

審議結果報告書

令和 8 年 8 月 27 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] エキスコプリ錠12.5mg、同錠50mg、同錠100mg、同錠200mg
[一 般 名] セノバメート
[申 請 者 名] 小野薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 9 月 30 日

[審 議 結 果]

令和 8 年 8 月 26 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、原体及び製剤はそれぞれ毒薬及び劇薬に該当するとされた。

[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

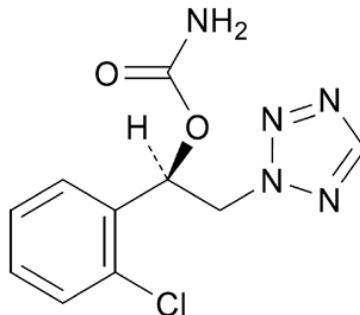
令和8年8月13日

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] エキスコプリ錠 12.5 mg、同錠 50 mg、同錠 100 mg、同錠 200 mg
[一 般 名] セノバメート
[申 請 者] 小野薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和7年9月30日
[剤形・含量] 1錠中にセノバメート 12.5、50、100 又は 200 mg を含有する錠剤
[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： $C_{10}H_{10}ClN_5O_2$

分子量： 267.67

化学名：

（日 本 名） カルバミン酸(1R)-1-(2-クロロフェニル)-2-(2H-テトラゾール-2-イル)エチル

（英 名） (1R)-1-(2-Chlorophenyl)-2-(2H-tetrazol-2-yl)ethyl carbamate

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第三部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の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。

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、以下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。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、原体は毒薬に該当し、製剤は劇薬に該当すると判断する。

[効能又は効果]

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]

通常、成人にはセノバメートとして、12.5 mg を開始用量とし、1 日 1 回経口投与する。以後は、以下に示す用量を 2 週間以上の間隔をあけて 1 段階ずつ増量し、維持用量は 1 日 1 回 100～200 mg とする。なお、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、200 mg を超える用量への増量は 2 週間以上の間隔をあけて 50 mg ずつとし、最高用量は 1 日 1 回 400 mg までとする。

（本剤 200 mg までの投与量増量表）

段階	用量
1	12.5 mg
2	25 mg
3	50 mg
4	100 mg
5	150 mg
6	200 mg

[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 8 年 7 月 10 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] エキシコプリ錠 12.5 mg、同錠 50 mg、同錠 100 mg、同錠 200 mg（申請時）
[一 般 名] セノバメート
[申 請 者] 小野薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 9 月 30 日
[剤形・含量] 1 錠中にセノバメート 12.5、50、100 又は 200 mg を含有する錠剤

[申請時の効能・効果]

てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）

[申請時の用法・用量]

通常、成人にはセノバメートとして 1 日 1 回 12.5 mg の経口投与より開始する。その後 2 週間以上の間隔をあけて 25 mg に、その後 2 週間以上の間隔をあけて 50 mg に増量する。その後は 2 週間以上の間隔をあけて 50 mg ずつ増量し、維持用量は 1 日 1 回 200 mg とする。なお、症状により 1 日 400 mg を超えない範囲で適宜増減できる。

[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.....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	12
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	15
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.....	22
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.....	36
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.....	53
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	53

[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、 γ -アミノ酪酸（GABA_A）受容体の複数のサブタイプに対する正のアロステリック調節作用を示すとともに、電位依存性 Na⁺チャネルの不活性化を促進及び持続性 Na⁺電流を阻害する。

海外では、米国で 2019 年 11 月にてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に係る効能・効果で承認され、2026 年 6 月現在、米国及び欧州を含む 45 の国又は地域で承認されている。

今般、国際共同第Ⅲ相試験成績等に基づき、医薬品製造販売承認申請が行われた。

なお、本剤の販売名は「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」（平成 12 年 9 月 19 日付け医薬発第 935 号）を踏まえ、承認申請後に「エキシコプリ」から「エキスコプリ」に変更された。

本品目は、「成人を対象とした医薬品の開発期間中に行う小児用医薬品の開発計画の策定について」（令和 6 年 1 月 12 日付け医薬薬審発 0112 第 3 号）に基づき、機構の対面助言（対面助言番号：[REDACTED]）において小児開発計画を確認済みである。

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～灰白色の粉末であり、性状、溶解性、吸湿性、融点、旋光度、解離定数、分配係数及び結晶多形について検討されている。

原薬の化学構造は、元素分析、UV-VIS、IR、MS、NMR（¹H-、¹³C-NMR）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 1 つの不斉炭素原子を有し、その絶対配置は R 配置であることが確認されている。

2.1.2 製造方法

原薬は、[REDACTED]¹⁾を出発物質として合成される。

CQA の特定、CPP の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 1）。

表 1 原薬の管理戦略の概要

CQA	管理方法
性状	製造方法、規格及び試験方法
確認試験	製造方法、規格及び試験方法
含量	規格及び試験方法
類縁物質	製造方法、規格及び試験方法
無機不純物	製造方法、規格及び試験方法
鏡像異性体	製造方法、規格及び試験方法
残留溶媒	製造方法、規格及び試験方法
水分	製造方法、規格及び試験方法
[REDACTED]	[REDACTED]

重要工程として、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]及び[REDACTED]を行う工程が設定されている。また、重要中間体として、[REDACTED]²⁾及び[REDACTED]³⁾が管理されている。

1) [REDACTED]
2) [REDACTED]
3) [REDACTED]

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、HPLC）、純度試験〔類縁物質（HPLC）、鏡像異性体（HPLC）、残留溶媒（GC）〕、水分、強熱残分、XXXXXXXXXX及び定量法（HPLC）が設定されている。

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	パイロット 3 ロット	25℃	60%RH	低密度ポリエチレン袋（二重） + 高密度ポリエチレンボトル	60 カ月
加速試験	パイロット 3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、二重の低密度ポリエチレン袋に入れ、高密度ポリエチレン製ドラムで室温保存するとき、XXXX カ月と設定された。

2.2 製剤

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 12.5、50、100 又は 200 mg を含有する即放性の錠剤（12.5 mg 錠は素錠、50 mg 錠はフィルムコーティング錠、100 mg 錠及び 200 mg 錠は割線付きのフィルムコーティング錠）である。製剤には、結晶セルロース、乳糖水和物、デンプングリコール酸ナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）（50 mg 錠、100 mg 錠及び 200 mg 錠）、酸化チタン（50 mg 錠、100 mg 錠及び 200 mg 錠）、マクロゴール 4000（50 mg 錠、100 mg 錠及び 200 mg 錠）、タルク（50 mg 錠、100 mg 錠及び 200 mg 錠）、黄色三二酸化鉄（200 mg 錠）、三二酸化鉄（50 mg 錠及び 200 mg 錠）、黒酸化鉄（100 mg 錠）が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤はXXXXXXXXXX、XXXX、混合、打錠、XXXXXXXXXX
XXXX、フィルムコーティング（50 mg 錠、100 mg 錠及び 200 mg 錠）、PTP 包装・表示及び試験・保管からなる工程により製造され、重要工程としてXXXXXXXXXXが設定されている。なお、XXXXXXXXXX
XXXXXXXXXXに工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

CQA の特定、CPP の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 3）。

表 3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
性状	製造方法、規格及び試験方法
確認試験	規格及び試験方法
■	■
含量	製造方法、規格及び試験方法
製剤均一性	規格及び試験方法
類縁物質	規格及び試験方法
■	■
溶出性	規格及び試験方法
■	■
■	■
■	■

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（UV-VIS、HPLC）、純度試験〔類縁物質（HPLC）〕、製剤均一性〔含量均一性試験（HPLC）〕、溶出性（HPLC）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。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	パイロット 3 ロット	25°C	60%RH	PTP 包装	24 カ月
加速試験	パイロット 3 ロット	40°C	75%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、PTP（ポリ塩化ビニルフィルム/アルミニウム箔）に包装して室温保存するとき、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.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本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。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 電位依存性 Na⁺チャネルに対する作用（参考 CTD 4.2.1.1-1、参考 CTD 4.2.1.1-2、CTD 4.2.1.1-3、CTD 4.2.1.1-4、参考 CTD 4.2.1.1-7、参考 CTD 4.2.1.1-9、参考 CTD 4.2.1.1-36、参考 CTD 4.2.1.1-38）

■を用いて、Na⁺チャネルのサイト 2 に対する [³H] 標識リガンド結合に対する本薬（100 又は 300 µmol/L）の影響を検討した結果、本薬はリガンド結合に対して有意な阻害作用を示さなかった。

ヒト Nav1.3 を発現させた CHO-K1 細胞を用いて、ホールセルパッチクランプ法により Nav1.3 の静止状態及び不活性化状態における Na⁺電流に対する本薬（0.3、1、3、10、30、100、300 及び 1000 µmol/L）の作用を検討した結果、本薬は Na⁺チャネルを活動状態依存的に抑制し、静止状態及び不活性化状態の Na⁺電流に対する IC₅₀ 値は、それぞれ 1000 µmol/L 超及び 75.24 µmol/L であった。

マウス大脳皮質神経細胞を用いた検討においても、本薬（1、3、10、30、100、300 及び 1000 µmol/L）は Na⁺チャネルを活動状態依存的に抑制し、静止状態及び不活性化状態の Na⁺電流に対する IC₅₀ 値は、それぞれ 1000 µmol/L 超及び 57.27 µmol/L であった。

ヒト Nav1.7 を発現させた HEK293 細胞を用いた検討では、本薬（0.1～100 µmol/L）は Nav1.7 の静止状態、使用依存状態⁴⁾及び不活性化状態の Na⁺電流を濃度依存的に阻害し、IC₅₀ 値はそれぞれ 15670、478 及び 2.81 µmol/L であった。また、本薬（300 µmol/L）による Nav1.7 の不活性化状態における Na⁺電流の阻害作用は、本薬のウォッシュアウトにより回復した。本薬（300 µmol/L）は、Nav1.7 の活性化の電位依存性には明確な影響を及ぼさなかったが、速い不活性化及び遅い不活性化の電位依存性を過分極側へシフトさせ、遅い不活性化からの回復を遅延させた。

複数の Na⁺チャネルサブタイプを用いた検討においても、本薬（0.3～1000 µmol/L）は静止状態の Na⁺チャネルに対する阻害作用は弱く、使用依存状態及び不活性化状態の Na⁺チャネルに対してより強い阻害作用を示した。各サブタイプにおける Na⁺電流に対する本薬の IC₅₀ 値は表 5 のとおりであった。

表 5 電位依存性 Na⁺チャネルの各サブタイプにおける Na⁺電流に対する本薬の IC₅₀ 値

サブタイプ	Nav1.1	Nav1.2	Nav1.3	Nav1.4	Nav1.5	Nav1.6	Nav1.7	Nav1.8/β3
静止状態	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
使用依存状態	879	>1000	>1000	601	203	>1000	125	>1000
不活性化状態	144	146	81.5	112	76.7	118	23.3	143

