

## 審議結果報告書

令和6年6月4日  
医薬局医薬品審査管理課

[販売名] ブリィビアクト錠25mg、同錠50mg、同静注25mg  
[一般名] ブリーバラセタム  
[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5年7月28日

### [審議結果]

令和6年5月31日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は8年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

### [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

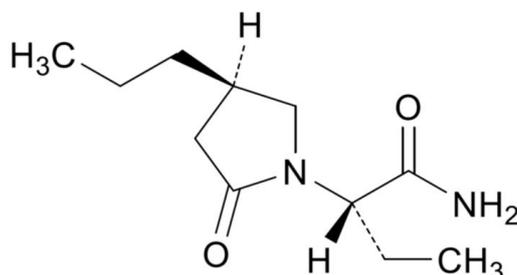
令和6年5月21日

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ブリエビアクト錠 25 mg、②同錠 50 mg、③同静注 25 mg  
[一般名] ブリーバラセタム  
[申請者] ユーシービージャパン株式会社  
[申請年月日] 令和5年7月28日  
[剤形・含量] ①②1錠中にブリーバラセタム 25 mg 又は 50 mg を含有するフィルムコーティング錠  
③1バイアル中にブリーバラセタム 25 mg を含有する水性注射剤  
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品  
[化学構造]



分子式：  $C_{11}H_{20}N_2O_2$

分子量： 212.29

化学名：

(日本名) (2S)-2-[(4R)-2-オキソ-4-プロピルピロリジン-1-イル]ブタンアミド

(英名) (2S)-2-[(4R)-2-Oxo-4-propylpyrrolidin-1-yl]butanamide

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第三部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本薬錠剤のてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。また、

本薬静注製剤について、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。

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]

①②

てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）

③

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ブリーバラセタム経口製剤の代替療法  
てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）

[用法及び用量]

①②

通常、成人にはブリーバラセタムとして1日50mgを1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により1日200mgを超えない範囲で適宜増減できる。

③

ブリーバラセタムの経口投与から本剤に切り替える場合：

通常、ブリーバラセタム経口投与と同じ1日用量及び投与回数にて、1回量を2分から15分かけて静脈内投与する。

ブリーバラセタムの経口投与に先立ち本剤を投与する場合：

通常、成人にはブリーバラセタムとして1日50mgを1日2回に分け、1回量を2分から15分かけて静脈内投与する。

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日最高投与量は200mgとする。

[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6年4月12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ブリエビアクト錠 25 mg、②同錠 50 mg、③同静注 25 mg  
[一般名] ブリーバラセタム  
[申請者] ユーシービージャパン株式会社  
[申請年月日] 令和5年7月28日  
[剤形・含量] ①②1錠中にブリーバラセタム 25 mg 又は 50 mg を含有するフィルムコーティング錠  
③1バイアル中にブリーバラセタム 25 mg を含有する水性注射剤

## [申請時の効能・効果]

①②

てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）

③

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ブリーバラセタム経口製剤の代替療法  
てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）

## [申請時の用法・用量]

①②

通常、成人にはブリーバラセタムとして1日 50 mg を1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により1日 200 mg を超えない範囲で適宜増減できる。

③

ブリーバラセタムの経口投与から本剤に切り替える場合：

通常、ブリーバラセタム経口投与と同じ1日用量及び投与回数にて、1回量を2分から15分かけて静脈内投与する。

ブリーバラセタムの経口投与に先立ち本剤を投与する場合：

通常、成人にはブリーバラセタムとして1日 50 mg を1日2回に分け、1回量を2分から15分かけて静脈内投与する。

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日最高投与量は200 mg とする。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	7
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.....	13
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	19
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.....	26
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.....	43
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.....	67
9. 審査報告（1）作成時における総合評価 .....	68

[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

てんかんは、難治性の神経疾患の一つであり、本邦における患者数は約 42 万人と推定されている（厚生労働省患者調査、令和 2 年度）。てんかん発作のうち、部分発作は、意識減損を伴わない単純部分発作、意識減損を伴う複雑部分発作、及び単純部分発作又は複雑部分発作が全般発作に進展した二次性全般化発作に分類される。

本薬は、ベルギーを拠点とする UCB S.A.社により創製されたピロリドン誘導体であり、主として、てんかんと関連性が示唆されている脳内の SV2A と結合することによりてんかん発作を抑制することが期待されている。

本邦では、2008 年 2 月から臨床試験が開始され、今般、国際共同第Ⅲ相試験成績等に基づき、本薬を有効成分とする錠剤及び静注製剤の医薬品製造販売承認申請がそれぞれ行われた。

海外では、これらの錠剤及び静注製剤は、2016 年 1 月に欧州において部分発作（二次性全般化発作を含む）に係る効能・効果で承認されて以降、2024 年 2 月現在、欧米を含む 51 の国又は地域で承認されている。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

### 2.1 原薬

#### 2.1.1 特性

原薬は白色～淡灰白色の結晶性の粉末であり、性状、溶解性、透過性、吸湿性、融点、解離定数、分配係数及び比旋光度について検討されている。原薬には、少なくとも 2 種類の結晶形（結晶形 1 及び 2）が認められているが、実生産における製造方法では結晶形 1（無溶媒和物）のみが生成され、75℃の高温処理でも安定であることが確認されている。

原薬の化学構造は、UV/VIS、IR、NMR（<sup>1</sup>H-、<sup>13</sup>C-NMR）、MS 及び単結晶 X 線構造解析により確認されている。また、原薬は 2 つの不斉炭素を有し、不斉炭素の立体配置は（2*S*, 4*R*）である。

#### 2.1.2 製造方法

原薬は、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX

XXXXXXXXXXを出発物質として合成される。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 1）。

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメント、実験計画法に基づく CPP の特定

表1 原薬の管理戦略の概要

CQA	管理方法
■	■、■
■	■
■	■
■	■、■
■	■
■	■、■
■	■、■
■	■、■
■	■、■
■	■、■
■	■

- a) 経口製剤の製造に使用される原薬のみ  
 b) 静注製剤の製造に使用される原薬のみ

重要工程として、中間体（■、及び■）  
 ■）それぞれの合成工程、■  
 ■の分離及び粗原薬の単離工程、並びに粗原薬の精製工程が設定されている。また、重  
 要中間体として、■、■  
 ■及び粗原薬が管理されている。

### 2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR）、■、■、純度試験 [ 残留溶  
 媒（GC）、類縁物質（HPLC）、光学純度（HPLC） ]、■、■、■  
 ■及び定量法（HPLC）が設定されている。

なお、■及び■は静注製剤の製造に使用される原薬のみに適用される。また、  
 審査の過程において、経口製剤の製造に使用される原薬の規格及び試験方法に■が設定された。

### 2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表2のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験  
 の結果、原薬は光に安定であった。

表2 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産/	25℃	60%RH	■ポリエチレン袋■+	60 カ月
加速試験	3 ロット	40℃	75%RH	■ポリエチレン袋+ファイバードラム	6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、■ポリエチレン袋に入れ、■ポ  
 リエチレン袋に入れた後、ファイバードラム又は高密度ポリエチレン製ドラムで室温保存するとき、■  
 カ月と設定された。

## 2.2 製剤（ブリアビアクト錠 25 mg、同錠 50 mg）

### 2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は1錠中に原薬 25 mg 又は 50 mg 含有するフィルムコーティング錠である。製剤には、乳糖水和  
 物、無水乳糖、β-シクロデキストリン、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、  
 及び■（25 mg 錠）又は■（50 mg 錠）が添  
 加剤として含まれる。

## 2.2.2 製造方法

製剤は、■■■■混合、■■■■・■■■■、■■■■混合、■■■■混合・■■■■、コーティング、小分け・試験、保管、及び包装・保管・試験からなる工程により製造され、重要工程として、■■■■混合、■■■■・■■■■、■■■■混合、■■■■混合・■■■■及びコーティング工程が設定されている。なお、■■■■混合・■■■■及びコーティング工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表3）。

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメント、実験計画法に基づく CPP の特定
- 打錠工程におけるデザインスペースの開発

表3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
<span style="background-color: black; color: black;">■■■■</span>	<span style="background-color: black; color: black;">■■■■</span> 、 <span style="background-color: black; color: black;">■■■■</span>
<span style="background-color: black; color: black;">■■■■</span>	<span style="background-color: black; color: black;">■■■■</span> 、 <span style="background-color: black; color: black;">■■■■</span>
<span style="background-color: black; color: black;">■■■■</span>	<span style="background-color: black; color: black;">■■■■</span> 、 <span style="background-color: black; color: black;">■■■■</span>
<span style="background-color: black; color: black;">■■■■</span>	<span style="background-color: black; color: black;">■■■■</span> 、 <span style="background-color: black; color: black;">■■■■</span>

## 2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR）、純度試験〔■■■■類縁物質（HPLC）〕、■■■■、製剤均一性〔含量均一性試験（HPLC）〕、崩壊性及び定量法（HPLC）が設定されている。

## 2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表4のとおりであり、結果は安定であった。75 mg 錠<sup>1)</sup>を用いた光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表4 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産/ 3ロット	30℃	75%RH	PTP（ <span style="background-color: black; color: black;">■■■■</span> ） +アルミニウム箔）包装、又は、 高密度ポリエチレン製ボトル/ポリプロピレン製キャップ	36 カ月
加速試験		40℃	75%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、PTP（■■■■）  
■■■■／アルミニウム箔）に包装し、これを紙箱に入れて室温保存するとき、又は高密度ポリエチレン製  
ボトル容器に充てんし、これをポリプロピレン製キャップで施栓して室温保存するとき、いずれも 36 カ  
月と設定された。なお、長期保存試験は ■■ カ月まで継続予定である。

## 2.3 製剤（ブリエビアクト静注 25 mg）

### 2.3.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 バイアル中に原薬 25 mg 含有する水性注射剤である。製剤には、塩化ナトリウム、酢酸ナト  
リウム水和物、氷酢酸及び注射用水が添加剤として含まれる。

1) ブリエビアクト錠 75 mg は、本邦においては承認申請されていないが、欧米等では承認されている。



### 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

本薬の非臨床薬理試験として、効力を裏付ける試験、副次的薬理試験及び安全性薬理試験の成績が提出された。一部の試験では、ヒトにおける本薬の主な代謝物である ucb-100406-1 (本薬のモノ水酸化体) 及び ucb-107092-1 (本薬のヒドロキシ酸体) 並びに原薬に含有されている不純物 ucb 34713 (本薬のジアステレオマー) 等についても検討された。以下では主な試験成績を記載する。

#### 3.1 効力を裏付ける試験

##### 3.1.1 *in vitro* 試験

###### 3.1.1.1 SV2A に対する結合性

ヒト SV2A を発現させた CHO 細胞及びラット大脳皮質を用いて、<sup>3</sup>H 標識した SV2A リガンド結合に対する本薬及び不純物 ucb 34713 添加の影響を検討した。その結果、本薬及び ucb 34713 は、リガンド結合を競合阻害し、その pIC<sub>50</sub> はヒト SV2A に対してそれぞれ 7.0 及び 6.4 であり、ラット SV2A に対してそれぞれ 7.1 及び 6.4 であった (CTD 4.2.1.1.2)。また、主な代謝物である ucb-107092-1 (10 µmol/L) について、同様の検討を行った結果、ヒト SV2A 及びラット SV2A とともに結合阻害を示さなかった (CTD 4.2.1.1.15)。

###### 3.1.1.2 てんかん様活性に対する影響 (CTD 4.2.1.1.14)

ラット海馬スライス標本に本薬 (0.1~10 µmol/L) を添加した 20 分後に高カリウム刺激により誘発されたフィールド電位を細胞外記録し、本薬 (0.1~10 µmol/L) は集合スパイクの振幅及びスパイクを減少させ、本薬 (3.2 µmol/L) は自然発火数も減少させた。

##### 3.1.2 *in vivo* 試験

###### 3.1.2.1 脳の SV2A に対する結合性 (CTD 4.2.1.1.3)

本薬 (0.1~100 µmol/kg) を腹腔内投与後、<sup>3</sup>H 標識した SV2A リガンドを静脈内投与し、脳内の SV2A 結合部位に対する本薬の占有率を評価した結果、本薬は用量依存的に脳内の SV2A 結合部位を占有し、その ED<sub>50</sub> は 3.3 µmol/kg (0.7 mg/kg) であった。

###### 3.1.2.2 本薬の各種てんかんモデルに対する作用

本薬の各種てんかんモデルに対する作用を検討した試験成績の概略は表 7 のとおりであった。

表7 各種てんかんモデルに対する本薬の作用を検討した試験成績の概略

モデル	動物種	用法・用量 (mg/kg)	投与 経路	主な結果	CTD
最大電撃けいれんモデル	マウス	0 <sup>a)</sup> 、6.8、21.2、67.9、118.9、159.2、212.3	腹腔内	強直性伸展発作を抑制した (ED <sub>50</sub> : 113 mg/kg)。	4.2.1.1.16
ペンチレンテトラゾール誘発けいれんモデル	マウス	0 <sup>a)</sup> 、0.68、2.1、6.8、21.2、67.9、212.3、382.1	腹腔内	間代性けいれんを抑制した (ED <sub>50</sub> : 30 mg/kg)。	4.2.1.1.16
化学物質誘発けいれんモデル	マウス	0 <sup>a)</sup> 、2.1、6.8、21.2、67.9、212.2	腹腔内	DMCM 誘発間代性けいれんを抑制した (ED <sub>50</sub> : 30 mg/kg)。	4.2.1.1.16
		0 <sup>a)</sup> 、21.2、67.9、212.3、382.1		ピククリン、ピクロトキシン及びカフェイン誘発間代性けいれんに影響を及ぼさなかった。	
		0 <sup>a)</sup> 、6.8、21.2、67.9、212.3		NMDA 誘発間代性けいれんを抑制した (ED <sub>50</sub> : 76 mg/kg)。	
		0 <sup>a)</sup> 、6.8、21.2、67.9、212.3、382.1		AMPA 誘発間代性けいれんを抑制した (ED <sub>50</sub> : 42 mg/kg)。 カイニン酸誘発間代性けいれんを抑制した (ED <sub>50</sub> : 89 mg/kg)。 ピロカルピン誘発間代性けいれんに影響を及ぼさなかった。	
		0 <sup>a)</sup> 、21.2、67.9、212.3、282.3、382.1		3-メルカプトプロピオン酸誘発間代性けいれんを抑制した (ED <sub>50</sub> : 254 mg/kg)。 4-アミノピリジン誘発間代性けいれんに影響を及ぼさなかった。	
6Hz キンドリングモデル	マウス	0 <sup>a)</sup> 、1、1.5、3、6、10、30、100	腹腔内	二次性全般化運動発作を抑制した (ED <sub>50</sub> : 3.5 mg/kg)。 部分発作を抑制した (ED <sub>50</sub> : 52 mg/kg)。	4.2.1.1.17
角膜キンドリングモデル	マウス	0 <sup>a)</sup> 、0.21、0.68、2.1、6.8	腹腔内	二次性全般化運動発作を抑制した (ED <sub>50</sub> : 1.2 mg/kg)。 部分発作を抑制した (6.8 mg/kg)。	4.2.1.1.16
扁桃核キンドリングモデル	ラット	0 <sup>a)</sup> 、0.068、0.68、2.1、6.8、21	腹腔内	後発射閾値が上昇した (0.68 及び 21 mg/kg)。 二次性全般化運動発作閾値が上昇した (0.68 及び 21 mg/kg)。	4.2.1.1.18
扁桃核キンドリングモデル (閾上刺激)	ラット	0 <sup>a)</sup> 、6.8、21.2、67.9、212.3	腹腔内	二次性全般化運動発作を抑制した (ED <sub>50</sub> : 44 mg/kg)。	4.2.1.1.19
		0 <sup>a)</sup> 、21.2、38.2、67.9、212.3、382.1	経口	二次性全般化運動発作を抑制した (ED <sub>50</sub> : 45 mg/kg)。	
6Hz 角膜電気刺激誘発発作モデル	マウス	0 <sup>a)</sup> 、0.21、0.68、2.1、6.78、21.23、67.94	腹腔内	部分発作を抑制した (ED <sub>50</sub> : 4.4 mg/kg)。	4.2.1.1.20
フェニトイン抵抗性扁桃核キンドリングモデル	マウス	0 <sup>a)</sup> 、6.8、21、68、134、210	腹腔内	二次性全般化運動発作を抑制した (ED <sub>50</sub> : 68 mg/kg)。	4.2.1.1.21
Strasbpurg 由来の遺伝性欠伸てんかんモデル	ラット	0 <sup>a)</sup> 、0.68、2.1、6.8、21.2、67.9	腹腔内	自発性棘徐波 (SWD) 持続時間を短縮した (ED <sub>50</sub> : 2.6 mg/kg)。	4.2.1.1.22
聴原性発作モデル	マウス	0 <sup>a)</sup> 、0.21、0.68、2.1、6.8、21.2、67.9、212.3	腹腔内	間代性けいれんを抑制した (ED <sub>50</sub> : 2.4 mg/kg)。	4.2.1.1.16
自己持続性てんかん重積状態モデル	ラット	0 <sup>a)</sup> 、10、20、30、100、200、300	静脈内	てんかん重積状態の持続時間の短縮及び棘波の発現頻度の減少が認められた (20 mg/kg 以上)。	4.2.1.1.23
ミオクロヌスモデル	ラット	0 <sup>a)</sup> 、0.03、0.3、3、30	腹腔内	低酸素脳症誘発後の聴覚刺激誘発ミオクロヌス及びけいれん発作を抑制した (0.3 mg/kg 以上)。	4.2.1.1.25
角膜キンドリング形成モデル	マウス	0 <sup>a)</sup> 、0.21、0.68、2.1、6.8	腹腔内	キンドリング形成を抑制し (0.21 mg/kg 以上)、抗てんかん原性作用が示された。	4.2.1.1.26

a) 溶媒: 生理食塩液

b) 溶媒: 生理食塩液 (腹腔内投与) 又は水 (経口投与)

### 3.1.3 ucb-100406-1 及び ucb-107092-1 の各種てんかんモデルに対する作用

聴原性発作モデルマウスに、ヒトにおける本薬の主な代謝物である ucb-100406-1 (228.3 mg/kg) 又は ucb-107092-1 (22.9~229.3 mg/kg) を腹腔内投与した結果、ucb-100406-1 及び ucb-107092-1 はいずれも間代性けいれんを抑制しなかった (CTD 4.2.1.1.27 及び 4.2.1.1.28)。

最大電撃けいれんモデルマウス、ペンチレンテトラゾール誘発けいれんモデルマウス又は扁桃核キンドリングモデルラットに対して、それぞれ、ucb-107092-1 を 22.9~412.7 mg/kg、22.9~229.3 mg/kg 又は 22.9~229.3 mg/kg 腹腔内投与した結果、いずれの発作も抑制しなかった (CTD 4.2.1.1.29)。

## 3.2 副次的薬理試験

### 3.2.1 各種受容体、トランスポーター、チャネル等に対する作用

SV2A 以外の受容体、トランスポーター、及びイオンチャネル（合計 50 種）に対する本薬（10  $\mu\text{mol/L}$ ）のリガンド結合に及ぼす影響を検討した結果、いずれのリガンド結合に対しても 50% 超の阻害を示さなかった（CTD 4.2.1.1.1）。

SV2A 以外の受容体、トランスポーター、イオンチャネル、酵素等（合計 68 種）に対する ucb-107092-1（10  $\mu\text{mol/L}$ ）のリガンド結合又は基質に対する影響を検討した結果、いずれに対しても 50% 超の阻害を示さなかった（CTD 4.2.1.1.15）。

### 3.2.2 電位依存性 Na<sup>+</sup>チャネルに対する作用

ラット大脳皮質神経細胞において、本薬（0.15~1000  $\mu\text{mol/L}$ ）は急速 Na<sup>+</sup>電流を濃度依存的に阻害し、その IC<sub>50</sub> 値は 7  $\mu\text{mol/L}$  であった。また、本薬（30  $\mu\text{mol/L}$ ）は Na<sup>+</sup>電流の定常状態活性化の電位依存性を正方向へシフトさせるとともに、Na<sup>+</sup>電流の速い不活性化の速度を増加させた（CTD 4.2.1.1.4）。

マウス神経芽腫細胞において、本薬（1~100  $\mu\text{mol/L}$ ）は定常状態の不活性化曲線を過分極側へシフトさせ、Na<sup>+</sup>チャネルが不活性化状態から活性化されたときに Na<sup>+</sup>電流を 19~30% 抑制し、Na<sup>+</sup>電流を頻度依存的に抑制したが、静止状態の Na<sup>+</sup>チャネルには影響を及ぼさず、活性化及び遅い不活性化の電位依存性を変化させなかった（CTD 4.2.1.1.5）。

ピロカルピンを腹腔内投与し、てんかん重積状態を発現させた後、ジアゼパム投与により発作が終息した 4 週間以降に発作が再発したマウスから摘出した嗅内皮質及び海馬を含む脳スライス標本を用いて膜電流を測定した結果、本薬（300  $\mu\text{mol/L}$ ）は嗅内皮質神経細胞で誘発された Na<sup>+</sup>電流及び持続的連続発火に影響を及ぼさなかった（CTD 4.2.1.1.6）。

ラット大脳皮質神経細胞において、本薬（300  $\mu\text{mol/L}$ ）は Na<sup>+</sup>電流を 22% 抑制し、持続的連続発火に影響を及ぼさなかった（CTD 4.2.1.1.7）。

マウス海馬 CA1 錐体細胞において、本薬（100 及び 300  $\mu\text{mol/L}$ ）は Na<sup>+</sup>電流及び持続的連続発火に影響を及ぼさなかった（CTD 4.2.1.1.8）。

ラット海馬 CA1 錐体細胞において、本薬（2 及び 20  $\mu\text{mol/L}$ ）は持続性 Na<sup>+</sup>電流に影響を及ぼさなかった（CTD 4.2.1.1.9）。

### 3.2.3 電位依存性 Ca<sup>2+</sup>チャネルに対する作用（CTD 4.2.1.1.10）

ラット海馬 CA1 錐体細胞において、本薬（0.1~2000  $\mu\text{mol/L}$ ）は高電位依存性 Ca<sup>2+</sup>電流に影響を及ぼさなかった。また、ラット後根神経節細胞において、本薬（0.1~2000  $\mu\text{mol/L}$ ）は低電位依存性 Ca<sup>2+</sup>電流に影響を及ぼさなかった。

### 3.2.4 電位依存性 K<sup>+</sup>電流に対する作用（CTD 4.2.1.1.11）

マウス海馬神経細胞において、本薬（1~100  $\mu\text{mol/L}$ ）は A 型及び遅延整流性 K<sup>+</sup>電流に影響を及ぼさなかった。

### 3.2.5 リガンド依存性の興奮性及び抑制性電流に対する作用

マウス海馬神経細胞に本薬（1~300  $\mu\text{mol/L}$ ）を添加したときに、本薬（100~300  $\mu\text{mol/L}$ ）は NMDA 誘発のピーク電流及びプラトー電流を低下させた。一方、カイニン酸誘発又は AMPA 誘発電流にはいずれも影響を及ぼさなかった（CTD 4.2.1.1.12）。

マウス海馬神経細胞に本薬（GABA 誘発電流：1~100  $\mu\text{mol/L}$ 、グリシン誘発電流：0.33~300  $\mu\text{mol/L}$ ）を添加したときに、GABA 誘発電流及びグリシン誘発電流には影響を及ぼさなかった一方で、本薬は、亜鉛及び DMCM により抑制した GABA 誘発電流並びにグリシン誘発電流を、それぞれ 1~100  $\mu\text{mol/L}$

(亜鉛及び DMCM) 並びに 3~300  $\mu\text{mol/L}$  (亜鉛) 及び 10~300  $\mu\text{mol/L}$  (DMCM) の濃度範囲で回復した (CTD 4.2.1.1.13)。

### 3.3 安全性薬理試験

#### 3.3.1 本薬の安全性薬理試験

本薬の安全性薬理試験の成績の概略は表 8 のとおりであった。

表 8 本薬の安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	用量又は濃度	投与経路	主な所見	安全域又は曝露比	CTD
中枢神経系	角膜キンドリングマウス (雄 10 例/群)	ロータロッド法	0 <sup>0)</sup> 、6.8、21.2、67.9、212.3、382.1 (mg/kg)	腹腔内	死亡：382.1 (1/10 例) 協調運動機能の低下 (ED <sub>50</sub> : 55 mg/kg)	46 <sup>b)</sup>	4.2.1.3.1
	扁桃核キンドリングマウス (雄 8 例/群)		0 <sup>0)</sup> 、67.9、212.3、382.1 (mg/kg)		死亡：382.1 (1/8 例) 協調運動機能の低下 (ED <sub>50</sub> : 163 mg/kg)	3.7 <sup>b)</sup>	
	Strasbourg 由来の遺伝性欠伸てんかんマウス (雄 8 例/群)		0 <sup>0)</sup> 、21.2、67.9、118.8、212.3、382.1 (mg/kg)		死亡：212.3 (1/8 例)、382.1 (3/8 例) 協調運動機能の低下 (ED <sub>50</sub> : 177 mg/kg)	26 <sup>c)</sup>	
	ラット (雄 8~12 例/群)	自発運動量	0 <sup>0)</sup> 、2.1、6.8、21、68、118、212 (mg/kg)	腹腔内	≥ 118 : 自発運動量の低下	20-22 <sup>d)</sup>	4.2.1.3.2
	ラット (雌雄各 6 例/群)	Irwin 法	雄 : 0 <sup>0)</sup> 、100、300、1000、1500 (mg/kg) 雌 : 0 <sup>0)</sup> 、100、300、600 (mg/kg)	経口	<雄> 死亡：1000 (1/6 例)、1500 (1/6 例) <sup>e)</sup> ≥ 100 : 無関心、警戒性の低下 ≥ 300 : 驚愕反応の低下、瞳孔散大、身づくろい行動の減少 ≥ 1000 : 眼瞼下垂、接触反応の低下、侵害受容反応の低下、体緊張度の低下、握力の低下、呼吸異常 (あえぎ、徐呼吸) 1500 : 流涎 <雌> ≥ 300 : 警戒性の低下、握力の低下、驚愕反応の低下 600 : 無関心、受動性、接触反応の低下、体緊張度の低下、眼瞼下垂、瞳孔散大	— <sup>b)</sup>	4.2.1.3.3
	ラット (雄 6 例/群)	Irwin 法	0 <sup>0)</sup> 、600 (mg/kg)	経口	600 : 無関心、警戒性の低下、握力の低下、驚愕反応の低下、受動性、身づくろい行動の減少、接触反応の低下、運動失調	— <sup>b)</sup>	4.2.1.3.4
	ラット海馬スライス (雄 10 標本/群)	フィールド興奮性シナプス後電位	0 <sup>0)</sup> 、3、10、30 ( $\mu\text{mol/L}$ )	<i>in vitro</i>	影響なし	2.2 <sup>d)</sup>	4.2.1.3.5
正常ラット及び扁桃核キンドリングモデルラット (雄 12 例/群)	Morris 水迷路課題	0 <sup>0)</sup> 、2.1、6.8、21 (mg/kg)	腹腔内	影響なし	6.3-6.4 <sup>d)</sup> <sup>e)</sup>	4.2.1.3.6	
心血管系	イヌブルキンエ線維 (4 標本/群)	活動電位パラメータ	0 <sup>0)</sup> 、2、20、200 ( $\mu\text{g/mL}$ )	<i>in vitro</i>	影響なし	68 <sup>d)</sup>	4.2.1.3.7
	HEK293 細胞 (3 細胞/群)	hERG チャネル電流	0 <sup>0)</sup> 、10、100 ( $\mu\text{mol/L}$ )	<i>in vitro</i>	影響なし	7.2 <sup>d)</sup>	4.2.1.3.8
	HEK293 細胞 (3 細胞/群)	心筋 Na <sup>+</sup> チャネル電流	0 <sup>0)</sup> 、10、100 ( $\mu\text{mol/L}$ )	<i>in vitro</i>	影響なし	7.2 <sup>d)</sup>	4.2.1.3.9
	CHO 細胞 (3 細胞/群)	心筋 L 型 Ca <sup>2+</sup> チャネル電流	0 <sup>0)</sup> 、10、100 ( $\mu\text{mol/L}$ )	<i>in vitro</i>	影響なし	7.2 <sup>d)</sup>	4.2.1.3.10
	イヌ (雌雄各 3 例)	血行動態	0 <sup>0)</sup> ~45 (mg/kg) <sup>0)</sup>	静脈内	影響なし	35 <sup>d)</sup> <sup>0)</sup>	4.2.1.3.12
	イヌ (雌雄各 4 例)	動脈圧、心拍数、心電図 (テレメトリー法)	0 <sup>0)</sup> ~150 (mg/kg) <sup>0)</sup>	経口	<雄> 150 : 流涎、嘔吐 <雌> ≥ 50 : 血圧の低下、心拍数の増加、RR 間隔の短縮、QTc 間隔の延長 150 : PR 間隔の短縮	雄 : 1.5 <sup>d)</sup> 雌 : 47 <sup>d)</sup>	4.2.1.3.13

心血管系・呼吸系	イヌ (雄 4 例)	血行動態、呼吸機能	0 <sup>0</sup> ~150 (mg/kg) <sup>0)</sup>	静脈内	≧50：心拍数の減少、一過性の呼吸数の増加、一過性の分時換気量の増加、pCO <sub>2</sub> の増加、過剰塩基の増加、標準重炭酸塩の増加 150：吸気時間の短縮、呼気時間の短縮、pO <sub>2</sub> の低下、QT 間隔の延長、QTc 間隔の延長、陽性 dP/dt <sub>max</sub> の減少、陰性 dP/dt <sub>max</sub> の減少、一過性の動脈圧の低下、一過性の大腸動脈血流量の低下、左室収縮期圧の低下	3.2 <sup>d)</sup>	4.2.1.3.11
呼吸系	ラット (雄 8 例/群)	呼吸機能 (全身プレチスモグラフィ法)	0 <sup>0</sup> 、30、100、300、600 (mg/kg)	経口	≧100：呼気時間の短縮、弛緩時間の短縮	5.7 <sup>d)</sup>	4.2.1.3.14
胃腸管系	ラット (雄 8 例/群)	腸管輸送能、胃排泄能	0 <sup>0</sup> 、100、300、600 (mg/kg)	経口	≧300：腸管輸送能の低下、胃排泄能の低下	6.3 <sup>d)</sup>	4.2.1.3.15

- a) 溶媒：生理食塩液  
b) 各モデルにおける発作抑制の ED<sub>50</sub> (CTD 4.2.1.1.16 及び 4.2.1.1.19) と運動協調機能低下の ED<sub>50</sub> の比。  
c) 自発性棘徐波 (SWD) 持続時間の短縮が認められた最低用量 (6.8 mg/kg) (CTD 4.2.1.1.22) と運動協調機能低下の ED<sub>50</sub> の比。  
d) 所見が認められない最高用量における C<sub>max</sub> (*in vivo* 試験) 又は検討濃度 (*in vitro* 試験) とヒトに本薬 100 mg を 1 日 2 回反復経口投与したときの C<sub>max</sub> (3.71 µg/mL) (参考 CTD 5.3.3.5.5: CL0532 解析) の比。  
e) 全身曝露データが収集されていないため、当該試験の無影響量より低用量及び高用量を同系統の動物に同一投与経路で投与した別試験のそれぞれの用量での曝露量から、当該試験の無影響量での曝露量を推定し算出した。  
f) 溶媒：1% (w/v) メチルセルロース  
g) 1000 及び 1500 mg/kg 群では、顕著な中枢神経系の抑制が認められたことから、それぞれ投与約 5 時間後及び 4 時間後に全例安楽死させた。  
h) 最低投与量から影響が認められたため、無影響量は特定されていない。  
i) 溶媒：人工脳脊髄液  
j) 溶媒：0.1% 注射用水  
k) 溶媒：HEPES 緩衝生理食塩液及び 0.3% DMSO  
l) 溶媒：低ナトリウム生理食塩液及び 0.3% DMSO  
m) 溶媒：5% グルコース溶液  
n) 30 分間隔で 0、5、15、45 mg/kg に漸増した。  
o) 投与 10 分後の血漿中濃度と比較された。  
p) 2 日間以上の間隔で 0、5、50、150 mg/kg に漸増した。  
q) 60 分間隔で 0、5、50、150 mg/kg に漸増した。  
r) 当該試験の無影響量と同用量を同系統の動物に同一投与経路で投与した別試験の投与後 10 分後の血漿中濃度と比較された。  
s) 全身曝露データが収集されていないため、当該試験の無影響量と同用量を同系統の動物に同一投与経路で投与した別試験の曝露量を用いて算出した。

### 3.3.2 ucb-107092-1 の安全性薬理試験

ヒトの主な代謝物のうち、ucb-100406-1 及び ucb-107092-1 は重度の腎機能障害を有する患者において、本薬のヒト血漿中総曝露量の 10% を超えること (臨床薬理の表参照) から、ICH M3 ガイドラインに基づき、ucb-100406-1 及び ucb-107092-1 の安全性薬理に関する評価が実施された。ucb-100406-1 については、本薬の安全性薬理試験 (表 8) においてヒトにおける臨床最高用量 (200 mg/日) を投与したときの ucb-100406-1 の曝露量を上回ることが確認されており、これらの試験成績から評価がなされている。ucb-107092-1 について実施された安全性薬理試験成績の概略は表 9 のとおりであった。

表9 ucb-107092-1の安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量又は濃度	投与経路	所見	CTD
中枢神経系	ラット (雄 6 例/群)	Irwin 法	0 <sup>a)</sup> 、10、30、100 (mg/kg)	静脈内	影響なし	4.2.1.3.16
心血管系	イヌプルキンエ線維 (4 標本/群)	活動電位パラメータ	0 <sup>b)</sup> 、2、20、200 (µg/mL)	<i>in vitro</i>	影響なし	4.2.1.3.17
	HEK293 細胞 (4 細胞/群)	hERG チャンネル電流	0 <sup>c)</sup> 、200 (µg/mL)	<i>in vitro</i>	影響なし	4.2.1.3.18
	イヌ (雄 4 例)	動脈圧、心拍数、心電図 (テレメトリー法)	0 <sup>a)</sup> ~150 (mg/kg) <sup>d)</sup>	静脈内	影響なし	4.2.1.3.19
呼吸系	ラット (雄 8 例/群)	呼吸機能 (全身プレチ スモグラフィ法)	0 <sup>a)</sup> 、10、30、100 (mg/kg)	静脈内	影響なし	4.2.1.3.20
胃腸管系	ラット (雄 8 例/群)	腸管輸送能、胃排泄能	0 <sup>a)</sup> 、10、30、100 (mg/kg)	静脈内	影響なし	4.2.1.3.21

a) 溶媒：生理食塩液

b) 溶媒：0.0009%塩化ナトリウム水溶液

c) 溶媒：0.1%塩化ナトリウム水溶液

d) 3日間以上の間隔で0、15、150mg/kgに漸増した。

### 3.3.3 ucb 34713の安全性薬理試験

ICH Q3A ガイドラインにおける安全性確認の必要な閾値を超えて原薬に含有される不純物である ucb 34713 について実施された安全性薬理試験成績の概略は表 10 のとおりであった。なお、ucb 34713 が中枢神経系、呼吸系及び消化管系に及ぼす影響については、一般毒性試験で評価された (5.8.4.1 参照)。

