.0)	1 (4.0)	2 (8.3)

発現例数 (発現割合 (%))

7.R.6.3 維持用量及び最高用量について

申請者は、本薬の申請用法・用量における維持用量及び最高用量について、国際共同長期継続投与試験 (CTD 5.3.5.2.4: EP0012 試験) 成績等を踏まえ、以下のように説明している。

- EP0012 試験における成人及び小児てんかん患者の最頻用量別での有効性について検討を行った。成人てんかん患者及び体重 50 kg 以上の小児てんかん患者では、最頻用量の範囲が本薬 200 mg/日以上 500 mg/日未満の患者はそれぞれ全体の 87.0% (168/193 例) 及び 88.5% (23/26 例) であり、体重 30 kg 以上 50 kg 未満の小児てんかん患者では、最頻用量の範囲が本薬 4 mg/kg/日以上 10 mg/kg/日未満の患者は全体の 91.7% (11/12 例) であった。これらの患者における最頻用量別での併合ベースライン期間 (国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1: SP0982 試験)) に対する治療期間の 28 日あたりの強直間代発作回数の変化率 (中央値) は、成人てんかん患者で -95.43%～-77.63%³⁶⁾、体重 50 kg 以上の小児てんかん患

36) 最頻用量が 200 mg/日以上 300 mg/日未満 (28 例)、300 mg/日以上 400 mg/日未満 (26 例) 及び 400 mg/日以上 500 mg/日未満 (114 例) の成人てんかん患者における、併合ベースライン期間 (SP0982 試験) に対する治療期間の 28 日あたりの強直間代発作回数の変化率の中央値 [範囲] は、それぞれ -77.63 [-100.0, 465.4] %、-95.43 [-100.00, 34.52] % 及び -88.52 [-100.0, 159.4] % であった。

者で－100%～－77.43%³⁷⁾、体重 30 kg 以上 50 kg 未満の小児てんかん患者で－100%～－25.33%³⁸⁾であり、小児てんかん患者における検討例数は限られているものの、いずれの患者においても強直間代発作回数が減少する傾向が認められた。また、体重 30 kg 未満の小児てんかん患者についての検討例数はさらに限られるものの、6 例中 3 例で最頻用量は 10 mg/kg/日以上 12 mg/kg/日未満で、当該患者での併合ベースライン期間（SP0982 試験）に対する治療期間の 28 日あたりの強直間代発作回数の変化率の中央値〔範囲〕は－93.65 [－100.0, 54.0] %³⁹⁾であり、発作回数が減少する傾向が認められた。以上より、部分発作を有する成人及び小児てんかん患者における維持用量（体重 30kg 未満の小児：6 mg/kg/日、体重 30 kg 以上 50 kg 未満の小児：4 mg/kg/日、体重 50 kg 以上の小児及び成人：200 mg/日）以上の用量において、発作回数が減少する傾向が認められ、有効性が示されていると考える。