ラット海馬 CA3 錐体細胞を用いた検討では、本薬 100 µmol/L は Na⁺チャネルの不活性化状態への移行を促進し、不活性化状態からの回復を遅延させた。また、ラット海馬 CA3 錐体細胞を用いた別の検討において、本薬は一過性 Na⁺電流に対する作用は弱かった一方、持続性 Na⁺電流を濃度依存的に抑制し、IC₅₀ 値は 53.1 µmol/L であった。加えて、本薬は Na⁺チャネルの活性化の電位依存性に明確な影響を及ぼさなかったが、不活性化の電位依存性を過分極側へシフトさせた。また、本薬は濃度依存的に膜電位を過分極させ、脱分極電流刺激により誘発される活動電位数を減少させた。

3.1.1.2 GABA_A 受容体に対する作用（参考 CTD 4.2.1.1-2、CTD 4.2.1.1-11、CTD 4.2.1.1-12、参考 CTD 4.2.1.1-13～4.2.1.1-20）

GABA_A 受容体の各種サブタイプを発現させた細胞を用いて、EC₂₀ 濃度の GABA により誘発される Cl⁻電流に対する本薬の陽性アロステリック調節作用を検討した。その結果、本薬は複数の GABA_A 受容体サブタイプにおいて GABA 誘発電流を増強し、EC₅₀ 値は 42～354 µmol/L であった。GABA_A α₂β₃γ₂ 及び GABA_A α₃β₃γ₂ に対する本薬の EC₅₀ 値は、それぞれ 353.65 及び 196.9 µmol/L であった。また、GABA_A α₁β₂γ₂、GABA_A α₄β₃γ₂、GABA_A α₅β₃γ₂ 及び GABA_A α₆β₃γ₂ に対する本薬の陽性アロステリック調節作用も認められた。本薬は、マウス大脳皮質神経細胞において、100 µmol/L で GABA 誘発電流を軽度 to 増強した。

一方、本薬は GABA_A 受容体及び GABA_B 受容体に対して明確なアゴニスト活性又はアンタゴニスト活性を示さず、GABA トランスアミナーゼに対する阻害作用も認められなかった。

4) Na⁺チャネルに反復刺激を加え、チャネルが繰り返し活性化・不活性化される条件下で評価した阻害を指す。

3.1.1.3 神経発火及びシナプス伝達に対する作用(CTD 4.2.1.1-33、参考 CTD 4.2.1.1-34、参考 CTD 4.2.1.1-35、参考 CTD 4.2.1.1-37)

ヒト iPSC 由来の興奮性神経細胞及びアストロサイトの共培養系を用いて、神経の自発発火に対する本薬(100 及び 300 $\mu\text{mol/L}$)の影響を検討した結果、本薬は濃度依存的に神経発火を抑制し、300 $\mu\text{mol/L}$ で完全に抑制した。

マウス海馬スライスを用いて、マウス海馬 CA1 錐体細胞における抑制性シナプス後電流(IPSC)、興奮性シナプス後電流(EPSC)及び自発発火を、ホールセルパッチクランプ法により測定した。その結果、本薬 100 $\mu\text{mol/L}$ は微小 IPSC 及び自発 IPSC の頻度を増加させ、誘発 IPSC の振幅をわずかに増加させた。一方、微小 EPSC 及び自発 EPSC の頻度及び振幅に明らかな影響を及ぼさなかった。また、本薬は自発発火及び電流注入により誘発される活動電位数を減少させ、GABA_A 受容体拮抗薬であるピクロトキシン存在下においても自発発火を抑制した。さらに、マウス海馬スライスを用いて IPSC、自発発火及びてんかん発作様発火に対する本薬の作用を検討した結果、本薬 30 $\mu\text{mol/L}$ は微小 IPSC の頻度を増加させ、自発発火を抑制した。さらに、低 Mg^{2+} 人工脳脊髄液により誘発される発作様発火に対して、本薬 100 $\mu\text{mol/L}$ は群発スパイク数及びその持続時間を減少させた。

マウス海馬スライスを用いた別の検討では、本薬は自発 IPSC、微小 IPSC 及び誘発 IPSC の頻度又は振幅に明らかな影響を及ぼさなかったものの、本薬 100 $\mu\text{mol/L}$ で誘発 IPSC の減衰遅延が認められた。

3.1.2 *in vivo* 試験

3.1.2.1 本薬の各種てんかんモデルに対する作用(参考 CTD 4.2.1.1-39~4.2.1.1-52、CTD 4.2.1.1-53~4.2.1.1-55)

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 6 のとおりであった。

表 6 各種てんかんモデルに対する本薬の作用

モデル	動物種	用法・用量 (mg/kg)	投与 経路	主な結果	CTD
ペンチレンテトラゾール（皮下投与）誘発けいれん発作モデル	ICR マウス	0 ^{a)} 、3、5、8、12	腹腔内	間代性けいれん発作を抑制した（推定 ED ₅₀ : 3.76 mg/kg）。	参考 4.2.1.1-39
		0 ^{a)} 、5、7、10	経口	間代性けいれん発作を抑制した（推定 ED ₅₀ : 7.05 mg/kg）。	
	CF-1 マウス	0 ^{a)} 、10、14、17、30	腹腔内	抗けいれん作用（間代発作又は強直性伸展の消失）を示した（ED ₅₀ 値 : 14.8 mg/kg）。	参考 4.2.1.1-40
ピククリン（皮下投与）誘発けいれん発作モデル	ICR マウス	0 ^{a)} 、10、20、30	腹腔内	間代性けいれん発作を抑制した（推定 ED ₅₀ : 17.3 mg/kg）。	参考 4.2.1.1-41
	CF-1 マウス	0 ^{a)} 、10、20、30、40、50	腹腔内	間代性けいれん発作を抑制した（推定 ED ₅₀ : 35.42 mg/kg）。本薬を投与した群ではいずれの用量でも強直性けいれんは認められなかった。	参考 4.2.1.1-42
ピクロトキシン（皮下投与）誘発けいれん発作モデル	ICR マウス	0 ^{a)} 、10、20、30	腹腔内	間代性けいれん発作を抑制した（推定 ED ₅₀ 値 : 23.2 mg/kg）。	参考 4.2.1.1-43
ペンチレンテトラゾール（静脈内投与）誘発けいれん発作モデル	アルビノマウス	0 ^{b)} 、10、58	腹腔内	58 mg/kg : 発作（単収縮及び間代性けいれん）の発生までに必要なペンチレンテトラゾールの投与時間及び用量を増加させた。	参考 4.2.1.1-44
最大電撃けいれん発作モデル	ICR マウス	0 ^{a)} 、3、8、12、15	腹腔内	強直性伸展発作を抑制した（推定 ED ₅₀ : 4.24 mg/kg）。	参考 4.2.1.1-45
		0 ^{a)} 、2、4、7、10	経口	強直性伸展発作を抑制した（推定 ED ₅₀ : 3.30 mg/kg）。	
	CF-1 マウス	0 ^{a)} 、3、5、7.5、10	腹腔内	強直性伸展発作を抑制した（推定 ED ₅₀ : 7.04 mg/kg）。	参考 4.2.1.1-46
	CF-1 マウス	7.5（単回）、7.5（5日間）	腹腔内	単回投与群と 5 日間反復投与群で強直性伸展発作の抑制作用に差は認められなかった（発作を抑制した動物数はそれぞれ 4/8 例及び 3/8 例）。	参考 4.2.1.1-47
ペンチレンテトラゾール（皮下投与）誘発けいれん発作モデル	SD ラット	0 ^{c)} 、5、10、20	腹腔内	間代性けいれん発作を抑制した（推定 ED ₅₀ : 8.26 mg/kg）。	参考 4.2.1.1-48
	SD ラット	0 ^{a)} 、10、30、60	経口	間代性けいれん発作を抑制した（推定 ED ₅₀ : 20.3 mg/kg）。	参考 4.2.1.1-49
最大電撃けいれん発作モデル	CD IGS ラット	0 ^{a)} 、0.3、0.6、1、3	経口	強直性伸展発作を抑制した（推定 ED ₅₀ : 0.44 mg/kg）。	参考 4.2.1.1-50
	CD IGS ラット	0 ^{b)} 、0.1、0.3、1、3 ^{d)}	経口	強直性伸展発作を抑制した（推定 ED ₅₀ : 0.267~0.668 mg/kg）。	参考 4.2.1.1-51
ピロカルピン（腹腔内投与）誘発けいれん発作モデル	SD ラット	0 ^{a)} 、5、10、30	腹腔内	間代性けいれん発作を抑制した（推定 ED ₅₀ : 7.0 mg/kg）。	参考 4.2.1.1-52
海馬キンドリングモデル	SD ラット	0 ^{a)} 、40	腹腔内	発作スコア（Racine スケール）を減少させた。また、脳波後発射の閾値を増加させ、持続時間を減少させた。	参考 4.2.1.1-44
扁桃体キンドリングモデル	Wistar ラット	0 ^{a)} 、3、7、10	腹腔内	≥ 7 mg/kg : 発作スコア（Racine スケール）及び脳波後発射持続時間を減少させた。	4.2.1.1-53 4.2.1.1-54
Strasbourg 由来遺伝性欠伸てんかんモデル（GAERS）	ラット	0 ^{a)} 、5、10、20、30	腹腔内	≥ 10 mg/kg : 自発性棘徐波発射（SWD）の回数及び累積持続時間を減少させた。	4.2.1.1-55

a) 溶媒 : 30%PEG400 水溶液

b) 溶媒 : 0.5%メチルセルロース水溶液

c) 溶媒 : 記載なし

d) 異なる 3 パッチの本薬を用いて検討された。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 各種受容体、イオンチャネル、酵素及びトランスポーターに対する作用（参考 CTD 4.2.1.1-2、参考 CTD 4.2.1.1-18、参考 CTD 4.2.1.1-21~4.2.1.1-32、参考 CTD 4.2.1.2-1~4.2.1.2-5）

各種受容体、イオンチャネル、酵素及びトランスポーターに対する本薬の非特異的な作用を検討するため、13 種、61 種、171 種及び 48 種の標的分子からなる 4 つの標的分子パネルを用いた単一又は限定された濃度でのスクリーニング試験、並びに 49 種の受容体、イオンチャネル及びトランスポーターの標的分子パネルを用いた濃度反応性の検討が実施された。13 種、61 種、171 種及び 48 種の標的分子パネルを用いた検討では、いずれの標的分子に対しても 50%以上の阻害作用又は有意な阻害作用は認められなかった。

49 種の分子標的パネルを用いてリガンド結合に対する本薬（0.3~1000 µmol/L）の影響を検討した結

果、本薬はアドレナリン β_1 受容体、GABA 作動性 Cl^- チャンネル、ドパミントランスポーター、 κ オピオイド受容体及びオレキシン 1 受容体に対して阻害作用を示し、 IC_{50} 値はそれぞれ 370、300、710、950 及び 550 $\mu\text{mol/L}$ 、 Ki 値はそれぞれ 210、250、380、640 及び 540 $\mu\text{mol/L}$ であった。アドレナリン β_1 受容体に対する機能活性を検討した結果、本薬はアンタゴニスト活性を示し、 IC_{50} 値は 910 $\mu\text{mol/L}$ であった。