表 10 本薬の不純物 ucb 34713 の安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	濃度 (µg/mL)	投与経路	所見	CTD
心血管系	イヌプルキンエ線維 (4 標本/群)	活動電位パラメータ	0 <sup>a)</sup> 、0.2、2、20	<i>in vitro</i>	影響なし	4.2.1.3.22
	HEK293 細胞 (4 細胞/群)	hERG チャンネル電流	0 <sup>b)</sup> 、20	<i>in vitro</i>	影響なし	4.2.1.3.23

a) 溶媒：0.0009%塩化ナトリウム水溶液

b) 溶媒：0.1%塩化ナトリウム水溶液

## 3.R 機構における審査の概略

### 3.R.1 効力を裏付ける試験について

申請者は、てんかん発作に対する本薬の効力について、以下のように説明している。

SV2A は、主に脳内の神経終末に存在し、神経伝達物質放出の制御等に関与していることが明らかとなっている (Front Neurosci 2022; 16: 864514)。SV2A ノックアウトマウスでは生後直後より重度のてんかん発作を起こすことが報告されていること (Proc Natl Acad Sci USA 1999; 96: 15268-73) 等から、SV2A がてんかん発作に関与していることが示唆されている。また、部分発作に係る効能・効果等で承認されているレベチラセタムは、主に SV2A に結合することによりてんかん発作に対する抑制作用を示すと考えられている (Neuropharmacology 2008; 54:715-20)。

本薬は、脳の SV2A に結合すること、及び各種てんかんモデルにおける部分発作、二次性全般化発作を含むてんかん発作を抑制することが、それぞれ示された (3.1.2 参照)。

以上より、本薬は、主に脳の SV2A に結合することで、てんかん発作の抑制作用を示すことが期待できると考える。

機構は、提出された資料を踏まえると、本薬は、主に SV2A に結合することにより、部分発作や二次性全般化発作を含むてんかん発作を抑制することが期待できると判断する。

### 3.R.2 中枢神経系への影響について

申請者は、本薬の中枢神経系への影響について、以下のように説明している。

ラットを用いた Irwin 法による試験において、最低投与量（100 mg/kg）から無関心、警戒性の低下、身づくろい行動の減少等が認められ、無影響量は特定されていないものの（表 8）、当該所見は 100 及び 300 mg/kg の用量では軽度かつ一過性であったことを踏まえると、本薬は中枢神経系を抑制する作用を有するものの、臨床使用において本薬による中枢神経系の抑制作用が大き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。

提出された資料を踏まえると、本薬は中枢神経系の抑制作用を有すると判断できること、ラットを用いた Irwin 法による検討では無影響量が特定されていないことも踏まえ、ヒトでの臨床使用における中枢神経系への影響については、本薬の臨床試験成績を踏まえ、7.R.3.3 項で引き続き検討する。

## 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

本薬の非臨床薬物動態試験として、マウス、ラット、イヌ及びサルにおける吸収、分布、代謝及び排泄に関する試験成績が提出された。生体試料中未変化体及び代謝物の濃度は、LC-MS 又は LC-MS/MS を用いて測定された（定量下限: 0.002~0.05 µg/mL）。また、本薬の <sup>14</sup>C 標識体を用いた試験における生体試料中放射能濃度は、液体シンチレーションカウンターにより測定され（定量下限: バックグラウンド値より 30 d.p.m 高値）、組織中放射能濃度は定量的全身オートジオグラフィ法により測定された（定量下限: 0.05 µg eq/g）。なお、以下では主な試験成績を記載する。

### 4.1 吸収

#### 4.1.1 単回投与試験

雄性マウス、雌雄ラット、雌雄イヌ及び雌雄サルに本薬又は本薬の <sup>14</sup>C 標識体を単回経口又は静脈内投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータは、表 11 のとおりであった（CTD 4.2.2.2.2~4.2.2.2.6）。ラット及びイヌに本薬（10 mg/kg）を経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは、約 100%であった。

表 11 本薬又は本薬の <sup>14</sup>C 標識体を単回静脈内又は経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	性別 (例数/時点)	食餌	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>0-∞</sub> (µg·h/mL)	CTD
マウス	経口	0.82	雄 10 例/時点	絶食	0.70	0.083	0.677	0.924	4.2.2.2.2
ラット	静脈内	10	雄 4 例/時点	絶食	—	—	1.55	35.7	4.2.2.2.3
			雌 4 例/時点		—	—	1.85	48.8	
	経口	10	雄 4 例/時点	絶食	11.4	0.5	1.56	32.7	
			雌 4 例/時点		14.4	0.5	2.00	52.6	
経口	600	雄 4 例/時点	絶食	292	2	—	1995 <sup>b)</sup>	4.2.2.2.4	
		雌 4 例/時点	非絶食	166	1	—	1547 <sup>b)</sup>		
イヌ	静脈内	5	雄 4 例	絶食	7.52 ± 0.39	—	—	29.6 ± 2.9	4.2.2.2.5
			雌 4 例		7.45 ± 0.19	—	—	23.0 ± 3.0	
	経口	5	雄 4 例	絶食	6.64 ± 1.18	1.0 [0.25, 2.0]	—	31.4 ± 3.6	
			雌 4 例		7.23 ± 0.58	0.76 [0.25, 1.0]	—	25.5 ± 4.6	
サル	静脈内	5 <sup>c)</sup>	雄 1 例	絶食	9.7 <sup>d)e)</sup>	—	0.3	4.8 <sup>f)</sup>	4.2.2.2.6
			雌 1 例		6.2 <sup>d)e)</sup>	—	0.3	3.4 <sup>f)</sup>	
	経口	5 <sup>c)</sup>	雄 1 例	絶食	0.08 <sup>e)</sup>	0.5	—	—	
			雌 1 例		0.22 <sup>e)</sup>	1.0	—	—	

平均値又は平均値±標準偏差、—：該当せず又は算出せず

a) 中央値又は中央値 [最小値, 最大値]、b) AUC<sub>0-24h</sub>、c) 本薬の <sup>14</sup>C 標識体、d) C<sub>0</sub>、e) 単位：µg·eq/mL、f) 単位：µg·eq·h/mL

#### 4.1.2 反復投与試験

ラット、イヌ及びサルを用いた本薬の反復経口投与毒性試験（ラット及びサルは 1 日 2 回投与、イヌは 1 日 3 回投与）においてトキシコキネティクスが検討され、血漿中未変化体並びに主な代謝物である ucb-100406-1 及び ucb-107092-1 の薬物動態パラメータは表 12、表 13 及び表 14 のとおりであった。

表 12 本薬反復経口投与時の血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

動物種	測定 時点	投与量 (mg/kg/回)	性別 (例数/群)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> (h) <sup>a)b)</sup>	AUC (µg·h/mL) <sup>c)</sup>	CTD
ラット (1日2回)	投与 1日目	25	雄 (3例/時点)	12.1	0.5	88.2	4.2.3.2.4
			雌 (3例/時点)	15.6	1.5	133	
		50	雄 (3例/時点)	23.2	0.5	175	
			雌 (3例/時点)	33.8	1.5	282	
		100	雄 (3例/時点)	39.0	0.5	292	
			雌 (3例/時点)	60.8	1.5	457	
	200	雄 (3例/時点)	91.5	1.5	712		
		雌 (3例/時点)	79.1	3	844		
	投与 13週目	25	雄 (3例/時点)	13.6	0.5	70.7	
			雌 (3例/時点)	14.8	1.5	121	
		50	雄 (3例/時点)	15.3	1.5	99.5	
			雌 (3例/時点)	35.1	1.5	251	
		100	雄 (3例/時点)	29.7	0.5	177	
			雌 (3例/時点)	57.6	1.5	440	
		200	雄 (3例/時点)	39.9	0.5	317	
			雌 (3例/時点)	81.6	0.5	743	
イヌ (1日3回)	投与 1日目	5	雄 (4例)	5.09 ± 0.55	1 [1, 1]	49.0 ± 2.0	4.2.3.2.16
			雌 (4例)	5.40 ± 0.35	1 [1, 1]	48.4 ± 6.6	
		12.5	雄 (4例)	13.5 ± 0.8	1 [1, 1]	149 ± 22	
			雌 (4例)	14.2 ± 1.6	1 [1, 1]	149 ± 6	
		25	雄 (4例)	31.9 ± 2.9	1 [1, 1]	406 ± 77	
			雌 (4例)	31.4 ± 2.6	1 [1, 1]	402 ± 46	
	投与 26週目	5	雄 (4例)	4.95 ± 0.29	1 [1, 1]	36.2 ± 3.9	
			雌 (4例)	4.80 ± 0.35	1 [1, 1]	33.1 ± 1.7	
		12.5	雄 (4例)	10.8 ± 1.2	1 [1, 1]	83.5 ± 13.9	
			雌 (4例)	9.95 ± 0.63	1 [1, 1]	74.8 ± 7.2	
		25	雄 (4例)	23.4 ± 3.7	1 [1, 1]	187 ± 25	
			雌 (4例)	23.6 ± 1.9	1 [1, 1]	197 ± 22	
サル (1日2回)	投与 13週目	150	雄 (4例)	59.1 ± 12.6	1 [0.5, 1]	289 ± 56	4.2.3.2.22
			雌 (4例)	54.0 ± 8.8	1 [1, 1]	250 ± 69	
		300	雄 (4例)	124 ± 28	3 [1, 3]	965 ± 139	
			雌 (4例)	116 ± 7	2 [1, 3]	965 ± 259	
		450	雄 (4例)	185 ± 70	3 [1, 3]	1947 ± 915	
			雌 (2例) <sup>d)</sup>	133, 153	1, 3	1157, 1436	
	投与 39週目	150	雄 (4例)	58.0 ± 21.0	0.8 [0.5, 1]	254 ± 126	
			雌 (4例)	62.3 ± 15.6	1 [1, 1]	281 ± 86	
		300	雄 (4例)	147 ± 26	3 [1, 3]	1181 ± 244	
			雌 (4例)	119 ± 18	2 [1, 3]	1084 ± 224	
		450	雄 (4例)	248 ± 77	3 [1, 3]	2662 ± 776	
			雌 (2例) <sup>d)</sup>	148, 195	1, 1	1274, 2187	

平均値又は平均値±標準偏差

a) 中央値又は中央値 [最小値, 最大値]、b) 各測定日1回目投与後の t<sub>max</sub>

c) ラットは AUC<sub>0-12h</sub>、イヌ及びサルは AUC<sub>0-24h</sub>、d) 個別値

表 13 本薬反復経口投与時の血漿中 ucb-100406-1 の薬物動態パラメータ

動物種	測定時点	投与量 (mg/kg)	性別 (例数/群)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> (h) <sup>a) b)</sup>	AUC <sub>0-24</sub> (µg·h/mL)	CTD
イヌ (1日3回)	投与 1日目	5	雄 (4例)	1.80 ± 0.15	4 [4, 4]	27.7 ± 1.9	4.2.3.2.16
			雌 (4例)	1.53 ± 0.28	4 [4, 4]	25.4 ± 4.0	
		12.5	雄 (4例)	3.19 ± 0.86	4 [4, 4]	50.8 ± 10.3	
			雌 (4例)	2.75 ± 0.36	4 [4, 4]	45.6 ± 6.1	
		25	雄 (4例)	5.29 ± 0.35	4 [4, 8]	84.1 ± 6.7	
			雌 (4例)	5.08 ± 0.73	6 [4, 8]	78.0 ± 11.4	
	投与 26週目	5	雄 (4例)	1.75 ± 0.13	4 [1, 4]	31.5 ± 3.8	
			雌 (4例)	1.52 ± 0.06	1 [1, 1]	25.6 ± 0.5	
		12.5	雄 (4例)	3.50 ± 0.22	1 [1, 1]	60.7 ± 2.8	
			雌 (4例)	3.51 ± 0.19	1 [1, 1]	59.0 ± 7.1	
		25	雄 (4例)	6.58 ± 0.82	1 [1, 1]	109 ± 10	
			雌 (4例)	6.60 ± 1.18	1 [1, 1]	103 ± 15	
サル (1日2回)	投与 13週目	150	雄 (4例)	49.8 ± 6.7	3 [1, 3]	617 ± 69	4.2.3.2.22
			雌 (4例)	49.8 ± 8.5	3 [3, 3]	634 ± 70	
		300	雄 (4例)	65.4 ± 4.3	3 [3, 3]	1043 ± 126	
			雌 (4例)	64.2 ± 9.5	3 [3, 3]	1041 ± 91.3	
		450	雄 (4例)	66.1 ± 20.8	3 [3, 6]	1123 ± 237	
			雌 (2例) <sup>c)</sup>	81.4, 66.5	3, 3	1244, 1138	
	投与 39週目	150	雄 (4例)	49.8 ± 9.0	3 [1, 3]	588 ± 65	
			雌 (4例)	51.7 ± 4.8	3 [3, 3]	635 ± 25	
		300	雄 (4例)	61.2 ± 5.9	6 [3, 6]	1005 ± 53	
			雌 (4例)	61.3 ± 10.6	4 [3, 6]	997 ± 135	
		450	雄 (4例)	71.9 ± 34.4	6 [6, 6]	1215 ± 520	
			雌 (2例) <sup>c)</sup>	77.3, 72.7	3, 3	1197, 1197	

平均値又は平均値±標準偏差、

a) 中央値 [最小値, 最大値]、b) 各測定日1回目投与後の t<sub>max</sub>、c) 個別値

表 14 本薬反復経口投与時の血漿中 ucb-107092-1 の薬物動態パラメータ

動物種	測定時点	投与量 (mg/kg)	性別 (例数/群)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> (h) <sup>a) b)</sup>	AUC <sub>0-24</sub> (µg·h/mL)	CTD
イヌ (1日3回)	投与 1日目	5	雄 (4例)	0.0599 ± 0.0091	8 [4, 8]	0.878 ± 0.134	4.2.3.2.16
			雌 (4例)	0.0513 ± 0.0083	4 [4, 8]	0.794 ± 0.135	
		12.5	雄 (4例)	0.109 ± 0.034	8 [8, 8]	1.59 ± 0.45	
			雌 (4例)	0.0923 ± 0.0108	8 [8, 8]	1.42 ± 0.18	
		25	雄 (4例)	0.205 ± 0.029	8 [8, 8]	2.82 ± 0.47	
			雌 (4例)	0.167 ± 0.049	8 [4, 8]	2.24 ± 0.59	
	投与 26週目	5	雄 (4例)	0.0775 ± 0.0161	1 [1, 1]	1.42 ± 0.32	
			雌 (4例)	0.0538 ± 0.0052	1 [1, 1]	1.04 ± 0.09	
		12.5	雄 (4例)	0.126 ± 0.014	1 [1, 1]	2.43 ± 0.31	
			雌 (4例)	0.137 ± 0.022	1 [1, 1]	2.54 ± 0.37	
		25	雄 (4例)	0.321 ± 0.118	1 [1, 4]	4.87 ± 0.99	
			雌 (4例)	0.271 ± 0.107	1 [1, 1]	4.45 ± 1.11	
サル (1日2回)	投与 13週目	150	雄 (4例)	1.11 ± 0.17	3 [3, 6]	20.0 ± 3.7	4.2.3.2.22
			雌 (4例)	1.13 ± 0.16	3 [3, 6]	20.1 ± 3.2	
		300	雄 (4例)	2.10 ± 0.22	6 [6, 6]	35.9 ± 3.5	
			雌 (4例)	1.88 ± 0.30	6 [6, 6]	33.2 ± 5.3	
		450	雄 (4例)	2.16 ± 0.80	8 [6, 10]	41.4 ± 13.9	
			雌 (2例) <sup>c)</sup>	1.87, 1.88	6, 6	32.7, 33.2	
	投与 39週目	150	雄 (4例)	1.12 ± 0.26	3 [3, 6]	19.5 ± 3.4	
			雌 (4例)	1.25 ± 0.17	3 [3, 6]	20.8 ± 1.7	
		300	雄 (4例)	2.00 ± 0.46	6 [6, 6]	35.4 ± 5.9	
			雌 (4例)	1.66 ± 0.26	6 [6, 6]	28.3 ± 3.8	
		450	雄 (4例)	2.29 ± 1.47	6 [6, 10]	40.9 ± 21.4	
			雌 (2例) <sup>c)</sup>	1.68, 1.97	6, 6	30.9, 31.1	

平均値又は平均値±標準偏差

a) 中央値 [最小値, 最大値]、b) 各測定日1回目投与後の t<sub>max</sub>、c) 個別値

## 4.2 分布

### 4.2.1 組織内分布

有色ラット（雄1例/時点）に本薬  $^{14}\text{C}$  標識体 5 mg/kg を単回経口投与したときの未変化体の組織内分布が検討された。投与 2、6、12、24 及び 168 時間後の組織中放射能濃度は、検討されたすべての組織<sup>2)</sup>で投与 2 時間後までに最高濃度に達した。投与 2 時間後において全血中放射能濃度と比較して放射能濃度が高かった組織は、包皮腺、尿管、腎髄質、胃内壁、腎皮質、水晶体嚢、肝臓、内鼻甲、小腸、副腎、食道、眼、胃、唾液腺、陰茎、脾臓及び心筋であった。組織中放射能は包皮腺以外の組織で投与 168 時間後までに検出下限未満となった。なお、メラニン含有組織（皮膚（有色部位）及び眼（有色））への放射能の特異的な分布は認められなかった（CTD 4.2.2.3.3）。

雄性マウス（3例/時点）に本薬 0.82 mg/kg を単回経口投与したときの本薬の脳への分布が検討された結果、脳では投与 0.5 時間後、血漿中では投与 0.25 時間後に最高濃度に達し、血漿中に対する脳内における本薬濃度の比は、投与 0.5 時間後で 1.0、投与 6 時間後で 1.2 であった。（CTD 4.2.2.3.2）。

#### 4.2.2 タンパク質結合及び血球中への移行

マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、イヌ、及びサル<sup>3)</sup>の血漿に本薬の  $^{14}\text{C}$  標識体 (0.5~100 µg/mL) を添加したときの平衡透析法による本薬の血漿タンパク結合率は、それぞれ、12.2、19.8、26.5、20.6、12.0 及び 12.4% であった。また、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ及びイヌの血液に本薬  $^{14}\text{C}$  標識体 (1 又は 100 µg/mL) を添加したときの血液/血漿中濃度比は、未変化体で 0.84~0.95 であった（CTD 4.2.2.3.1）。

#### 4.2.3 胎盤通過性

妊娠 16 日目の雌性ラットに本薬 5 mg/kg を単回経口投与した。投与 1、6、24 及び 72 時間後の母動物全血中本薬濃度に対する胎児中本薬濃度の比はそれぞれ、0.82、0.96、1.91 及び 1.10 であったこと（CTD 4.2.2.3.4）から、本薬は胎盤を介し、胎児に移行することが示された。

### 4.3 代謝<sup>3)</sup>

#### 4.3.1 *In vitro* 代謝

ラット、イヌ、サル及びミニブタの肝ミクロソームに本薬 100 µmol/L を添加し、120 分間インキュベートしたとき、いずれの動物種においても ucb-100023-1 及び ucb-100406-1 が認められた。また、ラットでは ucb-102993-1、ucb 47073、M2c、M2d/M2e 及び M2g、イヌでは ucb-102993-1、サルでは ucb-102993-1、ucb 47073 及び M2c、ブタでは M2d/M2e が認められた。

ラット、イヌ及びサルの肝細胞に本薬 100 µmol/L を添加し、180 分間インキュベートしたときいずれの動物種においても ucb-100023-1 及び ucb-100406-1 が認められた。また、ラットでは ucb-102993-1、ucb 47073、ucb 47074、M1、M2d/M2e 及び M2g、イヌでは ucb-102993-1、サルでは ucb-102993-1、ucb 47074、ucb 47073、M1 及び M2c が認められた（CTD 4.2.2.4.1）。

2) 血液、副腎、房水、骨髄、褐色脂肪、盲腸内容物、軟骨、小脳、大脳、内鼻甲、精巣上体、眼（有色）、脂肪、ハーダー腺、涙液分泌物、水晶体、水晶体嚢、肝臓、肺、リンパ節、筋肉、心筋、食道、脾臓、陰茎、下垂体、包皮腺、前立腺、腎皮質、腎髄質、唾液腺、精嚢、皮膚（有色部位及び非有色部位）、脊髄、脾臓、胃内壁、胃内容物、胃組織、精巣、胸腺、甲状腺、気管、尿管、膀胱内容物、膀胱組織

3) 本薬の代謝物は以下のとおり。

ucb-100406-1：モノ水酸化体、ucb-100023-1：ucb-100406-1 のジアステレオマー、ucb 47073：不飽和代謝物、ucb 47074：ucb-100406-1 のケトン等価体、ucb 42145：カルボン酸体、M1：カルボン酸体、M2c：モノ水酸化体、M2d/M2e：モノ水酸化体、M2g：モノ水酸化体、ucb-102993-1：ブチルアミド側鎖に水酸基を持つ誘導体、ucb-107092-1：ヒドロキシ酸体

### 4.3.2 *In vivo* 代謝

マウス及びラット（それぞれ雌雄各 5 例/時点）に、本薬  $^{14}\text{C}$  標識体 5 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 1 時間後の血漿中には主に未変化体（マウス及びラットでそれぞれ血漿中総放射能の 52~61%及び 79~85%、以下同順）が認められるとともに、主な代謝物として ucb-100406-1（血漿中総放射能の 15~17%及び 10~13%）が認められた。マウス及びラットにおける投与 48 時間後までの尿中には、未変化体（投与放射能の 3~7%及び 5%）及び主な代謝物として ucb-100406-1（投与放射能の 30~31%及び 40~42%）が認められた（CTD 4.2.2.3.5）。

イヌ（雌雄各 4 例）に、本薬  $^{14}\text{C}$  標識体 5 mg/kg を単回静脈内投与又は経口投与したとき、投与 1 時間後の血漿中には主に未変化体（血漿中総放射能の 80%以上）が認められ、投与 8 時間後の血漿中には未変化体（血漿中総放射能の 10~40%）、並びに主な代謝物として ucb-100406-1（血漿中総放射能の 30~50%）、ucb-102993-1（血漿中総放射能の 8~10%）及び ucb 47074（血漿中総放射能の 6~13%）が認められた。イヌにおける投与 24 時間後までの尿中には、未変化体（投与放射能の 4%）及び主な代謝物として ucb-100406-1（投与放射能の 31~37%）が認められた。（CTD 4.2.2.4.11）。

サル（雌雄各 1 例）に、本薬  $^{14}\text{C}$  標識体 5 mg/kg を単回静脈内投与又は経口投与したとき、投与 1 時間後の血漿中には、未変化体（血漿中総放射能の 20%未満）、並びに主な代謝物として ucb-100406-1（血漿中総放射能の 46~57%）及び ucb 47074（血漿中総放射能の 19~27%）が認められた。サルにおける投与 48 時間後までの尿中には、主な代謝物として ucb-100406-1（投与放射能の 32~37%）が認められ、未変化体は検出されなかった（CTD 4.2.2.2.6）。

## 4.4 排泄

### 4.4.1 尿中及び糞中排泄

マウス（雌雄各 5 例/時点）、ラット（雌雄各 2 例/時点）及びハムスター（雌雄各 2 例/時点）に本薬  $^{14}\text{C}$  標識体を 5 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 48 時間後までの総投与放射能に対する尿中排泄率はそれぞれ 82%、83%及び 61~67%であり、そのうち、未変化体は総投与放射能に対して、それぞれ 3~7%、5%及び 1~2%であった。また、総投与放射能に対する糞中排泄率はそれぞれ 6~7%、8~11%、5~6%であり、そのうち、未変化体は総投与放射能に対して、いずれの動物種でも 1%未満であった（CTD 4.2.2.3.5）。

イヌ（雌雄各 4 例）に本薬  $^{14}\text{C}$  標識体 5 mg/kg を単回静脈内投与又は経口投与したとき、投与 24 時間後までの総投与放射能に対する尿中排泄率は 82~91%であり、そのうち、未変化体は総投与放射能に対して 4%であった。また、総投与放射能に対する糞中排泄率は 2~4%であり、そのうち、未変化体は総放射能に対して 1%未満であった（CTD 4.2.2.4.11）。

サル（雌雄各 1 例）に本薬  $^{14}\text{C}$  標識体 5 mg/kg を単回静脈内投与又は経口投与したとき、投与 48 時間後までの総投与放射能に対する尿中排泄率は 70~78%、糞中排泄率は 1~3%であり、尿及び糞中において未変化体は検出されなかった（CTD 4.2.2.2.6）。

### 4.4.2 乳汁中排泄

分娩 11 日後の授乳ラット（3 例/時点）に、本薬 5 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 1、6 及び 24 時間後の未変化体の乳汁中濃度はそれぞれ、3840、891 及び 14 ng eq/g であり、母体血漿中濃度に対する乳汁中濃度の比は、それぞれ 0.7、0.9、1.4 であったこと（CTD 4.2.2.5.2）から、本薬の乳汁中への排泄が認められた。

#### 4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、本薬の生体内挙動について一定の把握は可能であり、非臨床薬物動態特性は確認されていると判断した。

#### 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験及びその他の試験（幼若動物試験、毒性発現の機序解明試験、依存性試験、代謝物の毒性試験、不純物の毒性試験）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。また、特に記載のない限り、*in vivo* 試験では溶媒として1% (w/v) メチルセルロース水溶液が用いられた。

ヒト及び動物のいずれにおいても、経口投与と静脈内投与で曝露量 (AUC) の差異は認められなかったため (表 11 参照)、安全域の検討は経口投与時の曝露量に基づき実施した。

#### 5.1 単回投与毒性試験

ラットを用いた単回経口投与毒性試験が実施され、本薬の経口投与時の概略の致死量は 2000 mg/kg と判断された (表 15)。

表 15 単回経口投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	CTD
雌雄ラット (Wistar)	経口	0 <sup>a)</sup> 、500、1000、2000	死亡: 2000 <sup>b)</sup> (雌 3/3 例)、活動性低下、反射の喪失、胃の炎症性変化 ≥1000: 不安定な歩行、筋緊張の低下	2000	参考 4.2.3.1.1

a) 溶媒: 注射用水

b) 一般状態の悪化により投与 1 日目に安楽殺された。

#### 5.2 反復投与毒性試験

ラット (4、13 及び 26 週)、イヌ (4、13 及び 26 週) 及びサル (4 及び 39 週) を用いた反復経口投与毒性試験並びにラット (4 週) 及びイヌ (4 週) を用いた反復静脈内投与毒性試験が実施された (表 16)。

ラット (26 週)、イヌ (26 週) 及びサル (39 週) の反復経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2.7、4.2.3.2.16 及び 4.2.3.2.22) の無毒性量 (ラット: 450 mg/kg/日、イヌ: 15 mg/kg/日及びサル: 900 mg/kg/日) における本薬の曝露量 (AUC<sub>0-24h</sub>) は、臨床最高用量 (200 mg/日) 経口投与時の曝露量<sup>4)</sup>と比較して、ラットで 5.5 倍、イヌで 0.5 倍、サルで 36 倍であった。

申請者は、本薬の毒性における主な標的臓器である肝臓において認められた所見について、以下のよう

に説明した。  
イヌを用いた反復経口投与毒性試験において認められた肝細胞におけるポルフィリン色素沈着は、ポルフィリン症の発症に起因していると考えられ、用量依存的な肝酵素値の上昇、肝細胞壊死及び炎症を伴っていた。ポルフィリン症の発症は、イヌの主な代謝物である ucb-102993-1 (4.3.2 参照) がシトクロムをアルキル化することで、ヘム生合成経路の酵素が阻害され、プロトポルフィリンが肝臓に蓄積されたことが要因と考えられる (Toxicol Sci 2014; 141: 353-64)。一方、ヒトに本薬を投与したときに代謝物として ucb-102993-1 は産生されないことから (6.2.1 参照)、ヒトにおいて、本薬投与によるポルフィリ

4) 日本人てんかん患者を含む PPK/PD 解析 (参考 CTD 5.3.3.5.5: CL0532 解析) において、本薬 100 mg を 1 日 2 回反復経口投与した際の AUC<sub>0-12h</sub> を 2 倍した値 (66 µg·h/mL) を用いた。

ン色素沈着の可能性はない。加えて、本薬の臨床試験等において、臨床上大きな問題となる肝機能障害に関連する有害事象は認められていないこと（7.R.3.1 参照）を踏まえると、ヒトに本薬を投与した際、肝機能障害の発現リスクは低い。

表 16 反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	CTD
雌雄ラット (Wistar)	経口	4 週間 (2 回/日)	0、100、300、1000、1500	死亡：1500 <sup>a)</sup> (雄 2/10 例、雌 1/10 例) 努力性呼吸、円背位、立毛  1500：乳腺の雌性化 (雄)、腎近位尿細管の空胞化、唾液腺線条導管の脱顆粒、腸間膜リンパ節における胚中心形成、子宮萎縮、前立腺・精囊の分泌量減少 ≥1000：喘鳴、不安定な歩行、グルコース・クレアチニン低下、トリグリセリド・コレステロール・ALT 上昇、肝臓 <sup>b)</sup> ・甲状腺重量増加、腎臓・脾臓・精囊重量増加 (雄)、胸腺重量低下、胆管過形成、胆管内腔の色素沈着 (リポフスチン、胆汁及びポルフィリン)、胆管周囲の炎症、胸腺萎縮、脾臓胚中心の過形成、甲状腺コロイド枯渇・コロイド鉍質沈着 (雄)、甲状腺濾胞細胞びまん性肥大 <sup>c)</sup> ≥100：肝代謝酵素誘導、近位尿細管のヒアリン滴 <sup>d)</sup> (雄)、小葉中心性肝細胞肥大 <sup>b)</sup>	300	4.2.3.2.3
雌雄ラット (Wistar)	経口	13 週間 (2 回/日) + 回復 4 週間	0、50、100、200、400	400：コレステロール・ALT 上昇、ビリルビン低下、尿中上皮細胞の発現率上昇、肝代謝酵素誘導 <sup>e)</sup> ≥200：流涎、トリグリセリド上昇 ≥100：小葉中心肝細胞リポフスチン色素 <sup>f)</sup> 沈着 ≥50：肝臓重量増加 <sup>b)</sup> 、小葉中心性肝細胞肥大 <sup>b)</sup>  回復性：あり (ALT 上昇を除く)	100	4.2.3.2.4
雌雄ラット (Wistar)	経口 <sup>g)</sup>	26 週間 (2 回/日)	0、150、230、450	≥150：肝臓重量増加、小葉中心性肝細胞肥大、小葉中心肝細胞リポフスチン色素 <sup>f)</sup> 沈着、近位尿細管のヒアリン滴 <sup>d)</sup> (雄)、甲状腺濾胞細胞のびまん性肥大 <sup>c)</sup>	450	4.2.3.2.7
雌雄ラット (Wistar)	静脈内	4 週間 (持続) + 回復 2 週間	0 <sup>h)</sup> 、200、600、1000	1000：摂餌量減少、好塩基性尿細管 (雌) ≥600：クレアチニン上昇 (雄)、好塩基性尿細管 (雄) ≥200：肝臓・腎臓・甲状腺重量増加、小葉中心性肝細胞肥大、甲状腺濾胞細胞肥大 <sup>c)</sup> 、慢性進行性腎症 (雄)、近位尿細管のヒアリン滴 <sup>d)</sup> (雄)  回復性：あり	600 <sup>j)</sup>	4.2.3.2.9
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	4 週間 (2 回/日)	0、6、15、37.5、94	94：半眼、協調運動障害、嗜眠 (雌)、不安定な歩行 (雌)、ALT・AST 上昇、胆嚢内腔鉍質沈着による結石、肝臓単細胞壊死、肝細胞・クッパー細胞リポフスチン色素沈着、毛細胆管胆汁色素沈着 ≥37.5：ALP 上昇、肝臓重量増加、毛細胆管ポルフィリン色素 <sup>j)</sup> 沈着	15	4.2.3.2.13
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	13 週間 (2 回/日) + 回復 4 週間	0、6、15、37.5	37.5：肝臓重量増加、甲状腺重量減少、脾臓重量増加 (雌)  回復性：あり	37.5 <sup>k)</sup>	4.2.3.2.14
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	26 週間 (3 回/日)	0、15、37.5、75	75：ALT 上昇、γ-GTP・5-ヌクレオチダーゼ上昇、SDH 上昇、肝臓重量増加、肝臓単細胞壊死、肝臓小葉中心炎症、胆嚢結石 ≥37.5：ALP 上昇、肝臓小葉中心の線維化、肝臓小葉中心のオーバル細胞・胆管過形成、毛細胆管・肝細胞・クッパー細胞のポルフィリン色素 <sup>j)</sup> 沈着	15	4.2.3.2.16
雌雄イヌ (ビーグル)	静脈内	4 週間 (持続) + 回復 2 週間	0 <sup>h)</sup> 、30、100、150/300/200 <sup>l)</sup>	150/300/200：摂餌量・体重減少、ビリルビン上昇、肝臓重量増加、肝臓リンパ節暗色化、胸腺重量低下・萎縮、副腎皮質肥大 ≥100：ALT・AST・ALP・LDH 上昇、肝臓暗色化、小葉中心肝細胞アポトーシス、小葉中心色素沈着、肝細胞肥大、胆管肥厚、胆嚢結石  回復性：あり (ALT・ALP・ビリルビン上昇、肝臓暗色化を除く)	30	4.2.3.2.18
雌雄カニクイザル	経口	4 週間 (2 回/日)	0、300、600、900	なし	900	4.2.3.2.21
雌雄カニクイザル	経口	39 週間 (2 回/日)	0、300、600、900	900：肝臓重量増加、びまん性肝細胞肥大、肝細胞リポフスチン色素沈着	900 <sup>m)</sup>	4.2.3.2.22

				≥600：嘔吐、流涎過多、活動性の低下、不器用な動き、平衡感覚の喪失、衰弱、半眼、行動抑制、円背位		
--	--	--	--	---	--	--

- a) 全身状態悪化のため、投与1～9日目に安楽殺された。また、1500 mg/kg/日群は投与継続困難と判断され、投与2週目に全例安楽殺された。
- b) 肝臓における重量増加、小葉中心性肝細胞肥大は、本薬の代謝酵素誘導による生体の適応反応であり、毒性学的意義は低い (Histopathology of Preclinical Toxicity Studies 3rd edition. Elsevier Science; 2007. p470-2)。
- c) 甲状腺濾胞肥大及び過形成は、甲状腺ホルモンの代謝の亢進による二次的变化であるが、ラットは肝臓での代謝促進を通じて甲状腺への正のフィードバック反応が起きやすい動物種であることが知られていることから (Histopathology of Preclinical Toxicity Studies 3rd edition. Elsevier Science; 2007. p830-2)、当該所見の毒性学的意義は低いと判断された。
- d) ヒアリン滴は雄ラット特異的な変化であり (Histopathology of Preclinical Toxicity Studies 3rd edition. Elsevier Science; 2007. p600-5)、ヒトにおける毒性学的意義は低いと判断された。
- e) 肝代謝酵素誘導の測定は、対照群及び400 mg/kg/日群において実施した。
- f) リポフスチンは、加齢とともに蓄積される色素であることから (Histopathology of Preclinical Toxicity Studies 3rd edition. Elsevier Science; 2007. p488-9)、毒性学的意義は低いと判断された。
- g) いずれの群においても100 mg/kg/日の混餌投与を行い、各群で50、130又は350 mg/kg/日を1日2回強制経口投与された。
- h) 溶媒：20 mmol/L 酢酸ナトリウム注射用生理食塩液 (pH 約 5.5)
- i) クレアチニン上昇は、回復性があり、好塩基性尿細管はヒアリン滴に伴うものであったため、毒性学的意義は低いと判断された。
- j) シュモール染色、Perl のプルシアンブルー染色、Fouchet 反応及びフォンタナマッソン染色が実施され、いずれの染色法でも染色されなかった褐色色素において、偏光顕微鏡下の観察で赤褐色のマルタ十字が認められたことから、当該色素はボルフィリンであると同定された。
- k) 肝臓、甲状腺及び脾臓における重量変化は病理組織学的所見を伴わなかったため、毒性学的意義は低いと判断された。
- l) 投与2日目までは150 mg/kg/日、投与3日目からは300 mg/kg/日投与された。摂餌量減少に伴う体重減少が認められたため、雄は投与16日目から、雌は投与15日目からいずれも200 mg/kg/日に減量された。
- m) 一般状態の変化は一過性であること、肝臓の変化は加齢に伴って蓄積されるリポフスチン色素に対する適応反応 (Histopathology of Preclinical Toxicity Studies 3rd edition. Elsevier Science; 2007. p488-9) であることから毒性学的意義は低いと判断された。