- EP0012 試験における本薬の最頻用量が、部分発作を有するてんかん患者に係る用法・用量での最高用量（体重 30kg 未満の小児：12 mg/kg/日、体重 30 kg 以上 50 kg 未満の小児：8 mg/kg/日、体重 50 kg 以上の小児及び成人：400 mg/日）を超えていた患者は、体重 30 kg 未満の小児では 0/6 例（うち日本人 0/1 例）、体重 30 kg 以上 50 kg 未満の小児では 7/12 例（同 1/2 例）、体重 50 kg 以上の小児では 3/26 例（同 2/6 例）、成人では 22/193 例（同 1/28 例）であった。これらの患者における有害事象の発現状況は、検討例数が限られていることから厳密な評価は困難であるものの、EP0012 試験の全体集団における有害事象の発現状況と比較して明らかな違いは認められなかった。
- 母集団薬物動態解析から推定した部分発作を有するてんかん患者に対する強直間代発作を有するてんかん患者における CL/F の差の推定値〔95%信頼区間〕は、－3.6 [－10.3, 3.5] %であり、両疾患における本薬の薬物動態に大きな違いは認められなかった（6.2.1 参照）。
- 以上より、SP0982 試験では、部分発作を有する成人及び小児てんかん患者における用法・用量と比較して、維持用量は高く設定していたものの、最高用量は同一であり、当該試験から本薬の有効性及び安全性が示されている。また、EP0012 試験では、患者の症状等を踏まえた用量調整を可能とした結果、多くの患者が部分発作を有する成人及び小児てんかん患者における用量の範囲内にて本薬が投与され、長期投与時の有効性及び安全性が示されており、部分発作を有する成人及び小児てんかん患者の最高用量よりも高い用量が投与された患者における安全性にも大きな問題は認められていない。さらに、部分発作及び強直間代発作を有するてんかん患者の間で本薬の薬物動態に大きな違いは認められていないことも考慮すると、強直間代発作を有する成人及び小児てんかん患者に係る申請用法・用量における維持用量及び最高用量については、部分発作を有する成人及び小児てんかん患者に係る用法・用量と同一とすることで大きな問題はないと考える。

機構は、7.R.6.1～7.R.6.3 における申請者の説明を踏まえ、強直間代発作を有する成人及び小児てんかん患者における本薬の申請用法・用量について、以下のように考える。

37) 最頻用量が 200 mg/日以上 300 mg/日未満（7 例）、300 mg/日以上 400 mg/日未満（3 例）及び 400 mg/日以上 500 mg/日未満（13 例）の小児てんかん患者（体重 50 kg 以上）における、併合ベースライン期間（SP0982 試験）に対する治療期間の 28 日あたりの強直間代発作回数の変化率の中央値〔範囲〕は、それぞれ－77.43 [－100.0, 75.00] %、－100.0 [－100.00, －94.85] %及び－100.0 [－100.0, 230.2] %であった。

38) 最頻用量が 4 mg/kg/日以上 6 mg/kg/日未満（1 例）、6 mg/kg/日以上 8 mg/kg/日未満（2 例）及び 8 mg/kg/日以上 10 mg/kg/日未満（8 例）の小児てんかん患者（体重 30 kg 以上 50 kg 未満）における、併合ベースライン期間（SP0982 試験）に対する治療期間の 28 日あたりの強直間代発作回数の変化率の中央値〔範囲〕又は個別値は、それぞれ－93.76%、－25.33 [－100.0, 49.33] %及び－100.0 [－100.0, －63.73] %であった。

39) 最頻用量が 4 mg/kg/日未満（1 例）、4 mg/kg/日以上 6 mg/kg/日未満（2 例）及び 10 mg/kg/日以上 12 mg/kg/日未満（3 例）の小児てんかん患者（体重 30 kg 未満）における、併合ベースライン期間（SP0982 試験）に対する治療期間の 28 日あたりの強直間代発作回数の変化率の中央値〔範囲〕又は個別値は、それぞれ－69.23%、－97.82 [－100.0, －95.63] %及び－93.65 [－100.0, 54.01] %であった。