各種 K^+ チャンネル及び Ca^{2+} チャンネルに対する検討では、一部のチャンネルに対する作用が高濃度で認められた。Kv1.3 に対する本薬の IC_{50} 値は 551.4 $\mu\text{mol/L}$ であり、KCNQ3/KCNQ5 共発現細胞を用いた検討では、本薬 300 又は 1000 $\mu\text{mol/L}$ で阻害活性が認められた。また、Cav3.2 に対する本薬の IC_{50} 値は 358.5 $\mu\text{mol/L}$ であり、Cav3.2 の静止状態及び不活性化状態に対する IC_{50} 値は、それぞれ 1158 及び 611 $\mu\text{mol/L}$ であった。これら以外の主な K^+ チャンネル、 Ca^{2+} チャンネル、セロトニン受容体及びその他の受容体等に対しては、有意な作用は認められなかった。

申請者は、アドレナリン β_1 受容体に対する本薬のアンタゴニスト活性の IC_{50} 値は、ヒトに本剤を臨床用量で投与したときの遊離型本薬の推定血漿中濃度を上回ることから、当該作用が臨床使用時に問題となる可能性は低いと説明している。

3.2.2 中枢抑制関連作用（参考 CTD 4.2.1.2-6、参考 CTD 4.2.1.2-7、参考 CTD 4.2.1.2-9～4.2.1.2-23、CTD 4.2.1.1-53）

本薬の中枢抑制作用に関連する副次的薬理作用を検討するため、マウス又はラットを用いて、セロトニン関連作用、催眠、自発運動、協調運動機能、筋弛緩、記憶及び体温に対する作用が検討された。

マウスを用いた L-5-ヒドロキシトリプトファン誘発頭部けいれんに対する作用を検討した結果、本薬投与による頭部けいれんの増加は認められなかった。

マウスに本薬を経口投与した後、非催眠用量のエタノール又はヘキソバルビタールを投与した結果、本薬 30 mg/kg 以上でエタノール誘発性の正向反射消失が認められ、45 mg/kg 以上でヘキソバルビタール誘発性の正向反射消失が認められた。自発運動に対する作用を検討した試験では、経口投与では 60 mg/kg まで明らかな影響は認められなかった。一方、腹腔内投与で評価した 2 試験において、それぞれ 30 mg/kg 以上又は 50 mg/kg で自発運動量の低下が認められた。協調運動機能に対する作用をロータロッド法により検討した結果、マウス及びラットで協調運動機能の低下が認められた。また、筋弛緩に対する作用を水平ワイヤー試験及び傾斜スクリーン試験により検討した結果、本薬 45 mg/kg 以上で課題からの落下が認められた。

ラットの受動回避試験により、スコポラミン誘発性記憶障害に対する本薬の影響を検討した結果、本薬投与による影響は認められなかった。ラットに本薬 100 mg/kg を経口投与した試験では、体重減少及び直腸温の低下が認められた。

以上より、本薬は高用量で催眠増強、自発運動量低下、協調運動機能低下、筋弛緩様作用及び体温低下を示すことが示唆された。

3.3 安全性薬理試験（参考 CTD 4.2.1.3-1、参考 CTD 4.2.1.3-2、CTD 4.2.1.3-3、CTD 4.2.1.3-4、参考 CTD 4.2.1.3-5～4.2.1.3-7、CTD 4.2.1.3-8～4.2.1.3-10）

安全性薬理試験成績の概要は表 7 のとおりであった。

表 7 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	所見	CTD
中枢神経系	ラット (各群雌 6 例)	Irwin の変法	0 ^{a)} 、200、250、 300 mg/kg	経口	死亡：250 (5/6 例)、300 (3/6 例) ≥200：眼瞼下垂、筋緊張の低下、覚 醒低下、歩行失調、不動状態、正向 反射の消失、疼痛反応の低下、体重 減少、体温低下	参考 4.2.1.3-1
	ラット (各群雌 6 例)	Irwin の変法	0 ^{b)} 、10、30、 100 mg/kg	経口	≥10：体温低下 100：自発運動低下、眼瞼下垂、歩行 失調、覚醒低下、接近反応の低下、 筋緊張の低下、運動機能低下、体重 増加量の低値	参考 4.2.1.3-2
	カニクイザル (各群雌雄 1～3 例)	一般状態、行動	0 ^{b)} 、30、40、 60 mg/kg (4 日間反 復投与)	経口	投与中止：40 (雌 1 例)、60 (雌雄 各 2 例) ≥30：運動失調、振戦、鎮静 40：体温低下、血中グルコース濃度 の低値 60：血中リン濃度の低値、ミオク ロームス、企図振戦	4.2.1.3-3
心血管系	HEK293 細胞 (各濃度 3～4 細 胞)	hERG チャネル電流	0 ^{c)} 、60、200、 600、2000 μmol/L	in vitro	IC ₂₀ ：517 μmol/L、IC ₅₀ ：1869 μmol/L	4.2.1.3-4
	HEK293 細胞 (各濃度 4～6 細 胞)	Nav1.5 チャネル電流	0 ^{c)} 、1、10、100、 1000 μmol/L	in vitro	ピーク Nav1.5 に対する IC ₅₀ 値： 655 μmol/L 不活性化状態からの回復時定数： 52.5 ms 遅延性 Nav1.5 に対する IC ₅₀ 値：403.8 μmol/L	参考 4.2.1.3-5
	HEK293 細胞 (各濃度 5 細 胞)	Nav1.5 チャネル電流	66 μmol/L	in vitro	影響なし	参考 4.2.1.3-6
	ウサギ摘出 ブルキンエ線維 (7 標本)	活動電位振幅、静止 膜電位、脱分極最大 速度、活動電位持続 時間 (APD40、APD50 及び APD90)	<1 Hz> 0 ^{d)} 、1、10、100、 1000 μmol/L <0.2 及び 2 Hz> 0 ^{d)} 、1000 μmol/L	in vitro	<1 Hz> ≥100：APD50 及び APD90 の短縮 1000：活動電位振幅、静止膜電位及 び脱分極最大速度の低下 <2 Hz> 1000：活動電位振幅、静止膜電位及 び脱分極最大速度の低下、APD50 及 び APD90 の短縮 <0.2 Hz> 1000：活動電位振幅及び脱分極最大 速度の低下、APD50 及び APD90 の 短縮	参考 4.2.1.3-7
	カニクイザル (雄 4 例)	血圧、心拍数、心電図 (テレメトリー法)	0 ^{b)} 、4、12、 36 mg/kg ^{e)}	経口	影響なし	4.2.1.3-8
呼吸系	ラット (各群雄 8 例)	呼吸数、1 回換気量、 毎分換気量、最大吸 気流量、最大呼気流 量、呼気時間、吸気時 間、呼気と吸気の間 の休息時間、気道抵 抗 (全身プレチスモ グラフィ法)	0 ^{b)} 、10、30、 60 mg/kg	経口	60：毎分換気量の減少	4.2.1.3-9
消化管系	ラット (各群雄 10 例)	消化管輸送能	0 ^{b)} 、10、30、 60 mg/kg	経口	≥30：消化管輸送能の低下	4.2.1.3-10

a) 溶媒：0.25% (w/v) メチルセルロース水溶液

b) 溶媒：0.5% (w/v) メチルセルロース水溶液

c) 溶媒：DMSO

d) 溶媒：タイロッド液

e) 1 週間間隔で投与した。

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作用について、以下のように説明している。

てんかんは、脳の神経細胞が過剰に興奮することにより、脳の発作性の症状が反復して生じる慢性の脳疾患である（てんかん診療ガイドライン 2018）。電位依存性 Na^+ チャネルの不活性化後に持続する持続性 Na^+ 電流は、中枢神経細胞における活動電位の反復性のバースト発火、神経細胞の閾値付近での興奮性、膜電位の安定性及び発火頻度の調節に関与し、持続性 Na^+ 電流の抑制はてんかん発作の抑制に寄与すると報告されている（J Neurophysiol 2005; 93: 2710-22、J Neurosci 2005; 25: 9704-20、Epilepsy Curr 2021; 21: 40-7、Epilepsy Curr 2007; 7: 15-22）。

本薬は、各種電位依存性 Na^+ チャネルを発現させた細胞及び神経細胞を用いた検討において、静止状態の Na^+ チャネルに対する作用は弱く、不活性化状態の Na^+ チャネルに対してより強い抑制作用を示した。また、ラット海馬 CA3 錐体細胞を用いた検討では、持続性 Na^+ 電流を抑制し、 Na^+ チャネルの不活性化状態への移行を促進するとともに、不活性化状態からの回復を遅延させた。これらの作用により、本薬は神経細胞の過剰な発火を抑制すると考えられる。

さらに、本薬は複数の GABA_A 受容体サブタイプにおいて GABA 誘発電流を増強した。また、マウス海馬 CA1 錐体細胞を用いた検討では、本薬は EPSC には明らかな影響を及ぼさず、IPSC の頻度増加又は減衰遅延を示し、自発発火及び発作様発火を抑制した。これらの結果から、本薬は抑制性神経伝達を増強する可能性が示唆された。

各種てんかんモデルを用いた試験では、マウス及びラットの最大電撃けいれん発作モデル、ペンチレンテトラゾール、ピククリン、ピクロトキシン及びピロカルピン誘発けいれん発作モデル、海馬又は扁桃体キンドリングモデル並びに Strasbourg 由来遺伝性欠損てんかんモデルにおいて、本薬はけいれん発作又はてんかん様脳波活動を抑制した。以上より、本薬は電位依存性 Na^+ チャネル抑制作用及び GABA_A 受容体を介した抑制性神経伝達の増強作用等を介して、てんかん発作を抑制することが期待できる。

機構は、以下のように考える。

提出された効力を裏付ける試験成績を踏まえると、各薬理作用の治療効果への寄与の程度は明確ではないものの、本薬は、電位依存性 Na^+ チャネル抑制作用及び GABA_A 受容体陽性アロステリック調節作用が認められ、また各種てんかんモデルにおいて抗けいれん作用を示していることから、本薬がてんかん発作の抑制作用を示すことは期待できると考える。

3.R.2 安全性について

申請者は、安全性薬理試験において認められた所見について、以下のように説明している。

本薬の中枢神経系への影響について、ラット及びサルを用いた安全性薬理試験において、体温低下、歩行失調、自発運動の低下、筋緊張及び運動機能の低下、振戦、鎮静等が認められた。ラットでは 250 mg/kg 以上で死亡が認められ、サルでは 60 mg/kg でミオクロヌス又は企図振戦が認められたが、脳波上てんかん発作を示唆する変化は認められなかった。電位依存性 Na^+ チャネルの阻害作用や GABA_A 受容体機能の亢進作用を有する類薬においても、体温低下、歩行失調、自発運動の減少、振戦等の症状が認められていることから、これらの所見は本薬の薬理作用に関連した影響と考える。

ラットを用いた安全性薬理試験では、検討した最低用量である 10 mg/kg から体温低下が認められ、当該用量投与時の本薬の血漿中曝露量 ($C_{\max}$: 6.16 $\mu\text{g/mL}$) は、臨床最大用量 (400 mg/日) を反復経口投