### 5.3 遺伝毒性試験

*In vitro* 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験及びほ乳類細胞を用いた染色体異常試験、*in vivo* 試験としてラットを用いた骨髓小核試験及びトランスジェニックマウスを用いた遺伝子突然変異試験が実施された (表 17)。申請者は、マウスリンフォーマ細胞を用いた染色体異常試験 (CTD 4.2.3.3.1.4) では、細胞毒性が認められる最高濃度で「陽性」であり、チャイニーズハムスター卵巣培養細胞を用いた染色体異常試験 (CTD 4.2.3.3.1.5) では「不明瞭」と判定されたが、ラットを用いた骨髓小核試験 (CTD 4.2.3.3.2.1) では「陰性」であったことから、本薬が生体内で遺伝毒性を示す可能性は低いと判断した。

表 17 遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処理)	濃度又は用量	試験成績	CTD
<i>in vitro</i>	細菌を用いた復帰突然変異試験	ネズミチフス菌：TA98、TA100、TA1535、TA1537	S9-/+	0、156.25、312.5、625、1250、2500、5000 (µg/plate)	陰性	4.2.3.3.1.3
		大腸菌：WP2uvrA	S9-/+			
	ほ乳類細胞を用いた染色体異常試験	マウスリンパ腫由来 L5178Ytk <sup>+</sup> 細胞	S9- (4、24 時間) S9+ (4 時間)	0、300、600、700、1100、1200、1500、1800、1900、2300、2400、2700、3000、3100、3600、4200、4800 (mg/mL)	S9- 4 時間処理の最高濃度 (細胞毒性あり) で陽性その他の条件下では、いずれも陰性	4.2.3.3.1.4
チャイニーズハムスター卵巣細胞		S9- (6、22 時間) S9+ (6 時間)	0、625、2440、2500、2661、2883、3000、3500、3700、3900、4000、4100 (mg/mL)	不明瞭	4.2.3.3.1.5	
<i>in vivo</i>	げっ歯類を用いた骨髓小核試験	雌雄ラット (Wistar) 骨髓	/	0、500、1000、2000 (mg/kg/日) (2 回/日、経口、2 日間)	陰性	4.2.3.3.2.1
	トランスジェニック動物を用いた遺伝子突然変異試験	雄マウス (Muta) 肝臓及び骨髓	/	0、675、1350 (mg/kg/日) (2 回/日、経口、28 日間)	陰性	4.2.3.3.2.2

### 5.4 がん原性試験

マウス及びラットを用いたがん原性試験が実施された (表 18)。ラットではがん原性を示唆する所見は認められなかった。

マウスを用いたがん原性試験に先立ち、予備的試験としてマウス 13 週間経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.4.2.3) が実施され、最低用量である 450 mg/kg/日群から肝臓における P450 活性の増加が認められ、当該所見は、雌より雄の方が顕著であった。また、マウスを用いたがん原性試験 (CTD 4.2.3.4.1.1) では、550 mg/kg 以上の群の雄で肝細胞腫瘍の発現率の増加が認められた (表 18)。

申請者は、げっ歯類においては P450 の誘導により肝細胞腫瘍が誘発されることが知られている一方で、当該機序による肝細胞腫瘍発生のヒトへの外挿性はないと考えられていること (Toxicol Sci 2006; 89: 51-6) から、本薬のヒトにおけるがん原性リスクは示されていないと説明している。

ラットでの非発がん量 (700 mg/kg) 及びマウスでの最高用量 (700 mg/kg) における本薬の曝露量 (AUC<sub>0-24h</sub>) は、臨床最高用量 (200 mg/日) 経口投与時の曝露量<sup>4)</sup>と比較して、それぞれ 8.7 倍及び 2.4 倍であった。

表 18 がん原性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	用量 (mg/kg/日)					非発がん量 (mg/kg/日)	CTD
				0	400	550	700			
雌雄マウス (CD-1)	経口	104 週 (2 回/日+混餌 <sup>a)</sup> )	肝細胞腫瘍	例数	60	60	60	60	雄: 400 雌: 700	4.2.3.4.1.1
				雄	7	9	17	18		
				雌	2	2	0	1		
			非腫瘍性病変	小葉中心性又はびまん性の肝細胞肥大、鼻粘膜腺の過形成						
雌雄ラット (Wistar)	経口	104 週 (2 回/日+混餌 <sup>b)</sup> )	腫瘍性病変	例数	50	50	50	50	700	4.2.3.4.1.2
				0	150	230	450	700		
				非腫瘍性病変	特記所見なし					
			非腫瘍性病変	小葉中心性肝細胞肥大、胆管過形成・線維化						

a) いずれの群においても 300 mg/kg/日の混餌投与を行い、各群で 100、250 又は 400 mg/kg/日を 1 日 2 回強制経口投与された。

b) いずれの群においても 100 mg/kg/日の混餌投与を行い、各群で 50、130、350 又は 600 mg/kg/日を 1 日 2 回強制経口投与された。

## 5.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された (表 19)。なお、胚・胎児発生又は F1 出生児の発生に対する無毒性量 (ラット: 300 mg/kg/日及びウサギ: 120 mg/kg/日) における本薬の曝露量 (AUC<sub>0-24h</sub>) は、臨床最高用量 (200 mg/日) 経口投与時の曝露量<sup>4)</sup>と比較して、それぞれラットで 5.7 倍及びウサギで 3 倍であった。

表 19 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	CTD
受胎能・初期胚発生	雌雄ラット (Wistar)	経口	雄：交配 4 週前～交配 2 週後 雌：交配 2 週前～妊娠 6 日 (2 回/日) 帝王切開：妊娠 13 日	0、100、200、400	一般毒性：特記所見なし 生殖能：特記所見なし	親動物 (一般毒性)：400 親動物 (生殖能)：400	4.2.3.5.1.1
胚・胎児発生	雌ラット (Wistar)	経口	妊娠 6～17 日 (2 回/日) 帝王切開：妊娠 20 日	0、150、300、600	母動物： 600：半眼、流涎、摂餌量減少 胚・胎児：特記所見なし	母動物 (一般毒性)：300 胚・胎児発生：600	4.2.3.5.2.2
	雌ウサギ (NZW)	経口	妊娠 6～19 日 (2 回/日) 帝王切開：妊娠 28 日	0、30、60、120、240	母動物： 死亡 <sup>a)</sup> ：30 (2/20 例)、120 (2/20 例)、240 (2/20 例) ≥30：糞排泄量減少、摂餌量減少、体重増加量減少 胚・胎児： 240：完全胚吸収、矮小胎児数増加、前肢若しくは後肢の骨端又は指骨の骨形成が不完全、指骨欠損の増加 ≥60：27 個の前仙椎 (13 肋骨及び胸椎)	母動物 (一般毒性)：－ 胚・胎児発生：120 <sup>b)</sup>	4.2.3.5.2.5
出生前及び出生後の発生・母体機能	雌ラット (Wistar)	経口	母動物： 妊娠 6 日～分娩後 20 日 (2 回/日)	0、150、300、600	母動物： ≥300：肝臓重量増加 <sup>c)</sup> F1： 600：体重増加量減少、膈開口達成年齢延長 (雌) F2：特記所見なし	母動物 (一般毒性、生殖能)：600 F1 出生児の発生：300 F1 出生児の生殖能：600	4.2.3.5.3.1

a) 120 mg/kg/日群の 1 例は流産が確認されたため妊娠 24 日に屠殺された。その他は摂餌量減少及び体重減少が認められたため、妊娠 14～16 日に屠殺された。

b) ウサギでは、13 肋骨及び胸椎の発現は母体毒性発生時に認められることが報告されており (Fundam Appl Toxicol 1981; 1: 13-8)、前仙椎の発現頻度以外に他に胎児への影響がない場合は、前仙椎の発現頻度の増加は毒性学的意義が低いと考えられることから (Developmental and Reproductive Toxicology 2nd edition. CRC Press; 2006. p378-82)、当該所見は本薬投与の直接的な影響によるものではないと判断された。本薬の代謝酵素誘導による生体の適応反応であり、毒性学的意義は低い (Histopathology of Preclinical Toxicity Studies 3rd edition. Elsevier Science; 2007. p470-2)

c) 本薬の代謝酵素誘導による生体の適応反応であり、毒性学的意義は低い (Histopathology of Preclinical Toxicity Studies 3rd edition. Elsevier Science; 2007. p470-2)。

## 5.6 幼若動物を用いた試験

幼若ラット (4 日齢) 及び幼若イヌ (4 日齢) を用いた反復経口投与試験が実施された (表 20)。なお、幼若ラット及び幼若イヌの反復経口投与毒性試験での無毒性量 (ラット: 300 mg/kg/日、イヌ: 30 mg/kg/日) における曝露量 (AUC<sub>0-24h</sub>) は、臨床最高用量 (200 mg/日) 経口投与時の曝露量<sup>4)</sup>と比較して、幼若ラットで 5.7 倍、幼若イヌで 1.2 倍であった。

表 20 幼若動物を用いた毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	CTD
雌雄 幼若ラット (Wistar)	経口	9週間 (2回/日) + 回復 30日間	0、150、300、 600	死亡の増加：600 (体温低下、あえぎ、活動性低下、ラ音) 600：ラ音、塩素低下、コレステロール・カルシウム増加、脳重量低下 <sup>a)</sup> 、肝臓重量増加 <sup>b)</sup> ≧300：小葉中心性肝細胞肥大、腎臓のヒアリン滴 (雄) 回復性：あり	300	4.2.3.5.4.3
雌雄 幼若イヌ (ビーグル)	経口	9カ月間 (2回/日) + 回復 2カ月間	0、15、30、 100	100：アルブミン・コレステロール低下、ALP・ALT・AST・γ-GTP増加、胆汁酸増加 (雄)、肝臓重量増加 (雄)、胸腺重量低下 (雌)、肝臓褐色色素、肝臓小葉中心・門脈周囲の線維症、肝臓炎症、胆管過形成、肝細胞肥大・変性、胆嚢結石 (雄) 回復性：あり (褐色色素及び胆嚢結石を除く)	30	4.2.3.5.4.6

a) 一般状態の変化に伴い認められており、神経病理学的及び組織学的検査において特記所見は認められていないことから、本薬投与による直接的な影響である可能性は低いと判断された。

b) 本薬の代謝酵素誘導による生体の適応反応であり、毒性学的意義は低い (Histopathology of Preclinical Toxicity Studies 3rd edition. Elsevier Science; 2007. p470-2)。

## 5.7 局所刺激性試験

*In vitro* 試験としてヒト末梢血を用いた溶血性試験及び *in vivo* 試験としてウサギを用いた局所刺激性試験が実施された (表 21)。申請者は、溶血性試験 (CTD 4.2.3.6.1 及び 4.2.3.6.2) において 30 mg/mL 以上で溶血性が認められたものの、臨床使用される本薬静注製剤は 10 mg/mL であること、及び局所刺激性試験 (CTD 4.2.3.6.3) において筋肉内投与時に認められた筋層の変性は、投与手技に伴う軽度の変化であり本薬投与との関連性は低く、回復性が認められていることを踏まえ、本薬の静脈内投与にあたり局所刺激性が臨床上大きな問題となる可能性は低いと判断した。

表 21 局所刺激性試験成績の概略

試験系	試験方法	主な所見	CTD
ヒト 末梢血	末梢血に本薬を 10~50 mg/mL となるように添加し、37℃で1時間処理し、遠心分離後、血漿中カリウム濃度を測定	本薬 30 mg/mL 以上で溶血が認められた。	4.2.3.6.1 4.2.3.6.2
雌雄 ウサギ (NZW)	本薬 10 mg/mL <sup>a)</sup> (0.3 又は 0.5 mL) を静脈内、筋肉内、動脈内又は血管周囲に単回投与	静脈内、動脈内、血管周囲において、局所刺激性を示唆する所見は認められなかった。筋肉内投与 24 時間後に筋層の変性が認められたが、96 時間後には当該所見は認められなかった。	4.2.3.6.3

a) 溶媒：生理食塩液 (20 mmol/L 酢酸ナトリウム三水和物含有、pH 5.57 に氷酢酸で調整)

## 5.8 その他の試験

### 5.8.1 依存性試験

ラットを用いた依存性試験が実施され、本薬により身体依存性は形成されず、また、本薬は精神依存性を有していないことが示された (表 22)。

表 22 依存性試験成績の概略

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	CTD
自己投与試験	雄ラット (SD)	コカインを静脈内に自己投与するように訓練されたラットに本薬 0 <sup>a)</sup> 、0.32、1、3.2、10 mg/kg/回を静脈内に自己投与させ、強化効果の評価	自己投与回数の増加は認められなかった。	4.2.3.7.4.1
退薬症候試験	雄ラット (SD)	本薬 0、230、450 mg/kg/日を 30 日間反復経口 <sup>b)</sup> 投与後、7 日間の休薬期間を設け、退薬症候を観察	本薬の投与と休止後に退薬症候は認められなかった。	4.2.3.7.4.2
薬物弁別試験	雄ラット (SD)	クロルジアボキシドと生理食塩液との弁別を獲得したラットに本薬 0 <sup>a)</sup> 、1、10、32、100、180、320 mg/kg 又はクロルジアボキシド 0 (生理食塩液)、0.1、0.32、1、3.2、5.6、10 mg/kg を腹腔内投与し、投与薬物の弁別と般化を評価	クロルジアボキシドと同程度の薬物弁別刺激効果は認められなかった。	4.2.3.7.4.3

a) 溶媒：20 mmol/L 酢酸ナトリウム溶液 (pH 5.5)

b) いずれの群においても 100 mg/kg/日の混餌投与を行い、各群で 130 又は 350 mg/kg/日を 1 日 2 回強制経口投与された。

## 5.8.2 光毒性試験

本薬の光毒性試験は実施していないが、本薬は UV-B、UV-A 及び可視光領域に光吸収は認められなかったことから、申請者は、本薬に光毒性はないと判断した。

## 5.8.3 代謝物の安全性評価

ヒトの主な代謝物のうち、ucb-100406-1 及び ucb-107092-1 は、重度の腎機能障害を有する患者において本薬のヒト血漿中総曝露量の 10%を超えたこと（表 42）から、ICH M3 ガイドラインに基づき、特徴付けがなされた。

ucb-100406-1 の特徴付けは、ラット、イヌ及びサルを用いた反復投与毒性試験<sup>5)</sup>（5.2 参照）、ラットを用いたがん原性試験<sup>6)</sup>（5.4 参照）、並びにラットを用いた生殖発生毒性試験<sup>7)</sup>（5.5 参照）においてヒトにおける臨床最高用量（200 mg/日）を投与したときの ucb-100406-1 の曝露量を上回ることが確認されており、これらの試験成績からなされている。ucb-107092-1 の特徴付けのために反復投与毒性試験、遺伝毒性試験及び生殖発生毒性試験が実施され、ucb-107092-1 に起因する毒性は認められなかった（表 23、表 24 及び表 25）。

表 23 ucb-107092-1 の反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	CTD
雌雄ラット (Wistar)	静脈内	13 週間 (持続) + 回復 4 週間	0 <sup>a)</sup> 、500、1000、2000	特記所見なし	2000	4.2.3.7.5.3 4.2.3.7.5.4

a) 溶媒：生理食塩液（pH 約 5.5）

表 24 ucb-107092-1 の遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	代謝活性化 (処理)	濃度又は用量	試験成績	CTD	
<i>in vitro</i>	細菌を用いた復帰突然変異試験	ネズミチフス菌：TA98、TA100、TA1535、TA1537	S9-/+	0 <sup>a)</sup> 、0.32、1.6、8、20.48、40、51.2、128、200、320、800、1000、2000、5000 (µg/plate)	陰性	4.2.3.7.5.5
		大腸菌：WP2 <i>uvrA</i>	S9-/+			
<i>in vitro</i>	ほ乳類細胞を用いた染色体異常試験	マウスリンパ腫由来 L5178Ytk <sup>+/+</sup> 細胞	S9-： 3、24 時間	0 <sup>a)</sup> 、200、250、300、400、500、600、700、750、800、900、1000、1200、1250、1500、1700、1800、1900、2100、2293 (µg/mL)	陰性	4.2.3.7.5.6
			S9+： 3 時間			
<i>in vivo</i>	げっ歯類を用いた骨髄小核試験	雄ラット (Wistar) 骨髄		0 <sup>b)</sup> 、500、1000、2000 (mg/kg/日、静脈内、2 日間)	陰性	4.2.3.7.5.7

a) 溶媒：DMSO

b) 溶媒：生理食塩液（pH 約 5.5）

表 25 ucb-107092-1 の生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	CTD
胚・胎児発生	雌ラット (SD)	静脈内	妊娠 6～17 日 (持続) 帝王切開：妊娠 20 日	0 <sup>a)</sup> 、200、500、1000	母動物：特記所見なし 胚・胎児：特記所見なし	母動物（一般毒性）：1000 胚・胎児発生：1000	4.2.3.7.5.8

a) 溶媒：生理食塩液（pH 約 5.5）

- 5) ラットを用いた 26 週間反復投与毒性試験（CTD 4.2.3.2.7）の無毒性量（450 mg/kg/日）における ucb-100406 の曝露量：4.8 倍、イヌを用いた 26 週間反復投与毒性試験（CTD 4.2.3.2.16）の無毒性量（15 mg/kg/日）における ucb-100406 の曝露量：0.5 倍、サルを用いた 39 週間反復投与毒性試験（CTD 4.2.3.2.22）の無毒性量（900 mg/kg/日）における ucb-100406 の曝露量：21 倍  
6) ラットを用いたがん原性試験（CTD）の非発がん量（700 mg/kg/日）における ucb-100406 の曝露量：8.0 倍  
7) ラットを用いた胚・胎児毒性試験（CTD 4.2.3.5.2.2）の無毒性量（120 mg/kg/日）における ucb-100406 の曝露量：4.1 倍

## 5.8.4 不純物の毒性試験

ICH Q3A ガイドラインにおける安全性確認の必要な閾値を超えて原薬に含有される不純物である ucb 34713 について、一般毒性及び遺伝毒性試験が実施された。

### 5.8.4.1 ucb 34713 の一般毒性試験

不純物 ucb 34713 を用いたラット13週間反復経口投与毒性試験が実施された (表26)。無毒性量40 mg/kg は、ヒト体重を50 kgと仮定した場合に本薬の臨床最高用量 (200 mg/日) に含有される当該不純物の用量 (0.1 mg/kg) と比較し400倍であった。

表 26 不純物 ucb 34713 の反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	CTD
雌雄ラット (Wistar)	経口	13 週間 (2 回/日)	0 <sup>a)</sup> 、10、40、200	200：多動、口こすり、足掻き、流涎、体重増加、トリグリセリド・コレステロール上昇、腎臓・肝臓重量増加、腎臓のヒアリン滴 (雄)、小葉中心性肝細胞肥大	40	4.2.3.7.6.1

a) 溶媒：生理食塩液 (pH 5.5 に 0.01 mol/L の塩酸で調整)

### 5.8.4.2 ucb 34713 の遺伝毒性試験

不純物 ucb 34713 を用いて、*in vitro* 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験及びほ乳類細胞を用いた染色体異常試験が実施され (表 27)、遺伝毒性は陰性であることが示された。

表 27 不純物 ucb 34713 の遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類		試験系	代謝活性 (処理)	濃度	試験成績	CTD
<i>in vitro</i>	細菌を用いた復帰突然変異試験	ネズミチフス菌：TA98、TA100、TA1535、TA1537	S9-/+	0、1.6、8、40、78.13、156.3、200、312.5、625、1000、1250、2500、5000 <sup>a)</sup> (µg/plate)	陰性	4.2.3.7.6.2
		大腸菌：WP2uvrA	S9-/+			
<i>in vitro</i>	ほ乳類細胞を用いた染色体異常試験	マウスリンパ腫由来 L5178Y 細胞	S9-：3、24 時間	0、300、600、900、1200、1400、1500、1600、1800、2000、2129 (µg/mL)	陰性	4.2.3.7.6.3
			S9+：3 時間			

a) 細胞毒性が認められた

## 5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、毒性学的観点から本薬の臨床使用時において特段の懸念は認められていないと判断する。

## 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

生体試料中の未変化体及び代謝物の濃度は LC-MS/MS によって測定された (定量下限：未変化体 血漿中 2 ng/mL、尿中 20 ng/mL、ucb-100406-1 血漿中 1.86 ng/mL、尿中 18.6 ng/mL、ucb-107092-1 血漿中 1.85 ng/mL、尿中 18.5 ng/mL)。

本薬錠剤の主な臨床試験である国際共同第Ⅲ相試験① (EP0083 試験) でフィルムコーティング錠A (25 及び 50 mg) が使用され、食事の影響に関する試験 (N01287 試験) ではフィルムコーティング錠A (50 mg) が使用された。国内市販予定の本薬錠剤は、EP0083 試験及び N01287 試験で使用されたフィルムコーティング錠Aと内核の組成が同一のフィルムコーティング錠B (25 及び 50 mg) であり、溶出試験により同等性が示されている。なお、国内市販予定の本薬錠剤である 25 mg 錠及び 50 mg 錠については、溶出試験により容れ目違いの製剤間の同等性が示されている。

### 6.1.1 バイオアベイラビリティ試験① (CTD 5.3.1.2.1: EP0117 試験)

日本人健康成人(薬物動態評価例数 24 例)を対象に、3 期クロスオーバー法により本薬静注製剤 100 mgを単回静脈内投与(投与時間 2 又は 15 分)、又は本薬フィルムコーティング錠B (50 mg 錠) 2 錠を絶食下で単回経口投与し、両製剤の薬物動態が検討された。その結果、本薬静注製剤 100 mg 及び本薬錠剤 100 mg 投与時における血漿中未変化体の薬物動態パラメータ、並びに本薬錠剤投与時に対する本薬静注製剤時の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-t}$  の幾何平均値の比は、表 28 のとおりであった。

表 28 本薬静注製剤及び本薬錠剤投与時の血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

製剤	投与量 (mg)	投与時間 (分)	評価例数	$C_{max}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$AUC_{0-t}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )	幾何平均比[90%信頼区間] 静注製剤/錠剤	
						$C_{max}$	$AUC_{0-t}$
静注製剤	100	2	24	7.34 (12.8)	36.38 (12.7)	1.92 [1.77, 2.08]	1.03 [1.01, 1.05]
		15	24	5.98 (17.3)	35.45 (15.2)		
錠剤	100		24	3.83 (27.3)	35.38 (11.7)		

幾何平均値 (変動係数 (%))

### 6.1.2 バイオアベイラビリティ試験② (参考 CTD 5.3.1.2.3: EP0007 試験)

外国人健康成人(薬物動態評価例数 25 例)を対象に、5 期クロスオーバー法により本薬静注製剤 100 mgを単回静脈内投与(投与時間 2 分)、本薬フィルムコーティング錠A (50 mg) 又はフィルムコーティング錠B (10 mg、75 mg 又は 100 mg) を絶食下で単回経口投与し、両製剤の薬物動態が検討された。本薬静注製剤及び本薬錠剤投与時における血漿中未変化体の薬物動態パラメータは、表 29 のとおりであった。

表 29 本薬静注製剤及び本薬錠剤投与時の血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

製剤	投与量 (mg)	評価例数	$C_{max}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$AUC_{0-t}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )
静注製剤	100	25	3.17 (35.3)	30.19 (23.9)
錠剤	50 錠	25	1.24 (27.8)	15.23 (24.9)
	10 錠	25	0.24 (21.4)	3.02 (24.4)
	75 錠	25	1.94 (23.9)	23.10 (24.0)
	100 錠	24	2.57 (22.4)	30.65 (24.1)

幾何平均値 (変動係数 (%))

### 6.1.3 食事の影響 (CTD 5.3.1.2.4: N01287 試験)

外国人健康成人(薬物動態評価例数 25 例)を対象に、クロスオーバー法により本薬フィルムコート錠 A 50 mg を絶食下又は高脂肪高カロリー食(総カロリー900~1000 kcal、うち脂質約 60%) 摂取後に単回経口投与し、未変化体の薬物動態に及ぼす食事の影響が検討された。その結果、絶食下又は高脂肪高カロリー食摂取後の本薬の薬物動態パラメータは表 30 のとおりであり、本薬の AUC は絶食下投与時と高脂肪食摂取後投与時で大きな差異は認められなかったが、絶食下投与時と比較して、高脂肪高カロリー食摂取後投与時で本薬の  $t_{max}$  は遅延し、 $C_{max}$  は低値を示した。

表 30 絶食下又は高脂肪食後投与した際の血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

食事条件	評価例数	$C_{max}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$t_{max}^a$ (hr)	$AUC_{0-t}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )	幾何平均比[90%信頼区間] (高脂肪高カロリー食摂取後/絶食下)	
					$C_{max}$	$AUC_{0-t}$
絶食下	24	1.68 (25.5)	0.50 [0.25, 3.00]	16.2 (25.3)	0.63 [0.57, 0.68]	0.94 [0.89, 0.99]
高脂肪食後	25	1.03 (29.6)	3.00 [0.50, 9.00]	15.0 (29.4)		

幾何平均値 (変動係数 (%))

a) 中央値 [最小値, 最大値]

## 6.2 臨床薬理試験

### 6.2.1 ヒト生体試料を用いた試験

#### ①血漿タンパク結合 (CTD 4.2.2.3.1: PSM0937 試験)

ヒトの血漿に本薬  $^{14}\text{C}$  標識体 (0.5~100  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) を添加し、平衡透析法により血漿タンパク結合率を検討した結果、20.7%であった。

ヒトの血液に本薬  $^{14}\text{C}$  標識体 (1~100  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) を添加し、本薬の血漿/血液濃度比を検討した結果、0.83~0.90 であった。

#### ②ヒトにおける代謝物の検討

ヒト肝ミクロソームに本薬 (100  $\mu\text{mol}/\text{L}$ ) を添加し、120 分間インキュベートしたとき、主に未変化体 (91.8~92.9%) が検出され、代謝物として、ucb-100023-1、ucb-100406-1 及び M2c (それぞれ 1%未満) が検出された。ヒト肝細胞に本薬 (100  $\mu\text{mol}/\text{L}$ ) を添加し、180 分間インキュベートしたとき、主に未変化体 (93.0~93.9%) が検出され、代謝物として、ucb-100406-1 がわずかに検出された (CTD 4.2.2.4.1: TA0686 試験)。

ヒト肝及び腎ホモジネート並びにヒト血液に本薬 (0.1~100  $\mu\text{mol}/\text{L}$ ) を添加し、6 時間インキュベートしたとき、代謝物として ucb 42145 が検出された。また、ヒト肝及び腎ホモジネート並びにヒト血液に ucb-100406-1 (0.1~10  $\mu\text{mol}/\text{L}$ ) を添加し、6 時間インキュベートしたとき、代謝物として ucb-107092-1 が認められた (CTD 4.2.2.4.5: NCD1674 試験)。

#### ③代謝に関与する酵素の検討

本薬の加水分解による ucb 42145 への代謝に関与する酵素を、遺伝子組換えヒト酵素 (アセチルコリンエステラーゼ、アミダーゼ、ブチルコリンエステラーゼ並びにカルボキシエステラーゼ 1 及び 2) を用いて検討した結果、ucb 42145 への代謝にはアミダーゼが関与することが示唆された (CTD 4.2.2.4.6: NCD2232 試験)。

各 P450 分子種阻害剤<sup>8)</sup>存在下、若しくは阻害剤非存在下で、本薬 (100  $\mu\text{mol}/\text{L}$ ) とヒト肝ミクロソームをインキュベートしたとき、CYP2C8、2C9、2C19 及び 3A 阻害剤存在下において、非存在下と比較して ucb-100406-1 の生成がそれぞれ 30.5、20.8、26.4 及び 20.3%阻害され、また、遺伝子組換えヒト P450 の各分子種と本薬 (100  $\mu\text{mol}/\text{L}$ ) を 20 分間インキュベートし、本薬から ucb-100406-1 への代謝に関与する P450 の各分子種を検討した結果、ucb-100406-1 への代謝には CYP2B6、2C8、2C9、2C19 及び 3A が関与することが示唆された (各分子種の寄与率はそれぞれ 12、11、23、23 及び 31%) (CTD 4.2.2.4.3: NCD1998 試験)。

CYP2C8 阻害剤 (Gemfibrozil-*O*-glucuronide) 存在下でヒト肝ミクロソーム及び肝細胞と本薬をインキュベートしたとき、ucb-100406-1 の生成は阻害されなかった。(CTD 4.2.2.6.13: NCD2050 試験)。

以上の検討結果及び国内第 I 相試験 (N01209 試験) における CYP2C19 遺伝子型ごとの代謝物の薬物動態の結果 (表 33 及び表 34) から、本薬から ucb-100406-1 への代謝には主に CYP2C19 が関与することが示唆された旨を申請者は説明している。

8) CYP1A2: fufarylline 6  $\mu\text{mol}/\text{L}$ 、2A6: Tranylcypromine 2  $\mu\text{mol}/\text{L}$ 、2B6: チオテパ 28 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 、2C8: モンテルカスト 1.5  $\mu\text{mol}/\text{L}$ 、2C9: Sulfaphenazole 3  $\mu\text{mol}/\text{L}$ 、2C19: オメプラゾール 35  $\mu\text{mol}/\text{L}$ 、2D6: キニジン 4  $\mu\text{mol}/\text{L}$ 、Sodium diethyldithiocarbamate trihydrate 20  $\mu\text{mol}/\text{L}$ 、ケトコナゾール 0.15  $\mu\text{mol}/\text{L}$

各 P450 分子種阻害剤<sup>9)</sup>存在下、若しくは非存在下で、ucb 42145 (1.6 mmol/L) とヒト肝ミクロソームをインキュベートしたとき、CYP2A6 阻害剤及び CYP2C9 阻害剤存在下において ucb-107092-1 の生成がそれぞれ阻害剤非存在下と比較して 46%及び 73%阻害され、また、遺伝子組換えヒト P450 の各分子種<sup>10)</sup>と ucb 42145 (1.6 mmol/L) をインキュベートし、ucb-107092-1 の生成に關与する代謝酵素を検討した結果、ucb 42145 から ucb-107092-1 への代謝には主に CYP2C9 が關与することが示唆された (CTD 4.2.2.4.5: NCD1674 試験)。

#### ④酵素阻害作用及び酵素誘導作用

CYP1A2、2A6、2C9、2C19、2D6 及び 3A に対する基質<sup>11)</sup>を用いて、ヒト肝ミクロソーム中の各 P450 分子種に対する本薬 (25~200 µmol/L) の阻害作用を検討した。その結果、本薬は CYP2C19 及び 3A の基質の代謝に対して阻害作用 (本薬 200 µmol/L における阻害率はそれぞれ 46 及び 12%) を示し、その他の分子種に対しては検討された濃度範囲において明確な阻害作用を示さなかった (CTD 4.2.2.6.1: TA0776 試験)。

CYP2B6 及び 2C8 に対する基質<sup>12)</sup>を用いて、ヒト肝ミクロソーム中の各 P450 分子種に対する本薬 (25~200 µmol/L) の阻害作用を検討した。その結果、本薬は CYP2B6 及び 2C8 の基質の代謝に対して検討された濃度範囲において明確な阻害作用を示さなかった (CTD 4.2.2.6.2: NCD1677 試験)。

遺伝子組換えヒト CYP2C9 及び 2C19 を用いて各分子種に対する本薬の阻害作用を検討した。その結果、本薬は CYP2C19 の基質の代謝に対して競合阻害作用 (本薬 200 µmol/L における阻害率は 49.6%) を示し、CYP2C9 の基質の代謝に対しては検討された濃度範囲において明確な阻害作用を示さなかった。また、本薬は CYP2C9 及び 2C19 に対して検討された濃度範囲において時間依存的阻害作用を示さなかった (CTD 4.2.2.6.4: NCD1678 試験)。

CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A に対する基質を用いて、ヒト肝ミクロソーム中の各 P450 分子種に対する本薬 650 µmol/L の阻害作用を検討した。その結果、本薬は CYP2C19 の基質に対して競合的な阻害作用 (阻害率は 43.7%) を示したが、時間依存的阻害作用は示さなかった。また、CYP2C19 以外の基質に対しては、競合阻害及び時間依存的阻害作用のいずれも示さなかった (CTD 4.2.2.6.15: NCD2622 試験)。

ヒト肝ミクロソーム又はヒト肝細胞を用いて、本薬 (250 µmol/L) のエポキシドヒドロラーゼに対する阻害作用を検討した。その結果、本薬はエポキシドヒドロラーゼに対する阻害作用を示した (IC<sub>50</sub> 値: ヒト肝ミクロソーム: 92~108 µmol/L、ヒト肝細胞: 8.2 µmol/L) (CTD 4.2.2.6.8: PSM1033 試験、CTD 4.2.2.6.9: NCD2328 試験)。

ヒト肝細胞に未変化体 (25 µmol/L) を添加し、CYP1A1/2、2B6 及び 3A4 に対する誘導作用について、酵素活性を指標として検討した。その結果、本薬により、CYP2B6 の酵素活性は最大 2.6 倍に上昇した (陽性対照 (フェニトイン 50 µmol/L) における酵素活性の約 12%)。その他の分子種に対しては誘導作用を示さなかった (CTD 4.2.2.6.6: NCD1710 試験)。

初代培養ヒト肝細胞を用いて、mRNA 発現量を指標に CYP1A2、2B6、2C9、2C19 及び 3A4 並びにミクロソームエポキシドヒドロラーゼ (EPHX1)、レチノイド X 受容体 (RXR)、芳香族炭化水素受容体

9) CYP1A2: fufarylline 6 µmol/L、CYP2A6: ピロカルピン 40 µmol/L、CYP2B6: チクロピジン 2 µmol/L、CYP2C9: sulfaphenazole 3 µmol/L、CYP2C19: オメプラゾール 35 µmol/L、CYP2D6: キニジン 4 µmol/L、CYP2E1: diethyldithiocarbamate 20 µmol/L 又は CYP3A: ケトコナゾール 0.15 µmol/L、P450 非特異的: proadifen 100 µmol/L

10) CYP1A2、1B1、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4

11) CYP1A2: 7-Ethoxyresorufin *O*-dealkylation、CYP2A6: Coumarin 7-hydroxylation、CYP2C9: Diclofenac 4'-hydroxylation、CYP2C19: (S)-Mephenytoin 4'-hydroxylation、CYP2D6: Dextromethorphan *O*-demethylation、CYP3A: Testosterone 6β-hydroxylation