- 本薬の開始用量及び増量方法について、大きな問題はない。
- 本薬の維持用量について、SP0982 試験では、部分発作を有する成人及び小児てんかん患者における維持用量より高い目標用量が設定され、本薬の有効性及び安全性が示されている。一方で、当該試験の増量期間では、増量にあたって被験者の発作コントロールの状況は考慮されていないが、被験者の発作コントロールが最適となるように用量調整を可能とした EP0012 試験では、多くの患者が部分発作を有するてんかん患者における維持用量以上の用量にて本薬が投与され、また、用量ごとの有効性評価を行うことには限界はあるものの、最頻用量別での部分集団解析の結果から、部分発作を有するてんかん患者の維持用量以上の用量において発作回数が減少する傾向が認められている。以上に加え、本薬は最高用量を超えない範囲で患者の症状に応じて適宜増減する用法・用量であること等も踏まえると、強直間代発作を有する成人及び小児てんかん患者における維持用量として、部分発作を有するてんかん患者の維持用量より高い用量を設定する必要性は低い。
- 本薬の最高用量について、SP0982 試験では、部分発作を有する成人及び小児てんかん患者における最高用量と同一の設定において本薬の有効性及び安全性が示されている。また、EP0012 試験では、多くの患者が部分発作を有するてんかん患者における用量の範囲内にて本薬が投与され、その安全性に大きな問題は認められなかったこと、部分発作を有するてんかん患者における最高用量を超える用量の日本人患者に対する投与経験は限られていること等を踏まえると、強直間代発作を有する成人及び小児てんかん患者における最高用量を、部分発作を有するてんかん患者の最高用量と同一とすることに大きな問題はない。
- 以上より、強直間代発作を有する成人及び小児てんかん患者における申請用法・用量について、部分発作を有する成人及び小児てんかん患者の用法・用量と同一とするとの申請者の説明に大きな問題はない。

以上の判断の適切性については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.6.4 本薬静注製剤の用法・用量について

機構は、強直間代発作を有するてんかん患者に対する本薬静注製剤のデータは限られているものの、強直間代発作を有するてんかん患者に対する本薬静注製剤の用法・用量については、既承認効能・効果である部分発作を有するてんかん患者と同様に、本薬経口製剤と同じ 1 日用量及び投与回数を設定することで大きな問題はないと考える（7.R.2.4 及び 7.R.3.9 参照）。

以上の判断の適切性については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: SP0982 試験）及び国際共同長期継続投与試験（CTD 5.3.5.2.4: EP0012 試験）における強直間代発作を有する日本人小児患者に対する本薬の使用経験は限られており、また、強直間代発作を有する日本人の成人及び小児患者における本薬静注製剤の使用経験はないこと等を踏まえると、製造販売後においてこれらの患者に対する安全性等について、情報収集する必要があると考える。

なお、申請者からは、製造販売後において、本薬の医薬品リスク管理計画における安全性検討事項（心電図 PR 延長関連事象、中毒性表皮壊死融解症・皮膚粘膜眼症候群、薬剤性過敏症症候群、無顆粒球症）に着目して、以下のような追加の医薬品安全性監視活動を実施する予定である旨が説明されている。

- 強直間代発作を有する小児てんかん患者を対象とし、本薬経口製剤の併用療法における安全性の確認や事象発現に影響を与えるリスク因子の検討を行うため、目標症例数 100 例、1 例あたりの観察期間 24 週間とする特定使用成績調査を実施する。
- 本薬静注製剤が投与された強直間代発作を有する成人及び小児てんかん患者を対象とし、目標症例数 20 例、本薬静注製剤の投与期間中（最長 1 カ月）を観察期間とする一般使用成績調査を実施する。

機構は、申請者が実施を予定している製造販売後調査について大きな問題はないと考えるが、これらの製造販売後調査の計画を含めた医薬品リスク管理計画の具体的な内容については、専門協議を踏まえて最終的に判断したいと考える。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.1、CTD 5.3.5.2.4）に対して GCP 実地調査を実施した。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。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法に関する本薬の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は強直間代発作における治療選択肢の一つを提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。また機構は、有効性、安全性、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の検討事項の適切性等については、さらに検討が必要と考える。

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、本申請を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 2 年 11 月 20 日

申請品目

[販 売 名] ①ビムパット錠 50 mg、②同錠 100 mg、③同ドライシロップ 10%、④同点滴静注 100 mg、⑤同点滴静注 200 mg
[一 般 名] ラコサミド
[申 請 者] ユーシービージャパン株式会社
[申請年月日] 令和 2 年 2 月 27 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。