与したときの本薬の血漿中曝露量 (C_{max}) ⁵⁾と比較して約 0.1 倍であった。

また、サルを用いた安全性薬理試験では、30 mg/kg から運動失調、振戦及び鎮静が認められ、当該用量投与時の本薬の血漿中曝露量 (C_{max} : 49.0 µg/mL) は、臨床最大用量 (400 mg/日) を反復経口投与したときの本薬の血漿中曝露量 (C_{max}) ⁵⁾と比較して約 1.1 倍であった。さらに、*in vivo* 副次的薬理試験においても、本薬投与により自発運動量、直腸温及び協調運動機能の低下が認められ、これらの作用に対する無影響量投与時の曝露量に基づく安全域は、臨床最大用量 (400 mg/日) を反復経口投与したときの本薬の血漿中曝露量 (C_{max}) ⁵⁾と比較して、それぞれ約 1.6、0.4 及び 0.4 倍であった。以上より、臨床使用時には、本薬による傾眠、浮動性めまい、運動失調等の中枢神経系症状に留意する必要があると考える。

本薬の心血管系への影響について、*in vitro* 試験では、hERG チャネル電流及び Nav1.5 チャネル電流 (ピーク及び遅延性) に対する阻害作用が認められ、ウサギ摘出プルキンエ線維を用いた試験では、活動電位持続時間の短縮、活動電位振幅、静止膜電位及び脱分極最大速度の低下が認められた。hERG チャネル電流並びに遅延性 Nav1.5 チャネル電流及び Nav1.5 チャネルピークに対する阻害作用の IC_{50} 値は、それぞれ 500、108 及び 175 µg/mL であり、臨床最大用量 (400 mg/日) を反復経口投与したときの遊離型本薬の推定最高血漿中濃度 (約 18.0 µg/mL) と比較した安全域は、それぞれ 10 倍超、約 6.0 倍及び約 9.7 倍であった。

また、ウサギ摘出プルキンエ線維において活動電位持続時間の短縮が認められた本薬濃度 (100 µmol/L、26.8 µg/mL) は、臨床最大用量 (400 mg/日) を反復経口投与したときの遊離型本薬の推定最高血漿中濃度と比較して約 1.5 倍であった。ウサギ摘出プルキンエ線維における変化は、本薬の電位依存性 Na^+ チャネル阻害作用に関連した変化と考える。一方、サルを用いた心血管系の安全性薬理試験では、検討した最高用量である 36 mg/kg まで血圧、心拍数及び心電図に明らかな影響は認められず、同用量投与時の血漿中曝露量 (C_{max} : 31.5 µg/mL) と、臨床最大用量 (400 mg/日) を反復経口投与したときの本薬の血漿中曝露量 (C_{max}) ⁵⁾との安全域は約 0.7 倍であった。

以上より、*in vitro* 試験及びウサギ摘出プルキンエ線維を用いた試験では心筋活動電位等に対する作用が認められたものの、サルを用いた *in vivo* 心血管系安全性薬理試験では明らかな心血管系への影響は認められなかったことから、申請者は、本薬の心血管系への影響については、臨床試験における心電図所見 (QT 間隔を含む) を踏まえて評価する必要があると説明している。

本薬の呼吸系への影響について、ラットを用いた呼吸系の試験において、毎分換気量の減少が認められ、無影響量 30 mg/kg 投与時の血漿中曝露量 (C_{max} : 16.3 µg/mL) と、臨床最大用量 (400 mg/日) を反復経口投与したときの本薬の血漿中曝露量 (C_{max}) ⁵⁾との安全域は約 0.4 倍であった。また、ラットを用いた反復投与毒性試験では浅速呼吸又は努力呼吸が認められたが、いずれも全身状態の悪化を伴う例で認められた変化であり、本薬の呼吸系に対する直接的な作用であるかは明確ではない。

本薬の消化管系への影響について、ラットを用いた消化管輸送能試験において、消化管輸送能の低下が認められ、無影響量 10 mg/kg 投与時の本薬の血漿中曝露量 (C_{max} : 6.16 µg/mL) と、臨床最大用量 (400 mg/日) を反復経口投与したときの本薬の血漿中曝露量 (C_{max}) ⁵⁾との安全域は約 0.1 倍であった。 Na^+ チャネルは平滑筋の収縮に関与し、 Na^+ チャネル阻害により消化管運動が抑制されることが知られており (Proc Soc Exp Biol Med 1955; 90: 173-6)、電位依存性 Na^+ チャネル阻害作用を有する類薬においても、消化管の収縮又は輸送能の抑制作用が認められていることから、ラットで認められた消化管輸送能

5) 海外第 I 相試験 (YKP3089C018 試験) における投与 29 日目の血漿中本薬の薬物動態パラメータ (C_{max} : 46.1 µg/mL)

の低下は、本薬の電位依存性 Na⁺チャネル阻害作用に関連した変化と考える。

機構は、以下のように考える。

安全性薬理試験で認められた中枢神経系、心血管系、呼吸系及び消化管系への影響について、発現機序に関する申請者の説明は理解可能である。中枢神経系への影響については、非臨床試験において一貫して認められており、当該作用に係る安全域は十分ではないことから、ヒトにおける中枢神経系への影響について 7.R.2 項で引き続き検討する。また、心血管系への影響については、*in vitro* 試験において hERG チャネル電流及び Nav1.5 チャネル電流に対する阻害作用、ウサギ摘出プルキンエ線維における活動電位持続時間の短縮等が認められていることを踏まえ、ヒトにおける心室再分極への影響について 6.2.6.1 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、ウサギ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。生体試料中の本薬の濃度は、LC-MS、LC-MS/MS 又は HPLC/UV を用いて測定され（それぞれ定量下限：0.2、0.015～0.2 及び 0.05 µg/mL）、YKP3090（本薬の鏡像異性体）の濃度は、LC/MS/MS（定量下限：0.01～0.1 µg/mL）を用いて測定された。また、本薬の [¹⁴C] 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により測定され、放射能の組成は radio-HPLC により測定された。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

マウス、ラット及びサルに本薬を単回静脈内又は経口投与したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータは、表 8 のとおりであった（CTD 4.2.2.2-2、CTD 4.2.2.2-5、CTD 4.2.2.2-7）。

表8 本薬を単回静脈内又は経口投与したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータ

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	性	例数	餌食	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	生物学的利用率 ^{b)} (%)
マウス	静脈内	20	雄	4	非絶食	47.90±5.46	—	191.51±15.55	1.9±0.6	59.6
	経口	20	雄	4	非絶食	13.30±3.34	2.5 [1.0, 10.0]	114.09±11.99	2.1±0.6	
ラット	静脈内	15	雄	3	絶食	—	—	114.55±9.70	1.9±0.92	119.4
	経口	15	雄	2	絶食	15.96, 17.83 ^{c)}	4.00, 6.00 ^{c)}	125.28, 148.17 ^{c)}	1.85, 2.10 ^{c)}	
サル	静脈内	15	雄	3	絶食	34.57±2.92	0.25 [0.25, 0.28]	839.85±181.31	26.75±16.95	110.4
			雌	3	絶食	32.40±5.46	0.25 [0.25, 0.50]	606.70±134.10	16.46±4.00	
	経口	15	雄	3	絶食	31.46±3.35	2.00 [1.00, 4.00]	883.35±289.78	22.67±11.48	
			雌	3	絶食	26.71±6.77	4.00 [2.00, 4.00]	500.23±59.38	13.36±1.67	

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 [最小値, 最大値]

b) 経口投与時の AUC_{0-∞}/静脈内投与時の AUC_{0-∞}×100

c) 2例の個別値

4.1.2 反復投与試験

毒性試験において、雌雄ラットに本薬を 26 週間反復経口投与及び雌雄サルに 52 週間反復経口投与したときのトキシコキネティクスが検討され、血漿中本薬の薬物動態パラメータは表 9 のとおりであった（CTD 4.2.3.4.1-1 及び CTD 4.2.3.2-11）。ラットにおいて本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は、いずれも雄に比べて雌で高い傾向が認められたが、申請者はラットにおける CYP 発現量及び分子種の性差（Toxicol Lett 1992; 64-65: 661-7）によるものと説明している。ラット及びサルいずれも C_{max} 及び AUC_{0-24h} は検討され

た用量の範囲では概ね投与量に比例して増加し、反復投与による明らかな蓄積性は認められなかった。なお、ラット及びサルにおいて、本薬からの YKP3090 への光学変換は認められなかった（CTD 4.2.2.2-8 及び CTD 4.2.2.2-9）。

表 9 本薬反復経口投与時の血漿中本薬の薬物動態パラメータ

動物種	測定時点	投与量 (mg/kg/ 日)	性	例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (µg·h/mL)
ラット	1 日目	4	雄	3 例/時点	2.93	2.0	36.1
			雌	3 例/時点	3.73	4.0	41.6
		8	雄	3 例/時点	6.49	2.0	75.9
			雌	3 例/時点	7.10	2.0	87.7
		20	雄	3 例/時点	16.1	4.0	214
			雌	3 例/時点	18.1	4.0	249
	26 週目	4	雄	3 例/時点	3.29	2.0	38.2
			雌	3 例/時点	5.59	4.0	76.4
		8	雄	3 例/時点	7.02	2.0	83.3
			雌	3 例/時点	8.95	4.0	118
		20	雄	3 例/時点	13.0	4.0	173
			雌	3 例/時点	20.5	4.0	232
サル	1 日目	9	雄	4	14.3±3.8	3.0±1.2	184.4±32.8
			雌	4	16.9±3.5	2.6±1.7	208.5±43.0
		18	雄	4	28.6±3.0	2.3±1.3	480.8±26.1
			雌	4	25.7±2.2	3.0±1.2	426.9±47.4
		27 ^{a)}	雄	6	43.5±6.2	3.7±0.8	707.7±110.8
			雌	6	40.2±12.9	6.0±3.3	706.3±192.3
	52 週目	9	雄	4	14.1±2.1	5.5±4.4	230.5±18.3
			雌	4	22.0±9.7	2.8±1.5	285.1±114.3
		18	雄	4	61.8±10.3	3.5±1.0	1049.2±153.1
			雌	4	36.9±5.4	4.0±2.8	542.0±106.8
		22 ^{a)}	雄	6	55.6±11.7	2.1±1.1	780.6±183.3
			雌	5 ^{b)}	66.9±27.4	4.8±3.0	1159.1±449.2