12) CYP2B6: Bupropion、CYP2C8: パクリタキセル

(AHR)、構成的アンドロスタン受容体 (CAR)、プレゲナン X 受容体 (PXR)、糖質コルチコイド受容体 (GR) 及び肝細胞核因子- $\alpha$  (HNF- $\alpha$ ) に対する本薬 (0.5~10  $\mu\text{mol/L}$ ) の誘導作用を検討した。その結果、各 P450 分子種及び関連遺伝子に対して検討された濃度範囲において mRNA の増加は認められなかった (CTD 4.2.2.6.7: NCD1902 試験)。

#### ⑤薬物トランスポーターによる輸送

Caco-2 細胞の単層膜を用いて、各種トランスポーターを介した本薬 (5~100  $\mu\text{mol/L}$ ) の膜透過性について検討した結果、本薬の Efflux ratio (頂端膜側から基底膜側への見かけの透過係数 ( $\text{Papp}_{A \rightarrow B}$ ) に対する基底膜側から頂端膜側への見かけの透過係数 ( $\text{Papp}_{B \rightarrow A}$ ) の比) は、1.0 であった。また、Caco-2 細胞を用いて P-gp 阻害剤 (キニジン) 存在下で本薬 (20  $\mu\text{mol/L}$ ) の膜透過性を検討した結果、本薬の Efflux ratio はキニジン存在下で 0.98、非存在下で 0.81 であり、阻害剤の有無で明確な差異は認められなかったことから、本薬は P-gp の基質とならないことが示唆された (CTD 4.2.2.2.1: NCD1663 試験)

#### ⑥薬物トランスポーターの阻害作用

Caco-2細胞単層膜を用いてBCRPの基質 (genistein) の輸送に対する本薬 (200  $\mu\text{mol/L}$ ) の阻害作用を検討した結果、本薬はBCRPに対して明確な阻害作用を示さなかった (CTD 4.2.2.6.10: NCD2207試験)。

P-gp を発現させた LLC-PK1 細胞株を用いて P-gp の基質 (ジゴキシン) の輸送に対する本薬 (1~100  $\mu\text{mol/L}$ ) の阻害作用、及び P-gp を発現させた MDCK 細胞株を用いて P-gp の基質 (ジゴキシン) の輸送に対する本薬 (200  $\mu\text{mol/L}$ ) の阻害作用をそれぞれ検討した結果、本薬は P-gp に対して明確な阻害作用を示さなかった (CTD 4.2.2.6.11: NCD2061 試験)。

ヒト OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OCT1 又は OCT2、を発現させた MDCK-II 細胞を用いて各トランスポーターの基質<sup>13)</sup>の輸送に対する本薬 (200  $\mu\text{mol/L}$ ) の阻害作用を検討した結果、本薬は OAT3、OATP1B1 及び OCT1 に対して阻害作用 (それぞれ 18.1、29.6 及び 21.7% の阻害) を示した (CTD 4.2.2.6.10: NCD2207 試験)。

ヒト BSEP を発現させた Sf9 細胞の細胞膜ベシクルを用いて、BSEP の基質 (taurocholate) の輸送に対する本薬 (200  $\mu\text{mol/L}$ ) の阻害作用を検討した結果、本薬は BSEP に対して明確な阻害作用を示さなかった (CTD 4.2.2.6.10: NCD2207 試験)。

ヒト MRP1 又は 2 を発現させた Sf9 細胞の細胞膜ベシクルを用いて MRP1 又は 2 の基質 (Estradiol-17 $\beta$ -D-glucuronide) の輸送に対する本薬 (1~100  $\mu\text{mol/L}$ ) の阻害作用を検討した結果、本薬は MRP1 及び 2 に対する明確な阻害作用を示さなかった (CTD 4.2.2.6.11: NCD2061 試験)。

また、ヒト P-gp、BCRP、BSEP、MRP2、MATE1、MATE2-K、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、OAT1 及び OAT3 に対する本薬 (650 又は 1000  $\mu\text{mol/L}$ ) の阻害作用を検討した結果、本薬は、OAT3 及び OCT2 に対して阻害作用 ( $\text{IC}_{50}$  値はそれぞれ 541 及び 740  $\mu\text{mol/L}$ ) を示し、MATE-1 及び OCT1 に対しても阻害作用 (阻害率はそれぞれ 28 及び 30%) を示した一方、BCRP、MDR1、BSEP、MRP2、MATE2-K、OATP1B1、OATP1B3 及び OAT1 に対しては明確な阻害作用を示さなかった (CTD 4.2.2.6.14: NCD2616 試験)。

以上の試験結果に加え、CL0532 解析における PPK モデル (6.2.7.4 参照) に基づく日本人てんかん患者に本薬 200 mg を 1 日 2 回に分けて経口投与したときの未変化体の非結合同型  $C_{\text{max}}$  の推定値 (13.82  $\mu\text{mol/L}$ ) 等を踏まえると、臨床使用時において、本薬による薬物トランスポーター阻害を介した薬物相互作用が生じる可能性は低いと考える旨を申請者は説明している。

13) OAT1 : *p*-アミノ馬尿酸、OAT3 : estrone-3-sulfate、OCT1、OCT2 : メトホルミン、OATP1B1 : estradiol-17 $\beta$ -D-glucuronide、OATP1B3 : bromosulphthalein

## 6.2.2 健康成人における検討

### 6.2.2.1 日本人健康成人を対象とした国内第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1.1 及び 5.3.3.1.2: N01209 試験)

日本人健康成人 (薬物動態評価例数 80 例) を対象に、本薬錠剤を単回又は反復経口投与したとき (用法・用量は 7.1.1.1 参照) の血漿中未変化体並びに主な代謝物である ucb-100406-1 及び ucb-107092-1 の薬物動態パラメータは表 31 及び表 32 のとおりであった。

表 31 日本人健康成人に本薬錠剤を単回経口投与したときの血漿中未変化体及び主な代謝物の薬物動態パラメータ

測定対象	投与量 (mg)	評価例数	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>0-t</sub> (µg·h/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (µg·h/mL)
未変化体	2.5	8	0.09 (17.8)	0.5 [0.25, 0.5]	9.3 (15.5)	0.83 (19.0)	0.87 (18.9)
	10	8	0.37 (18.0)	0.5 [0.5, 1.0]	9.2 (11.9)	3.51 (12.4)	3.61 (13.5)
	25	8	0.90 (18.8)	0.5 [0.5, 1.5]	8.5 (22.4)	7.46 (18.9)	7.65 (20.5)
	50	8	1.92 (20.2)	0.5 [0.5, 2.0]	9.3 (12.9)	17.80 (17.2)	18.36 (18.2)
	100	8	3.08 (17.3)	1.5 [0.5, 1.5]	8.8 (19.2)	32.04 (14.0)	32.20 (14.1)
ucb-100406-1	2.5	8	0.003(53.1) <sup>b)</sup>	7.5 [6.0, 12.0] <sup>b)</sup>	9.8, 12.1 <sup>c)</sup>	0.025 (280) <sup>b)</sup>	0.12, 0.15 <sup>c)</sup>
	10	8	0.011 (101)	7.5 [6.0, 9.0]	11.7 (19.6) <sup>d)</sup>	0.18 (188)	0.32 (42.8) <sup>d)</sup>
	25	8	0.025 (134)	9.0 [6.0, 9.0]	9.6 (19.1) <sup>d)</sup>	0.61 (145)	0.91 (48.4) <sup>d)</sup>
	50	8	0.023 (143)	9.0 [6.0, 9.0]	11.5 (33.2)	0.55 (154)	0.66 (122)
	100	8	0.054 (167)	9.0 [6.0, 9.0]	10.4 (20.5)	1.38 (166)	1.47 (153)
ucb-107092-1	2.5	8	—	—	—	—	—
	10	8	0.003 (17.6)	4.0 [4.0, 6.0]	11.5 (25.8) <sup>b)</sup>	0.02 (96.9)	0.07 (20.4) <sup>b)</sup>
	25	8	0.008 (17.2)	6.0 [4.0, 6.0]	12.3 (20.5) <sup>d)</sup>	0.12 (12.4)	0.17 (9.94) <sup>d)</sup>
	50	8	0.019 (13.2)	6.0 [4.0, 6.0]	11.1 (23.4)	0.30 (16.3)	0.35 (14.5)
	100	8	0.029 (12.8)	6.0 [4.0, 9.0]	11.6 (7.56)	0.52 (8.68)	0.56 (8.65)

幾何平均値 (変動係数 (%))、—: 該当せず又は算出せず

a) 中央値 [最小値, 最大値]

b) 6 例、c) 2 例 (個別値)、d) 7 例

表 32 日本人健康成人に本薬錠剤を反復経口投与したときの血漿中未変化体及び主な代謝物の薬物動態パラメータ

測定対象	投与量 (mg)	評価日	評価例数	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sup>b)</sup> (µg·h/mL)
未変化体	2.5	1	8	0.06 (20.9)	0.5 [0.50, 1.5]	9.36 (17.0)	0.67 (14.3)
		12	8	0.11 (14.5)	0.5 [0.25, 1.5]	9.42 (8.51)	0.70 (12.8)
	10	1	8	0.33 (23.3)	0.5 [0.25, 0.5]	9.34 (21.2)	2.83 (26.0)
		12	7	0.51 (35.7)	0.5 [0.25, 1.0]	8.73 (17.2)	2.79 (26.2)
	50	1	8	1.84 (30.7)	0.5 [0.25, 1.0]	8.39 (14.9)	14.36 (16.6)
		12	8	2.48 (16.5)	0.5 [0.5, 1.5]	8.59 (16.4)	14.24 (16.1)
ucb-100406-1	2.5	1	8	0.003 (28.6) <sup>c)</sup>	6.0 [4.0, 9.0] <sup>c)</sup>	14.4, 18.9 <sup>d)</sup>	0.11, 0.16 <sup>d)</sup>
		12	8	0.008 (46.5)	1.0 [0.5, 4.0]	15.2 (40.7)	0.08 (44.0)
	10	1	8	0.012 (99.0) <sup>c)</sup>	9.0 [6.0, 9.0] <sup>c)</sup>	10.4 (16.4) <sup>d)</sup>	0.43 (23.9) <sup>c)</sup>
		12	8	0.032 (83.9) <sup>c)</sup>	0.5 [0.5, 1.0] <sup>c)</sup>	10.6 (26.5) <sup>c)</sup>	0.32 (84.5) <sup>c)</sup>
	50	1	8	0.046 (95.9)	9.0 [6.0, 12.0]	9.80 (14.9)	1.22 (90.3)
		12	8	0.130 (90.5)	0.5 [0.5, 4.0]	9.29 (12.5)	1.32 (87.4)
ucb-107092-1	2.5	1	8	—	—	—	—
		12	8	—	—	—	—
	10	1	8	0.003 (14.6)	6.0 [4.0, 9.0]	—	—
		12	8	0.005 (21.7) <sup>c)</sup>	4.0 [4.0, 6.0] <sup>c)</sup>	16.2 (14.6) <sup>c)</sup>	0.06 (12.6) <sup>c)</sup>
	50	1	8	0.017 (19.6)	6.0 [4.0, 6.0]	11.1 (22.0)	0.32 (20.9)
		12	8	0.031 (30.1)	4.0 [2.0, 4.0]	14.4 (20.2)	0.30 (25.1)

幾何平均値 (変動係数 (%))、—: 該当せず又は算出せず

a) 中央値 [最小値, 最大値]、b) 1 日目: AUC<sub>0-∞</sub>、12 日目: AUC<sub>tau</sub>

c) 7 例、d) 2 例 (個別値)、e) 6 例

また、本薬錠剤 2.5~100 mg を単回経口投与又は本薬錠剤 2.5~50 mg を反復経口投与したときの投与量及び体重で標準化した本薬錠剤 2.5~50 mg/日投与時における CYP2C19 遺伝子型 (ホモ接合 EM、ヘテロ接合 EM 及び PM) 別の血漿中未変化体並びに主な代謝物である ucb-100406-1 及び ucb-107092-1 の薬物動態パラメータは表 33 及び表 34 のとおりであった。

表 33 日本人健康成人に本薬錠剤 2.5~100 mg を単回経口投与したときの  
CYP2C19 遺伝子型別の血漿中未変化体及び主な代謝物の薬物動態パラメータ (投与量及び体重で標準化)

測定対象	CYP2C19 遺伝子型	評価例数	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>0-t</sub> (µg·h/mL)	CL/F (mL/min/kg)
未変化体	ホモ接合 EM	10	2.17 (23.3)	7.42 (14.7)	16.6 (12.7)	0.99 (13.1)
	ヘテロ接合 EM	17	2.08 (21.2)	9.24 (6.79)	20.0 (8.57)	0.81 (8.61)
	PM	9	2.31 (20.9)	10.8 (6.18)	23.1 (9.22)	0.70 (9.52)
ucb-100406-1	ホモ接合 EM	10	0.112 (39.1)	9.34 (23.0)	2.55 (33.0)	0.189 (44.8)
	ヘテロ接合 EM	17	0.0575 (28.7)	11.3 (12.5) <sup>a)</sup>	0.968 (103)	0.0850 (21.6)
	PM	9	0.00993 (27.0) <sup>b)</sup>	11.2 [10.9, 13.5] <sup>c)</sup>	0.191 (59.1) <sup>b)</sup>	0.0120 (41.5)
ucb-107092-1	ホモ接合 EM	10	0.0200 (14.9) <sup>d)</sup>	11.7 (15.3) <sup>d)</sup>	0.293 (22.0) <sup>d)</sup>	—
	ヘテロ接合 EM	17	0.0191 (20.1) <sup>a)</sup>	12.0 [8.92, 16.7] <sup>e)</sup>	0.203 (90.6) <sup>a)</sup>	—
	PM	9	0.0203 (21.1) <sup>b)</sup>	11.1 (21.2) <sup>f)</sup>	0.310 (15.8) <sup>b)</sup>	—

幾何平均値 (変動係数 (%))、—: 算出せず

ホモ接合 EM: CYP2C19 \*1/\*1、ヘテロ接合 EM: CYP2C19 \*1/\*2、\*1/\*3、PM: CYP2C19 \*2/\*2、\*2/\*3、\*3/\*3

a) 13 例、b) 7 例、c) 5 例 (中央値[最小値, 最大値])、d) 8 例、e) 11 例 (中央値[最小値, 最大値])、f) 6 例

表 34 日本人健康成人に本薬錠剤 5~100 mg/日を反復経口投与したときの  
CYP2C19 遺伝子型別の血漿中未変化体及び主な代謝物の薬物動態パラメータ (投与量及び体重で標準化)

測定対象	CYP2C19 遺伝子型	測定日	評価例数	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>0-∞</sub> (µg·h/mL)	CL/F (mL/min/kg)
未変化体	ホモ接合 EM	1	8	1.75 (18.9)	7.93 (15.9)	9.42 (12.2)	1.16 (12.1)
		12	8	2.56 (16.3)	7.90 (13.1)	14.65 (13.7)	1.14 (13.7)
	ヘテロ接合 EM	1	10	2.17 (30.9)	9.00 (12.3)	10.96 (9.25)	0.918 (10.2)
		12	10	3.05 (16.3)	9.16 (8.95)	18.62 (9.06)	0.895 (9.06)
	PM	1	3	2.17 [1.69, 2.23] <sup>a)</sup>	11.8 [10.5, 12.3] <sup>a)</sup>	10.53 [10.39, 12.44] <sup>a)</sup>	0.856 [0.675, 0.870] <sup>a)</sup>
		12	2	3.98, 5.58	10.9, 11.0	19.49, 21.37	0.780, 0.855
ucb-100406-1	ホモ接合 EM	1	8	0.103 (25.6)	10.6 (32.5) <sup>b)</sup>	1.07 (26.1)	0.218 (24.2)
		12	8	0.301 (21.6)	10.1 (26.3)	2.90 (22.0)	0.241 (15.3)
	ヘテロ接合 EM	1	10	0.0686 (28.2)	10.5 (13.9) <sup>c)</sup>	0.672 (32.3)	0.110 (34.5)
		12	10	0.184 (25.2)	10.7 (17.2)	1.90 (24.6)	0.120 (45.5)
	PM	1	3	0.00899, 0.0122 <sup>d)</sup>	12.6 <sup>e)</sup>	0.0931, 0.101	0.0191 [0.0148, 0.0197] <sup>a)</sup>
		12	2	0.0279, 0.0394 <sup>d)</sup>	11.0, 17.7	0.289, 0.386	0.0223, 0.0225
ucb-107092-1	ホモ接合 EM	1	5	0.0162 [0.0103, 0.0230] <sup>a)</sup>	11.7, 15.2 <sup>d)</sup>	0.144, 0.192 <sup>d)</sup>	—
		12	6	0.0326 (37.1)	18.1 [13.8, 18.7] <sup>a)f)</sup>	0.336 [0.285, 0.362] <sup>a)f)</sup>	—
	ヘテロ接合 EM	1	8	0.0191 (19.7)	10.8 [8.74, 14.9] <sup>a)g)</sup>	0.169 (17.1) <sup>b)</sup>	—
		12	8	0.0386 (22.4)	15.0 (16.7)	0.371 (19.1)	—
	PM	1	3	14.5 [13.9, 18.9] <sup>a)</sup>	8.99 <sup>e)</sup>	0.110, 0.176 <sup>d)</sup>	—
		12	2	35.0, 37.5	10.8, 14.0	0.361, 0.368	—

幾何平均値 (変動係数 (%))、—: 算出せず

ホモ接合 EM: CYP2C19 \*1/\*1、ヘテロ接合 EM: CYP2C19 \*1/\*2、\*1/\*3、PM: CYP2C19 \*2/\*2、\*2/\*3、\*3/\*3

a) 中央値[最小値, 最大値]、b) 7 例、c) 8 例、d) 2 例 (個別値)、e) 1 例 (個別値)、f) 4 例、g) 5 例

### 6.2.2.2 外国人健康成人を対象とした第 I 相試験 (参考 CTD 5.3.3.1.3: N01066 試験)

外国人健康成人 (薬物動態評価例数 27 例) を対象に、本薬錠剤 10、20、40、80、150、300、600、1000 又は 1400 mg を絶食下で単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 35 のとおりであった。

表 35 外国人健康成人に本薬錠剤を単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	評価例数	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>0-t</sub> (µg·h/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (µg·h/mL)	CL/F (mL/min/kg)	Vz/F (L/kg)
10	6	0.305 (38.8)	0.58 [0.50, 2.0]	8.06 (10.7)	1.79 (22.2)	2.54 (14.9)	0.88 (9.84)	0.61 (13.0)
20	6	0.429 (16.7)	1.0 [0.50, 3.0]	8.18 (19.1)	3.65 (32.9)	4.50 (32.9)	1.07 (29.4)	0.73 (15.4)
40	6	0.945 (24.1)	1.3 [0.50, 2.0]	8.05 (17.1)	8.35 (12.5)	9.74 (16.6)	0.95 (17.1)	0.65 (3.84)
80	6	2.18 (16.9)	0.51 [0.50, 1.5]	7.71 (12.4)	17.3 (12.0)	19.7 (13.0)	0.95 (8.49)	0.63 (10.4)
150	6	4.24 (19.9)	0.75 [0.50, 3.0]	8.04 (12.9)	37.2 (11.0)	43.1 (14.0)	0.82 (10.7)	0.57 (11.2)
300	6	8.58 (15.9)	1.0 [0.25, 2.0]	7.43 (14.7)	81.2 (20.0)	84.3 (17.9)	0.86 (11.3)	0.54 (5.15)
600	6	16.2 (12.5)	0.75 [0.25, 1.5]	7.26 (14.1)	165 (19.8)	170 (17.6)	0.83 (12.3)	0.52 (12.0)
1000	6	28.5 (16.3)	1.3 [0.50, 4.0]	7.41 (16.9)	313 (15.8)	317 (16.4)	0.73 (8.88)	0.46 (12.6)
1400	6	41.3 (24.1)	1.8 [1.0, 4.0]	7.31 (17.1)	432 (13.5)	465 (18.8)	0.70 (21.7)	0.44 (20.7)

幾何平均値 (変動係数 (%))

a) 中央値 [最小値, 最大値]

### 6.2.2.3 外国人健康成人を対象とした第 I 相試験（参考 CTD 5.3.3.1.4: N01067 試験）

外国人健康成人（薬物動態評価例数 36 例）を対象に、朝食の 1 時間後及び夕食の 2 時間後に本薬錠剤 100、200 又は 400 mg を 1 日 2 回 14 日間反復経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 36 のとおりであった。

表 36 外国人健康成人に本薬錠剤を 1 日 2 回反復経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

1 回投与量 (mg)	測定日	評価例数	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sup>b)</sup> (µg·h/mL)	CL/F (mL/min/kg)	Vz/F (L/kg)
100	1	9	2.23 (14.1)	2 [1, 4]	7.67 (19.9)	27.5 (22.8)	0.83 (20.5)	0.55 (8.67)
	7	9	3.50 (21.5)	2 [1, 3]	—	27.7 (21.1)	0.83 (21.3)	—
	14	9	3.54 (19.6)	2 [1, 2]	7.33 (25.7)	28.0 (24.1)	0.82 (22.6)	0.52 (11.3)
200	1	9	4.74 (10.3)	2 [0.5, 2]	7.27 (15.8)	56.0 (15.2)	0.82 (14.1)	0.52 (7.65)
	7	9	7.26 (10.5)	2 [0.5, 3]	—	55.2 (14.4)	0.83 (16.2)	—
	14	9	7.65 (26.2)	2 [0.5, 4]	6.82 (19.7)	55.4 (18.3)	0.83 (19.4)	0.49 (6.07)
400	1	9	8.95 (22.7)	2 [0.5, 3]	7.80 (17.7)	104 (17.9)	0.83 (16.3)	0.56 (8.89)
	7	9	12.4 (21.0)	1 [0.5, 2]	—	93.1 (22.1)	0.93 (18.0)	—
	14	9	13.3 (24.5)	1 [0.5, 3]	6.32 (20.5)	90.8 (19.6)	0.95 (15.4)	0.52 (10.4)

幾何平均値（変動係数 (%)）、—：算出せず

a) 中央値 [最小値, 最大値]

b) 1 日目：AUC<sub>0-∞</sub>、7 及び 14 日目：AUC<sub>tau</sub>

### 6.2.2.4 外国人健康成人を対象としたマスバランス試験（参考 CTD 5.3.3.1.5: N01068 試験）

外国人健康成人（薬物動態評価例数 6 例）を対象に、本薬 <sup>14</sup>C 標識体 150 mg を絶食下で単回経口投与し、本薬のマスバランスが検討された。

血漿中には主に未変化体が認められ、投与 24 時間までの各測定時点における血漿中総放射能に対する未変化体の割合は 83~99% であり、主な代謝物として、ucb-100406-1 及び ucb 42145 が認められ、投与 24 時間までの各測定時点における血漿中総放射能に対する割合は、それぞれ 1.4~7% 及び 0.5~5% であった。

投与 48 時間後までの投与放射能に対する総放射能の尿中排泄率は 92.2% であり、投与 48 時間後までの投与放射能に対する未変化体、ucb-100406-1 及び ucb 42145 の尿中排泄率はそれぞれ 8.7、15.9 及び 34.2% であった。また、最終測定時点（投与 72.3 時間後）までの投与放射能に対する放射能の糞中排泄率は 0.7% であった。なお、糞中の放射能排泄量が少なかったため、糞中の代謝物の解析は実施されなかった。

## 6.2.3 患者における検討

### 6.2.3.1 国際共同第 III 相試験①（CTD 5.3.5.1.3 及び 5.3.5.1.8: EP0083 試験）

日本人を含む部分発作（二次性全般化発作を含む）を有するてんかん患者（薬物動態評価例数：296 例）を対象に、本薬錠剤を反復経口投与したとき（用法・用量は 7.1.2.1 参照）の血漿中未変化体濃度は表 37 のとおりであった。

表 37 部分発作（二次性全般化発作）を有するてんかん患者に本薬錠剤を反復経口投与したときの血漿中未変化体濃度

評価時点	50 mg/日			200 mg/日		
	0~4 時間後	4~8 時間後	8 時間以降	0~4 時間後	4~8 時間後	8 時間以降
2 週目	0.69 (95.6) (120)	0.67 (38.6) (18)	0.18 (979.4) (8)	3.43 (42.5) (99)	2.06 (334.4) (27)	1.21 (100.1) (15)
4 週目	0.76 (88.8) (118)	0.65 (39.2) (18)	0.40 (54.7) (7)	3.00 (120.2) (101)	2.85 (43.2) (31)	1.11 (74.4) (7)
8 週目	0.77 (87.3) (115)	0.76 (34.0) (19)	0.28 (10.9) (7)	3.00 (127.7) (102)	2.70 (54.9) (24)	1.56 (67.7) (9)
12 週目	0.77 (89.5) (98)	0.65 (39.4) (28)	0.18 (579.5) (10)	3.25 (121.1) (97)	1.60 (838.9) (29)	1.50 (45.4) (9)

単位：µg/mL、上段：幾何平均値（変動係数 (%)）、下段：評価例数  
定量下限値未満は 0.001 µg/mL とし算出

### 6.2.3.2 国際共同第Ⅲ相試験② (CTD 5.3.5.1.4: N01358 試験)

日本人を含む部分発作（二次性全般化を含む）を有するてんかん患者（薬物動態評価例数：764 例）を対象に、本薬錠剤を反復経口投与したとき（用法・用量は 7.1.2.2 参照）の血漿中未変化体濃度は表 38 のとおりであった。

表 38 部分発作（二次性全般化を含む）を有するてんかん患者に本薬錠剤を反復経口投与したときの血漿中未変化体濃度

評価時点	100 mg/日	200 mg/日
2 週目	0.83 (61.0) (236/244)	1.58 (55.3) (233/238)
4 週目	0.98 (51.4) (235/238)	1.63 (52.0) (229/234)
8 週目	0.88 (56.9) (223/230)	1.60 (52.7) (224/234)
12 週目	0.89 (54.2) (220/227)	1.74 (46.8) (222/225)

単位：μg/mL、上段：幾何平均値（変動係数（%））、下段：定量下限値以上の測定値を示した例数/評価例数  
定量下限値未満は 0.050 μg/mL として算出

### 6.2.3.3 国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2.3: EP0118 試験)

国際共同長期継続投与試験（EP0085 試験）において、本薬錠剤を経口投与中の部分発作（二次性全般化発作を含む）を有するてんかん患者（薬物動態評価例数：10 例）を対象に、本薬静注製剤を 50 mg/分で静脈内投与（用法・用量は 7.2.1 参照）に切り替えたときの静脈内投与前後における血漿中未変化体濃度は表 39 のとおりであった。

表 39 本薬錠剤から本薬静注製剤に切り替えたときの静脈内投与前後における血漿中未変化体濃度

静脈内投与 切り替え後	評価例数	50 mg/日	100 mg/日	150 mg/日	200 mg/日
		1	2	2	4
1 日目	投与前（トラフ濃度） <sup>a)</sup>	0.23	0.33, 0.45	0.87, 1.39	1.01 (55.4)
	投与 5 分後	1.27	2.25, 3.10	6.20, 7.33	3.55 (23.7)
2 日目	投与前（トラフ濃度）	0.17	0.26, 0.66	0.70, 1.78	0.67 (43.4)
	投与 5 分後	1.00	2.65, 4.14	5.61, 5.85	3.81 (51.7)
5 日目	投与前（トラフ濃度）	0.16	0.25, 0.75	0.61, 1.54	0.66 (40.7)
	投与 5 分後	1.38	1.99, 4.21	5.68, 5.78	4.53 (78.3)

単位：μg/mL、個別値又は幾何平均値（変動係数（%））

a) 本薬錠剤経口投与時のトラフ濃度

## 6.2.4 内因性要因の検討

### 6.2.4.1 健康高齢者を対象とした薬物動態試験 (CTD 5.3.3.3.1: N01118 試験)

65 歳以上の外国人健康高齢者（薬物動態評価例数：15 例）を対象に、本薬 200 mg を単回経口投与（1 日目）及び 1 日 2 回 10 日間反復経口投与（3～12 日目）したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 40 のとおりであり、海外第 I 相試験（N01067 試験）における本薬 200 mg を 1 日 2 回反復経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ（表 36）と比較して、明確な差異は認められていない旨を申請者は説明している。

表 40 健康高齢者を対象に本薬 200 mg を経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

測定日	投与量	評価例数	C <sub>max</sub> (μg/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sup>b)</sup> (μg·h/mL)	CL/F (mL/min/kg)
1 日目	200 mg 単回	15	5.94 (24.4)	1.5 [0.5, 3.0]	8.32 (16.1)	72.9 (18.2)	0.66 (15.0)
12 日目	200 mg 1 日 2 回	15	8.75 (19.9)	1.5 [0.5, 4.0]	—	63.6 (15.0)	0.76 (15.6)

幾何平均値（変動係数（%））、—：算出せず

a) 中央値 [最小値, 最大値]

b) 1 日目：AUC<sub>0-∞</sub>、12 日目：AUC<sub>tau</sub>

### 6.2.4.2 肝機能障害被験者を対象とした薬物動態試験 (CTD 5.3.3.3.3: N01111 試験)

外国人健康成人（肝機能正常被験者 6 例）及び肝機能障害を有する被験者（軽度（Child-Pugh 分類 A）7 例、中等度（Child-Pugh 分類 B）及び重度（Child-Pugh 分類 C）各 6 例）を対象に、本薬 100 mg を絶食下で単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 41 のとおりであり、未変化体の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  は、肝機能正常被験者と比較して、肝機能障害を有する被験者で高値を示した。

表 41 肝機能正常及び肝機能障害を有する被験者に本薬 200 mg を単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

肝機能 <sup>a)</sup>	評価例数	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$t_{max}$ <sup>b)</sup> (h)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )	幾何平均値の比[90%信頼区間] <sup>c)</sup>	
						$C_{max}$	AUC
正常	6	2.86 (39.3)	1.00 [0.47, 1.50]	9.80 (30.0)	29.7 (25.2)		
軽度	6	3.21 (17.4)	0.50 [0.50, 2.00]	14.2 (24.5)	44.6 (41.1)	1.12 [0.87, 1.93]	1.50 [1.17, 1.93]
中等度	7	2.86 (14.3)	0.50 [0.50, 1.00]	16.4 (10.4)	46.7 (17.4)	1.00 [0.79, 1.27]	1.57 [1.24, 2.01]
重度	7	2.62 (26.6)	0.53 [0.50, 1.50]	17.4 (10.8)	47.1 (16.2)	0.92 [0.72, 1.17]	1.59 [1.24, 2.02]

幾何平均値（変動係数（%））

a) 軽度：Child-Pugh 分類 A、中等度：Child-Pugh 分類 B、重度：Child-Pugh 分類 C

b) 中央値 [最小値, 最大値]

c) 肝機能正常被験者に対する肝機能障害被験者の分散分析モデルにより推定された  $C_{max}$  又は  $AUC_{0-\infty}$  の比

### 6.2.4.3 腎機能障害被験者を対象とした薬物動態試験 (CTD 5.3.3.3.2: N01109 試験)

外国人健康成人（腎機能正常（クレアチンクリアランス<sup>14)</sup> 80 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 以上）及び重度腎機能障害（クレアチンクリアランスが 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満を有する被験者）各 9 例を対象に、本薬 200 mg を絶食下で単回経口投与したときの血漿中未変化体並びに主な代謝物である ucb-100406-1 及び ucb-107092-1 の薬物動態パラメータは表 42 のとおりであり、腎機能正常被験者と比較して、重度腎機能障害被験者では、未変化体の  $C_{max}$  に差異は認められなかったものの、AUC は高値を示し、主な代謝物である ucb-100406-1 及び ucb-107092-1 の  $C_{max}$  及び AUC はいずれも高値を示した。なお、重度腎機能障害の被験者において、傾眠、浮動性めまい等の有害事象が認められたものの、いずれの事象も軽度であったことに加え、代謝物 ucb-100406-1 及び ucb-107092-1 の非臨床試験における検討結果（3.1.3、3.3.2 及び 5.8.3 参照）等から、未変化体及び代謝物の曝露量上昇による懸念はなく、腎機能障害を有する患者に対する用量調節は不要と考える旨を申請者は説明している。

表 42 腎機能正常及び重度腎機能障害を有する被験者に本薬 200 mg を単回経口投与したときの血漿中未変化体及び主な代謝物の薬物動態パラメータ

測定対象	腎機能 <sup>a)</sup>	評価例数	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$t_{max}$ <sup>b)</sup> (h)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )	幾何平均値の比[90%信頼区間] <sup>c)</sup>	
							$C_{max}$	$AUC_{0-\infty}$
未変化体	正常	9	6.42 (20.2)	0.50 [0.5, 1.5]	8.35 (20.2)	63.1 (14.9)		
	重度	9	6.40 (19.4)	1.50 [0.5, 4.0]	9.78 (19.1)	76.5 (24.5)	0.997 [0.85, 1.17]	1.21 [1.01, 1.45]
ucb-100406-1	正常	9	0.498 (38.0)	12.0 [9.0, 12.0]	9.38 (13.8)	14.1 (33.8)		
	重度	9	0.978 (36.6)	24.0 [12.0, 24.0]	23.8 (17.4)	57.6 (37.1)	1.97 [1.35, 2.87]	4.08 [2.85, 5.83]
ucb-107092-1	正常	9	0.074 (20.9)	6.0 [6.0, 9.0]	16.8 (38.3)	1.67 (25.2)		
	重度	9	0.868 (20.3)	12.0 [9.0, 24.0]	22.7 (17.8)	35.8 (33.7)	11.7 [9.78, 13.9]	21.5 [16.3, 28.4]

幾何平均値（変動係数（%））

a) 正常：クレアチンクリアランス 80 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 以上、重度：クレアチンクリアランスが 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満

b) 中央値 [最小値, 最大値]

c) 腎機能正常被験者に対する重度腎機能障害被験者の  $C_{max}$  又は  $AUC_{0-\infty}$  の比

### 6.2.5 薬物相互作用試験

本薬との薬物相互作用を検討した結果、血漿中未変化体又は併用薬の薬物動態パラメータの単独投与時に対する併用時の最小二乗幾何平均値の比は表 43 及び表 44 のとおりであった。