1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) に記載した「7.R.2 有効性について」に関する検討を踏まえ、国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1: SP0982 試験) における主要評価項目を治療期間における 2 回目の強直間代発作が発現するまでの時間と設定したことに大きな問題はなく、当該主要評価項目において、本薬群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意な延長が認められたこと等から、本薬の強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法における有効性は示されていると判断した。また、強直間代発作を有する成人及び小児てんかん患者における本薬の有効性評価について、特に 12 歳未満の小児てんかん患者の検討例数は限られているものの、今般提出された臨床試験成績から、成人及び小児てんかん患者に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) に記載した「7.R.3 安全性について」に関する検討より、今般提出された臨床試験成績から、強直間代発作を有する成人及び小児てんかん患者に対する本薬投与において新たな安全性上のリスクは示唆されていないこと等から、既承認効能・効果と同様の注意喚起の下で適正に使用されることを前提とすれば、強直間代発作を有する成人及び小児てんかん患者に対する本薬の安全性については許容可能であると考えるが、強直間代発作を有する日本人小児てんかん患者における本薬の使用経験は限られていることから、製造販売後において引き続き安全性情報を収集する必要があると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持された。

1.3 効能・効果について

機構は、審査報告(1)に記載した「7.R.5 効能・効果について」に関する検討より、国際共同第Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.1.1: SP0982 試験)及び国際共同長期継続投与試験(CTD 5.3.5.2.4: EP0012 試験)において特発性全般てんかん患者を対象に本薬の有効性及び安全性が示されていること、探索的な検討ではあるものの症候性全般てんかん患者を対象とした海外第Ⅱ相試験(SP0966 試験)において安全性に大きな問題はなく、強直間代発作の発作日数が増加する傾向は認められていないこと等も踏まえると、本薬の効能・効果について、てんかん症候群を限定する必要はなく、「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」との申請効能・効果に大きな問題はないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持された。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)に記載した「7.R.6 用法・用量について」に関する検討を踏まえ、強直間代発作を有する成人及び小児てんかん患者における本薬の申請用法・用量について、以下のように考えた。

- 本薬の開始用量及び増量方法について、大きな問題はない。
- 本薬の維持用量について、国際共同第Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.1.1: SP0982 試験)では、実施可能性等の観点を考慮し、維持用量群として複数の本薬群を置くのではなく1群のみを設定することとされた。その際の用量選択について、申請者は、通常、抗てんかん薬の有効用量は部分てんかんを有する患者と全般てんかんを有する患者で同様であること等から、本薬の強直間代発作を有するてんかん患者に対する維持用量は既承認効能・効果である部分発作と同一であると考えられたが、審査報告(1)の「7.R.6.1 臨床試験における用法・用量の設定について」に記載した理由に加え、最低維持用量ではなく、製造販売後に想定される最高用量での安全性及び有効性データを収集すべきとの考えから、SP0982 試験では部分発作を有するてんかん患者における維持用量より高い目標用量を設定した旨を説明している。その結果、SP0982 試験において本薬の有効性及び安全性が示されたものの、機構は、上述のように当該試験では維持用量群として1群のみが設定されたこと、また、当該試験の増量期間では、被験者の発作コントロールの状況にかかわらず、忍容性に問題がない限り予定されたスケジュールに従って目標用量まで増量することとされ、体重 50 kg 以上の小児及び成人を中心に、結果的に多くの被験者において最高用量(12 mg/kg/日(体重 30 kg 未満の小児)、8 mg/kg/日(体重 30 kg 以上 50 kg 未満の小児)又は 400 mg/日(体重 50 kg 以上の小児及び成人))⁴⁰⁾が投与されたことを踏まえると、当該試験成績に基づき本薬の最低維持用量について検討を行うことは困難であると考えた。一方で、被験者の発作コントロールが最適となるように用量調整を可能とした国際共同長期継続投与試験(CTD 5.3.5.2.4: EP0012 試験)では、多くの患者が部分発作を有するてんかん患者における維持用量以上の用量にて本薬が投与され、また、用量ごとの有効性評価を行うことには限界はあるものの、最頻用量別での部分集団解析の結果から、部分発作を有するてんかん患者の維持用量以上の用量において発作回数が減少する傾向が認められた。以上に加え、本薬は最高用量を超えない範囲で患者の症状に応じて適宜増減