ラット：薬物パラメータは各測定時点 3 例の血漿中濃度の平均値を用いて算出された値

サル：平均値±標準偏差

a) 27 mg/kg で投与開始されたが認められた所見を踏まえ、11 日目に投与量を 22 mg/kg に減量した。

b) 7 日目に 1 例を安楽死させた。

4.2 分布

4.2.1 組織分布

雄性アルビノラット（3 例/時点）に本薬の [¹⁴C] 標識体 15 mg/kg を単回経口投与し、投与 1、4、12、24 及び 48 時間後における各組織中⁶⁾の放射能濃度が検討された（CTD 4.2.2.3-3）。各組織中の放射能濃度は、腎臓及び小腸（内容物を含む）では投与後 4 時間に、大腸（内容物を含む）及び盲腸（内容物を含む）では投与後 12 時間に、それ以外の組織では投与後 1 時間に最高値を示した。投与後 1 時間において、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、胃（内容物を含む）、腎臓、肝臓、小腸（内容物を含む）、副腎、膵臓、盲腸（内容物を含む）、甲状腺／副甲状腺、下垂体、肺、腸間膜リンパ節、心臓、脳、脾臓、骨格筋及び腎周囲脂肪であったが、いずれも最高値を示したのは経時的に減少し、投与後 48 時間の全組織中の総放射能は投与放射能の 2%未満であった。

4.2.2 タンパク結合

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルの血漿に本薬の [¹⁴C] 標識体（マウス、ラット、ウサギ及び

6) 血液、血漿、脳、心臓、肝臓、腎臓、肺、脾臓、骨格筋、副腎、骨髄、眼球、胸腺、精巣、甲状腺／副甲状腺、下垂体、膵臓、腎周囲脂肪、腸間膜リンパ節、大腿骨、皮膚／毛、死骸、胃（内容物を含む）、小腸（内容物を含む）、大腸（内容物を含む）及び盲腸（内容物を含む）。

イヌ：約 1.1 µg/mL）又は本薬（サル：0.5～50 µg/mL）を添加したときの限外ろ過法による本薬の血漿タンパク結合率は、それぞれ 43.2、54.9、35.4、65.0 及び 60.7～70.7%であった（CTD 4.2.2.3-1 及び CTD 4.2.2.3-2）。

4.2.3 胎盤通過性及び胎児移行性

妊娠ラットに本薬 11、22 及び 44 mg/kg を 1 日 1 回 13 日間反復経口投与したときの、母体及び胎児の血漿中濃度が検討された（CTD 4.2.3.5.3-1）。最終投与後 24 時間の母体血漿中本薬濃度に対する胎児血漿中本薬濃度の比は、それぞれ 0.810、0.451 及び 0.474 であり、本薬は胎盤を介して胎児に移行することが示された。

4.3 代謝

4.3.1 *in vitro* 代謝

イヌ、サル及びラットの肝ミクロソームに本薬 5 µmol/L を添加し、37°Cで 60 分間インキュベーションしたとき、未変化体の残存率はそれぞれ 60、82 及び 89%であった（CTD 4.2.2.4-1）。

4.3.2 *in vivo* 代謝

雄性マウス（3 例）に本薬の [¹⁴C] 標識体 15 mg/kg を単回経口投与したときの血漿中、尿中及び糞中の本薬及び代謝物の割合が検討された。その結果、投与後 2.5 及び 8 時間の血漿中では未変化体のみが認められた。投与後 96 時間までの尿中では、未変化体（投与放射能の 9.8%）、水酸化体のグルクロン酸抱合体である M2b（12.1%）及び M2a（5.6%）、二水酸化体である M6（8.8%）及び加水分解体のグルクロン酸抱合体である M3（6.2%）が認められた。投与後 48 時間までの糞中では、未変化体（投与放射能の 8.8%）が認められた（参考 CTD 4.2.2.4-5）。

雄性ラット（3 例）に本薬の [¹⁴C] 標識体 15 mg/kg を単回経口投与したときの血漿中、尿中及び糞中の本薬及び代謝物の割合が検討された。その結果、投与後 2.5 及び 8 時間の血漿中では、主に未変化体が認められた。投与後 48 時間までの尿中では、未変化体（投与放射能の 6.1%）、M6（21.7%）及び水酸化体の硫酸抱合体である M4（5.5%）が認められた。投与後 48 時間までの糞中では、未変化体（投与放射能の 5.5%）及び M6（25.7%）が認められた（CTD 4.2.2.4-6）。

雄性ウサギ（3 例）に本薬の [¹⁴C] 標識体 15 mg/kg を単回経口投与したときの血漿中、尿中及び糞中の本薬及び代謝物の割合が検討された。その結果、投与後 2.5 及び 8 時間の血漿中では未変化体（血漿中総放射能の 85%以上）が認められた。投与後 96 時間までの尿中では、未変化体（投与放射能の 7.8%）、水酸化体である M8（19.2%）、M2a（15.5%）、M6（6.2%）及び M4（5.7%）が認められた。投与後 48 時間までの糞中では、未変化体（投与放射能の 8.4%）及び M8（10.0%）が認められた（参考 CTD 4.2.2.4-7）。

雄性サル（3 例）に本薬の [¹⁴C] 標識体 15 mg/kg を単回経口投与したときの血漿中、尿中及び糞中の本薬及び代謝物の割合が検討された。その結果、投与後 2.5 及び 8 時間の血漿中では、未変化体のみが認められた。投与後 96 時間までの尿中では、未変化体（投与放射能の 10.1%）、グルクロン酸抱合体である M1（35.2%）及び M2b（14.4%）が認められた。投与後 168 時間までの糞中では、未変化体（投与放射能の 1.5%）及び M1（11.8%）が認められた（CTD 4.2.2.4-8）。

4.4 排泄

4.4.1 尿中及び糞中排泄

雄性ラット（3例）に本薬の [^{14}C] 標識体 15 mg/kg を単回経口投与したとき、投与放射能に対する投与後 168 時間後までの総尿中排泄率及び糞中排泄率は、それぞれ 52.6 及び 44.9%であった（CTD 4.2.2.5-1）。

雄性サル（3例）に本薬の [^{14}C] 標識体 15 mg/kg を単回経口投与したとき、投与放射能に対する投与後 168 時間までの総尿中排泄率及び糞中排泄率は、それぞれ 78.6 及び 15.0%であった（CTD 4.2.2.5-2）。

4.4.2 乳汁中排泄

分娩 2 日後の雌性ラット（3例/時点）に、本薬 44 mg/kg を 1 日 1 回 11 日間反復経口投与したとき、最終投与後の $C_{\max}$ 及び $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ における母体血漿中濃度に対する乳汁中濃度の比は、それぞれ 1.23 及び 1.15 であり、本薬は乳汁中への排泄が認められた（CTD 4.2.2.5-3）。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された非臨床薬物動態試験成績から、特段の問題は認められなかったものと判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、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、生殖発生毒性試験及びその他の試験（依存性試験）の成績が提出された。以下では主な試験成績を記載する。

5.1 単回投与毒性試験

マウス、ラット及びサルを用いた本薬の単回投与毒性試験が実施された（表 10）。

表 10 単回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)	添付資料 CTD
雄マウス (CF-1)	経口	0 ^{a)} 、100、150、200	死亡：200 (1/5 例) ≥100：自発運動の減少、正向反射の消失、筋力の低下、眼瞼下垂 150：歩行失調 200：横臥位、疼痛反応の抑制、緩徐／浅速呼吸	200	4.2.3.1-1
雌雄マウス (CD-1)	経口	0 ^{a)} 、10、30、90、130	≥90：歩行失調 130：自発運動の減少、正向反射の減弱、横臥位、体温低下 (皮温感)、皮膚弾力性の低下、会陰部周囲の被毛の黄色の汚れ、腹部及び会陰部周囲の黄色物	>130	4.2.3.1-2
雄マウス (CF-1)	静脈内	0 ^{c)} 、8、10	死亡：10 (2/4 例) 投与直後に呼吸停止 ≥8：頻脈、振戦 10：腹臥位	10	4.2.3.1-3
雌雄マウス (CD-1)	静脈内	0 ^{c)} 、1、3、5、8	特記所見なし	>8	4.2.3.1-4
雌雄ラット (SD)	経口	0 ^{b)} 、30、60、100、150	≥30：自発運動の減少、行動変化 (過剰な摂水行動及びケージを舐め行動) ≥60：協調運動失調、眼瞼下垂 ≥100：横臥位、喘ぎ呼吸	>150	4.2.3.1-7
雌雄ラット (SD)	静脈内	0 ^{c)} 、1、5、15、45	45：衰弱、歩行失調、自発運動の減少、正向反射の消失又は減弱、横臥位	>45	4.2.3.1-9
雌雄サル (カニクイザル)	経口	10、20、40、80、160	≥40：嘔吐 160：流涎、自発運動の減少、歩行失調、過敏症、振戦、白血球数及びリンパ球数の低値	>160	4.2.3.1-10

a) 溶媒：0.25% (w/v) メチルセルロース水溶液

b) 溶媒：0.5% (w/v) メチルセルロース水溶液

c) 溶媒：30%PEG400 水溶液

5.2 反復投与毒性試験

マウス (13 週)、ラット (4、13 及び 26 週) 及びサル (4、13、26 及び 52 週) を用いた反復経口投与毒性試験が実施された (表 11)。ラット (26 週) 及びサル (52 週) の反復経口投与毒性試験での無毒性量 (ラット：12 mg/kg/日、サル：18 mg/kg/日) における本薬の血漿中曝露量 (ラット：AUC_{0-24h} 114~214 µg・h/mL、C_{max} 9.3~17.6 µg/mL、サル：表 9 参照) は、臨床最大用量 (400 mg/日) を反復経口投与したときの本薬の血漿中曝露量⁷⁾と比較して、ラットで 0.1~0.2 倍 (AUC_{0-24h}) 及び 0.2~0.4 倍 (C_{max}) であり、サルで 0.6~1.2 倍 (AUC_{0-24h}) 及び 0.8~1.3 倍 (C_{max}) であった。

7) 海外第 I 相試験 (YKP3089C018 試験) における投与 29 日目の血漿中本薬の薬物動態パラメータ (AUC_{0-24h}:873 µg・h/mL、C_{max}:46.1 µg/mL)