14) Cockcroft-Gault 式で算出したクレアチンクリアランス

表 43 併用薬が血漿中未変化体の薬物動態に及ぼす影響

併用薬(用法・用量)	本薬の用法・用量	評価例数	幾何平均値の比 <sup>a)</sup> [90%信頼区間]		試験名 CTD
			C <sub>max</sub>	AUC <sub>0-t</sub>	
カルバマゼピン (100~300 mg 1 日 2 回) <sup>b)</sup>	200 mg 単回	13	0.87 [0.74, 1.02]	0.74 [0.71, 0.77]	N01081 試験 5.3.3.4.1
リファンピシリン (600 mg 1 日 1 回) <sup>c)</sup>	150 mg 単回	26	0.89 [0.83; 0.95]	0.56 [0.53; 0.58]	N01259 試験 5.3.3.4.8
Gemfibrozil (600 mg 1 日 2 回) <sup>d)</sup>	150 mg 単回	26	1.01 [0.94; 1.08]	0.95 [0.93, 0.97]	

a) 単独投与に対する併用投与時の混合モデルにより推定された C<sub>max</sub> 又は AUC<sub>0-t</sub> の比

b) 本薬 200 mg を第 1、22 日目に単回経口投与、カルバマゼピンを第 4~7 日目に 100 mg を 1 日 2 回、第 8~14 日目に 200 mg を 1 日 2 回、第 15~35 日目に 300 mg を 1 日 2 回経口投与

c) リファンピシリンを第 1~8 日目に 1 日 1 回経口投与、本薬を第 5 日目に単回経口投与

d) Gemfibrozil を第 1~7 日目に 1 日 2 回経口投与、本薬を第 4 日目に単回経口投与

表 44 本薬が血漿中併用薬の薬物動態に及ぼす影響

本薬の用法・用量	併用薬(用法・用量)	測定対象	評価例数	幾何平均値の比 <sup>a)</sup> [90%信頼区間]		試験名 CTD
				C <sub>max</sub>	AUC	
200 mg 1 日 2 回 11 日間 <sup>b)</sup>	カルバマゼピン (300mg 1 日 2 回)	カルバマゼピン	13	0.89 [0.86, 0.93]	0.88 [0.85, 0.90] <sup>j)</sup>	N01081 試験 5.3.3.4.1
		カルバマゼピン- 10,11-エポキシド	13	2.64 [2.41, 2.89]	2.57 [2.42, 2.74] <sup>j)</sup>	
200 mg 1 日 2 回 13 日間 <sup>c)</sup>	ラモトリギン (25mg 単回)	ラモトリギン	13	1.10 [1.03, 1.17]	1.17 [1.09, 1.25] <sup>k)</sup>	N01171 試験 5.3.3.4.4
200 mg 1 日 2 回 12 日間 <sup>d)</sup>	フェニトイン (600mg 単回)	フェニトイン	19	0.85 [0.79, 0.92]	0.87 [0.81, 0.93] <sup>k)</sup>	N01082 試験 5.3.3.4.5
100 mg 1 日 2 回 3 日間、200 mg 1 日 2 回 21 日間 <sup>e)</sup>	フェニトイン (200~700 mg 1 日 1 回又は 2 回)	フェニトイン	19	1.20 [1.03, 1.40]	1.20 [1.01, 1.42] <sup>k)</sup>	N01172 試験 5.3.3.4.6
200mg 1 日 2 回 13 日間 <sup>f)</sup>	トピラマート (200 mg 単回)	トピラマート	14	0.98 [0.93, 1.03]	0.95 [0.89, 1.01] <sup>k)</sup>	N01170 試験 5.3.3.4.7
75mg 1 日 2 回 7 日間 <sup>g)</sup>	ミダゾラム (7.5 mg 単回)	ミダゾラム	14	1.49 [1.18, 1.87]	1.09 [0.98, 1.22] <sup>k)</sup>	N01261 試験 5.3.3.4.9
		ヒドロキシミダゾラム	14	1.28 [0.97, 1.69]	1.05 [0.93, 1.17] <sup>k)</sup>	
50 mg 1 日 2 回 21 日間 <sup>h)</sup>	経口避妊薬 <sup>i)</sup> (1 日 1 回 21 日間)	エチニルエストラジオール	24	0.96 [0.88, 1.04]	0.90 [0.86, 0.95] <sup>j)</sup>	N01282 試験 5.3.3.4.11
		レボノルゲストレル	24	0.95 [0.91, 0.99]	0.92 [0.88; 0.97] <sup>j)</sup>	
200 mg 1 日 2 回 20 日間 <sup>i)</sup>	経口避妊薬 <sup>i)</sup> (1 日 1 回 21 日間)	エチニルエストラジオール	23	0.86 [0.79, 0.94]	0.73 [0.69, 0.78] <sup>j)</sup>	N01080 試験 5.3.3.4.10
		レボノルゲストレル	23	0.90 [0.85, 0.95]	0.78 [0.72, 0.83] <sup>j)</sup>	

a) 単独投与に対する併用投与時の混合モデルにより推定された C<sub>max</sub> 又は AUC の比

b) 本薬 200 mg を第 1、22、35 日目に単回経口投与、第 24~34 日目に 1 日 2 回経口投与、カルバマゼピンを第 4~7 日目に 100 mg を 1 日 2 回、第 8~14 日目に 200 mg を 1 日 2 回、第 15~35 日目に 300 mg を 1 日 2 回経口投与

c) ラモトリギン 25 mg を第 1 及び 14 日目に単回経口投与、本薬を第 5~17 日目に 1 日 2 回経口投与

d) フェニトイン 600 mg を第 1 及び 13 日目に単回経口投与、本薬を第 4~15 日目に 1 日 2 回経口投与

e) フェニトインを 3 カ月以上継続投与している被験者に対して、本薬を第 1~3 日目に 100 mg、第 4~24 日目に 200 mg を 1 日 1 回経口投与

f) トピラマート 200 mg を第 1 及び 14 日目に単回経口投与、第 5~17 日目に本薬 200 mg を 1 日 2 回経口投与

g) ミダゾラム 7.5 mg を第 1 及び 13 日目単回経口投与、本薬 5~150 mg を 1 日 2 回経口投与

h) 経口避妊薬を第 1~21 日目に経口投与、本薬 50~200 mg を 1 日 2 回経口投与

i) 経口避妊薬を第 1~21 日目に経口投与、本薬 200 mg を第 1~20 日目に 1 日 2 回経口投与

j) AUC<sub>0-t</sub>、k) AUC<sub>0-∞</sub>

l) エチニルエストラジオール 0.03 mg、レボノルゲストレル 0.15 mg

## 6.2.6 薬力学試験

### 6.2.6.1 QT/QTc 間隔に及ぼす影響 (CTD 5.3.4.1.1 試験: N01233 試験)

外国人健康成人 (薬力学評価例数 184 例) を対象に、4 期クロスオーバー法により、プラセボ、本薬 75 又は 400 mg を 1 日 2 回 7 日間反復経口投与 (7 日目は朝のみ投与)、若しくはモキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与し、本薬の QT/QTc 間隔に及ぼす影響について検討された。

本薬 75 又は 400 mg を反復経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 45 のとおりであった。各測定時点を一致させた QTcF 間隔及び QTc<sub>ss</sub> 間隔のベースラインからの変化量における、本薬 75 又は 400 mg とプラセボ投与時との差 (ΔΔQTcF 及び ΔΔQTc<sub>ss</sub>) の最大値 (90% 信頼区間の上限) は、ΔΔQTcF でそれぞれ 1.0 (5.0) msec 及び -0.1 (4.0) msec、ΔΔQTc<sub>ss</sub> でそれぞれ 0.2 (4.3) msec 及び -1.1 (3.0) msec であり、最大値の 90% 信頼区間の上限はいずれの時点でも 10 msec を下回った。なお、

陽性対照であるモキシフロキサシン投与時の  $\Delta\Delta QTcF$  及び  $\Delta\Delta QTc_{ss}$  の最大値の 90% 信頼区間の下限値は 8.4 msec 及び 8.6 msec であった。

表 45 外国人健康成人に本薬を反復経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

用法・用量	評価例数	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$AUC_{0-t}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )
75mg 1 日 2 回	39	3.44 (18.8)	24.8 (24.3)
400mg 1 日 2 回	39	17.2 (18.2)	123 (19.0)

幾何平均値 (変動係数%)

### 6.2.6.2 薬物乱用可能性評価試験 (CTD 5.3.4.1.2: N01295 試験)

嗜好的な中枢神経抑制薬の使用経験を有する外国人被験者 (薬力学評価例数 44 例) を対象に、7 期クロスオーバー法により、プラセボ、本薬 50、200 又は 1000 mg、レベチラセタム 4000 mg (陰性対照)、若しくはアルプラゾラム 1.5 又は 3 mg (陽性対照) を単回経口投与したときの Drug Liking VAS<sup>15)</sup>、Overall Drug Liking VAS<sup>16)</sup>、High VAS<sup>17)</sup> 及び ARCI の Pentobarbital and Chlorpromazine Alcohol group (PCAG)<sup>18)</sup> スケールの  $E_{max}$  は表 46 のとおりであった。

申請者は、Drug Liking VAS、Overall Drug Liking VAS 及び High VAS の  $E_{max}$  について、本薬の最高臨床 1 日用量の 5 倍の用量で陽性対照と同様であったが、臨床 1 日用量である本薬 50 及び 200 mg では陰性対照と同様であったことから、当該試験成績から本薬の臨床用量 (最高用量 200 mg/日) における乱用の可能性は示されていないことに加え、最新の海外の製造販売後安全性情報においても乱用の懸念は報告されていない旨を説明している。

表 46 乱用・依存性に関連するスコアの  $E_{max}$

薬剤	投与量 (mg)	評価例数	Drug Liking VAS	Overall Drug Liking VAS	High VAS	ARCI PCAG
プラセボ	—	39	57.9 ± 24.9	46.7 ± 27.8	32.1 ± 33.7	4.6 ± 3.2
本薬	50	41	79.3 ± 18.0	67.1 ± 27.4	75.5 ± 23.7	8.0 ± 3.3
	200	40	82.6 ± 17.8	66.7 ± 27.3	80.7 ± 18.0	8.7 ± 3.4
	1000	41	89.0 ± 15.5	74.9 ± 21.6	88.1 ± 19.9	8.8 ± 3.3
アルプラゾラム	1.5	41	87.3 ± 14.2	67.7 ± 26.1	87.0 ± 18.5	10.8 ± 2.4
	3	40	83.7 ± 17.5	69.3 ± 29.0	88.3 ± 13.0	12.0 ± 2.1
レベチラセタム	4000	43	76.8 ± 22.0	62.8 ± 29.7	76.1 ± 26.9	8.4 ± 3.5

平均値 ± 標準偏差

### 6.2.6.3 エタノールとの相互作用試験 (CTD 5.3.3.4.12: EP0041 試験)

外国人健康成人 (薬力学評価例数 18 例) を対象に、プラセボ又は 10% エタノールを静脈内投与し始めた 30 分後にプラセボ又は本薬 200 mg を単回経口投与したときの精神運動機能及び認知機能に与える影響を評価した。その結果、本薬とエタノールの併用投与では、本薬単独投与及びエタノール単独投与と比較して、精神運動機能及び認知機能の低下 (衝動性眼球運動の最大速度、スムーズな追跡眼球運動、適応追跡特性及び即応力の減少、身体の揺れ、衝動性眼球運動の反応時間及びアルコール効果の増強) が認められた。

15) 評価時点の薬剤に対する嗜好性を VAS (0 (最も嗜好しない) ~100 (最も嗜好する)) で評価した。

16) 試験期間全体の薬剤に対する嗜好性を VAS (0 (最も嗜好しない) ~100 (最も嗜好する)) で評価した。

17) 高揚感を VAS (0 (絶対にそうではない) ~100 (絶対にそうである)) で評価した。

18) 服用者の気分に関する 49 の質問 (該当/非該当で回答) から構成される ARCI スコアのうち、鎮静に関連する 15 の質問における「該当」の数で評価した。

## 6.2.7 PPK 解析

### 6.2.7.1 CL0028 解析 (参考 CTD 5.3.3.5.1)

日本人を含む部分発作 (二次性全般化発作) を有するてんかん患者を対象とした第Ⅱ相試験 2 試験 (参考 CTD 5.3.5.1.1: N01114 試験及び参考 CTD 5.3.5.1.2: N01193 試験) 及び第Ⅲ相試験 3 試験 (N01252 試験、N01253 試験及び N01358 試験) から得られた血漿中未変化体の薬物動態データ (1248 例、計 5820 測定点) を用いて PPK 解析が実施された (NONMEM version 7.2.0)。本薬の経口投与時の薬物動態は、一次吸収及び一次消失を伴う 1-コンパートメントにより記述された。基本モデルにおいてクリアランス及び分布容積に対する共変量として体重を組み込んだ上で、本薬のクリアランスに対する共変量探索<sup>19)</sup>を行った結果、カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール又はバルプロ酸との併用、人種、性別、年齢及び用量が統計学的に有意な共変量として選択された。

### 6.2.7.2 CL0257 解析 (参考 CTD 5.3.3.5.4)

日本人を含む部分発作 (二次性全般化発作を含む) を有するてんかん患者を対象とした本薬併用療法の第Ⅲ相試験 3 試験 (N01252 試験、N01253 試験及び N01358 試験) から得られた血漿中未変化体の薬物動態データ (960 例、4475 測定点)、並びに本薬単剤療法の海外試験 2 試験 (参考 CTD 5.3.5.4.2: N01276 試験及び参考 CTD 5.3.5.4.3: N01306 試験<sup>20)</sup>) から得られた血漿中未変化体の薬物動態データ (141 例、453 測定点) を用いて、PPK 解析が実施された。また、本薬併用療法の第Ⅲ相試験 3 試験 (N01252 試験、N01253 試験及び N01358 試験) から得られた有効性データ (1549 例) を用いて E<sub>max</sub> モデルにより平均血漿中未変化体濃度と 1 日あたりの発作回数の関係を記述した PPK/PD モデルを利用して、PPK/PD 解析が実施された (NONMEM version 7.2.0)。

本薬の経口投与時の薬物動態は、一次吸収及び一次消失を伴う 1-コンパートメントモデルにより記述された。基本モデルにおいてクリアランス及び分布容積に対する共変量として体重を組み込んだ上で、本薬のクリアランスに及ぼす抗てんかん薬併用による影響を検討した結果、カルバマゼピン、フェニトイン又はフェノバルビタールとの併用により、本薬のクリアランスは、それぞれ 37.2、31.2 又は 25.2% 上昇することが推定され、その他の抗てんかん薬においては併用による明確な影響は認められなかった。当該 PPK モデルに基づくシミュレーションにより、抗てんかん薬と併用した際の本薬の C<sub>ss</sub> を推定した結果、抗てんかん薬非併用時に対するカルバマゼピン、フェニトイン又はフェノバルビタール併用時の本薬の C<sub>ss</sub> の比 [90%信頼区間] は、それぞれ 0.73 [0.71, 0.75]、0.76 [0.72, 0.80] 及び 0.80 [0.76, 0.84] と推定された。また、単剤療法及び併用療法<sup>21)</sup>における本薬の C<sub>ss</sub> を推定した結果、併用療法に対する単剤療法での C<sub>ss</sub> の比は 1.23 となることが推定されたが、PPK/PD モデルに基づき併用療法の有効性データ (部分発作回数の減少率) から単剤療法の曝露量下での有効性を推定した結果、単剤療法においても併用療法と同様の有効性が得られると推定されたことから、単剤療法と併用療法の曝露量の差異が有効性に及ぼす影響は大きくないことが示唆された。

### 6.2.7.3 CL0532 解析 (CTD 5.3.3.5.5)

19) 検討された共変量: 用量、年齢、CL<sub>cr</sub>、性別、人種、民族並びにカルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール又はプリミドン、バルプロ酸、ラモトリギン、レベチラセタム、オクスカルバゼピン、トピラマート、ベンゾジアゼピン系薬剤、CYP3A 阻害剤又は CYP2C19 阻害剤の併用

20) N01276 試験及び N01306 試験: 部分発作を有する外国人てんかん患者を対象に、本薬の併用療法から単剤療法に切り替えた時の本薬の有効性、安全性及び薬物動態を評価するために実施した試験。併用していた他の抗てんかん薬の減量期間又は本薬の単剤療法期間において、想定を上回る中止例が認められたこと等から、試験実施中に両試験共に中止された。

21) 酵素誘導作用を有する薬剤以外の抗てんかん薬の併用も含む (本データセットにおける酵素誘導作用を有する抗てんかん薬との併用例の割合は 50.5%)

CL0257 解析において構築した PPK モデル (6.2.7.3 参照) に EP0083 試験から得られた本薬の薬物動態データを統合し、本薬の PPK モデルが更新され、PPK 解析が実施された (NONMEM version 7.5.0)。本薬の経口投与時の薬物動態は、一次吸収及び一次消失を伴う 1-コンパートメントにより記述された。基本モデルにおいてクリアランス及び分布容積に対する共変量として体重を組み込んだ上で、本薬のクリアランスに及ぼす抗てんかん薬の併用及び民族 (日本人又は外国人 (アジア人を含む)) の影響を検討した。その結果、本薬のクリアランスは、カルバマゼピン、フェニトイン又はフェノバルビタール/プリミドンとの併用により増加することが推定された (増加率はそれぞれ 40.3、35.0、23.6%)。また、日本人及び外国人てんかん患者に本薬 50~200 mg/日を経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータを推定した結果は表 47 のとおりであり、日本人と外国人で大きな差異は認められなかった。

表 47 PPK モデルに基づく日本人及び外国人てんかん患者における本薬経口投与時の血漿中未変化体の薬物動態パラメータの推定値

用量 (mg/日)	日本人 (63 例)			外国人 (1486 例)		
	C <sub>max</sub> (µg/mL)	C <sub>ss</sub> (µg/mL)	AUC <sub>ss</sub> (µg·h/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	C <sub>ss</sub> (µg/mL)	AUC <sub>ss</sub> (µg·h/mL)
50	0.856 [0.481, 1.82]	0.616 [0.300, 1.44]	7.39 [3.59, 17.3]	0.703 [0.220, 2.06]	0.495 [0.184, 1.65]	5.94 [2.21, 19.8]
100	1.71 [0.962, 3.64]	1.23 [0.599, 2.89]	14.8 [7.19, 34.6]	1.41 [0.441, 4.11]	0.989 [0.368, 3.31]	11.9 [4.42, 39.7]
200	3.42 [1.92, 7.28]	2.46 [1.20, 5.77]	29.6 [14.4, 69.3]	2.81 [0.881, 8.23]	1.98 [0.737, 6.62]	23.7 [8.84, 79.4]

中央値 [最小値, 最大値]

## 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

申請者は、本薬経口投与時の薬物動態の民族差について、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国内第 I 相試験 (N01209 試験) 及び外国人 (白人及び黒人) 健康成人を対象とした海外第 I 相試験 (N01287 試験) において、本薬 50 mg を絶食下で単回経口投与したときの未変化体の C<sub>max</sub> 及び AUC は、外国人健康成人と比較して日本人健康成人で高値であった (表 30 及表 31)。本薬は主に加水分解により ucb 42145 に代謝され、その他、ucb-100406-1 への代謝には CYP2C19、ucb 42145 から ucb-107092-1 への代謝には CYP2C9 が主に関与する (6.2.1 参照)。このうち、CYP2C19 については、遺伝子多型があることが報告されており、日本人を含む東アジア人では白人と比較して、CYP2C19 の遺伝子型が IM 及び PM が多く存在することが知られており、国内外の第 I 相試験における日本人と外国人の本薬の薬物動態の差異は組み入れられた被験者の CYP2C19 の遺伝子型の割合が異なった可能性も否定できないと考える。しかしながら、体重で補正した未変化体の C<sub>max</sub> 及び AUC は日本人と外国人で同様であった (表 48)。

表 48 日本人及び外国人に本薬を単回経口投与したときの体重で補正した血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

日本人 (N01209 試験)			外国人 (N01287 試験)		
例数	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>0-t</sub> (µg·h/mL)	例数	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>0-t</sub> (µg·h/mL)
8	111.19 (22.11)	1030.29 (11.95)	14	112.77 (25.54)	983.65 (19.53)
	108.60 [79.69, 147.80]	1049.58 [823.71, 1215.12]		116.30 [74.24, 204.35]	974.4 [734.33, 1362]

上段：幾何平均値 (変動係数 (%))、下段：中央値 [最小値, 最大値]

さらに、部分発作 (二次性全般化発作) を有するてんかん患者に本薬 50~200 mg を経口投与したときの薬物動態パラメータを PPK モデルに基づくシミュレーションにより推定した結果、日本人と外国人 (アジア人を含む) で大きな差異は認められなかった (表 47)。

以上より、本薬を経口投与したときの薬物動態に明らかな民族差は認められていないと考える。

機構は、提出された資料を踏まえると、本薬を経口投与したときの薬物動態に明らかな民族差は認められていないと判断する。

### 6.R.2 薬物動態に対する食事の影響及び用法における食事の規定について

申請者は、本薬経口投与時の薬物動態に及ぼす食事の影響及び申請時用法・用量における食事のタイミングについて、以下のように説明している。

海外第 I 相試験 (N01287 試験) において食事 (高脂肪高カロリー食) 摂取により本薬の  $t_{max}$  の延長及び  $C_{max}$  の低下が認められたが (6.1.3 参照)、その要因としては食事摂取による胃内容排出速度及び小腸移行速度が遅延したことが挙げられる。また、当該試験において本薬の AUC は食事摂取により大きな変化は認められなかったことから、食事の影響は臨床的に問題とならないと考え、国際共同第 III 相試験 ① (EP0083 試験) 等では食事の規定を設定せずに実施され、有効性及び安全性が確認された。

以上より、本薬錠剤の用法・用量に食事の規定を設ける必要はないと考える。

機構は、本薬の  $C_{max}$  は空腹時投与と比較して食後投与により低下することが示されているものの、食事の規定を設けずに実施した国際共同第 III 相試験 ① (EP0083 試験) 等において本薬錠剤の有効性及び許容可能な安全性が確認されたこと (7.R.2 及び 7.R.3 参照) を踏まえると、本薬錠剤の用法・用量に食事の規定を設けないことは妥当と判断する。

### 6.R.3 CYP2C19 阻害剤との併用について

申請者は、本薬の代謝には CYP2C19 が関与していること (6.2.1 参照) を踏まえ、本薬と CYP2C19 阻害剤との併用について、以下のように説明している。

国内第 I 相試験 (N01209 試験) において、CYP2C19 の遺伝子型が PM の患者での未変化体の AUC は、ホモ接合 EM 患者と比較して 1.4 倍程度高値を示したこと (表 33 及び表 34) を踏まえると、CYP2C19 を強く阻害する薬剤と併用した場合において、非併用時と比較して、AUC は 1.4 倍程度上昇する可能性があると考え。しかしながら、海外第 I 相試験 (N01067 試験) において、本薬 400 mg を 1 日 2 回 14 日間経口投与したときの安全性に大きな問題は認められなかったことを踏まえると、CYP2C19 の阻害作用を有する薬剤との併用、及び CYP2C19 の遺伝子型が PM の患者の本薬投与に際して用量調節は不要と考える。

機構は、以下のように考える。

CYP2C19 の遺伝子型が PM の患者においては、ホモ接合 EM の患者と比較して未変化体の AUC が 1.4 倍程度上昇することが示されており、ホモ接合 EM の患者が本薬と CYP2C19 阻害剤を併用投与した場合においても未変化体の AUC は CYP2C19 の遺伝子型が PM の患者と同程度に上昇する可能性はある。しかしながら、海外第 I 相試験 (N01067 試験) において本薬 400 mg を 1 日 2 回 14 日間経口投与したときの安全性に大きな問題は認められておらず、本薬の国内外の臨床試験では傾眠等を除いて用量依存的に有害事象が増加する傾向は認められていない (7.R.3 参照)。なお、日本人を含む東アジア人における CYP2C19 の遺伝子型の PM の割合は 20%程度と報告されている (分子薬物動態学. 南山堂; 2008) が、CYP2C19 の遺伝子型に関する規定を設けずに実施した国際共同第 III 相試験 ① (EP0083 試験) においても許容可能な安全性が確認されている。

以上より、CYP2C19 の遺伝子型が PM の患者への投与や CYP2C19 阻害剤との併用にあたって、本薬の減量は必須ではないと判断する。

#### 6.R.4 肝機能障害を有する患者への投与について

申請者は、肝機能障害を有する患者への投与について、以下のように説明している。

肝機能が正常な被験者と比較して、軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する被験者での血漿中未変化体の  $C_{max}$  に明らかな変動は認められなかった一方で、AUC は 1.5~1.6 倍程度上昇した (表 41)。てんかん患者に対して本薬 200 mg/日を超える用量で投与した際の安全性は確認されていないこと等を踏まえると、肝機能の重症度に関わらず、肝機能障害を有する患者に対して本薬を投与する場合には、本薬の曝露量が、肝機能が正常な患者と同程度になるように、本薬の最高投与量は 150 mg/日とすることが適切と考える。

機構は、肝機能障害を有する患者に本薬を投与したときに未変化体の AUC の増加の程度は、CYP2C19 の遺伝子型が PM の患者と同程度であることから、6.R.3 項における検討も踏まえ、肝機能障害を有する患者において、最高投与量を含め本薬の減量は必須ではないと判断する。

#### 6.R.5 他の抗てんかん薬との併用について

申請者は、他の抗てんかん薬との併用時に薬物相互作用が生じる可能性について、以下のように説明している。

代謝酵素誘導作用を有する抗てんかん薬との併用が本薬の薬物動態に及ぼす影響について、臨床薬物相互作用試験 (N01081 試験) においてカルバマゼピン併用時は非併用時と比較して未変化体の  $C_{max}$  及び AUC は 13%及び 26%低下することが示され (表 43)、PPK モデルに基づくシミュレーションにおいて (CL0257 解析、6.2.7.3 参照)、カルバマゼピン、フェニトイン又はフェノバルビタール併用時は非併用時と比較して未変化体の  $C_{ss}$  がいずれも 20%程度低下することが推定された。しかしながら、EP0083 試験において併用した抗てんかん薬の種類別で本薬の有効性に影響を及ぼす傾向は認められていないこと (表 62) を考慮すると、これらの抗てんかん薬との併用において本薬の用量調節は不要と考える。

また、以上の検討に加え、PPK モデル及び PPK/PD モデルに基づくシミュレーションにおいて (CL0257 解析、6.2.7.2 参照)、本薬の単剤療法と比較して併用療法で未変化体の  $C_{ss}$  が 20%程度低下することが推定されたものの、併用療法の有効性データ (部分発作回数の減少率) から単剤療法の曝露量下の有効性を推定した結果、単剤療法においても併用療法と同様の有効性が得られると推定されたこと等を踏まえると、本薬の用量の変更が必要となる程の未変化体の曝露量 ( $C_{max}$  及び AUC) の差異は認められないと考える。

本薬が抗てんかん薬の薬物動態に及ぼす影響について、以下の点から、本薬とカルバマゼピン又はフェニトインの併用投与によりカルバマゼピン-10,11-エポキシド又はフェニトインの曝露量が上昇する可能性があり、カルバマゼピン及びフェニトインは治療域の狭い薬剤であること等を踏まえると、提出した臨床試験及び海外の製造販売後の情報において、本薬とカルバマゼピン又はフェニトインを併用した際に特有の安全性上の懸念は示されていないものの、これらの薬剤と併用する際には慎重に投与することが適切と考える。

- 本薬とカルバマゼピンを併用したとき、カルバマゼピンの未変化体の曝露量 ( $C_{max}$  及び AUC) に変動は認められなかった一方、カルバマゼピンの活性代謝物であるカルバマゼピン-10,11-エポキシドの曝露量が 2.6 倍程度に上昇することが示されたこと (表 44)。
- 本薬とフェニトインの併用について、本薬併用下でフェニトイン 600 mg を単回投与したとき、本薬併用によるフェニトインの曝露量 ( $C_{max}$  及び AUC) の明確な変動は認められなかった一方で、本薬

併用下でフェニトイン 200～700 mg を 1 日 1 回又は 2 回反復投与したとき、フェニトインの曝露量が 1.2 倍程度に上昇することが示されたこと（表 44）。

- 日本人を含む部分発作（二次性全般化発作）を有するてんかん患者を対象とした第Ⅱ相試験 2 試験（参考 CTD 5.3.5.1.1: N01114 試験及び参考 CTD 5.3.5.1.2: N01193 試験）及び第Ⅲ相試験 3 試験（N01358 試験、参考 CTD: 5.3.5.1.5: N01252 試験及び参考 CTD 5.3.5.1.6: N01253 試験）から得られた抗てんかん薬の薬物動態データ（計 1771 例）を用いて、抗てんかん薬及びその代謝物<sup>22)</sup>の血漿中濃度に及ぼす本薬の影響を評価した。その結果、定常状態における各抗てんかん薬及びその代謝物の血漿中濃度について、本薬非併用時に対する本薬併用時の幾何平均値の比及び 90%信頼区間は表 49 のとおりであり、本薬とカルバマゼピンを併用投与したとき、カルバマゼピンの活性代謝物であるカルバマゼピン-10,11-エポキシドの血漿中濃度が上昇する傾向が認められたが、その他の抗てんかん薬の血漿中濃度は本薬併用による明らかな変動は認められなかった。

表 49 本薬非併用時に対する併用時の各抗てんかん薬及びその代謝物の血漿中濃度の幾何平均値の比[90%信頼区間]

CBZ		LCM	LEV	LTG	MHD	PB
CBZ	CBZ-E					
0.96 [0.94, 0.97]	1.47 [1.44, 1.51]	0.96 [0.90, 1.01]	1.12 [1.08, 1.16]	1.07 [1.05, 1.10]	1.03 [1.00, 1.05]	1.01 [0.98, 1.04]
PGN	PHT	PRM	TPM	VPA	ZNS	
1.14 [1.04, 1.26]	1.01 [0.91, 1.11]	1.00 [0.86, 1.15]	1.01 [0.97, 1.05]	0.98 [0.95, 1.02]	0.99 [0.93, 1.05]	

CBZ: カルバマゼピン、CBZ-E: カルバマゼピン-10,11-エポキシド、LCM: ラコサミド、LEV: レベチラセタム、LTG: ラモトリギン、MHD: 10-hydroxyoxcarbazepine（オクスカルバゼピンの活性代謝物）、PB: フェノバルビタール、PGN: プレガバリン、PHT: フェニトイン、PRM: プリミドン、TPM: トピラマート、VPA: バルプロ酸、ZNS: ゾニサミド

機構は、以下のように考える。

カルバマゼピン、フェニトイン又はフェノバルビタールとの併用により、本薬の未変化体の曝露量が低下することが示唆されているものの、国際共同第Ⅲ相試験①（EP0083 試験）の結果から、併用抗てんかん薬の種類別によって本薬の有効性に影響を及ぼすと考えられるような特定の傾向は認められていないことを踏まえると（7.R.2 参照）、これらの薬剤併用時に本薬の増量は必須ではないと判断する。また、本薬の単剤療法と比較して併用療法でも未変化体の曝露量が低下することが推定されたものの、併用療法の有効性データ（部分発作回数の減少率）から単剤療法の曝露量下の有効性を推定した結果、併用療法と同様の有効性が得られると推定されたこと等を踏まえると、本薬の用量の変更が必要となる程の未変化体の曝露量の差異は認められておらず、臨床薬理学的観点から、本薬の単剤療法と併用療法で本薬の用量の変更する必要性は示されていないと判断する。

また、本薬とカルバマゼピン又はフェニトインとの併用時にカルバマゼピンの活性代謝物であるカルバマゼピン-10,11-エポキシド及びフェニトインの曝露量が上昇することが示されている。提出された臨床試験及び海外の製造販売後の情報において、本薬とカルバマゼピン又はフェニトインを併用した際に非併用時と比較して新たな安全性上の懸念は示されていないものの、カルバマゼピン及びフェニトインは治療域が狭いこと等を踏まえると、本薬とカルバマゼピン又はフェニトインとの併用するには慎重に投与する必要があると判断する。

22) カルバマゼピン、カルバマゼピン-10,11-エポキシド、ラコサミド、レベチラセタム、ラモトリギン、10-hydroxyoxcarbazepine、フェノバルビタール、プレガバリン、フェニトイン、プリミドン、トピラマート、バルプロ酸、ゾニサミド

## 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主な評価資料として、表 50 に示す臨床試験成績が提出された。

表 50 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	投与経路	実施地域	試験名 CTD	相	対象患者	例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	経口	国内	N01209 試験 5.3.3.1.1 5.3.3.1.2	I	健康成人	Part A: 50 Part B: 30	Part A: プラセボ、又は本薬錠剤 2.5、10、25、50 若しくは 100 mg を単回経口投与 Part B: プラセボ、又は本薬錠剤 5、20 若しくは 100 mg/日を 1 日 2 回 10 日間反復経口投与	安全性 薬物動態
	経口	国際共同	N01358 試験 5.3.5.1.4	III	部分発作を有する成人てんかん患者	768 <sup>a)</sup>	プラセボ、又は本薬錠剤 100 若しくは 200 mg/日を 1 日 2 回 12 週間経口投与	有効性 安全性
	経口	国際共同	N01379 試験 5.3.5.2.2	III	部分発作を有する成人てんかん患者	766	本薬錠剤 50～200 mg/日を 1 日 2 回経口投与	安全性 有効性
	経口	国際共同	EP0083 試験 5.3.5.1.3 5.3.5.1.8	III	部分発作を有する成人てんかん患者	449 <sup>a)</sup>	プラセボ、又は本薬錠剤 50 若しくは 200 mg/日を 1 日 2 回 12 週間経口投与	有効性 安全性 薬物動態
	経口	国際共同	EP0085 試験 5.3.5.2.1 5.3.5.2.5	III	部分発作を有する成人てんかん患者	207	本薬錠剤 50～200 mg/日を 1 日 2 回経口投与	安全性 有効性
	経口/ 静注	国内	EP0117 試験 5.3.1.2.1	I	健康成人	24 <sup>a)</sup>	本薬静注製剤 100 mg を 2 若しくは 15 分間で単回静注、又は本薬錠剤 100 mg を単回経口投与	安全性 薬物動態
	静注	国内	EP0118 試験 5.3.5.2.3	III	部分発作を有する成人てんかん患者	10	本薬静注製剤 50～200 mg/日を 50 mg/分で 1 日 2 回 5 日間静注	安全性 有効性 薬物動態

a) 無作為化例数

なお、以下では主な試験成績を記載する。

### 7.1 本薬錠剤の臨床試験

#### 7.1.1 第 I 相試験

##### 7.1.1.1 国内第 I 相試験（CTD 5.3.3.1.1 及び 5.3.3.1.2: N01209 試験<20 年 月～20 年 月>）

日本人健康成人（目標症例数：Part A 50 例、Part B 30 例）を対象に、本薬錠剤を経口投与したときの安全性等を検討するため、Part A（単回）及び Part B（反復：1 日 2 回 10 日間）から構成される臨床試験が実施された。

本薬錠剤群における 1 回あたりの用量は表 51 のとおりとされ、各ステップの被験者は 1：4 の割合でプラセボ群又は本薬錠剤群に無作為に割り付けられた。

表 51 N01209 試験の本薬錠剤群における 1 回あたりの用量

	Part A（単回）					Part B（反復）		
	ステップ 1	ステップ 2	ステップ 3	ステップ 4	ステップ 5	ステップ 6	ステップ 7	ステップ 8
本薬の用量	2.5 mg	10 mg	25 mg	50 mg	100 mg	2.5 mg	10 mg	50 mg

無作為化され治験薬が投与された Part A の 50 例（プラセボ群 10 例（各ステップ 2 例）、本薬錠剤群 40 例（各ステップ 8 例））全例及び Part B の 30 例（プラセボ群 6 例（各ステップ 2 例）、本薬錠剤群 24 例（各ステップ 8 例））全例が安全性解析対象集団とされた。中止例は Part B の 10 mg 群 1 例に認められ、中止理由は有害事象であった。

Part A のいずれかの群において 2 例以上に認められた有害事象は、傾眠（プラセボ群 0 例、2.5 mg 群 0 例、10 mg 群 0 例、25 mg 群 0 例、50 mg 群 0 例、100 mg 群 2 例）であった。また、Part B のいずれかの群において 2 例以上に認められた有害事象は、下痢（プラセボ群 1 例、2.5 mg 群 0 例、10 mg 群 0 例、50 mg 群 3 例）であった。