40) 最頻用量として、体重 30 kg 未満の小児では 12 mg/kg/日がプラセボ群で 50.0% (1/2 例)、本薬群で 0% (0/4 例)、体重 30 kg 以上 50 kg 未満の小児では 8 mg/kg/日がプラセボ群で 87.5% (7/8 例)、本薬群で 33.3% (2/6 例)、体重 50 kg 以上の小児では 400 mg/日がプラセボ群で 73.3% (11/15 例)、本薬群で 71.4% (10/14 例)、成人では 400 mg/日がプラセボ群で 74.0% (71/96 例)、本薬群で 62.9% (61/97 例)に投与された。

する用法・用量であること等も踏まえると、強直間代発作を有する成人及び小児てんかん患者における維持用量を、部分発作を有するてんかん患者の維持用量と同一とすることは受入れ可能である。

- 本薬の最高用量について、SP0982 試験では、部分発作を有する成人及び小児てんかん患者における最高用量と同一の設定において本薬の有効性及び安全性が示されている。また、EP0012 試験では、多くの患者が部分発作を有するてんかん患者における用量の範囲内にて本薬が投与され、その安全性に大きな問題は認められなかったこと、部分発作を有するてんかん患者における最高用量を超える用量の日本人患者に対する投与経験は限られていること等を踏まえると、強直間代発作を有する成人及び小児てんかん患者における最高用量を、部分発作を有するてんかん患者の最高用量と同一とすることに大きな問題はない。
- 以上より、強直間代発作を有する成人及び小児てんかん患者における申請用法・用量について、部分発作を有する成人及び小児てんかん患者の用法・用量と同一とすることに大きな問題はない。

また、機構は、本薬静注製剤の用法・用量に関し、強直間代発作を有するてんかん患者に対する本薬静注製剤のデータは限られているものの、強直間代発作を有するてんかん患者に対する本薬静注製剤の用法・用量については、既承認効能・効果である部分発作を有するてんかん患者と同様に、本薬経口製剤と同じ 1 日用量及び投与回数を設定することで大きな問題はないと判断した。

専門協議では、専門委員から、以上の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が示された。

- 本薬の維持用量について、SP0982 試験における維持用量群の設定に係る背景に加え、通常、抗てんかん薬の有効用量は部分てんかんを有する患者と全般てんかんを有する患者で同様であるとの申請者の説明に一定の理解は可能であることを踏まえると、強直間代発作を有する成人及び小児てんかん患者における維持用量として、検証的試験である SP0982 試験で設定された維持用量ではなく、部分発作を有するてんかん患者の維持用量と同一の用量を設定することは可能であるとの機構の判断は理解できる。ただし、特発性全般てんかんにおける強直間代発作は覚醒中の活動時に起こりやすく、そのリスクにも注意が必要であり、発作を適切に管理できるように各患者の症状等に応じた用量調整を適切に行うことが重要となる。その際、SP0982 試験及び EP0012 試験で設定された本薬の用法・用量及び当該試験における実際の投与量に係る情報は有用な情報となることから、それらを医療現場に適切に情報提供する必要がある。

以上を踏まえ機構は、強直間代発作を有する成人及び小児てんかん患者を対象とした SP0982 試験及び EP0012 試験において設定された本薬の用法・用量（増量方法、維持用量、最高用量等）に加え、当該試験における実際の投与量（最頻投与量、平均投与量及び最終投与量の分布等）を医療現場に適切に情報提供するように申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議での議論を踏まえ、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 26 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 27 に示す追加の医薬品安全性監視活動を実施することが適切と判断した。