表 11 反復経口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)	添付資料 CTD
雌雄マウス (CD-1)	経口	13 週 (1 回/日)	0 ^{a)} 、10、30、 60、90、120	瀕死： 60 (2/20 例)、90 ^{b)} (20/20 例)、120 ^{b)} (20/20 例) 自発運動の減少、横臥位、腹臥位、眼の異常（左眼の閉眼及び赤色分泌物）、体温低下、不規則、努力呼吸 ≥60：振戦、歩行失調、ミオクロヌス、自発運動の減少、横臥位、斜視、不規則・努力呼吸、体温低下、被毛・皮膚の変色、耳介の蒼白化、粗毛	30	4.2.3.2-4
雌雄ラット (SD)	経口	4 週 (1 回/日)	0 ^{a)} 、10、30、 100/60 ^{c)}	死亡・瀕死：100/60 (8/30 例) 歩行失調、正向反射の減弱・消失、体温低下、円背位、横臥位、衰弱、喘ぎ呼吸、浅速呼吸、皮膚弾力性の低下、流涙 100/60：自発運動の減少	30	4.2.3.2-6
雌雄ラット (SD)	経口	13 週 (1 回/日) + 休薬 4 週	0 ^{a)} 、12、24、 48	≥12：尿細管上皮細胞のヒアリン小滴（雄） ^{d)} 、尿細管上皮細胞の変性・再生・壊死（雄） ^{d)} 、腎臓髄質の尿細管円柱・顆粒円柱（雄） ^{d)} ≥24：自発運動の減少、歩行失調、流涎、摂餌量高値、肝臓・腎臓重量高値 48 mg/kg：肝細胞壊死 回復性：あり	12	4.2.3.2-7
		26 週 (1 回/日) + 休薬 8 週		瀕死：48 (6/40 例) 一般状態の悪化（自発運動の減少、歩行失調、体温低下、横臥位、皮膚弾力性の低下、努力呼吸） ≥12：尿細管上皮細胞のヒアリン小滴（雄） ^{d)} ≥24：自発運動の減少、歩行失調、流涎、摂餌量高値、総タンパク・アルブミン高値、尿細管上皮細胞のヒアリン小滴（雄） ^{d)} 、尿細管上皮細胞の変性・再生・壊死（雄） ^{d)} 、腎臓髄質の尿細管円柱・顆粒円柱（雄） ^{d)} 48：体重増加量の低値、肝臓・腎臓重量の高値 回復性：あり	12	
雌雄サル (カニクイザル)	経口	4 週 (1 回/日)	0 ^{a)} 、4、12、 36/24 ^{e)}	瀕死：36/24 (1/6 例) 食欲減衰、歩行失調、傾眠、自発運動の減少、頸部の過伸展、眼球振盪、振戦、衰弱、脱水、体温低下 ≥12：食欲減衰、嘔吐、軟便、蒼白、衰弱、努力呼吸、振戦、心拍数の低下、肝臓・脾臓重量の高値 36/24：歩行失調、自発運動の減少、傾眠、眼瞼下垂、頸部の過伸展、うずくまり姿勢	4	4.2.3.2-10
雌雄サル (カニクイザル)	経口	13 週 (1 回/日) + 休薬 4 週	0 ^{a)} 、3、9、 18	特記所見なし	18	4.2.3.2-11
		26 週 (1 回/日)		特記所見なし	18	
		52 週 (1 回/日) + 休薬 13 週	0 ^{a)} 、9、18、 27/22 ^{f)}	瀕死：27 (1/8 例) 食欲減衰、体温低下、振戦、うずくまり姿勢、協調運動失調 27/22：自発運動の減少、円背位、うずくまり姿勢、協調運動失調、振戦 回復性：あり	18	

a) 溶媒：0.5% (w/v) メチルセルロース水溶液

b) 90 mg/kg 群及び 120 mg/kg 群では投与 1 日目に一般状態の悪化が認められたため投与を中止し、投与 2 日目に同群の全動物を安楽死処置した。

c) 100 mg/kg では投与 4 日より死亡又は瀕死例が認められたため、投与 6 日以降は用量を 100 mg/kg から 60 mg/kg へ減量した。

d) 近位尿細管上皮細胞のヒアリン小滴はα2u-グロブリンと想定され、近位尿細管上皮細胞の変性／再生又は壊死、腎臓髄質の尿細管円柱又は顆粒円柱は、α2u-グロブリン腎症に関連した変化と考えられた。α2u-グロブリン腎症は雄ラットで特異的に生じることが報告されている（Toxicol Pathol 2012; 40: 14S-86S）ことから、ヒトへの外挿性に乏しい変化であると判断された。

- e) 36 mg/kg では重篤な一般状態変化に伴う瀕死例が認められたため、投与 7 日以降に用量を 36 mg/kg から 24 mg/kg へ減量した。
 f) 27 mg/kg では重篤な一般状態変化に伴う瀕死例が認められたため、投与 11 日以降に用量を 27 mg/kg から 22 mg/kg へ減量した。

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マウスリンパ腫細胞 L5178Y を用いたマウスリンフォーマ *tk* 試験、*in vivo* 試験としてラットを用いた骨髄小核試験が実施され、遺伝毒性は陰性であることが示された（表 12）。

表 12 遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	濃度又は用量	試験成績	添付資料 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、 TA102	S9+/+	プレート法： 0 ^{a)} 、52、164、512、1600、 5000 (µg/plate) プレインキュベーション 法： 0 ^{a)} 、492、878、1568、2800、 5000 (µg/plate)	陰性	4.2.3.3.1-1 4.2.3.3.1-2
	マウスリンフォーマ <i>tk</i> 試験	L5178Y マウスリン パ腫細胞	S9+/+ (4 時間) S9- (24 時間)	0 ^{a)} 、87、155、276、492、 878、1568 (µg/mL) 0 ^{a)} 、1.7、5.4、17、52、 164、276、492、512、878、 1600 (µg/mL)	陰性	4.2.3.3.1-3 4.2.3.3.1-4
<i>in vivo</i>	げっ歯類を用いた 骨髄小核試験	雌雄ラット(SD) 骨髄		0 ^{b)} 、53、94、168 (mg/kg、経口、1 回)	陰性	4.2.3.3.2-1

a) 溶媒：DMSO

b) 溶媒：1% (w/v) カルボキシメチルセルロース水溶液

5.4 がん原性試験

Tg rasH2 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 13）。マウスでの非発がん用量（35 mg/kg/日）における本薬の血漿中曝露量（ C_{max} ：54.5～59.5 µg/mL）は、臨床最大用量（400 mg/日）を経口投与したときの本薬の血漿中曝露量（ C_{max} ）⁷⁾と比較して、1.2～1.3 倍であった。ラットでの非発がん用量（20 mg/kg/日）における本薬の血漿中曝露量（ AUC_{0-24h} ：173～232 µg・h/mL）は、臨床最大用量（400 mg/日）を経口投与したときの本薬の血漿中曝露量（ AUC_{0-24h} ）⁷⁾と比較して、0.2～0.3 倍であった。

表 13 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)	添付資料 CTD
					0 ^{a)}	5	15	35		
雌雄マウス (rasH2)	経口	26 週 (1 回/日)		匹	雌雄 25	雌雄 25	雌雄 25	雌雄 25	35	4.2.3.4.2-2
			腫瘍性病変	特記所見なし						
			非腫瘍性病変	特記所見なし						
雌雄ラット (SD)	経口	104 週 (1 回/日)			用量 (mg/kg/日)				20	4.2.3.4.1-1
					0 ^{a)}	4	8	20		
				匹	雌雄 65	雌雄 65	雌雄 65	雌雄 65		
			腫瘍性病変	特記所見なし						
			非腫瘍性病変	20：網膜の変性／萎縮 ^{b)}						

a) 溶媒：0.5% (w/v) メチルセルロース水溶液

b) 20 mg/kg の雌で網膜の変性／萎縮の発生頻度の高値が認められたが、対照群を含む全ての群で認められたこと、多くが辺縁部における軽微な変化で用量相関性が認められなかったこと、アルビノラットでは加齢に伴い網膜辺縁部に変性／萎縮が生じると報告されていること（Virchows Arch A Pathol Anat Histol 1974; 362: 145-56）から、本薬の投与に起因した変化ではないと判断した。

5.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び着床までの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、新生児ラットにおける出生後の発達に関する試験が実施された（表 14）。

胚・胎児発生に対する無毒性量（ラット 1 日 1 回投与：30 mg/kg/日、ラット 1 日 2 回投与：50 mg/kg/日、ウサギ：12 mg/kg/日）における本薬の血漿中曝露量（それぞれ AUC_{0-24h}：453、316、51.3 µg·h/mL）は、臨床最大用量（400 mg/日）を経口投与したときの本薬の血漿中曝露量（AUC_{0-24h}）⁷⁾（と比較して、ラットで 0.4～0.5 倍、ウサギで 0.1 倍であった。

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において認められた学習及び記憶機能に対する影響について、申請者は以下のように説明している。

学習及び記憶機能に対する影響の発現機序について、本薬は海馬における興奮性シナプス伝達を低下させ、シナプスの長期増強も減弱させることにより、学習及び記憶機能に影響する可能性が示唆されていることから（Neuropharmacology 2022; 221: 109292）、当該所見は本薬の薬理作用に関連して生じた可能性があると判断した。

表 14 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)	添付資料 CTD
受胎能 及び着床 までの初 期胚発生 試験	雌雄 ラット (SD)	経口	(雄)交配前4週間～ 交配期間及び交配 後4週間(1回/日) (雌)交配2週間～ 妊娠6日(1回/日) 帝王切開：妊娠14日	0 ^{a)} 、11、 22、44	一般毒性： 特記所見なし 生殖能：特記所見なし	雌雄親動物（一般 毒性）：44 雌雄親動物（生殖 能）：44	4.2.3.5.1-1
胚・胎児 発生試験	雌ラット (SD)	経口	妊娠6～17日 (1回/日) 帝王切開： 妊娠20日	0 ^{a)} 、10、 30、60	母動物： 死亡・瀕死：60(5/25例) 消瘦、蒼白、自発運動の減少、腹臥位、 平衡機能障害、立毛 ≥30：摂餌量・体重増加量低値 60：消瘦、蒼白、自発運動の減少、平衡 機能障害、立毛、体重の減少 胚・胎児： ≥30：心室腔の拡大 ^{b)} 60：早期吸収胚数・着床後死亡率高値、 生存胎児数・胎児体重低値、胸骨・尾椎 の骨化遅延、無眼球症 ^{b)}	親動物 (一般毒 性)：10 胚・胎児 発生：30	4.2.3.5.2-2
	雌ラット (SD)	経口	妊娠6～17日 (2回/日) ^{c)} 帝王切開： 妊娠21日	0 ^{a)} 、10、 30、50	母動物 瀕死：50(1/40例) 自発運動の減少、消瘦、流涎、体重減少、 摂餌量の廃絶 50：消瘦、体重減少、摂餌量低値 胚・胎児： 特記所見なし	親動物 (一般毒 性)：30 胚・胎児 発生：50	4.2.3.5.2-4
	雌ウサギ (NZW)	経口	妊娠6～19日 (1回/日) 帝王切開： 妊娠29日	0 ^{a)} 、4、12、 36	母動物： 瀕死：36(1/36例)、体重減少、摂餌量 低値、流産 36：便量の減少、体重増加量及び摂餌量 低値 胚・胎児： 36：着床後死亡率高値	親動物 (一般毒 性)：12 胚・胎児 発生：12	4.2.3.5.2-7
出生前及 び出生後 の発生並 びに母体	雌ラット (SD)	経口	母動物： 妊娠6日～哺育20日 (1回/日)	0 ^{a)} 、11、 22、44	母動物 44：体重減少、摂餌量低値 F1 44：体重増加量低値、学習・記憶を含む	母動物 (一般毒 性)：22 F1出生児	4.2.3.5.3-1