## 7.1.2 第Ⅲ相試験

### 7.1.2.1 国際共同第Ⅲ相試験① (CTD 5.3.5.1.3 及び 5.3.5.1.8: EP0083 試験<2017年8月~2022年6月>)

16歳以上80歳以下の部分発作(二次性全般化を含む)を有するてんかん患者(目標被験者数444例<sup>23)</sup>: プラセボ群148例、50mg/日群148例、200mg/日群148例)を対象に、本薬錠剤の併用療法における有効性、安全性等を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本を含むアジアの7の国又は地域<sup>24)</sup>で実施された。

主な選択基準は、過去5年間に部分てんかんに一致する脳波が認められ、国際抗てんかん連盟による「てんかん、てんかん症候群及び関連発作性疾患の分類(1989)」で部分てんかんに分類され、1又は2種の抗てんかん薬で発作が十分管理されていない患者とされた。

本試験は、観察期(8週間)、治療期(12週間)、減量期(4週間)及び後観察期(2週間)で構成された。なお、本試験完了後に長期継続投与試験(EP0085試験)に移行する日本人及び中国人被験者は減量期及び後観察期は実施しないこととされた。

用法・用量は、治療期ではプラセボ、50mg/日又は200mg/日を1日2回に分けて経口投与することとされ、減量期では、1週間ごとに50mg/日ずつ減量し、減量期の最終週は1日1回(朝のみ)25mgを経口投与することとされた。なお、すべての被験者は試験期間中に1又は2種の抗てんかん薬を併用することとされたが、レベチラセタムの併用は禁止<sup>25)</sup>された。

無作為化<sup>26)</sup>症例449例(プラセボ群149例、50mg/日群152例、200mg/日群148例、以下同順)のうち、治験薬が投与された448例(149例、151例、148例)が安全性解析対象集団、治験薬が投与され、治療期の患者日誌のデータが収集された446例(147例、151例、148例)がFASとされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。中止例は24例(11例、5例、8例)であり、主な中止理由は、有害事象(5例、4例、5例)、同意撤回(3例、0例、0例)であった。主要評価項目である治療期における28日あたりの部分発作回数のプラセボ群に対する減少率は、表52のとおりであり、いずれの用量群においてもプラセボ群との間に統計学的に有意な差が認められた。

23) 試験開始時の目標被験者数は504例であったが、組入れの進捗状況を考慮し、444例に変更された(2020年1月)。症例数の変更時には、レベチラセタム使用歴がある被験者を含めた場合の見積り値への影響、2用量群を同一のプラセボ群と比較することによる検定統計量間の相関、及び主要解析における多重性の調整方法を考慮することとした。治療期における28日あたりの部分発作回数について、プラセボ群に対する50mg/日群及び200mg/日群の割合の対数変換値をそれぞれ-0.221及び-0.285(プラセボ群に対する減少率19.8%及び24.8%に相当)、各群の標準偏差を0.66、有意水準片側0.025、同時検出力80%としてシミュレーションを実施し、必要な症例数を各群148例と算出した。なお、レベチラセタム使用歴がある被験者の組入れは最大30%とした。

24) 日本、中国、フィリピン、タイ、マレーシア、シンガポール、台湾

25) 組入れ前90日以内にレベチラセタムを使用した患者は除外することとされた。

26) 国又は地域、レベチラセタムの使用状況(使用歴の有無)及び試験参加前に中止した過去に使用した抗てんかん薬の種類(2種以下、2種超)を層別因子としてプラセボ群、50mg/日群又は200mg/日群に1:1:1の比で無作為に割り付けた。

表 52 治療期における 28 日あたりの部分発作回数のプラセボ群に対する減少率 (FAS)

投与群	評価例数	28 日間あたりの部分発作回数			プラセボとの比較	
		観察期	治療期	治療期 調整済み平均値 <sup>a)</sup>	減少率(%) [95%信頼区間] <sup>b)</sup>	p 値 <sup>c)</sup>
プラセボ群	147	9.82 (3.9, 341.0)	7.17 (1.0, 317.0)	8.9		
50 mg/日	151	8.98 (3.9, 2107.0)	5.93 (0.0, 123.7)	6.5	24.5 [11.7, 35.5]	0.0005
200 mg/日	148	7.82 (3.7, 133.5)	4.19 (0.0, 269.4)	5.6	33.4 [21.9, 43.1]	< 0.0001

中央値 (最小値, 最大値)

- a) 対数変換  $[\log(x+1)]$  した治療期の 28 日あたりの部分発作回数をアウトカムとし、投与群、国又は地域、及びレベチラセタムの使用状況と過去に使用し試験参加前に中止している抗てんかん薬の種類数 (2 種類以下、2 種類超) の組み合わせ (4 カテゴリー) を固定効果、対数変換した観察期の部分発作回数を連続共変量とした ANCOVA に基づき算出。最小二乗平均値を逆対数変換した数値 (x) を調整済み平均値として示した。
- b) プラセボ群に対する減少率 (%) =  $100 \times [ [ \text{プラセボ群の調整済み平均値} + 1 ] - ( \text{本薬錠剤群の調整済み平均値} + 1 ) ] / [ \text{プラセボ群の調整済み平均値} + 1 ]$
- c) 検定の多重性を考慮し、Hochberg の手順に基づき第 1 種の過誤確率を制御した。全体の有意水準は両側 0.05 とした。

安全性について、すべての有害事象及びいずれかの群で 2% 以上に認められた有害事象の発現状況は、表 53 のとおりであった。

表 53 すべての有害事象及びいずれかの群で 2% 以上に認められた有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	プラセボ群	50 mg/日群	200 mg/日群
評価例数	149	151	148
すべての有害事象	87 (58.4)	86 (57.0)	89 (60.1)
死亡に至った有害事象	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
重篤な有害事象	1 (0.7)	2 (1.3)	4 (2.7)
投与中止に至った有害事象	7 (4.7)	4 (2.6)	5 (3.4)
いずれかの群で 2% 以上に認められた有害事象			
傾眠	12 (8.1)	15 (9.9)	28 (18.9)
浮動性めまい	6 (4.0)	17 (11.3)	21 (14.2)
鼻咽頭炎	10 (6.7)	7 (4.6)	10 (6.8)
上気道感染	7 (4.7)	10 (6.6)	8 (5.4)
頭痛	11 (7.4)	11 (7.3)	7 (4.7)
上腹部痛	1 (0.7)	2 (1.3)	6 (4.1)
尿路感染	6 (4.0)	3 (2.0)	5 (3.4)
悪心	3 (2.0)	3 (2.0)	5 (3.4)
体重減少	2 (1.3)	5 (3.3)	4 (2.7)
発熱	1 (0.7)	2 (1.3)	4 (2.7)
咳嗽	5 (3.4)	0	4 (2.7)
疲労	3 (2.0)	3 (2.0)	3 (2.0)
不眠症	3 (2.0)	2 (1.3)	3 (2.0)
痙攣発作	4 (2.7)	1 (0.7)	3 (2.0)
倦怠感	1 (0.7)	1 (0.7)	3 (2.0)
γ-GTP 増加	1 (0.7)	1 (0.7)	3 (2.0)
関節痛	1 (0.7)	0	3 (2.0)
協調運動異常	0	0	3 (2.0)
口腔咽頭痛	3 (2.0)	2 (1.3)	2 (1.4)
挫傷	4 (2.7)	4 (2.6)	1 (0.7)
下痢	3 (2.0)	3 (2.0)	1 (0.7)
インフルエンザ	0	3 (2.0)	1 (0.7)
嘔吐	6 (4.0)	2 (1.3)	1 (0.7)
咽頭炎	2 (1.3)	4 (2.6)	0
ALT 増加	3 (2.0)	3 (2.0)	0
背部痛	1 (0.7)	3 (2.0)	0
膀胱炎	3 (2.0)	1 (0.7)	0

発現例数 (発現割合 (%))

死亡は 50 mg/日群の 1 例 (溺死) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。死亡以外の重篤な有害事象は、プラセボ群 1 例 (コロナウイルス感染)、50 mg/日群 1 例 (発作後精神病) 及び 200 mg/

日群 4 例（発熱、大腸ポリープ、尿管結石、パートナーの自然流産<sup>27)</sup>各 1 例）に認められ、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 7 例（てんかん 2 例、痙攣、インフルエンザ様疾患、悪心・嘔吐・浮動性めまい、浮動性めまい、眼充血・てんかん各 1 例）、50 mg/日群 4 例（溺死、発作後精神病、うつ病、浮動性めまい各 1 例）及び 200 mg/日群 5 例（易刺激性、うつ病、浮動性めまい・傾眠、てんかん、自殺念慮各 1 例）に認められ、プラセボ群のインフルエンザ様疾患、眼充血・てんかん（各 1 例）及び 50 mg/日群の溺死、発作後精神病（各 1 例）を除き、治験薬との因果関係は否定されなかった。

#### 7.1.2.2 国際共同第Ⅲ相試験②（CTD 5.3.5.1.4: N01358 試験<2010 年 12 月～2014 年 5 月>）

16 歳以上 80 歳以下の部分発作（二次性全般化を含む）を有するてんかん患者（目標症例数 720 例<sup>28)</sup>：プラセボ群 240 例、100 mg/日群 240 例、200 mg/日群 240 例）を対象に、本薬錠剤の併用療法における有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本を含む 28 の国又は地域<sup>29)</sup> で実施された。

主な選択基準は、過去 5 年間に部分てんかんに一致する脳波が認められ、国際抗てんかん連盟による「てんかん、てんかん症候群及び関連発作性疾患の分類（1989）」で部分てんかんに分類され、1 又は 2 種の抗てんかん薬で発作が十分管理されていない患者とされた。

本試験は、観察期（8 週間）、治療期（12 週間）、減量期（4 週間）及び後観察期（2 週間）で構成された。なお、国際共同長期継続投与試験（CTD 5.3.5.2.2: N01379 試験）に移行する被験者は、減量期及び後観察期は実施しないこととされた。

用法・用量は、治療期ではプラセボ、100 mg/日又は 200mg/日を 1 日 2 回に分けて経口投与することとされ、減量期では、1 週間ごとに 50 mg/日ずつ減量し、減量期の最終週は 20 mg/日を経口投与することとされた。

なお、すべての被験者は試験期間中に 1 又は 2 種の抗てんかん薬を併用することとされたが、レベチラセタムの併用は禁止<sup>25)</sup>された。

無作為化<sup>30)</sup> 症例 768 例（プラセボ群 263 例、100 mg/日群 254 例、200 mg/日群 251 例、以下同順）のうち、治験薬が投与された 764 例（261 例、253 例、250 例）が安全性解析対象集団とされ、観察期間後に患者日誌のデータが得られなかった 4 例を除く 760 例（259 例、252 例、249 例）が有効性の主要な解析対象集団である ITT 集団とされた。中止例は 72 例（17 例、29 例、26 例）であり、主な中止理由は、有害事象 48 例（10 例、21 例、17 例）、同意撤回 8 例（2 例、2 例、4 例）であった。

27) パートナーの意志による中絶。

28) 治療期における 28 日あたりの部分発作回数について、プラセボ群に対する本薬錠剤群の割合の対数変換値を -0.223（プラセボに対する減少率 20%に相当）、各群の標準偏差を 0.62、有意水準両側 0.025、検出力 90%とした場合、各群 194 例となる。また、治療期における部分発作回数の観察期からの減少率が 50%以上の被験者割合をプラセボ群 20%及び本薬錠剤群 35%、有意水準両側 0.025、検出力 90%とした場合、各群 231 例必要となる。以上を踏まえて目標症例数を設定した。

29) オーストリア、ベルギー、ブラジル、ブルガリア、カナダ、チェコ共和国、エストニア、フィンランド、フランス、ドイツ、香港、ハンガリー、インド、イタリア、日本、ラトビア、リトアニア、メキシコ、ポーランド、ロシア、韓国、スペイン、スウェーデン、台湾、オランダ、英国、米国、プエルトリコ

30) 国又は地域、レベチラセタムの使用状況（使用歴の有無）及び試験参加前に中止した過去に使用した抗てんかん薬の種類数（2 種以下、2 種超）を層別因子としてプラセボ群、100 mg/日群又は 200 mg/日群に 1:1:1 の比で無作為に割り付けた。

主要評価項目である治療期における 28 日あたりの部分発作回数<sup>31)</sup>のプラセボ群に対する減少率は、表 54 のとおりであり、いずれの本薬錠剤群においてもプラセボ群との間に統計学的に有意差が認められた。

表 54 治療期の 28 日あたりの部分発作回数のプラセボ群に対する減少率 (ITT 集団)

投与群	評価例数	28 日間あたりの部分発作回数			プラセボとの比較	
		観察期	治療期	治療期調整済み平均値 <sup>a)</sup>	減少率(%) [95%信頼区間] <sup>b)</sup>	p 値 <sup>c)</sup>
プラセボ群	259	10.0 (3, 560)	8.7 (0, 303)	9.2		
100 mg/日	252	9.5 (2, 354)	6.3 (0, 341)	6.9	22.8 [13.3, 31.2]	<0.001
200 mg/日	249	9.3 (3, 710)	5.8 (0, 670)	6.8	23.2 [13.8, 31.6]	<0.001

中央値 (最小値, 最大値)

a) 対数変換 [log(x+1)] した治療期の 28 日あたりの部分発作回数をアウトカムとし、投与群、国又は地域、及びレベチラセタムの使用状況と過去に使用し試験参加前に中止している抗てんかん薬の種類数 (2 種以下、2 種超) の組み合わせ (4 カテゴリー) を固定効果、対数変換した観察期の部分発作回数を連続共変量とした ANCOVA に基づき算出。最小二乗平均値を逆対数変換した数値 (x) を調整済み平均値として示した。

b) プラセボ群に対する減少率 (%) =  $100 \times [ [ (\text{プラセボ群の調整済み平均値}+1) - (\text{本薬錠剤群の調整済み平均値}+1) ] / (\text{プラセボ群の調整済み平均値}+1) ]$

c) 検定の多重性を考慮し、Hochberg の手順に基づき第 1 種の過誤確率を制御した。全体の有意水準は両側 0.05 とした。

安全性について、すべての有害事象及びいずれかの群で 2% 以上に認められた有害事象の発現状況は、表 55 のとおりであった。

表 55 すべての有害事象及びいずれかの群で 2% 以上に認められた有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	プラセボ群	100 mg/日群	200 mg/日群
評価例数	261	253	250
すべての有害事象	155 (59.4)	173 (68.4)	167 (66.8)
死亡に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
重篤な有害事象	9 (3.4)	8 (3.2)	8 (3.2)
投与中止に至った有害事象	10 (3.8)	21 (8.3)	17 (6.8)
いずれかの群で 2% 以上に認められた有害事象			
傾眠	20 (7.7)	49 (19.4)	42 (16.8)
浮動性めまい	13 (5.0)	26 (10.3)	36 (14.4)
疲労	10 (3.8)	19 (7.5)	29 (11.6)
頭痛	22 (8.4)	17 (6.7)	20 (8.0)
鼻咽頭炎	12 (4.6)	10 (4.0)	9 (3.6)
悪心	5 (1.9)	9 (3.6)	9 (3.6)
下痢	9 (3.4)	5 (2.0)	8 (3.2)
不安	3 (1.1)	3 (1.2)	8 (3.2)
易刺激性	1 (0.4)	8 (3.2)	7 (2.8)
回転性めまい	4 (1.5)	4 (1.6)	6 (2.4)
不眠症	3 (1.1)	4 (1.6)	6 (2.4)
便秘	1 (0.4)	2 (0.8)	6 (2.4)
上気道感染	4 (1.5)	6 (2.4)	5 (2.0)
咳嗽	4 (1.5)	6 (2.4)	5 (2.0)
高コレステロール血症	5 (1.9)	1 (0.4)	5 (2.0)
挫傷	5 (1.9)	7 (2.8)	3 (1.2)
痙攣	3 (1.1)	5 (2.0)	3 (1.2)
尿路感染	8 (3.1)	13 (5.1)	2 (0.8)
インフルエンザ	4 (1.5)	6 (2.4)	2 (0.8)
発疹	3 (1.1)	5 (2.0)	2 (0.8)
ウイルス感染	1 (0.4)	5 (2.0)	1 (0.4)

発現例数 (発現割合 (%))

死亡は 200 mg/日群の 2 例 (てんかんにおける原因不明の突然死、詳細不明各 1 例) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。死亡以外の重篤な有害事象は、プラセボ群 9 例 (肺炎、発作後状態、ウイルス性髄膜炎、冠動脈狭窄、鎖骨骨折、胸腺腫、てんかん、大発作痙攣、関節脱臼各 1 例)、

31) 主要評価項目の評価方法について、米国の規制当局向けには治療期の 28 日あたりの部分発作回数のプラセボ群に対する減少率を群間比較することとされ、欧州の規制当局向けには治療期における部分発作回数の観察期からの減少率が 50% 以上の被験者割合を群間比較することとされた。

100 mg/日群 8 例（精神病性障害、激越、転倒・血腫・外傷性腎損傷・肋骨骨折、適応障害、てんかん重積状態、てんかん精神病、急性心筋梗塞、転換性障害各 1 例）及び 200 mg/日群 6 例（適応障害、限局性感染、転倒・頭蓋脳損傷、転倒・上腕骨骨折、群発発作、大発作痙攣各 1 例）に認められ、プラセボ群の発作後状態、大発作痙攣、100 mg/日群の精神病性障害、激越、てんかん重積状態、てんかん精神病、転換性障害、200 mg/日群の転倒・頭蓋脳損傷、転倒・上腕骨骨折を除き、治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 10 例（発疹 2 例、頻脈・口喝・悪心・びくびく感・不安、頻脈・悪心・浮動性めまい・不安、痙攣、肝機能検査異常・急性腎不全、てんかん・感情の平板化・群発発作・胸痛、精神運動機能障害、パニック発作・精神病性障害、怒り各 1 例）、100 mg/日群 21 例（浮動性めまい、激越・そう痒症、激越、そう痒症・発疹、疲労、疲労・気道うっ血・鼻漏・咳嗽、痙攣、頭痛・眼部腫脹、浮動性めまい・傾眠、異常感覚・協調運動異常・転倒、頭部不快感、精神的機能障害・落ち着きのなさ、てんかん重積状態、頻脈、急性心筋梗塞、腹部不快感、易刺激性・浮動性めまい、転換性障害、てんかん精神病、精神病性障害、鼻閉各 1 例）及び 200 mg/日群 17 例（てんかんにおける原因不明の突然死、詳細不明、浮動性めまい、浮動性めまい・傾眠、痙攣、頭痛、頭痛・異物感・不安、浮動性めまい・不安、痙攣・群発発作、鎮静、回転性めまい・頭痛、嘔吐・運動失調・浮動性めまい、転倒・痙攣・頭蓋脳損傷、高トリグリセリド血症、適応障害、不眠症・頻脈・肝酵素上昇・高血圧、そう痒症各 1 例）に認められ、プラセボ群の肝機能検査異常・急性腎不全、胸痛、100 mg/日群の転倒、頭痛・眼部腫脹、急性心筋梗塞、鼻閉及び 200 mg/日群のてんかんにおける原因不明の突然死、詳細不明、適応障害を除き、治験薬との因果関係は否定されなかった。

### 7.1.2.3 国際共同長期継続投与試験（CTD 5.3.5.2.5: EP0085 試験<2017年8月～継続中（2017年12月データカットオフ）>）

日本人又は中国人の 16 歳以上の部分発作（二次性全般化を含む）を有するてんかん患者を対象に（目標被験者数：約 217 例（日本人被験者数約 127 例、中国人被験者数約 90 例））、本薬錠剤を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実施された。

主な選択基準は、国際共同第Ⅲ相試験①（EP0083 試験）を完了した日本人被験者及び中国人被験者、国際共同第Ⅲ相試験②（N01358 試験）等の長期継続投与試験として実施された試験（CTD 5.3.5.2.2: N01379 試験）を完了した日本人被験者、又は 16 歳以上の部分発作（二次性全般化を含む）を有する日本人患者とされた。

用法・用量は、EP0083 試験から本試験に移行した被験者及び本試験前に本薬の治験に参加したことなく、本試験に直接組み入れた被験者は 100 mg/日を 1 日 2 回に分けて経口投与し、忍容性に問題がなければ当該用量を 2 週間継続することとされ、N01379 試験から本試験に移行した被験者は 50～200 mg/日を 1 日 2 回に分けて経口投与することとされた。また、患者の状態に応じて 50～200 mg/日の範囲で適宜増減することが可とされ、減量幅は最高 50 mg/日とされた。

EP0083 試験から本試験に移行した 166 例（プラセボ群 54 例、本薬錠剤群 112 例）、N01379 試験から本試験に移行した 7 例及び本試験に直接組み入れられた 34 例の計 207 例が組み入れられ、全例が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団の FAS とされた。中止例は 50 例であり、主な中止理由は、効果不十分（18 例）、同意撤回（12 例）であった。

有効性評価項目である 28 日間あたりの部分発作回数のベースラインからの減少率は表 56 のとおりであった。

表 56 28 日間あたりの部分発作回数のベースラインからの減少率 (FAS)

先行試験	EP0083 試験		N01379 試験	直接組入れ	合計
	プラセボ群	本薬錠剤群			
ベースライン <sup>a)</sup>	9.67(4.0, 341.0)	9.98 (3.8, 2107.0)	25.00 (4.3, 82.5)	2.00 (0.5, 3.5)	7.59 (0.5, 2107.0)
	54	112	7	34	207
1～3 カ月	5.29 (0, 257.6)	4.98 (0, 120.4)	6.22 (0, 137.5)	1.87 (0, 140.6)	4.36 (0, 257.6)
	58.1 (-165, 100)	38.3 (-661, 100)	66.1 (-67, 100)	-16.7 (-3918, 100)	42.6 (-3918, 100)
	54	106	7	30	197
4～6 カ月	4.98 (0, 286.5)	4.04 (0, 84.3)	3.11 (0, 146.8)	1.87 (0, 8.7)	3.73 (0, 286.5)
	51.6 (-154, 100)	45.4 (-133, 100)	83.7 (-78, 100)	12.9 (-584, 100)	44.7 (-584, 100)
	52	101	7	29	189
7～9 カ月	4.51 (0, 315.8)	4.04 (0, 86.2)	2.80 (0, 16.2)	2.49 (0, 12.8)	3.42 (0, 315.8)
	57.6 (-102, 100)	52.7 (-117, 100)	85.3 (35, 100)	-24.4 (-709, 100)	51.9 (-709, 100)
	50	99	6	27	182
10～12 カ月	4.04 (0, 304.6)	5.29 (0, 121.3)	4.67 (0, 19.2)	2.49 (0, 9.6)	4.04 (0, 304.6)
	60.0 (-55, 100)	49.2 (-394, 100)	64.5 (20, 100)	-24.4 (-522, 100)	50.4 (-522, 100)
	39	72	6	19	136
13～15 カ月	3.11 (0, 285.0)	6.22 (0, 70.6)	4.67 (0, 19.9)	2.80 (0, 7.8)	4.04 (0, 285.0)
	52.9 (-50, 100)	49.1 (-136, 100)	64.6 (5, 100)	-86.7 (-522, 100)	49.1 (-522, 100)
	29	57	6	9	101
16～18 カ月	3.42 (0, 352.5)	5.29 (0, 94.3)	4.51 (0, 16.5)	2.49 (0, 5.3)	4.67 (0, 352.5)
	53.3 (-71, 100)	57.4 (-156, 100)	67.0 (42, 100)	-32.2 (-958, 100)	55.6 (-958, 100)
	27	48	6	4	85
全評価期間	4.40 (0, 271.0)	5.25 (0, 122.2)	5.51 (0, 142.3)	2.21 (0, 132.7)	4.11 (0, 271.0)
	58.2 (-82, 100)	39.7 (-497, 100)	67.0 (-72, 100)	-21.2 (-3691, 100)	42.4 (-3691, 100)
	54	112	7	34	207

上段：28 日あたりの部分発作回数（中央値（最小値，最大値））

中段：ベースラインからの減少率（%）（中央値（最小値，最大値））

下段：評価例数

a) EP0083 試験：EP0083 試験の観察期、N01379 試験：N01379 試験の先行試験である N01358 試験の観察期、  
直接組入れ：本試験に直接組入れの被験者の治験薬投与前 8 週間

安全性について、すべての有害事象及び全体集団で 5%以上に認められた有害事象の発現状況は、表 57 のとおりであった。

表 57 すべての有害事象及び全体集団で 5%以上に認められた有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

先行試験	EP0083 試験		N01379 試験	直接組入れ	合計
	プラセボ群	本薬錠剤群			
評価例数	54	112	7	34	207
すべての有害事象	42 (77.8)	104 (92.9)	6 (85.7)	32 (94.1)	184 (88.9)
重篤な有害事象	3 (5.6)	18 (16.1)	4 (57.1)	4 (11.8)	29 (14.0)
投与中止に至った有害事象	0	5 (4.5)	0	3 (8.8)	8 (3.9)
全体集団で 5%以上に認められた有害事象					
コロナウイルス感染	11 (20.4)	25 (22.3)	0	6 (17.6)	42 (20.3)
鼻咽頭炎	15 (27.8)	17 (15.2)	3 (42.9)	3 (8.8)	38 (18.4)
発熱	9 (16.7)	19 (17.0)	1 (14.3)	4 (11.8)	33 (15.9)
浮動性めまい	11 (20.4)	14 (12.5)	3 (42.9)	3 (8.8)	31 (15.0)
傾眠	13 (24.1)	7 (6.3)	2 (28.6)	5 (14.7)	27 (13.0)
上気道感染	4 (7.4)	21 (18.8)	0	1 (2.9)	26 (12.6)
頭痛	9 (16.7)	14 (12.5)	0	1 (2.9)	24 (11.6)
挫傷	5 (9.3)	8 (7.1)	2 (28.6)	2 (5.9)	17 (8.2)
口腔咽頭痛	2 (3.7)	10 (8.9)	0	4 (11.8)	16 (7.7)
咳嗽	5 (9.3)	9 (8.0)	0	2 (5.9)	16 (7.7)
悪心	3 (5.6)	11 (9.8)	0	1 (2.9)	15 (7.2)
下痢	3 (5.6)	9 (8.0)	0	1 (2.9)	13 (6.3)
不眠症	4 (7.4)	6 (5.4)	1 (14.3)	2 (5.9)	13 (6.3)
嘔吐	3 (5.6)	6 (5.4)	0	2 (5.9)	11 (5.3)

発現例数（発現割合（%））

死亡は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象は 29 例（脳手術 3 例、浮動性めまい・頭痛・嘔吐、てんかん・運動失調、痙攣発作、脳挫傷・骨嚢腫、迷走神経刺激装置埋込み・群発発作、コントロール不良の糖尿病・毛嚢嚢胞、眼瞼下垂、全身性強直性間代性発作、脳梗塞、胆嚢ポリープ、自殺企図、

白内障、自殺念慮・自殺企図・細菌性胃腸炎、上気道感染、脳震盪・挫傷・てんかん、身体疾患による精神障害、パーキンソニズム、偶発的過量投与、体内異物、肺腺癌、頭蓋形成、滑液嚢腫、洞結節機能不全、肩甲骨骨折、てんかん重積状態・コロナウイルス感染・誤嚥性肺炎、腰椎骨折各1例)に認められ、浮動性めまい・頭痛・嘔吐、脳梗塞、胆嚢ポリープ、パーキンソニズム、偶発的過量投与を除き、治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、8例(痙攣発作、倦怠感、脳梗塞、痙攣発作・感情不安定、てんかん、口内炎・易刺激性、下痢・歩行障害・傾眠・易刺激性、傾眠各1例)に認められ、てんかんを除き、治験薬との因果関係は否定されなかった。

## 7.2 本薬静注製剤の臨床試験

### 7.2.1 国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2.3: EP0118 試験<2018年12月~2021年3月>)

国際共同長期継続投与試験 (EP0085 試験) において、治験薬投与中の部分発作 (二次性全般化発作を含む) を有する 16 歳以上の日本人被験者を対象に (目標被験者数: 10 例<sup>32)</sup>)、本薬経口投与の代替療法として、本薬を静脈内投与した時の安全性、有効性等を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

主な選択基準は、EP0085 試験において、本薬錠剤を 8 週間以上経口投与され、本試験の組入れ 4 週間前から本薬錠剤の用法・用量が 50~200 mg/日の範囲で一定に保たれている被験者とされた。

用法・用量は、EP0085 試験において、本試験に組み入れ直前に経口投与されていた一日用量と同一用量を 1 日 2 回に分けて、50 mg/分で静脈内投与することとされた。投与期間は 5 日間とされた。なお、本試験を完了又は中止した被験者は、EP0085 試験に戻って本薬錠剤の経口投与を継続することとされた。

治験薬が投与された 10 例全例が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団の FAS とされた。中止例は 1 例であり、中止理由は有害事象であった。

有効性について、治験薬を経口投与から静脈内投与及び静脈内投与から経口投与への切り替え前後における 1 日あたりの部分発作回数は表 58 のとおりであった。

表 58 治験薬を経口投与 (EP0085 試験) から静脈内投与 (EP0118 試験) 及び静脈内投与 (EP0118 試験) から経口投与 (EP0085 試験) への切り替え前後における 1 日あたりの部分発作回数 (FAS)

評価例数	EP0085 試験 (EP00118 試験への切り替え前) <sup>a)</sup>	EP0118 試験	EP0085 試験 (EP00118 試験から切り替え後) <sup>b)</sup>
10	0.40 ± 0.45 0.29 (0.0, 1.4)	0.64 ± 0.76 0.50 (0.0, 2.4)	0.34 ± 0.44 0.20 (0.0, 1.4)

上段: 平均値 ± 標準偏差、下段: 中央値 (最小値, 最大値)

a) EP0118 試験組入れ前の 8 週間

b) EP0118 試験終了後の 8 週間

安全性について、有害事象の発現割合は 60.0% (6/10 例) であり、認められた事象は、頭痛、傾眠 (各 2 例)、浮動性めまい、嘔吐、血管穿刺部位紅斑、筋肉痛、月経困難症、静脈炎及び血管炎 (各 1 例) であった。

死亡は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は、1 例 (嘔吐・浮動性めまい・頭痛) に認められ、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定されなかった。

32) 本薬静脈内投与時における安全性を評価するための例数として設定された。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 本薬の開発計画の妥当性について

申請者は、部分発作（二次性全般化発作を含む）を有するてんかん患者に対する本薬錠剤の有効性及び安全性の検討を目的とした国際共同第Ⅲ相試験①（EP0083 試験）の計画について、以下のように説明している。

以下の点を踏まえ、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は認められていないと考えたことから、試験立案時点で本薬錠剤が承認されていなかったアジアの国又は地域において、国際共同第Ⅲ相試験①（EP0083 試験）を計画した。

- 内因性民族的要因について、日本人並びに外国人（白人及び黒人）健康成人を対象とした海外第Ⅰ相試験（N01209 試験及び N01287 試験）の体重で補正した薬物動態パラメータを比較した結果、大きな差異は認められなかったことから、本薬の薬物動態に民族差はないと考えたこと。なお、EP0083 試験のデータを含めた PPK モデルに基づくシミュレーションにより推定した日本人と外国人（アジア人を含む）の本薬の薬物動態においても大きな差異は認められていない（6.R.1 参照）。
- 外因性民族的要因について、てんかん症候群及びてんかん発作の診断は、N01358 試験及び EP0083 試験に参加した国又は地域では、国際抗てんかん連盟の分類に基づいていること。また、部分発作等のてんかん発作に対する治療方法としては、いずれの国又は地域においても、抗てんかん薬による薬物治療、迷走神経刺激療法又は脳外科手術が実施されており、迷走神経刺激療法の有無や抗てんかん薬として使用可能な薬剤等に多少の差異はあるものの、国又は地域間で大きな差異はないこと。

以上の点に加え、EP0083 試験立案時に、国際共同第Ⅲ相試験②（N01358 試験）及び海外第Ⅲ相試験（参考 CTD: 5.3.5.1.5: N01252 試験<sup>33)</sup>及び参考 CTD 5.3.5.1.6: N01253 試験<sup>34)</sup>）の成績により、部分発作に対する本薬錠剤 50 mg/日、100 mg/日及び 200 mg/日投与のプラセボに対する優越性が示され、欧米では 50～200 mg/日の用量で承認されていたことを踏まえ、EP0083 試験の本薬錠剤の用量は 50 mg/日又は 200 mg/日とし、それぞれの用量についてプラセボに対する優越性を検証する計画とした。

EP0083 試験の主要評価項目は、他の抗てんかん薬（レベチラセタム、ラコサミド等）の国内外の臨床試験で広く用いられていること等を踏まえ、治療期（12 週間）の 28 日あたりの部分発作回数のプラセボに対する減少率とした。

また、申請者は、本薬静注製剤の開発方針について以下のように説明している。

てんかん患者に対する薬物治療は長期間にわたり実施する必要がある。そのため、身体状況の変化によって経口投与が困難な場合においても継続して本薬によるてんかんに対する薬物治療が継続できるよう、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の開発が医療上必要と判断し、本薬静注製剤の開発を計画した。

33) 16 歳以上 70 歳以下の部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する外国人てんかん患者を対象に、本薬錠剤の併用療法における有効性及び安全性を評価するために実施されたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験であり、用法・用量は、プラセボ、5 mg/日、20 mg/日又は 50 mg/日を 1 日 2 回に分けて経口投与することとされた。

34) 16 歳以上 70 歳以下の部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する外国人てんかん患者を対象に、本薬錠剤の併用療法における有効性及び安全性を評価するために実施されたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験であり、用法・用量は、プラセボ、20 mg/日、50 mg/日又は 100 mg/日を 1 日 2 回に分けて経口投与することとされた。

日本人健康成人を対象に本薬錠剤と本薬静注製剤の薬物動態及び安全性を比較することを目的とした国内第Ⅰ相試験（EP0117 試験）において、本薬静注製剤は、本薬錠剤と比較して  $C_{max}$  は高くなるが、AUC は同程度であることが示され（表 28）、安全性について大きな懸念は認められなかった。

以上の点等を踏まえ、本薬経口製剤から本薬静注製剤に切り替えて投与したときの安全性を確認することを主たる目的とし、本薬静注製剤の有効性評価については、部分発作回数が大きく異なることを確認する方針とし、実施可能性も考慮して非盲検非対照試験を計画した。

機構は、以下のように考える。

本薬の薬物動態に関する情報及び国内外のてんかんの診療体系等を踏まえると、本薬の有効性及び安全性の評価に影響を及ぼす程の内因性及び外因性民族的要因の大きな差異はないと判断できることから、部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する日本人てんかん患者に対する本薬錠剤の有効性を検証する位置付けで実施した EP0083 試験を国際共同治験として計画したことは理解できる。

また、EP0083 試験の本薬錠剤の用量を、これまでに実施された本薬の臨床試験成績や欧米の承認用法・用量を踏まえて 50mg/日及び 200mg/日の 2 用量としたことについて、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等を踏まえると理解できる。

加えて、これまでに実施された本薬の臨床試験における部分発作回数の推移等も踏まえると、EP0083 試験の主要評価項目を治療期（12 週間）の 28 日あたりの部分発作回数のプラセボに対する減少率とすることは適切と判断する。

本薬静注製剤の開発について、当該製剤の臨床的位置付けは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であること等を踏まえると、本薬錠剤と本薬静注製剤の薬物動態の異同を確認した上で、本薬錠剤から本薬静注製剤に切り替えた際の安全性及び有効性に大きな問題がないことを非盲検非対照試験で確認する方針としたことは試験の実施可能性も考慮すると理解できる。