表 26 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
- 心電図 PR 延長関連事象（房室ブロック、徐脈、失神等） - 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群） - 薬剤性過敏症症候群 - 無顆粒球症	自殺行動、自殺念慮	該当なし
有効性に関する検討事項 ^{a)}		
該当なし		

a) 本申請に関連する有効性に関する検討事項のみ記載

表 27 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び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)}	追加のリスク最小化活動 ^{a)}
- 特定使用成績調査（本薬経口製剤、小児患者を対象とした強直間代発作に対する併用療法） - 一般使用成績調査（本薬静注製剤、成人及び小児患者を対象とした強直間代発作に対する併用療法）	該当なし

a) 本申請に関連する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のみ記載

申請者は、上記の事項を検討するための製造販売後調査として、本薬経口製剤が投与された強直間代発作を有する小児てんかん患者を対象として表 28 に示す特定使用成績調査を、また本薬静注製剤が投与された強直間代発作を有する成人及び小児てんかん患者を対象として表 29 に示す一般使用成績調査をそれぞれ実施することを説明した。

表 28 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	強直間代発作を有する小児てんかん患者を対象に、本薬経口製剤の併用療法における使用実態下での安全性等（心電図 PR 延長関連事象の発現状況等）を検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	強直間代発作を有する 4 歳以上 16 歳未満の患者
観察期間	24 週間
予定症例数	100 例
主な調査項目	- 患者背景（性別、年齢、体重、合併症、既往歴、てんかんの発症年齢、病因、発作型及びてんかん症候群の分類等） - 本薬経口製剤の投与状況（剤形、1 日投与量、1 日投与回数、投与期間、投与量変更理由、中止理由等） - 前治療薬（抗てんかん薬のみ）及び併用薬の投与状況 - 観察期間及び投与期間における発作の発現状況、全般改善度 - 臨床検査値 - 有害事象

表 29 一般使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	強直間代発作を有する成人及び小児てんかん患者を対象に、本薬静注製剤の併用療法における使用実態下での安全性等（心電図 PR 延長関連事象の発現状況等）を検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	一時的に経口投与ができず、強直間代発作に対する本薬経口製剤の代替療法として本薬静注製剤を使用した患者
観察期間	本薬静注製剤投与終了 2 週間後まで（最長 1 カ月間）
予定症例数	20 例
主な調査項目	- 患者背景（性別、年齢、体重、合併症、既往歴、てんかんの発症年齢、病因、発作型及びてんかん症候群の分類等） - 本薬静注製剤の投与理由 - 本薬静注製剤の投与状況（1 日投与量、1 日投与回数、投与期間、投与量変更理由、中止理由等） - 抗てんかん薬（本薬経口製剤を含む）及び抗てんかん薬以外の併用薬の投与状況 - 投与期間における発作の発現状況 - 臨床検査値 - 有害事象

機構は、以上について了承した。

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、専門協議後、国際共同第III相試験（CTD 5.3.5.1.1: SP0982 試験）の一部の被験者において、症例報告書への投与量データの入力に誤りがあることが判明したため、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
8	下から 2	治療期間における本薬群の最終投与量の平均値±標準偏差〔範囲〕は、体重 30 kg 未満の小児では <u>14.0</u> ±2.31 [<u>12.0, 16.0</u>] mg/kg/日 (4 例)、体重 30 kg 以上 50 kg 未満の小児では <u>6.83</u> ± <u>3.37</u> [2.0, <u>12.0</u>] mg/kg/日 (6 例)、体重 50 kg 以上の小児では <u>371.43</u> ± <u>50.82</u> [<u>300, 450</u>] mg/日 (14 例)、成人では <u>348.45</u> ± <u>126.95</u> [50.0, <u>800</u>] mg/日 (97 例) であった。	治療期間における本薬群の最終投与量の平均値±標準偏差〔範囲〕は、体重 30 kg 未満の小児では <u>10.0</u> ±2.31 [<u>8.0, 12.0</u>] mg/kg/日 (4 例)、体重 30 kg 以上 50 kg 未満の小児では <u>5.83</u> ± <u>2.23</u> [2.0, <u>8.0</u>] mg/kg/日 (6 例)、体重 50 kg 以上の小児では <u>357.14</u> ± <u>54.97</u> [<u>250, 400</u>] mg/日 (14 例)、成人では <u>336.08</u> ± <u>98.36</u> [50.0, <u>400</u>] mg/日 (97 例) であった。