の機能試験					行動機能評価における記憶想起時間・エラー数の増加、早期吸収胚数増加、着床前・着床後死亡率増加、黄体数・着床数低値、生存胎児数低値 ≥22：聴覚性驚愕反応の亢進 ^{d)}	の発生：22	
新生児ラットにおける出生後の発達に関する試験	雌雄ラット (SD)	経口	出生後7日から9週間 (1回/日)	雄 ^{e)} ： 0 ^{a)} 、40、80、120 雌 ^{f)} ： 0 ^{a)} 、20、50、80	雄 死亡・瀕死：80 (5/60 例)、120 (4/60 例) 歩行異常、自発運動の減少、腹臥位 ≥40：腎臓重量の高値 ^{h)} 、近位尿細管のヒアリン小滴 ^{h)} ≥80：体重減少、体重増加量の低値、前肢・後肢の握力低下、尿 pH の低下 120：歩行異常、自発運動減少、水迷路における記憶想起時間・エラー回数の高値、アルブミン・グロブリン・総タンパク・コレステロール・トリグリセリド高値、肝臓腫大、網膜の異形成 ^{g)} 雌 死亡・瀕死：50 (4/60 例)、80 (11/60 例) 歩行異常、自発運動の減少、腹臥位 ≥50：体重減少、体重増加量低値、前肢・後肢の握力低下、アルブミン・グロブリン・総タンパク・コレステロール・トリグリセリド高値 80：歩行異常、自発運動の減少、尿 pH の低下	雄：40 雌：20	4.2.3.5.4-3

a) 溶媒：0.5% (w/v) メチルセルロース水溶液

b) 偶発的な変化であると判断された (5.R.1 参照)。

c) 1日1回投与のラット胚・胎児毒性試験 (CTD 4.2.3.5.2-2) の 60 mg/kg において、母動物に重篤な毒性が認められたことにより、評価可能な生存胎児数が限られ、本薬の催奇形性を適切に評価することができなかった。当該試験で認められた母動物の毒性は中枢神経系の症状が主であり、本薬の C_{max} に伴う変化と考えられたことから、投与回数を1日1回から1日2回に変更し、催奇形性を含めた胚・胎児に対する影響が評価された。

d) 各動物の音刺激に対する馴化の度合いは、対照群を含む全動物間でほぼ同等であったことから、毒性学的意義は低いと判断された。

e) 開始用量は0、20、30、40 mg/kg であり、生後55日までの間で0、40、80、120 mg/kg まで漸増した。

f) 開始用量は0、15、25、35 mg/kg であり、生後55日までの間で0、20、50、80 mg/kg まで漸増した。

g) ラットにおける自然発生性の変化として報告されていること (新毒性病理組織学 初版、西村書店; 2017. p559-95)、本薬投与群の4例中3例が片側性であったこと、類似所見である網膜ひだとの合算発現率は本薬投与群と対照群で同程度であったことから、本薬投与に起因した変化ではなく自然発生性の変化と判断した。

h) 雄ラットで特異的に生じることが報告されているα2u-グロブリン腎症に関連した変化であると判断された。

5.6 依存性試験

ラットを用いた身体依存性試験、自己投与試験及び薬物弁別試験が実施された (表 15)。本薬は、ミタゾラム、*d*-アンフェタミン及びクロロジアゼポキシド (ベンゾジアゼピン系薬剤) に類似した弁別刺激効果が認められていることから、本薬の臨床使用においては薬物依存性を示す可能性に留意する必要があると判断された。したがって、薬物依存性については、6.2.6.2 項の薬物乱用可能性評価試験において引き続き議論する。

表 15 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	添付資料 CTD
身体依存性試験	雄ラット (SD)	本薬 6、24、60 mg/kg 若しくはクロルジアゼポキンドを 2 週間 (1 回/日) 反復経口投与後、1 週間投与を中止し、身体依存性形成能を評価 ^{a)}	本薬の投与中止後に身体依存性形成能は認められなかった。	4.2.3.7.4-1
	雄ラット (SD)	本薬 60、100 mg/kg (1 回/日) 若しくはクロルジアゼポキンドを 2 週間 (2 回/日) 反復経口投与後、1 週間投与を中止し、身体依存性形成能を評価 ^{a)}	本薬の投与中止後に身体依存性形成能は認められなかった。	4.2.3.7.4-2
自己投与試験	雄ラット (SD)	ミダゾラム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 0.02、0.08、0.2 mg/kg/回 若しくはミダゾラム 0.0125 mg/kg/回を 1 日 1 時間 5 日間自己投与させ、強化効果を評価	強化効果は認められなかった。	4.2.3.7.4-3
		ミダゾラム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 0.2mg/kg/回若しくはミダゾラム 0.0125 mg/kg/回を 22 時間自己投与させ、強化効果を評価	強化効果は認められなかった。	
		ミダゾラム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 0.2mg/kg/回若しくはミダゾラム 0.0125 mg/kg/回を比率累進法により最長 6 時間自己投与させ、強化効果を評価	強化効果は認められなかった。	
薬物弁別試験	雄ラット (SD)	ミダゾラムと媒体 (生理食塩液) の弁別を獲得したラットに本薬 2、8、20、60、180mg/kg を経口投与し、投与薬物の弁別と般化を評価	ミダゾラムに対して本薬 60 及び 180 mg/kg で部分般化した。	4.2.3.7.4-4
	雄ラット (SD)	依存性薬物 (2,5-Dimethoxy-4-Iodoamphetamine、モルヒネ、 <i>d</i> -アンフェタミン及びクロルジアゼポキンド) と媒体 (生理食塩液) の弁別を獲得したラットに本薬 10、20、30mg/kg を腹腔内投与し、投与薬物の弁別と般化を評価	<i>d</i> -アンフェタミンに対して本薬 20 mg/kg で部分般化した。クロルジアゼポキンドに対して本薬 20 及び 30 mg/kg で完全般化した。	4.2.3.7.4-5

a) 体重、摂餌量、体温及び自発運動量を測定し、一般症状及び行動観察として FOB を実施した。

5.7 光安全性試験

本薬の光安全性試験は実施されていない。本薬は太陽光の波長内 (290～700 nm) で光吸収を示さず、光毒性の懸念はないと判断された。

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与について

申請者は、以下の点を踏まえると、本薬投与による催奇形性のリスクは低いと説明した。

- 1 回目のラット胚・胎児発生毒性試験 (CTD 4.2.3.5.2-2) において認められた無眼球症は 60 mg/kg/日群の母動物 (2 例) の出生児に、心室腔の拡大は 30 mg/kg/日群及び 60 mg/kg/日群の母動物 (各 1 例) の出生児に認められた。全観察胎児数における各奇形の発現率は、試験実施施設における背景値を上回るものの、60 mg/kg/日群では、母動物毒性により胚・胎児への影響が評価可能な母動物が 13 例と限られ、相対的に発現率が高値を示したと考えられた。
- 1 回目のラット胚・胎児発生毒性試験 (CTD 4.2.3.5.2-2) において重篤な母体毒性 (死亡及び中枢神経症状) が顕在化したため、投与回数を 1 日 2 回に変更して 2 回目のラット胚・胎児発生毒性試験 (CTD 4.2.3.5.2-4) を実施し、催奇形性に関する評価を行った結果、母動物に毒性 (摂餌量低値及び消瘦) が認められた 50 mg/kg/日まで、奇形を含む胚・胎児への影響は認められなかった。
- ウサギ胚・胎児発生毒性試験において、催奇形性を示唆する所見は認められなかった。
- 2025 年 12 月 24 日時点までの臨床試験成績及び自発報告に基づく安全性情報において、52 例の妊娠時曝露が報告された。催奇形性を示唆する事象として小頭症が 1 例認められたものの、当該症例では本薬以外にブリーバラセタム及びクロバザムの併用並びに喫煙等の交絡因子が認められ、小頭症の発現について明確な要因は特定されていない。

申請者は、上記のリスク評価結果を踏まえ、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与につい

ては、以下のように説明した。

生殖発生毒性試験における胚・胎児死亡率の高値等の安全域は1倍未満であり、本薬の胎盤通過性が認められていることから、本薬の臨床使用において生殖発生毒性の発現に留意する必要がある。一方、妊娠中はてんかん発作が母体及び胎児に及ぼす影響を考慮すると、本剤によるてんかん発作の抑制が強く求められることが想定される。したがって、本剤の添付文書では、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与を一律に禁止するのではなく、生殖発生毒性に関する非臨床試験成績を示した上で、各患者におけるベネフィット・リスクを総合的かつ慎重に検討するよう注意喚起することが適切と考える。

したがって、添付文書において、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する旨を注意喚起することとした。

機構は、申請者の説明に加えて、母動物に重篤な毒性を引き起こす投与量での奇形については、ヒトでのリスクとして評価する意義は限定的であると考えられることを踏まえ、臨床において本剤投与時の催奇形性のリスクは小さいと判断し、妊婦または妊娠している可能性のある女性への本剤の投与を可能とする申請者の説明は受入れ可能と判断する。

5.R.2 授乳婦への投与について

申請者は、以下のように説明した。

ヒトに臨床用量（最大 400 mg/日）を経口投与したときの、乳汁を介した乳児の血漿中本薬濃度（ C_{max} ）は 89.0～516 $\mu\text{g/mL}$ と推定され⁸⁾、ヒトにおいて薬効を示す血漿中本薬濃度（本剤 100 mg を反復経口投与したときの血漿中本薬のトラフ濃度：8.91714 $\mu\text{g/mL}$ ）と比較して 9.98～57.9 倍高かった。

また、ラット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（5.5 参照）における無影響量（22 mg/kg）及び新生児ラットの出生後の発達に関する 9 週間反復投与試験（5.5 参照）における学習及び記憶機能に対する無影響量（80 mg/kg）を母動物に投与したときの出生児／新生児における C_{max} は、それぞれ 0.685～1.52 $\mu\text{g/mL}$ 及び 14.1～33.3 $\mu\text{g/mL}$ であり、ヒトに臨床用量（最大 400 mg/日）を経口投与したときの乳汁を介した乳児の本薬の推定曝露量（ C_{max} ：89.0～516 $\mu\text{g/mL}$ ）と比較して、それぞれ 0.001～0.017 倍及び 0.027～0.374 倍であった。

以上を踏まえ、授乳婦の乳汁を介して本薬が乳児に曝露された場合、乳児において本薬の薬理作用や学習及び記憶機能に対する影響が生じる可能性は否定できないことから、添付文書において授乳を避けさせる旨を注意喚起することとした。

機構は、申請者の説明を了解した。

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

生体試料中の本薬濃度は LC/MS/MS によって測定された（定量下限：0.0200～0.0500 $\mu\text{g/mL}$ ）。

国際共同第Ⅲ相試験では臨床試験用製剤（12.5 mg 錠、25 mg 錠、50 mg 錠及び 100 mg 錠）が使用され、食事の影響に関する試験では臨床試験用製剤（200 mg 錠）が使用された。臨床試験用製剤は、溶出試験又は相対的バイオアベイラビリティ試験により、含量の異なる製剤との生物学的同等性が確認され

8) 本薬のバイオアベイラビリティ 0.88、累積係数 5.848、成人の分布容積 0.559 L/kg、乳児の循環血流量 84.7 mL/kg、授乳を介した乳児の1日あたりの本薬摂取量 8.5 mg/kg/日に基づき算出した。

ている。国内市販予定製剤（12.5 mg 錠、50 mg 錠、100 mg 錠及び 200 mg 錠）について、12.5 mg 錠は臨床試験用製剤と同一、50 mg 錠、100 mg 錠及び 200 mg 錠は溶出試験により、それぞれ臨床試験用製剤との生物学的同等性が確認されている。