## 7.R.2 有効性について

申請者は、本薬の有効性について、以下のように説明している。

国際共同第Ⅲ相試験①（EP0083 試験）において、主要評価項目である治療期における 28 日あたりの部分発作回数について、50 mg/日群及び 200 mg/日群いずれにおいてもプラセボ群と比較して有意に減少した（表 52）。また、副次評価項目である治療期における 28 日あたりの部分発作回数が観察期から 50% 以上減少した被験者（50%レスポンド）の割合は、表 60 のとおりであり、主要評価項目と同様の傾向が認められた。

以上の EP0083 試験の主要評価項目及び副次評価項目の日本人集団の結果は、表 59 及び表 60 のとおりであり、日本人集団においても全体集団と同様の傾向が認められた。

表 59 日本人集団/外国人集団別の治療期における 28 日あたりの部分発作回数のプラセボ群に対する減少率 (EP0083 試験、FAS)

	投与群	評価例数	28 日間あたりの部分発作回数 治療期 (調整済み平均値 <sup>a)</sup> )	プラセボとの比較
				減少率(%) [95%信頼区間] <sup>b)</sup>
全体集団	プラセボ群	147	8.9	
	50 mg/日	151	6.5	24.5 [11.7, 35.5]
	200 mg/日	148	5.6	33.4 [21.9, 43.1]
日本人集団	プラセボ群	33	13.5	
	50 mg/日	31	11.7	12.5 [-28.1, 40.2]
	200 mg/日	32	9.2	29.4 [-2.8, 51.5]
外国人集団	プラセボ群	114	7.4	
	50 mg/日	120	5.1	28.1 [14.2, 39.8]
	200 mg/日	116	4.4	35.8 [23.1, 46.3]

- a) 対数変換  $[\log(x+1)]$  した治療期の 28 日あたりの部分発作回数をアウトカムとし、投与群、国又は地域、及びレベチラセタムの使用状況と過去に使用し試験参加前に中止している抗てんかん薬の種類数 (2 種以下、2 種超) の組み合わせ (4 カテゴリー) を固定効果、対数変換した観察期の部分発作回数を連続共変量とした ANCOVA に基づき算出。日本人集団及び外国人集団に対しては、国又は地域、及びレベチラセタムの使用状況と過去に使用し試験参加前に中止している抗てんかん薬の種類数の組み合わせを因子として含めないモデルを適用。表中には最小二乗平均値を逆対数変換した数値 (x) を調整済み平均値として示した。
- b) プラセボ群に対する減少率 (%) =  $100 \times [ [ (\text{プラセボ群の調整済み平均値}+1) - (\text{本薬錠剤群の調整済み平均値}+1) ] / (\text{プラセボ群の調整済み平均値}+1) ]$

表 60 日本人集団/外国人集団別の治療期における 50%レスポンド<sup>a)</sup>の割合 (EP0083 試験、FAS)

	投与群	評価例数	50%レスポンド <sup>a)</sup> の割合	オッズ比 [95%信頼区間] <sup>b)</sup>
全体集団	プラセボ群	147	19.0% (28/147 例)	
	50 mg/日	151	41.1% (62/151 例)	3.08 [1.8, 5.3]
	200 mg/日	148	49.3% (73/148 例)	4.22 [2.5, 7.2]
日本人集団	プラセボ群	33	12.1% (4/33 例)	
	50 mg/日	31	32.3% (10/31 例)	3.60 [1.0, 13.2]
	200 mg/日	32	37.5% (12/32 例)	4.34 [1.2, 15.4]
外国人集団	プラセボ群	114	21.1% (24/114 例)	
	50 mg/日	120	43.3% (52/120 例)	2.88 [1.6, 5.1]
	200 mg/日	116	52.6% (61/116 例)	4.18 [2.3, 7.5]

- a) 部分発作回数が観察期から 50%以上減少した被験者を、治療期を完了したか否かに関わらずレスポンドと定義した。
- b) 投与群、国又は地域、及びレベチラセタムの使用状況と過去に使用し試験参加前に中止している抗てんかん薬の種類数 (2 種以下、2 種超) の組み合わせ (4 カテゴリー) を固定効果、観察期の部分発作回数の対数変換値を連続共変量とした Logistic 回帰モデルに基づき算出。日本人集団及び外国人集団に対しては、国又は地域、及びレベチラセタムの使用状況と過去に使用し試験参加前に中止している抗てんかん薬の種類数の組み合わせを因子として含めないモデルを適用。

また、国際共同長期継続投与試験 (EP0085 試験) において、本薬錠剤の長期投与時においても、部分発作回数が減少する傾向が示されていた (表 56)。

以上より、てんかん患者の部分発作 (二次性全般化発作を含む) に対する本薬錠剤の有効性は示されたと考える。

本薬静注製剤の有効性について、国内第 III 相試験 (EP0118 試験) において治験薬を経口投与から静脈内投与及び静脈内投与から経口投与への切り替え前後の 1 日あたりの部分発作回数に大きな変化は認められなかったこと、並びに国内第 I 相試験 (EP0117 試験) において本薬静注製剤投与時の曝露量 ( $C_{max}$  及び AUC) は本薬錠剤経口投与時の曝露量と比較して同程度以上であったこと (6.1.1 参照) を踏まえると、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の本薬静注製剤の有効性は確認できたと考える。

その上で、申請者は、本薬の有効性に影響を及ぼす因子について以下のように説明している。

EP0083 試験において、発作型分類、観察期の発作回数、本薬と同様の作用機序を有するレベチラセタムの使用歴の有無、試験参加前に使用した抗てんかん薬の種類数及び治療期における併用抗てんかん薬

の種類数別の主要評価項目の結果は表 61 のとおりであり、これらの因子は本薬の有効性には影響しないものと考えた。

表 61 背景因子別の治療期間における 28 日あたりの部分発作回数のプラセボ群に対する減少率 (EP0083 試験、FAS)

背景因子		投与群	評価例数	28 日間あたりの部分発作回数	プラセボとの比較
				治療期 (調整済み平均値 <sup>a)</sup> )	減少率(%) [95%信頼区間] <sup>b)</sup>
発作型分類	単純部分発作	プラセボ群	67	4.9 <sup>c)</sup>	
		50 mg/日	61	4.5 <sup>c)</sup>	6.5 [-23.5, 29.1]
		200 mg/日	65	4.2 <sup>c)</sup>	11.1 [-16.9, 32.3]
	複雑部分発作	プラセボ群	107	5.1 <sup>c)</sup>	
		50 mg/日	106	3.8 <sup>c)</sup>	21.4 [5.5, 34.7]
		200 mg/日	105	3.4 <sup>c)</sup>	27.6 [12.8, 39.8]
二次性全般化発作	プラセボ群	53	2.4 <sup>c)</sup>		
	50 mg/日	54	1.8 <sup>c)</sup>	18.2 [-2.6, 34.8]	
	200 mg/日	42	1.3 <sup>c)</sup>	31.6 [12.8, 46.3]	
観察期の 28 日あたりの部分発作回数 <sup>d)</sup>	8.5 回以下	プラセボ群	69	4.2	
		50 mg/日	72	3.0	22.7 [4.9, 37.2]
		200 mg/日	83	2.4	34.4 [19.8, 46.3]
	8.5 回超	プラセボ群	78	16.3	
		50 mg/日	79	11.7	27.0 [6.5, 43.0]
		200 mg/日	65	10.6	33.4 [13.5, 48.7]
レベチラセタムの使用歴	無	プラセボ群	107	7.6	
		50 mg/日	109	5.3	26.8 [11.2, 39.7]
		200 mg/日	113	4.6	35.0 [21.2, 46.4]
	有	プラセボ群	40	11.3	
		50 mg/日	42	8.7	20.5 [-4.9, 39.8]
		200 mg/日	35	7.6	29.5 [5.5, 47.3]
試験参加前に使用した抗てんかん薬	2 種以下	プラセボ群	93	7.2	
		50 mg/日	101	4.8	29.0 [12.7, 42.3]
		200 mg/日	101	4.0	39.3 [25.3, 50.6]
	2 種超	プラセボ群	54	11.0	
		50 mg/日	50	9.4	13.4 [-8.1, 30.6]
		200 mg/日	47	9.0	17.1 [-4.1, 34.0]
治療期における併用抗てんかん薬	1 種	プラセボ群	66	8.9	
		50 mg/日	50	5.4	35.4 [15.3, 50.7]
		200 mg/日	49	4.6	43.1 [25.1, 56.8]
	2 種	プラセボ群	81	8.1	
		50 mg/日	101	6.6	16.2 [-2.5, 31.6]
		200 mg/日	99	5.4	29.2 [13.4, 42.2]

a) 対数変換  $[\log(x+1)]$  した治療期の 28 日あたりの部分発作回数をアウトカムとし、投与群を固定効果、対数変換した観察期の部分発作回数を連続共変量とした ANCOVA に基づき算出。最小二乗平均値を逆対数変換した数値 (x) を調整済み平均値として示した。

b) プラセボ群に対する減少率 (%) =  $100 \times [ [ (\text{プラセボ群の調整済み平均値}+1) - (\text{本薬錠剤群の調整済み平均値}+1) ] / (\text{プラセボ群の調整済み平均値}+1) ]$

c) 対数変換  $[\log(x+1)]$  した治療期の 28 日あたりの単純部分発作回数、複雑部分発作回数又は二次性全般化発作回数をアウトカムとし、投与群を固定効果、対数変換した観察期の単純部分発作回数、複雑部分発作回数又は二次性全般化発作回数を連続共変量とした ANCOVA に基づき算出。最小二乗平均値を逆対数変換した数値 (x) を調整済み平均値として示した。

d) 中央値により層別

また、EP0083 試験において、併用した抗てんかん薬の種類別の主要評価項目の結果は表 62 のとおりであり、症例数が限られるため解釈には限界があるが、本薬と薬物相互作用のあるカルバマゼピン、フェニトイン及びフェノバルビタールを含めて併用抗てんかん薬の種類によって特定の傾向は認められないと考える。

表 62 併用抗てんかん薬の種類別の治療期における 28 日あたりの部分発作回数のプラセボ群に対する減少率 (EP0083 試験、FAS)

	投与群	評価例数	28 日間あたりの部分発作回数	プラセボとの比較
			治療期 (調整済み平均値 <sup>a)</sup> )	減少率(%) [95%信頼区間] <sup>b)</sup>
バルプロ酸ナトリウム	プラセボ群	44	7.7	
	50 mg/日	68	4.5	36.4 [17.0, 51.2]
	200 mg/日	65	4.0	42.0 [24.2, 55.6]
カルバマゼピン	プラセボ群	50	8.3	
	50 mg/日	46	4.7	38.7 [19.6, 53.3]
	200 mg/日	40	5.4	31.5 [8.9, 48.5]
ラモトリギン	プラセボ群	32	10.6	
	50 mg/日	32	9.5	9.5 [-27.1, 35.5]
	200 mg/日	36	7.6	25.9 [-3.2, 46.8]
フェニトイン	プラセボ群	19	6.4	
	50 mg/日	25	6.0	5.5 [-39.4, 36.0]
	200 mg/日	27	4.6	24.6 [-10.2, 48.4]
トピラマート	プラセボ群	15	5.7	
	50 mg/日	16	7.9	-32.7 [-121.7, 20.6]
	200 mg/日	16	3.2	37.4 [-4.6, 62.5]
フェノバルビタール	プラセボ群	18	6.9	
	50 mg/日	16	4.7	27.8 [-27.2, 59.0]
	200 mg/日	8	6.8	2.1 [-95.4, 50.9]
ラコサミド	プラセボ群	12	12.6	
	50 mg/日	16	13.3	-5.2 [-86.9, 40.8]
	200 mg/日	13	7.9	35.0 [-18.2, 64.3]
オクスカルバゼピン	プラセボ群	10	6.9	
	50 mg/日	10	10.9	-51.1 [-234.5, 31.7]
	200 mg/日	18	4.6	28.4 [-41.7, 63.8]
ペランパネル	プラセボ群	12	11.4	
	50 mg/日	6	12.3	-6.8 [-68.6, 32.3]
	200 mg/日	7	11.5	-0.9 [-56.7, 35.0]

a) 対数変換  $[\log(x+1)]$  した治療期の 28 日あたりの部分発作回数をアウトカムとし、投与群を固定効果、対数変換した観察期の部分発作回数を連続共変量とした ANCOVA に基づき算出。最小二乗平均値を逆対数変換した数値 (x) を調整済み平均値として示した。

b) プラセボ群に対する減少率 (%) =  $100 \times [ ( \text{プラセボ群の調整済み平均値} + 1 ) - ( \text{本薬錠剤群の調整済み平均値} + 1 ) ] / ( \text{プラセボ群の調整済み平均値} + 1 )$

なお、EP0083 試験では、試験立案時点で得られていた海外第Ⅲ相試験 (参考 CTD: 5.3.5.1.5: N01252 試験<sup>33)</sup> 及び参考 CTD 5.3.5.1.6: N01253 試験<sup>34)</sup>) において、いずれの試験でも本薬とレベチラセタムの併用時の有効性が示されなかったことから (表 63)、本薬と同様の作用機序を有するレベチラセタムとの併用は禁止した。したがって、本薬とレベチラセタムの併用は推奨されないと考える。

表 63 レベチラセタムの併用の有無別の治療期における 1 週間あたりの部分発作回数のプラセボ群に対する減少率 (N01252 試験の ITT 集団及び N01253 試験の modified ITT 集団)

試験名	レベチラセタムの併用	投与群	評価例数	1 週間あたりの部分発作回数	プラセボとの比較
				治療期 (調整済み平均値 <sup>a)</sup> )	減少率(%) [95%信頼区間] <sup>b)</sup>
N01252 試験	有	プラセボ群	18	2.5	
		20 mg/日	18	2.7	-6.6 [-47.2, 22.9]
		50 mg/日	20	2.8	-7.2 [-47.3, 22.1]
		100 mg/日	20	2.9	-12.2 [-53.6, 18.1]
	無	プラセボ群	82	2.1	
		20 mg/日	81	1.8	9.5 [-2.5, 20.1]
		50 mg/日	79	1.8	9.4 [-2.7, 20.1]
		100 mg/日	80	1.6	16.5 [5.4, 26.3]
N01253 試験	有	プラセボ群	19	3.1	
		5 mg/日	18	3.8	-16.2 [-47.5, 8.4]
		20 mg/日	19	3.2	-1.0 [-27.7, 20.2]
		50 mg/日	19	3.2	-0.9 [-28.2, 20.5]
	無	プラセボ群	77	3.0	
		5 mg/日	78	2.9	2.3 [-12.3, 15.0]
		20 mg/日	80	2.8	5.4 [-8.6, 17.6]
		50 mg/日	82	2.4	16.0 [3.6, 26.8]

a) 対数変換  $[\log(x+1)]$  した治療期の 1 週間あたりの部分発作回数をアウトカムとし、投与群、投与群とレベチラセタムの併用の有無の交互作用項を固定効果、対数変換した観察期間の部分発作回数を連続共変量とした ANCOVA に基づき算出。最小二乗平均値を逆対数変換した数値を調整済み平均値 (x) として示した。

b) プラセボ群に対する減少率 (%) =  $100 \times \left[ \frac{(\text{プラセボ群の調整済み平均値}+1) - (\text{本薬錠剤群の調整済み平均値}+1)}{(\text{プラセボ群の調整済み平均値}+1)} \right]$

機構は、以下のように考える。

本薬錠剤について、国際共同第Ⅲ相試験① (EP0083 試験) の主要評価項目である治療期における 28 日あたりの部分発作回数のプラセボ群に対する減少率はいずれの用量群でも統計学的に有意な差が認められ、日本人集団の結果は全体集団の結果と同様であったこと等を踏まえると、日本人てんかん患者の部分発作 (二次性全般化発作を含む) に対する本薬錠剤の有効性は示されたと判断する。

また、本薬静注製剤について、国内第Ⅲ相試験 (EP0118 試験) において、経口投与から静脈内投与及び静脈内投与から経口投与への切り替え前後における 1 日あたりの部分発作回数に大きな変化は認められなかったことから、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の本薬静注製剤の有効性は確認できたと判断する。

なお、海外第Ⅲ相試験 (N01252 試験及び N01253 試験) において、本薬と同様の作用機序を有するレベチラセタムに本薬を上乗せ投与した場合、部分発作回数の更なる減少傾向は示されなかったことから、てんかん診療ガイドラインで推奨されているとおり、併用療法においては、主な作用機序が異なる抗てんかん薬を併用することが適切と判断する。

### 7.R.3 安全性について

機構は、提出された資料に基づく、以下の 7.R.3.1~7.R.3.5 における検討により、本薬投与による傾眠や浮動性めまい等の中枢神経系への影響、攻撃性等については注意を要するが、これらの事象について適切な注意喚起の下で使用されることで、部分発作 (二次性全般化発作を含む) を有する日本人てんかん患者における本薬の安全性は、有効性 (7.R.2 参照) を考慮すると、許容可能と判断する。

#### 7.R.3.1 本薬錠剤の安全性について

申請者は、本薬錠剤投与時の安全性について、本薬錠剤の臨床試験成績から以下のように説明している。

プラセボ対照試験として実施された第Ⅲ相試験（EP0083 試験及び N01358 試験）で認められた有害事象の発現状況（表 53 及び表 55）について、死亡例は、EP0083 試験の 50 mg/日群 1 例（溺死）、N01358 試験の 200 mg/日群 2 例（てんかんにおける原因不明の突然死、詳細不明各 1 例）に認められたものの、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。EP0083 試験で認められた死亡以外の重篤な有害事象について、プラセボ群と比較して、本薬錠剤群で発現割合が高い傾向が認められたものの、いずれの事象も治験薬との因果関係が否定されている。N01358 試験で認められた死亡以外の重篤な有害事象について、プラセボ群と本薬錠剤群の発現割合に差異はなく、因果関係が否定できない重篤な有害事象は、プラセボ群 2 例（発作後状態、大発作痙攣各 1 例）、100 mg/日群 5 例（精神病性障害、激越、てんかん重積状態、てんかん精神病、転換性障害各 1 例）、200 mg/日群 2 例（転倒・頭蓋脳損傷、転倒・上腕骨折各 1 例）に認められたものの、いずれの事象も回復しており、また、多くが原疾患に関連するものであった。

本薬錠剤の長期投与時の安全性について、国際共同長期継続投与試験（EP0085 試験）で認められた有害事象の発現状況（表 57）について、EP0083 試験及び N01358 試験と比較してすべての有害事象及び重篤な有害事象の発現割合が高い傾向が認められたものの、発現した事象の種類は同様であった。また、因果関係が否定できない重篤な有害事象は、5 例（浮動性めまい・頭痛・嘔吐、脳梗塞、胆嚢ポリープ、パーキンソニズム、偶発的過量投与各 1 例）に認められたものの、脳梗塞以外の事象は軽度又は中程度であった。脳梗塞については高度の事象であったものの、他の本薬の臨床試験において本薬投与によって脳梗塞が発現した事象は認められなかった。

また、日本人患者における本薬錠剤の安全性について、EP0083 試験及び EP0085 試験の日本人集団における有害事象の発現状況は、表 64 のとおりであり、有害事象の種類及び発現割合は全体集団で概ね同様であり、日本人集団で特異的な有害事象等は認められず、日本人特有の安全性上の懸念は認められなかった。

表 64 EP0083 試験及び EP0085 試験で認められた全体集団及び日本人集団の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	EP0083 試験						EP0085 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	50 mg/日群	200 mg/日群	プラセボ群	50 mg/日群	200 mg/日群		
評価例数	149	151	148	34	31	32	207	132
すべての有害事象	87 (58.4)	86 (57.0)	89 (60.1)	22 (64.7)	21 (67.7)	27 (84.4)	184 (88.9)	122 (92.4)
死亡に至った有害事象	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	1 (0.7)	2 (1.3)	4 (2.7)	1 (2.9)	1 (3.2)	4 (12.5)	29 (14.0)	23 (17.4)
投与中止に至った有害事象	7 (4.7)	4 (2.6)	5 (3.4)	1 (2.9)	1 (3.2)	1 (3.1)	8 (3.9)	6 (4.5)
日本人集団の本薬錠剤群で5%以上に認められた事象								
傾眠	12 (8.1)	15 (9.9)	28 (18.9)	4 (11.8)	6 (19.4)	13 (40.6)	27 (13.0)	26 (19.7)
鼻咽頭炎	10 (6.7)	7 (4.6)	10 (6.8)	5 (14.7)	4 (12.9)	6 (18.8)	38 (18.4)	34 (25.8)
浮動性めまい	6 (4.0)	17 (11.3)	21 (14.2)	0	3 (9.7)	6 (18.8)	31 (15.0)	22 (16.7)
頭痛	11 (7.4)	11 (7.3)	7 (4.7)	3 (8.8)	2 (6.5)	4 (12.5)	24 (11.6)	22 (16.7)
悪心	3 (2.0)	3 (2.0)	5 (3.4)	0	2 (6.5)	3 (9.4)	15 (7.2)	15 (11.4)
上腹部痛	1 (0.7)	2 (1.3)	6 (4.1)	0	1 (3.2)	3 (9.4)	9 (4.3)	9 (6.8)
発熱	1 (0.7)	2 (1.3)	4 (2.7)	0	1 (3.2)	3 (9.4)	33 (15.9)	29 (22.0)
齲蝕	0	2 (1.3)	2 (1.4)	0	2 (6.5)	2 (6.3)	3 (1.4)	3 (2.3)
白血球減少症	1 (0.7)	2 (1.3)	2 (1.4)	0	2 (6.5)	0	3 (1.4)	2 (1.5)
インフルエンザ	0	3 (2.0)	1 (0.7)	0	2 (6.5)	0	5 (2.4)	4 (3.0)
口腔咽頭痛	3 (2.0)	2 (1.3)	2 (1.4)	2 (5.9)	1 (3.2)	1 (3.1)	16 (7.7)	15 (11.4)
下痢	3 (2.0)	3 (2.0)	1 (0.7)	1 (2.9)	1 (3.2)	1 (3.1)	13 (6.3)	9 (6.8)
腹痛	2 (1.3)	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (2.9)	1 (3.2)	1 (3.1)	9 (4.3)	8 (6.1)
易刺激性	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (2.9)	0	1 (3.1)	8 (3.9)	8 (6.1)
上気道感染	7 (4.7)	10 (6.6)	8 (5.4)	1 (2.9)	0	1 (3.1)	26 (12.6)	7 (5.3)
嘔吐	6 (4.0)	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (8.8)	1 (3.2)	0	11 (5.3)	10 (7.6)
挫傷	4 (2.7)	4 (2.6)	1 (0.7)	2 (5.9)	1 (3.2)	0	17 (8.2)	15 (11.4)
不眠症	3 (2.0)	2 (1.3)	3 (2.0)	1 (2.9)	1 (3.2)	0	13 (6.3)	12 (9.1)
膀胱炎	3 (2.0)	1 (0.7)	0	1 (2.9)	1 (3.2)	0	8 (3.9)	8 (6.1)
コロナウイルス感染	1 (0.7)	2 (1.3)	0	1 (2.9)	0	0	42 (20.3)	26 (19.7)
咳嗽	5 (3.4)	0	4 (2.7)	2 (5.9)	0	0	16 (7.7)	10 (7.6)
口内炎	0	0	0	0	0	0	9 (4.3)	9 (6.8)
皮膚擦過傷	0	2 (1.3)	1 (0.7)	0	0	0	8 (3.9)	7 (5.3)
四肢痛	0	1 (0.7)	0	0	0	0	10 (4.8)	8 (6.1)
背部痛	1 (0.7)	3 (2.0)	0	1 (2.9)	0	0	9 (4.3)	8 (6.1)
湿疹	1 (0.7)	0	0	0	0	0	9 (4.3)	8 (6.1)

発現例数（発現割合（%））

機構は、以下のように考える。

国際共同第Ⅲ相試験①（EP0083 試験）及び国際共同長期継続投与試験（EP0085 試験）における有害事象の発現状況について、日本人集団と全体集団で明確な差異は認められていないことから、本薬の臨床試験の全体集団の成績に基づき、部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する日本人てんかん患者における本薬の安全性を評価することは可能と判断する。

プラセボ対照試験として実施された第Ⅲ相試験（EP0083 試験及び N01358 試験）において、プラセボ群と比較して本薬錠剤群で発現割合が高い傾向が認められた傾眠、浮動性めまい等の中枢神経系への影響については、7.R.3.3 で引き続き検討する。また、本薬と同様の作用機序を有するレベチラセタム投与時に注意を要する攻撃性等の有害事象及び自殺関連の有害事象、並びに血液障害の事象について、本薬の臨床試験においても有害事象の発現が認められていることから、7.R.3.4 及び 7.R.3.5 で引き続き検討する。

上記の事象を除く本薬錠剤投与時の有害事象については、臨床試験における発現割合や重症度等を踏まえると、本薬錠剤の臨床使用において大きな問題となる懸念は示されていないと判断する。

### 7.R.3.2 本薬静注製剤の安全性について

申請者は、本薬静注製剤投与時の安全性について以下のように説明している。

てんかん患者を対象とした本薬静注製剤の国内外の第Ⅲ相試験（EP0118 試験及び参考 CTD 5.3.5.2.4: N01258 試験）のすべての有害事象及びいずれかの群で2例以上に認められた有害事象の発現状況は、表 65 のとおりであった。

表 65 本薬静注製剤の第Ⅲ相試験における有害事象の発現状況

試験名	EP0118 試験		N01258 試験			全体
	本薬錠剤	プラセボ		本薬錠剤		
前投与 <sup>a)</sup>	50 mg/分 <sup>b)</sup>	100 mg/2 分	100 mg/15 分	100 mg/2 分	100 mg/15 分	
1 回あたりの投与量/時間	50 mg/分 <sup>b)</sup>	100 mg/2 分	100 mg/15 分	100 mg/2 分	100 mg/15 分	
評価例数	10	26	26	27	26	105
すべての有害事象	6 (60.0)	20 (76.9)	19 (73.1)	21 (77.8)	20 (76.9)	80 (76.2)
重篤な有害事象	1 (10.0)	0	0	1 (3.7) <sup>c)</sup>	0	1 (1.0)
投与中止に至った有害事象	1 (10.0)	1 (3.8)	1 (3.8)	0	0	2 (1.9)
いずれかの群で2例以上に認められた有害事象						
傾眠	2 (20.0)	8 (30.8)	7 (26.9)	7 (25.9)	9 (34.6)	31 (29.5)
浮動性めまい	1 (10.0)	4 (15.4)	4 (15.4)	3 (11.1)	4 (15.4)	15 (14.3)
頭痛	2 (20.0)	2 (7.7)	1 (3.8)	2 (7.4)	2 (7.7)	7 (6.7)
疲労	0	1 (3.8)	2 (7.7)	3 (11.1)	0	6 (5.7)
注入部位疼痛	0	0	3 (11.5)	2 (7.4)	0	5 (4.8)
回転性めまい	0	1 (3.8)	1 (3.8)	2 (7.4)	1 (3.8)	5 (4.8)
発疹	0	3 (11.5)	1 (3.8)	0	0	4 (3.8)
味覚異常	0	2 (7.7)	0	2 (7.4)	0	4 (3.8)
起立性頻脈症候群	0	2 (7.7)	0	1 (3.7)	0	3 (2.9)
消化不良	0	1 (3.8)	0	2 (7.4)	0	3 (2.9)
咳嗽	0	0	2 (7.7)	0	0	2 (1.9)
注射部位紅斑	0	0	0	2 (7.4)	0	2 (1.9)
注射部位疼痛	0	0	0	2 (7.4)	0	2 (1.9)

発現例数（発現割合（%））

- a) 本薬静注製剤に切り替える前に投与されていた製剤
- b) 1 回あたり 25、50、75 又は 100 mg の投与量を 50 mg/分で静脈内投与されていた。
- c) 本薬静注製剤投与前に発現した事象

本薬錠剤の臨床試験（EP0083 試験、N01358 試験及び EP0085 試験）と本薬静注製剤の臨床試験は、試験期間が異なることから評価に限界があるものの、注入部位疼痛等、一般的に注射剤で認められる有害事象を除き本薬静注製剤の有害事象の発現状況は、本薬錠剤と比較して、大きく異なる傾向は認められず、本薬静注製剤特有の重篤な有害事象は認められなかった。

また、最新の海外の製造販売後安全性情報（2023 年 11 月時点）<sup>35)</sup>において、本薬静注製剤投与例で 21 件の重篤な有害事象が報告され、そのうち、本薬経口製剤投与例では報告されず、本薬静注製剤投与例のみで報告された事象は、未承認適応に対する薬効欠如、高血糖、多臓器機能不全症候群及び SARS-CoV-2 検査陽性（各 1 件）であり、いずれの事象も本薬静注製剤の投与以外の要因が考えられる事象であった。

以上より、本薬静注製剤のみにおいて臨床上大きな問題となる有害事象は認められていないと考える。

機構は、本薬静注製剤及び本薬錠剤の臨床試験における有害事象の発現状況に大きな差異はなく、本薬錠剤と比較して本薬静注製剤投与時にのみ注意を要する事象は認められていないと判断する。

### 7.R.3.3 中枢神経系への影響について

申請者は、本薬投与による中枢神経系への影響について以下のように説明している。

本薬錠剤の第Ⅲ相試験（EP0083 試験、N01358 試験及び EP0085 試験）における中枢神経系の有害事象<sup>36)</sup>の発現状況は表 66 のとおりであり、EP0083 試験及び N01358 試験いずれにおいてもプラセボ群と比較

35) 2016 年 1 月 14 日～2023 年 11 月 30 日。推定曝露は、857191 人年と推定されている。

36) MedDRA SOC 「精神障害」及び「神経系障害」に該当する有害事象

して本薬錠剤群で発現割合が高い傾向であり、傾眠、浮動性めまい等の事象が多く認められたものの、ほとんどの事象が軽度又は中等度であった。なお、傾眠については N01358 試験及び本薬錠剤の海外第Ⅲ相試験 (N01252 試験及び N01253 試験) の統合解析においては、50 mg/日群 11.5% (23/200 例)、100 mg/日群 16.1% (57/353 例) 及び 200 mg/日群 16.8% (42/250 例) であり、用量依存的に発現割合が高くなる傾向が認められた。

表 66 本薬錠剤の第Ⅲ相試験における中枢神経系の有害事象の発現割合

	EP0083 試験			N01358 試験			EP0085 試験
	プラセボ群	50 mg/日群	200 mg/日群	プラセボ群	100 mg/日群	200 mg/日群	
評価例数	149	151	148	261	253	250	207
すべての有害事象	38 (25.5)	45 (29.8)	58 (39.2)	78 (29.9)	106 (41.9)	117 (46.8)	101 (48.8)
重篤な有害事象	0	1 (0.7)	0	2 (0.8)	6 (2.4)	3 (1.2)	12 (5.8)
投与中止に至った有害事象	6 (4.0)	3 (2.0)	4 (2.7)	7 (2.7)	14 (5.5)	13 (5.2)	7 (3.4)
いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象							
傾眠	12 (8.1)	15 (9.9)	28 (18.9)	20 (7.7)	49 (19.4)	42 (16.8)	27 (13.0)
浮動性めまい	6 (4.0)	17 (11.3)	21 (14.2)	13 (5.0)	26 (10.3)	36 (14.4)	31 (15.0)
頭痛	11 (7.4)	11 (7.3)	7 (4.7)	22 (8.4)	17 (6.7)	20 (8.0)	24 (11.6)
痙攣発作	4 (2.7)	1 (0.7)	3 (2.0)	3 (1.1)	4 (1.6)	3 (1.2)	7 (3.4)
協調運動異常	0	0	3 (2.0)	0	3 (1.2)	0	0
不眠症	3 (2.0)	2 (1.3)	3 (2.0)	3 (1.1)	4 (1.6)	6 (2.4)	13 (6.3)
易刺激性	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.4)	8 (3.2)	7 (2.8)	8 (3.9)
自殺念慮	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	7 (3.4)
不安	1 (0.7)	0	0	3 (1.1)	3 (1.2)	8 (3.2)	2 (1.0)
てんかん	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.4)	2 (0.8)	0	6 (2.9)

発現例数 (発現割合 (%))

最新の海外の製造販売後安全性情報 (2023 年 11 月時点)<sup>35)</sup>について、中枢神経系の有害事象の報告件数は 10316 件であり、主に報告された事象は、痙攣 2195 件、浮動性めまい 607 件、傾眠 553 件、攻撃性 382 件、うつ病 351 件、易刺激性 344 件、頭痛 339 件、不安 290 件、自殺念慮 217 件、不眠症 216 件、記憶障害 213 件、行動障害 203 件等であり、臨床試験で認められた事象の種類や発現状況と異なる傾向は認められなかった。

以上より、傾眠、浮動性めまい等の中枢神経系の有害事象について、注意を要するものの、添付文書において適切に注意喚起を行うことで管理が可能と考える。

機構は、以下のように考える。

傾眠、浮動性めまい等の中枢神経系の有害事象について、本薬錠剤の第Ⅲ相試験 (EP0083 試験及び N01358 試験) においてプラセボ群と比較して本薬錠剤群で高い割合で認められており、海外の製造販売後も報告されている。したがって、本薬投与時には、傾眠、浮動性めまい等の発現に注意するとともに、これらの事象により二次的に転倒する可能性があることにも留意する必要があると判断する。

#### 7.R.3.4 攻撃性等の有害事象及び自殺関連の有害事象について

申請者は、本薬投与による攻撃性等の有害事象及び自殺関連の有害事象の発現について以下のように説明している。

本薬錠剤の第Ⅲ相試験（EP0083 試験、N01358 試験及び EP0085 試験）における攻撃性等に関連する有害事象<sup>37)</sup>の発現状況は表 67 のとおりであり、N01358 試験においては、プラセボ群と比較して本薬錠剤群で発現割合が高い傾向であり、易刺激性の事象が多く認められたものの、他の抗てんかん薬（カルバマゼピン、ラモトリギン、レベチラセタム等）の臨床試験等における当該副作用の発現割合は 0.1～5% 程度であることを踏まえると、本薬の攻撃性等に関連する有害事象の発現割合は他の抗てんかん薬と比較して高い傾向は認められなかった。

表 67 本薬錠剤の第Ⅲ相試験における攻撃性等に関連する有害事象の発現状況

	EP0083 試験			N01358 試験			EP0085 試験
	プラセボ群	50 mg/日群	200 mg/日群	プラセボ群	100 mg/日群	200 mg/日群	
評価例数	149	151	148	261	253	250	207
すべての有害事象	4 (2.7)	3 (2.0)	4 (2.7)	5 (1.9)	13 (5.1)	9 (3.6)	15 (7.2)
重篤な有害事象	0	1 (0.7)	0	0	2 (0.8)	0	0
投与中止に至った有害事象	0	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.8)	4 (1.6)	0	3 (1.4)
いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象							
易刺激性	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.4)	8 (3.2)	7 (2.8)	8 (3.9)
怒り	0	0	0	2 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.8)	0
裂傷	2 (1.3)	1 (0.7)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.8)	4 (1.9)
攻撃性	0	0	0	0	1 (0.4)	2 (0.8)	0
激越	0	0	1 (0.7)	0	2 (0.8)	0	2 (1.0)