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、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。

本薬経口製剤は新効能医薬品としての申請であることから、本申請に係る効能・効果の再審査期間は 4 年間と設定することが適切と判断する。また、本薬静注製剤は新効能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 7 年 1 月 7 日まで）と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]

①②③

○てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）

○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

④⑤

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

○てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）

○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）

[用法・用量]

①②

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

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

体重 30 kg 以上 50 kg 未満の小児には 1 日 4 mg/kg とする。いずれも 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により体重 30 kg 未満の小児には 1 日 12 mg/kg、体重 30 kg 以上 50 kg 未満の小児には 1 日 8 mg/kg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 2 mg/kg 以下ずつ行うこと。ただし、体重 50 kg 以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。

③

成人：通常、成人にはラコサミドとして 1 日 100 mg（ドライシロップとして 1 g）より投与を開始し、その後 1 週間以上の間隔をあけて増量し、維持用量を 1 日 200 mg（ドライシロップとして 2 g）とするが、いずれも 1 日 2 回に分けて用時懸濁して経口投与する。なお、症状により 1 日 400 mg（ドライシロップとして 4 g）を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 100 mg（ドライシロップとして 1 g）以下ずつ行うこと。

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

④⑤

ラコサミドの経口投与から本剤に切り替える場合：

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

ラコサミドの経口投与に先立ち本剤を投与する場合：

成人：通常、成人にはラコサミドとして 1 日 100 mg より投与を開始し、その後 1 週間以上の間隔をあけて増量し、維持用量を 1 日 200 mg とするが、いずれも 1 日 2 回に分け、1 回量を 30 分から 60 分かけて点滴静脈内投与する。

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

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

成人：成人では 1 日最高投与量は 400 mg を超えないこととし、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 100 mg 以下ずつ行う。

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

(変更なし)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
CL/F	Apparent total body clearance	みかけの全身クリアランス
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
EM	Extensive Metabolizer	高代謝能者
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
HLGT	High Level Group Terms	高位グループ用語
ILAE	International League Against Epilepsy	国際抗てんかん連盟
IM	Intermediate Metabolizer	中間代謝能者
LC-MS/MS	Liquid Chromatography – Tandem Mass Spectrometry	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	医薬品規制調和国際会議国際医薬用語集
PM	Poor Metabolizer	低代謝能者
PR	—	心電図上の P 波と R 波の間の時間
PT	Preferred Term	基本語
QT	—	心電図上の Q 波と T 波の間の時間
QTcB	Bazett-corrected QT Interval	Bazett 法により補正された QT 間隔
QTcF	Fridericia-corrected QT Interval	Fridericia 法により補正された QT 間隔
QR	—	心電図上の Q 波と R 波の間の時間
RR	—	心電図上の QRS 波と次の QRS 波の間の時間
SMQ	Standardized MedDRA Query	MedDRA 標準検索式
SOC	System Organ Class	器官別大分類
V/F	Apparent Volume of Distribution	みかけの分布容積
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本薬	—	ラコサミド
本薬経口製剤	—	ビムパット錠 50 mg、同錠 100 mg、同ドライシロップ 10%
本薬錠剤	—	ビムパット錠 50 mg、同錠 100 mg
本薬静注製剤	—	ビムパット点滴静注 100 mg、同点滴静注 200 mg
本薬ドライシロップ剤	—	ビムパットドライシロップ 10%