発現例数（発現割合（%））

最新の海外の製造販売後安全性情報（2023 年 11 月時点）<sup>35)</sup>における攻撃性等に関連する有害事象の報告件数は 1482 件であり、主に報告された事象は、攻撃性 382 件、易刺激性 344 件、行動障害 203 件、怒り 144 件、激越 110 件等であり、臨床試験で認められた事象の種類や発現状況と異なる傾向は認められなかった。

本薬錠剤の第Ⅲ相試験（EP0083 試験、N01358 試験及び EP0085 試験）で認められた本薬投与時の自殺に関連する有害事象の発現状況は表 68 のとおりであり、EP0083 試験及び N01358 試験いずれの試験においてもプラセボ群と比較して本薬錠剤群で発現割合が高くなる傾向は認められなかった。また、他の抗てんかん薬（カルバマゼピン、ラモトリギン、レベチラセタム等）の臨床試験等における当該副作用の発現割合は 0.2～0.9% 程度であることを踏まえると、本薬の自殺に関連する有害事象の発現割合は他の抗てんかん薬と比較して高い傾向は認められなかった。

37) 以下の MedDRA PT に該当する有害事象

溺死、易刺激性、術後激越、咬刺傷、銃創、人による咬傷、損傷、裂傷、刺創、精神運動亢進、異常行動、アクティベーション症候群、感情不安定、攻撃性、激越性うつ病、激越、怒り、反社会的行動、反社会性パーソナリティ障害、注意喚起行動、好戦的態度、双極性障害、双極 1 型障害、双極 2 型障害、境界性パーソナリティ障害、素行障害、妄想性障害、嫉妬型、妄想性障害、被害型、脱抑制、社会的行為障害、殺人念慮、敵意、軽躁、せっかち、衝動制御障害、衝動行為、間欠性爆発性障害、嫉妬妄想、躁病、反抗挑戦性障害、小児性愛、妄想症、妄想性パーソナリティ障害、性嗜好異常、人格変化、パーソナリティ障害、精神病質人格、精神病的行動、精神病性障害、放火癖、サディズム、統合失調症、妄想型、絶叫、物質誘発性精神病性障害、暴力関連症状、窒息、児童虐待、非行、高齢者の虐待、校内暴力、殺人、入獄、近親者の入獄、近親姦、身体的虐待、身体的暴力、心理的虐待、性的虐待、配偶者の虐待、窃盗、言語的虐待、扁桃体破壊

表 68 本薬錠剤の第Ⅲ相試験における自殺に関連する有害事象の発現状況

	EP0083 試験			N01358 試験			EP0085 試験
	プラセボ群	50 mg/日群	200 mg/日群	プラセボ群	100 mg/日群	200 mg/日群	
評価例数	149	151	148	261	253	250	207
すべての有害事象	1 (0.7)	0	1 (0.7)	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	9 (4.3)
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	2 (1.0)
投与中止に至った有害事象	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
すべての有害事象							
自殺念慮	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	7 (3.4)
自殺企図	0	0	0	0	0	0	3 (1.4)
自傷念慮	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)
故意の自傷行為	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0

発現例数（発現割合（%））

最新の海外の製造販売後安全性情報<sup>35)</sup>における自殺に関連する有害事象の報告件数は、324 件であり、主に報告された事象は、自殺念慮 217 件、企図的過量投与 27 件、故意の自傷行為 26 件、自殺企図 26 件等であり、臨床試験で認められた事象の発現状況と異なる傾向は認められなかった。

以上より、本薬投与時の攻撃性等の有害事象の発現には注意を要するものの、他の抗てんかん薬と同様に、添付文書において適切に注意喚起を行うことで管理可能と考える。また、自殺に関連する有害事象について、本薬投与による攻撃性等の精神症状の発現が当該事象の一因になる可能性は完全には否定できないものの、臨床試験における発現割合は、他の抗てんかん薬と比較して本薬で高い傾向は認められないことから、他の抗てんかん薬と同様に、添付文書において適切に注意喚起を行う。

機構は、以下のように考える。

攻撃性等の有害事象について、本薬錠剤の第Ⅲ相試験（N01358 試験）ではプラセボ群と比較して本薬錠剤群で高い割合で認められており、海外の製造販売後も報告されていることを踏まえると、本薬投与時にはその発現に注意を要すると判断する。

また、自殺に関連する有害事象は、本薬錠剤の第Ⅲ相試験（EP0083 試験及び N01358 試験）ではプラセボ群と本薬錠剤群で発現状況に差異はなく、既承認の他の抗てんかん薬の臨床試験における発現割合とも大きな差異は認められていない。一方で、本薬により攻撃性等の精神症状が発現する可能性があることを考慮すると、本薬投与が当該事象の発現に寄与する可能性は否定できないことから、本薬投与に際して当該事象の発現リスクについても留意する必要があるとあり、他の抗てんかん薬と同様に、添付文書において注意喚起を行うことが適切と判断する。

### 7.R.3.5 血液障害について

申請者は、本薬投与による血液障害の発現について、以下のように説明した。

本薬錠剤の第Ⅲ相試験（EP0083 試験、N01358 試験及び EP0085 試験）における血液障害関連の有害事象<sup>38)</sup>の発現状況は表 69 のとおりであり、重篤な有害事象は認められず、EP0083 試験及び N01358 試験において、プラセボ群と比較して本薬錠剤群で発現割合が高い傾向は認められなかった。

38) MedDRA SOC 「血液およびリンパ系障害」に含まれる事象

表 69 本薬錠剤の第Ⅲ相試験における血液障害関連の有害事象

	EP0083 試験			N01358 試験			EP0085 試験
	プラセボ群	50 mg/日群	200 mg/日群	プラセボ群	100 mg/日群	200 mg/日群	
評価例数	149	151	148	261	253	250	207
すべての有害事象	2 (1.3)	4 (2.6)	3 (2.0)	6 (2.3)	4 (1.6)	4 (1.6)	7 (3.4)
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0
すべての有害事象							
白血球減少症	1 (0.7)	2 (1.3)	2 (1.4)	0	1 (0.4)	0	3 (1.4)
好中球減少症	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	2 (0.8)	0	2 (1.0)
好酸球増加症	0	1 (0.7)	0	3 (1.1)	0	2 (0.8)	0
血小板減少症	0	1 (0.7)	0	0	0	0	2 (1.0)
貧血	1 (0.7)	0	0	2 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.8)	1 (0.5)
鉄欠乏性貧血	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.5)
白血球増加症	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
リンパ球減少症	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0
凝血異常	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)

発現例数（発現割合（%））

最新の海外の製造販売後安全性情報<sup>35)</sup>における血液障害関連の有害事象<sup>39)</sup>の報告件数は、48 件（そのうち、重篤は 32 件）であり、主に報告された事象は、血小板減少症 13 例、白血球減少症 10 例、血小板数減少 10 例等であり、重篤な有害事象の多くは、因果関係が不明又は否定されている。

以上より、本薬の投与により、重篤な血液障害関連の有害事象が発現し、臨床上大きな問題となる可能性は低いと考える。

機構は、血液障害について、本薬錠剤の第Ⅲ相試験における血液障害関連の有害事象の発現状況等を踏まえると、本薬投与による当該事象の発現が臨床上大きな問題となる可能性は低いと判断する。

#### 7.R.4 効能・効果について

##### 7.R.4.1 本薬錠剤の効能・効果について

申請者は、本薬錠剤の申請時効能・効果について以下のように説明している。

部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する本薬錠剤の有効性が示された臨床試験（EP0083 試験）は、本薬と他の抗てんかん薬の併用療法であり（7.R.2 参照）、本薬の単剤療法の有効性が検証された臨床試験成績は得られていないものの、以下の点を踏まえると、単剤療法を含め本薬錠剤の効能・効果を部分発作（二次性全般化発作を含む）とすることは適切と考える。

- 本邦で部分発作（二次性全般化発作を含む）に係る承認を有するレベチラセタム及びラコサミドの臨床試験において、レベチラセタム及びラコサミドの用法・用量は併用療法と単剤療法で同一であり、有効性及び安全性について大きな差異は認められていないこと。
- 本薬の PPK モデルに基づくシミュレーションにおいて（CL0257 解析及び CL0532 解析、6.2.7.2 及び 6.2.7.3 参照）、カルバマゼピン、フェニトイン又はフェノバルビタールと併用した際の本薬の  $C_{ss}$  は、非併用時と比較していずれも 20%程度低下することが推定されたものの、EP0083 試験の主要評

39) 以下の MedDRA PT に該当する有害事象

無顆粒球症、大球性貧血、赤芽球癆、再生不良性貧血、自己免疫性再生不良性貧血、二血球減少症、骨髄機能不全、周期性好中球減少症、好酸球減少症、赤血球系成熟停止、赤血球減少症、有熱性骨髄無形性、発熱性好中球減少症、顆粒球成熟停止、顆粒球減少症、低形成性貧血、特発性好中球減少症、白血球減少症、リンパ球減少症、小球性貧血、単球減少症、好中球減少症、汎血球減少症、汎骨髄障害、血小板成熟停止、血小板生成減少、血小板毒性、真正白血球系無形性、網赤血球減少症、血小板減少症、好中球減少性大腸炎、好中球減少性感染、好中球減少性敗血症、放射線性白血球減少症、杆状核好中球数減少、杆状核好中球百分率減、好塩基球数減少、B リンパ球数減少、好酸球数減少、赤芽球数減少、全血球数減少、顆粒球数減少、リンパ球数減少、巨核球減少、後骨髄球数減少、単芽球数減少、単球数減少、骨髄芽球数減少、骨髄球数減少、好中球数減少、血小板数減少、前赤芽球数減少、赤血球数減少、網状赤血球数減少、T リンパ球数減少、白血球数減少、不応性貧血

価項目において併用抗てんかん薬の種類別によって本薬の有効性に影響を及ぼすと考えられるような傾向は認められておらず（表 62）、これらの薬剤の有無別で安全性に特段の傾向は認められていない。加えて、PPK モデル及び PPK/PD モデルに基づくシミュレーションにおいて（CL0257 解析、6.2.7.3 参照）、本薬の単剤療法と比較して併用療法で未変化体の  $C_{ss}$  が 20%程度低下することが推定されたものの、併用療法の有効性データ（部分発作回数の減少率）から単剤療法の曝露量下の有効性を推定した結果、単剤療法においても併用療法と同様の有効性が得られると推定されたこと等を踏まえると、併用療法と単剤療法で本薬の用量を変更する必要はないと考える（6.R.5 参照）。以上より、部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する本薬の単剤療法においても、併用療法と同一の用法・用量とすることで、併用療法と同様の有効性が得られたこと。また、本薬の単剤療法と併用療法の曝露量の差異を踏まえると、単剤療法と併用療法で同様の安全性プロファイルとなることが示唆されたこと。

- 海外の製造販売後において、部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する本薬の併用療法と単剤療法の有効性は同様であったとの報告（CNS Drugs 2023; 37: 819-35）がある等、単剤療法の有効性を否定する報告は現時点ではないこと。加えて、最新の海外の製造販売後安全性情報（2023 年 11 月時点）<sup>35)</sup>において、併用療法と単剤療法で報告状況の傾向に大きな差異は認められていないこと。

機構は、以下のように考える。

本薬錠剤の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する併用療法について、国際共同第Ⅲ相試験①（EP0083 試験）において有効性が示され（7.R.2 参照）、提出された資料から安全性は許容可能である（7.R.3 参照）ことから、部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する併用療法を本薬錠剤の適応の範囲とすることは妥当である。

本薬錠剤の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する単剤療法について、以下のとおりである。

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による治療は、いずれの患者においても単剤療法（第一選択薬）で開始され、十分な管理ができない場合に、他の抗てんかん薬へ切り替え、これらの単剤療法でも十分な管理ができない場合に、作用機序の異なる抗てんかん薬による併用療法を選択することが推奨されており、併用療法時に追加する薬剤は、第一選択薬又は第二選択薬を投与することとされている（てんかん診療ガイドライン）。単剤療法で管理可能な部分発作（二次性全般化発作を含む）は、一般に併用療法が必要な場合よりも軽度で治療反応性が高いことから、単剤療法において有効性が得られる用量は併用療法とは異なる可能性も想定される。一方で、本邦で部分発作（二次性全般化発作を含む）に係る効能・効果で承認されているレベチラセタム及びラコサミドは、同一の用法・用量で併用療法と単剤療法を行ったときの曝露量（ $C_{max}$  及び AUC）は同様であり、いずれの療法においても同一の用法・用量で臨床的に意義のある有効性及び許容可能な安全性が確認されている。

本薬について、作用機序の観点からは、単剤療法においても部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する有効性が期待できる（3.R.1 参照）。また、併用する抗てんかん薬の種類によっては本薬の未変化体の  $C_{ss}$  が 20%程度低下することが推定されたものの、EP0083 試験において、併用抗てんかん薬の種類によらず、本薬の有効性は同様であり、安全性は許容可能であった。加えて、PPK 解析において本薬の単剤療法と比較して併用療法で本薬の未変化体の  $C_{ss}$  が 20%程度低下することが推定されたものの、PPK/PD 解析において併用療法の有効性データ（部分発作回数の減少率）から単剤療法の曝露量下の有効性を推定した結果、併用療法と同様の有効性が得られると推定されたこと等を踏まえると、単剤療法と併用療法で本薬の用量の変更が必要となる程の未変化体の曝露量の差異は認められていない（6.R.5 参

照)。なお、海外では既に同一用量で本薬の併用療法及び単剤療法が承認されており、海外の製造販売後に報告された事象の種類を含め、単剤療法と併用療法で有害事象の発現傾向に大きな差異はなく、部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する本薬の併用療法と単剤療法の有効性は同様であったとの報告（CNS Drugs 2023; 37: 819-35）もある。

以上の部分発作（二次性全般化発作を含む）における抗てんかん薬の治療体系、並びに、本薬の作用機序や本薬及び他の抗てんかん薬の臨床試験成績等を踏まえると、本薬の単剤療法においても、併用療法で確認された部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する有効性は得られ、併用療法と大きく異なる安全性プロファイルとなる可能性は低いと判断する。

したがって、本薬錠剤の効能・効果を、併用療法に限定せずに、申請時効能・効果のとおり「てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）」とすることは妥当と判断する。

#### 7.R.4.2 本薬静注製剤の効能・効果について

申請者は、本薬静注製剤の臨床的位置付けを踏まえて、申請時効能・効果の適切性について以下のよう

に説明した。  
本薬静注製剤は、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の臨床的位置付けで開発した（7.R.1 参照）。国内第Ⅲ相試験（EP0118 試験）等を実施した結果、部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する日本人てんかん患者に対して、本薬静注製剤の有効性が示され（7.R.2 参照）、安全性は許容可能であったこと（7.R.3 参照）を踏まえると、本薬静注製剤の申請時効能・効果は適切である。

機構は、本薬静注製剤の開発方針（7.R.1 参照）及び国内第Ⅲ相試験（EP0118 試験）成績等を踏まえると、本薬経口製剤の代替療法として開発した本薬静注製剤の効能・効果を申請時効能・効果のとおり、「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ブリーバラセタム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）」とすることは妥当と判断する。

#### 7.R.5 用法・用量について

##### 7.R.5.1 本薬錠剤の用法・用量について

申請者は、本薬錠剤の申請時用法・用量の適切性について以下のように説明している。

国際共同第Ⅲ相試験①（EP0083 試験）における主要評価項目の結果、50 mg/日群及び200 mg/日群のいずれにおいてもプラセボに対する優越性が検証されたことに加え（表 52）、国際共同第Ⅲ相試験②（N01358 試験）における主要評価項目の結果、100 mg/日群及び200 mg/日群のいずれにおいてもプラセボに対する優越性が検証されたこと等も考慮すると、日本人てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作）に対する本薬錠剤の有効性は、50～200 mg/日の用量の範囲で示されている。

その上で、EP0083 試験において、主要評価項目である治療期間における28日あたりの部分発作回数のプラセボ群に対する減少率、及び副次評価項目である治療期間における28日あたりの部分発作回数が観察期間から50%以上減少した被験者の割合はいずれも50 mg/日群と比較して200 mg/日群でより部分発作回数が改善する傾向が認められていること、本薬の国内外の臨床試験において、傾眠等の事象を除き、用量依存的に有害事象が増加する傾向は認められていないこと（7.R.3 参照）を踏まえると、50 mg/日を1日2回に分けて経口投与し、症状により、200 mg/日まで増量可能とする用法・用量は適切と考える。

機構は、抗てんかん薬では投与中止時に急激に減量することによりてんかん発作が誘発される離脱症状の発現が懸念されることから、本薬投与中止時の安全性及び減量方法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。

EP0083 試験及び EP0085 試験の試験終了又は中止時の減量方法は、1 週間ごとに 50 mg/日ずつ減量し、最終週は 1 日 1 回 25 mg を経口投与することと規定して実施した結果、減量中に離脱症状は認められなかった。また、最新の海外の製造販売後安全性情報（2023 年 11 月時点）<sup>35)</sup>において、本薬の投与中止時の離脱症状に関連する有害事象<sup>40)</sup>が 55 件報告されたものの、臨床試験と同様に徐々に減量した際に離脱症状が認められた症例は認められなかった。

以上より、本薬の投与を中止する場合には、臨床試験と同様に徐々に減量することにより、離脱症状のリスクが低減可能と考える。

機構は、以下のように考える。

本薬錠剤の用法・用量について、提出された資料を踏まえると、50 mg/日を 1 日 2 回に分けて経口投与し、患者の症状により、200 mg/日まで増量可能とする申請時用法・用量は妥当と判断する。また、本薬の投与を中止する場合には、臨床試験と同様に徐々に減量することにより、離脱症状のリスクは低減可能と判断する。

#### 7.R.5.2 本薬静注製剤の用法・用量について

申請者は、本薬静注製剤の申請時用法・用量の適切性について以下のように説明している。

本薬静注製剤の用量について、本薬静注製剤の国内第 I 相試験（EP0117 試験）の結果において、2 分間急速静脈内投与及び 15 分間点滴静脈内投与した時の  $C_{max}$  は、錠剤投与時に対して 1.92 倍及び 1.56 倍に上昇したものの、本薬錠剤を投与したときと本薬静注製剤を投与したときの AUC は同程度であり（6.1.1 参照）、国内第 III 相試験（EP0118 試験）の結果から、本薬錠剤から同一用量の本薬静注製剤に切り替えて投与した際の安全性及び有効性に大きな差異は認められなかったこと（7.2.1 参照）から、本薬を経口投与から静脈内投与に切り替える場合には、先行する本薬経口製剤と同一の用量を本薬静注製剤の用量とすることは適切と考える。また、本薬の経口投与に先立ち本薬静注製剤を投与する場合には、本薬錠剤と同様に、通常、50 mg/日で静脈内投与をすることは適切と考える。

本薬静注製剤の投与時間について、海外第 III 相試験（N01258 試験）において、1 回 100 mg を 2 分又は 15 分で静脈内投与した結果、投与時間別での有害事象の発現割合に明確な差異は認められなかったこと（表 65）等を踏まえると、1 回量を 2 分から 15 分かけて静脈内投与することは適切と考える。

機構は、以下のように考える。

本薬静注製剤の用法・用量について、提出された資料を踏まえると、本薬を経口投与から静脈内投与に切り替える場合には先行する本薬経口製剤と同一の用量を本薬静注製剤の用量とし、本薬の経口投与に先立ち本薬静注製剤を投与する場合には、本薬錠剤と同様に、通常、50 mg/日で静脈内投与する申請時用法・用量は妥当と判断する。また、本薬静注製剤の投与時間について、海外第 III 相試験（N01258 試

40) MedDRA PT 「痙攣発作」、「薬物離脱性痙攣」、「全身性強直性間代性発作」、「てんかん重積状態」、「単純部分発作」、「てんかん」、「部分発作」及び「離脱症候群」

験)の結果等を踏まえると、1回量を2分から15分かけて静脈内投与する申請時用法・用量は妥当と判断する。

#### 7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下のように説明している。

本薬の海外の製造販売後安全性情報において、攻撃性に関連する有害事象の報告が最も多いこと等を踏まえ、本薬の使用実態下における攻撃性に関連する有害事象について、製造販売後データベース調査を実施する。なお、製造販売後データベース調査では、本薬の併用療法と単剤療法での有害事象の発現状況の比較等を行う。

機構は、申請者の説明を考慮すると、本薬の使用実態下における攻撃性に関連する有害事象に着目して、製造販売後データベース調査を実施することは妥当であると判断する。

#### 7.R.7 小児開発について

申請者は、本薬の小児開発について、4歳以上の部分発作（二次性全般化発作を含む）を有するてんかん患者を対象とした臨床試験を実施中であり、4歳未満の部分発作（二次性全般化発作を含む）を有するてんかん患者を対象とした開発も計画している。

機構は、小児におけるてんかんの罹患状況等を踏まえると、部分発作（二次性全般化発作を含む）について、4歳未満及び4歳以上の小児集団を対象とした本薬の開発の必要性はあると考える。

### 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適合性書面調査を実施した。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 5.3.5.1.3）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、全体としては治験がGCPに従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の治験実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該治験実施医療機関に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

治験実施医療機関

- ・原資料と症例報告書の不整合（発作、有害事象、併用薬、併用療法、合併症の未記載）

## 9. 審査報告(1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本薬錠剤のてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、本薬静注製剤について、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。本薬錠剤及び本薬静注製剤は、てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する新たな治療選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

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、本薬錠剤及び本薬静注製剤を承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告 (2)

令和 6 年 5 月 21 日

### 申請品目

[販 売 名] ①ブリービアクト錠 25 mg、②同錠 50 mg、③同静注 25 mg  
[一 般 名] ブリーバラセタム  
[申 請 者] ユーシービージャパン株式会社  
[申請年月日] 令和 5 年 7 月 28 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した本薬の安全性及び用法・用量に関する機構の判断は専門委員から支持された。

#### 1.1 有効性について

本薬の有効性について、専門委員よりそれぞれ以下の意見が示された。

- 国際共同第Ⅲ相試験① (EP0083 試験) の観察期の 28 日あたりの部分発作回数は、プラセボ群、50 mg/日群及び 200 mg/日群の中央値の間で約 1~2 回の差が認められている (表 52)。観察期における群間差は偶発的なものと考えられるものの、その差による影響について、各群における治療期の部分発作回数の観察期からの減少率をプラセボ群と本薬群で群間比較した結果を確認すべきである。
- EP0083 試験及び国際共同第Ⅲ相試験② (N01379 試験) から国際共同長期継続投与試験 (EP0085 試験) に移行した被験者集団では部分発作が減少している一方で、EP0085 試験に直接組み入れられた被験者集団では本薬投与後に部分発作が増加している傾向が認められているが、本薬長期投与時の有効性に問題はないのか、確認すべきである。

機構は、EP0083 試験の副次評価項目として解析された治療期における 28 日あたりの部分発作回数の観察期からの減少率は表 70 のとおりであり、主要評価項目である治療期における 28 日あたりの部分発作回数のプラセボ群に対する減少率と同様の傾向であることを確認している旨、説明した。

表 70 治療期における 28 日あたりの部分発作回数の観察期からの減少率 (FAS)

投与群	評価例数	減少率	プラセボ群との群間差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>
プラセボ群	147	21.3 (-123, 87)	
50 mg/日	151	38.9 (-233, 100)	16.0 [6.2, 25.3]
200 mg/日	148	46.7 (-1097, 100)	24.4 [14.8, 33.5]

中央値 (最小値, 最大値)

a) Hodges-Lehmann 推定により算出

また、機構は、EP0085 試験の 28 日間あたりの部分発作回数のベースラインからの減少率の推移 (表 56) において、直接組み入れた被験者集団で部分発作が増加している傾向が認められたことについて、以下のように説明した。

- EP0083 試験及び N01379 試験の先行試験である N01358 試験では、本薬の有効性を評価するために、スクリーニング時の 3 カ月前に 1 カ月あたり 2 回以上の部分発作が認められ、かつ、8 週間の観察期中に 8 回以上の部分発作が認められるといった、一定の頻度で発作が持続している患者が対象とされた。一方、EP0085 試験は長期投与時の安全性を主に評価することを目的としており、EP0085 試験に直接組み入れる場合には、治験薬投与前 8 週間に 1~7 回の部分発作が認められた患者が対象とされた。以上より、EP0085 試験に直接組み入れた被験者とそれ以外の被験者では背景 (ベースライン時の部分発作回数等) が異なっていることに加え、直接組み入れた被験者数が 34 例と少なかったこと等から、本薬投与後に部分発作が増加している傾向が認められたと考える。
- EP0085 試験の有効性評価項目の一つとされた部分発作が 6 カ月間完全消失した被験者の割合は、EP0083 試験プラセボ集団で 7.7% (4/52 例)、EP0083 試験本薬錠剤集団で 12.9% (13/101 例)、N01379 試験集団で 28.6% (2/7 例)、直接組入れ集団で 13.8% (4/29 例) であったこと等から、EP0085 試験に直接組み入れた被験者においても一定の有効性は示されていると判断している。

以上の機構からの説明等を含め、審査報告 (1) の「7.R.1 本薬の開発計画の妥当性について」及び「7.R.2 有効性について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

## 1.2 効能・効果について

本薬錠剤の効能・効果について、専門委員より以下の意見が示され、審査報告 (1) の「7.R.4.1 本薬錠剤の効能・効果について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。また、本薬静注製剤の効能・効果について、審査報告 (1) の「7.R.4.2 本薬静注製剤の効能・効果について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

- 部分発作 (二次性全般化発作) に対する既承認の薬剤は、2 種類以上の抗てんかん薬を併用する併用療法の開発が先行された後に、単剤療法が追加承認されてきているものの、本薬について、作用機序の観点から単剤療法でも有効性は期待できること、海外では本薬の併用療法及び単剤療法が既に承認されていることに加え、単剤療法において併用療法と比較して本薬の用量の変更を必要とすると想定される程度までの未変化体の曝露量の差異は認められていないこと等を踏まえると、本薬錠剤の効能・効果を、併用療法に限定せずに単剤療法も含め「てんかん患者の部分発作 (二次性全般化発作を含む)」と設定することは妥当である。
- 部分発作 (二次性全般化発作) に対する薬剤について、薬物相互作用により曝露量が大きく変動する一部の抗てんかん薬の用量及び安全性には注意を要するものの、この点を除けば、一般的には単

剤療法と併用療法で、有効性及び安全性が大きく異なることはない。したがって、提出された資料等から本薬錠剤の効能・効果に単剤療法を含めることとする機構の判断を支持する。

### 1.3 薬物相互作用について

専門委員より、*in vitro* 試験において、本薬は CYP2C19 の基質の代謝を阻害することが示されているが（審査報告（1）6.2.1 参照）、本薬の臨床使用において、CYP2C19 の基質となる医薬品との併用について注意喚起する必要はないかとの意見が示された。

機構は、本薬と CYP2C19 の基質との薬物相互作用について、説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本薬と CYP2C19 の典型的基質であるオメプラゾール等との臨床薬物相互作用試験は実施していないが、PBPK モデル<sup>41)</sup>を用いて、CYP2C19 の典型的基質であるオメプラゾールと本薬とを併用投与<sup>42)</sup>したときのオメプラゾールの曝露量を推定した結果、オメプラゾール単独投与時に対する本薬併用投与時のオメプラゾールの  $C_{max}$  及び AUC の幾何平均値の比は、1.03 及び 1.04 であり、CYP2C19 に対する本薬の  $K_i$  値を保守的に設定（*in vitro* 試験（審査報告（1）6.2.1 参照）で得られた  $K_i$  値の 1/10（31.4  $\mu\text{mol/L}$ ））した感度解析の結果、オメプラゾールの  $C_{max}$  及び AUC の幾何平均値の比は 1.26 及び 1.36 であった。したがって、臨床使用において、本薬は CYP2C19 の基質の代謝を阻害する可能性が示された。しかしながら、本薬錠剤の第Ⅲ相試験（EP0083 試験、N01358 試験及び EP0085 試験）において、オメプラゾールを含む CYP2C19 の基質となる薬剤<sup>43)</sup>と本薬を併用投与した被験者<sup>44)</sup>では、それ以外の被験者と比較して有害事象の種類や発現割合が大きく異なる傾向は認められておらず、欧米等の海外の製造販売後においても、CYP2C19 の基質との薬物相互作用について、現時点で特段の問題は認められていないこと等を踏まえると、CYP2C19 の基質となる薬剤との併用を注意する旨の注意喚起は必要ないと考える。

機構は、以下のように考える。

PBPK モデル解析の結果、本薬は、臨床使用において CYP2C19 の典型的基質であるオメプラゾールの曝露量を上昇させる可能性が示されたことから、本薬が CYP2C19 の阻害作用を有することは、添付文書において情報提供する必要があると判断する。一方、PBPK モデルによる感度解析におけるオメプラゾールの曝露量上昇の程度、並びに本薬錠剤の第Ⅲ相試験及び海外の製造販売後の安全性情報等を踏まえると、CYP2C19 の基質と本薬の併用について、臨床上大きな問題となる可能性は低いと判断する。

以上の機構の判断は専門委員から支持された。機構は、本薬が CYP2C19 の阻害作用を有することを添付文書において情報提供するよう申請者に対応を求め、申請者は適切に対応した。

### 1.4 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の判断は、専門委員から支持された。機構は、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 71 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 72 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び

41) PBPK モデル解析には Simcyp version 14 が使用された。吸収モデルには 1 次吸収モデル、分布モデルには minimal PBPK モデルが選択された。臨床薬理試験、*in vitro* 試験等から得られたデータに基づき PBPK モデルが構築された。

42) 本薬 100 mg を 1 日 2 回 7 日間経口投与し、投与 5 日目にオメプラゾール 20 mg を単回投与

43) CYP2C19 阻害剤との併用により AUC が 2 倍以上に上昇又はクリアランスが 1/2 以下に低下することが報告されている薬剤

44) 本薬錠剤の第Ⅲ相試験において、CYP2C19 の基質となる薬剤を併用していた被験者数は、EP0083 試験のプラセボ群 30 例、50 mg/日群 37 例、200 mg/日群 41 例、N01358 試験のプラセボ群 59 例、100 mg/日群 54 例、200 mg/日群 57 例、EP0085 試験 47 例であった。

追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。なお、製造販売後データベース調査の計画の詳細については引き続き検討する。

表 71 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
・攻撃性	・好中球減少症 ・自殺行動、自殺念慮	該当なし
有効性に関する検討事項		
・該当なし		

表 72 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	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・製造販売後データベース調査	・市販直後調査による情報提供

## 2. 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。本品目は新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は8年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]

①②

てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）

③

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ブリーバラセタム経口製剤の代替療法  
てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）

[用法・用量]

①②

通常、成人にはブリーバラセタムとして1日 50 mg を1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により1日 200 mg を超えない範囲で適宜増減できる。

③

ブリーバラセタムの経口投与から本剤に切り替える場合：

通常、ブリーバラセタム経口投与と同じ1日用量及び投与回数にて、1回量を2分から15分かけて静脈内投与する。

ブリーバラセタムの経口投与に先立ち本剤を投与する場合：

通常、成人にはブリーバラセタムとして1日 50 mg を1日2回に分け、1回量を2分から15分かけて静脈内投与する。

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日最高投与量は200 mg とする。

[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
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
AMPA	$\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid	—
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
ARCI	Addiction Research Centre Inventory	—
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area Under Concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BSEP	Bile salt export pump	胆汁酸排泄ポンプ
Caco-2 細胞	Human colon adenocarcinoma cells	ヒト結腸癌由来細胞
CHO 細胞	Chinese hamster ovary cells	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞
CL	Clearance	クリアランス
C <sub>max</sub>	Maximum Concentration	最高血漿中濃度
CPP	Critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
C <sub>ss</sub>	Drug concentration at steady state	定常状態の薬物濃度
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
DMCM	methyl-6,7-dimethoxy-4-ethyl- $\beta$ -carboline-3-carboxylate	6,7 -ジメトキシ-4-エチル- $\beta$ -カルボリン-3-カルボン酸メチル
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
ED <sub>50</sub>	50% effective dose	50%有効用量
EM	Extensive Metabolizer	高代謝能者
E <sub>max</sub>	The maximum effect	最大効果
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
GABA	gamma-aminobutyric acid	$\gamma$ -アミノ酪酸
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
HEK	Human Embryonic Kidney	ヒト胎児由来腎臓
hERG	human ether-à-go-go related gene	ヒト急速活性化型遅延整流カリウムチャンネル遺伝子
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC <sub>50</sub>	Concentration which results in 50% inhibition	50%阻害濃度
ICH M3 ガイドライン	—	『「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」について』（平成22年2月19日付け薬食審査発0219第4号）
ICH Q1E ガイドライン	—	「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成15年6月3日付け医薬審発第0603004号）
ICH Q3A ガイドライン	—	『「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」の一部改定について』（平成18年12月4日付け薬食審査発第1204001号）

IM	Intermediate Metabolizer	中間代謝能者
IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
ITT	Intention-to-Treat	治療を意図した解析
Ki	Inhibitory constant	阻害定数
LC-MS	Liquid Chromatography Mass Spectrometry	液体クロマトグラフ/質量分析法
LC-MS/MS	Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry	液体クロマトグラフ/タンデム型質量分析計法
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LLC-PK1	Lilly Laboratories Cell Porcine Kidney cell line 1	—
MATE	Multidrug and toxin extrusion	多剤排出輸送体
MDCK	Madin-darby Canine Kidney	イヌ腎臓尿細管上皮細胞
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mRNA	messenger Ribonucleic Acid	メッセンジャーリボ核酸
MRP	Multidrug resistance-associated protein	多剤耐性関連タンパク質
MS	Mass spectrum	質量スペクトル
NMDA	N-methyl-D-aspartate	N-メチル-D-アスパラギン酸
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NZW	New Zealand White	—
OAT	Organic Anion Transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic Anion Transporting Polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic Cation Transporter	有機カチオントランスポーター
P450	Cytochrome P450	シトクロム P450
PD	Pharmacodynamics	薬力学
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PM	Poor Metabolizer	低代謝能者
PBPK	Physiologically based pharmacokinetic	生理学的薬物速度論
PPK	Population Pharmacokinetic	母集団薬物動態
PT	Preferred Term	基本語
PTP	Press through packaging	—
QTc	Corrected QT	補正 QT
QTcF 間隔	QT Interval Corrected for Heart Rate Using Fridericia's Method	Fridericia 法により補正された QT 間隔
QTc <sub>ss</sub> 間隔	Study-specific corrected QT Interval	試験固有の補正係数で調整した心電図上の QT 間隔
RH	Relative Humidity	相対湿度
SD	Sprague Dawley	—
SDH	Sorbitol dehydrogenase	ソルビトールデヒドロゲナーゼ
Sf9 細胞	Spodoptera frugiperda 9 cells	ツマジロクサヨトウ卵巣由来細胞
SOC	System Organ Class	器官別大分類
SV2	Synaptic vesicle 2	シナプス小胞タンパク 2
t <sub>1/2</sub>	Elimination half-life	消失半減期
t <sub>max</sub>	Time to Reach Maximum Concentration	最高濃度到達時間
UV/VIS	Ultraviolet-visible spectrum	紫外可視吸収スペクトル
γ-GTP	Gamma-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
てんかん診療ガイドライン	—	てんかん治療ガイドライン 2018. 医学書院; 2018、てんかん治療ガイドライン 2018 追補版
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構

本薬		ブリーバラセタム
本薬錠剤		ブレイビアクト錠 25 mg、同錠 50 mg
本薬静注製剤		ブレイビアクト静注 25 mg