6.1.1 相対的バイオアベイラビリティ試験（CTD 5.3.1.2-3: YKP3089C032 試験コホート 1 及び 3<20 年 月～ 月>）

外国人健康成人（薬物動態評価例数 16 例）を対象に、臨床試験用製剤の 100 mg 錠及び 200 mg 錠の相対的バイオアベイラビリティを検討するため、無作為化非盲検 2 剤 2 期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、本剤 200 mg（100 mg 錠を 2 錠又は 200 mg 錠を 1 錠）を絶食下で単回経口投与することとされ、各期の休薬期間は 21 日間以上とされた。

本剤投与時の薬物動態パラメータ及び 100 mg 錠投与時に対する 200 mg 錠投与時の薬物動態パラメータの幾何平均値の比は表 16 のとおりであり、100 mg 錠と 200 mg 錠の生物学的同等性が示された。

表 16 本剤 100 mg 錠及び 200 mg 錠投与時の薬物動態パラメータ及び幾何平均値の比

	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{last} (µg·h/mL)	幾何平均値の比[90%CI] (200 mg 錠/100 mg 錠)	
				C _{max}	AUC _{last}
100 mg 錠×2 錠	16	5.67±0.82	432±126	1.01	0.98
200 mg 錠×1 錠	16	5.75±1.06	423±122	[0.96, 1.06]	[0.94, 1.03]

薬物動態パラメータは平均値±標準偏差

外国人健康成人（薬物動態評価例数 20 例）を対象に、臨床試験用製剤の 50 mg 錠及び 100 mg 錠の相対的バイオアベイラビリティを検討するため、無作為化非盲検 2 剤 2 期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、本剤 100 mg（50 mg 錠を 2 錠又は 100 mg 錠を 1 錠）を絶食下で単回経口投与することとされ、各期の休薬期間は 21 日間以上とされた。

本剤投与時の薬物動態パラメータ及び 100 mg 錠投与時に対する 50 mg 錠投与時の薬物動態パラメータの幾何平均値の比は表 17 のとおりであり、50 mg 錠と 100 mg 錠の生物学的同等性が示された。

表 17 本剤 100 mg 錠及び 200 mg 錠投与時の薬物動態パラメータ及び幾何平均値の比

	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{last} (µg·h/mL)	幾何平均比[90%CI] (50 mg 錠/100 mg 錠)	
				C _{max}	AUC _{last}
50 mg 錠×2 錠	20	2.67±0.46	166±45.4	1.00	0.98
100 mg 錠×1 錠	20	2.68±0.45	170±47.3	[0.93, 1.07]	[0.95, 1.01]

薬物動態パラメータは平均値±標準偏差

6.1.2 食事の影響（CTD 5.3.1.2-3: YKP3089C032 試験コホート 2<20 年 月～ 月>）

外国人健康成人（薬物動態評価例数 15 例）を対象に、本剤 200 mg 錠を絶食下又は高脂肪高カロリー食（約 800～1000 kcal、うち脂質約 50%）後に単回経口投与し、本薬の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討するため、3 剤 3 期クロスオーバー試験が実施された。

絶食下又は食後に本剤を投与したときの薬物動態パラメータは表 18 のとおりであり、本薬の C_{max} 及び AUC_{0-∞}は食事摂取により大きな変化は認められなかった。

表 18 絶食下及び食後に本剤を投与したときの薬物動態パラメータ

食事条件	例数	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$t_{\max}^{\text{a)}$ (h)	$\text{AUC}_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$t_{1/2}$ (h)	幾何平均値比[90%CI] (食後/絶食下)	
						$C_{\max}$	$\text{AUC}_{0-\infty}$
絶食下	14	5.31 $\pm$ 0.709	3.00 (0.50, 10.0)	421 $\pm$ 114	55.9 $\pm$ 14.4	0.90 [0.85, 0.95]	1.00 [0.97, 1.03]
食後	13	4.78 $\pm$ 1.10	4.00 (1.00, 12.0)	402 $\pm$ 124	54.3 $\pm$ 11.7		

平均値 $\pm$ 標準偏差

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

6.2.1.1 *in vitro* における膜透過性 (CTD 4.2.2.2-1)

Caco-2 細胞に本薬 (14.9、149 及び 2990 $\mu\text{mol/L}$) を添加したとき、頂端膜側から基底膜側への P_{app} ($P_{\text{app A}\rightarrow\text{B}}$) は $42.6\sim 48.2\times 10^{-6}\text{ cm/s}$ であった。申請者は、当該結果に加え、高膜透過性のミノキシジルの $P_{\text{app A}\rightarrow\text{B}}$ が $3.08\sim 5.56\times 10^{-6}\text{ cm/s}$ であったことを考慮すると、本薬の膜透過性は高いことが示されたと説明している。

6.2.1.2 血漿タンパク結合及び血球移行性 (CTD 4.2.2.3-1、参考 CTD 5.3.3.1-5)

ヒトの血漿に本薬の [^{14}C] 標識体 (0.114 $\sim$ 11.4 $\mu\text{g/mL}$) を添加したときの限外ろ過法による本薬の血漿タンパク結合率は、57.6 $\sim$ 61.0%であった。本薬の [^{14}C] 標識体 (約 1.1 $\mu\text{g/mL}$) のヒト血清アルブミン (3.5%) に対する結合率は 66.1 $\sim$ 67.3%であり、ヒト α_1 -酸性糖タンパク (0.1 mg/mL) に対しては結合しなかった。

ヒトの血液を用いて、本薬の [^{14}C] 標識体 (50 $\mu\text{Ci}/400\text{ mg}$) の血球移行性が検討された。その結果、血漿中放射能に対する血液中放射能の $\text{AUC}_{0-\infty}$ 及び $C_{\max}$ の比はそれぞれ 0.601 及び 0.604 であり、申請者は、本薬は主に血漿中に分布すると考えることを説明している。

6.2.1.3 代謝物の検討 (CTD 4.2.2.4-1)

ヒトの肝ミクロソームに本薬 5 $\mu\text{mol/L}$ を添加し、37 $^{\circ}\text{C}$ で 60 分間インキュベーションしたとき、未変化体の残存率は 79%であった。

6.2.1.4 代謝に関与する酵素の検討 (CTD 4.2.2.4-2、CTD 4.2.2.4-3)

各 P450 分子種阻害剤⁹⁾存在下又は非存在下で、本薬の [^{14}C] 標識体 (50 $\sim$ 500 $\mu\text{mol/L}$) とヒト肝ミクロソームをインキュベーションしたとき、CYP2A6、CYP2B6 及び CYP2E1 阻害剤存在下では、非存在下と比較して、M8 の生成がそれぞれ 47 $\sim$ 55、18 $\sim$ 28 及び 44 $\sim$ 71%阻害された。CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A 阻害剤による本薬の代謝阻害は認められなかった。以上の結果より、本薬の酸化代謝には、主に CYP2A6、CYP2B6 及び CYP2E1 が関与することが示唆されたと申請者は説明している。

UGT2B4 及び UGT2B7 阻害剤¹⁰⁾存在下又は非存在下で、本薬の [^{14}C] 標識体 (50 $\sim$ 500 $\mu\text{mol/L}$) とヒト肝ミクロソームをインキュベーションしたとき、UGT2B4 及び UGT2B7 阻害剤存在下では、非存在下と比較して、M1 の生成が 85 $\sim$ 90%阻害された。以上の結果より、本薬の M1 生成には、主に UGT2B4

9) CYP1A2 : Furofylline 10 $\mu\text{mol/L}$ 、CYP2A6 : Tranylcypromine 2 $\mu\text{mol/L}$ 、CYP2B6 : Thiotepa 50 $\mu\text{mol/L}$ 、CYP2C8 : モンテルカスト 3 $\mu\text{mol/L}$ 、CYP2C9 : Sulfaphenazole 10 $\mu\text{mol/L}$ 、CYP2C19 : Benzylrivanol 1 $\mu\text{mol/L}$ 、CYP2D6 : キニジン 1 $\mu\text{mol/L}$ 、CYP2E1 : Diethyldithiocarbamate 50 $\mu\text{mol/L}$ 、CYP3A : ケトコナゾール 1 $\mu\text{mol/L}$

10) UGT2B4 : ジクロフェナク 0.1 $\mu\text{mol/L}$ 、UGT2B7 : ケトコナゾール 0.5 $\mu\text{mol/L}$ 又はフルコナゾール 0.5 $\mu\text{mol/L}$

及び UGT2B7 が関与することが示唆されたと申請者は説明している。

6.2.1.5 酵素阻害及び酵素誘導作用 (CTD 4.2.2.6-1、3 及び 4)

CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A に対する基質¹¹⁾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 (3~1000 µmol/L) の阻害作用を検討した。その結果、本薬は CYP2B6、CYP2C19 及び CYP3A に対して可逆的阻害作用を示した (IC₅₀ 値 : 280、170、720~890 µmol/L)。その他の CYP 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 (IC₅₀ 値 : 1000 µmol/L 以上)。検討した P450 分子種のいずれに対しても、本薬による時間依存的及び代謝依存的阻害作用は認められなかった。

UGT に対する基質¹²⁾を用いて、ヒト肝ミクロソーム中の各 UGT 分子種に対する本薬 (3~3300 µmol/L) の阻害作用を検討した。その結果、本薬は UGT1A1、UGT2B7 に対して可逆的阻害作用を示した (IC₅₀ 値 : 690、1300 µmol/L)。

ヒト肝細胞に本薬 (1~600 µmol/L) を添加し、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4 に対する誘導作用について、mRNA 量及び酵素活性を指標として検討した。その結果、CYP2B6 の mRNA 量及び酵素活性の最大誘導倍率はそれぞれ 2.78~8.93 倍及び 4.70~14.1 倍であった。CYP3A4 の mRNA 量及び酵素活性の最大誘導倍率はそれぞれ 2.14~12.3 倍及び 3.14 倍であった。CYP2C8 の mRNA 量の最大誘導倍率は 1.14 倍であり、また酵素活性は検討された濃度範囲において誘導作用は認められなかった。CYP2C19 の酵素活性の最大誘導倍率は 2.06 倍であり、mRNA 量は検討された濃度範囲において誘導作用は認められなかった。CYP1A2 及び CYP2C9 の mRNA 量及び酵素活性は、いずれも検討された濃度範囲において誘導作用は認められなかった。

6.2.1.6 薬物トランスポーターによる輸送 (CTD 4.2.2.6-5)

BCRP を発現する Caco-2 細胞、P-gp を発現させた MDCK 細胞を用いて、本薬 (4~400 µmol/L) の膜透過性について検討した結果、本薬の efflux ratios は 2 未満であったことから、本薬は、BCRP 及び P-gp の基質ではないと考えられた。

OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K を発現させた MDCK-II 細胞を用いて、本薬 (4~400 µmol/L) の各トランスポーターを介した細胞内取込みについて検討した結果、発現細胞と非発現細胞において本薬の取込みに明確な差異は認められなかったことから、本薬は、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質ではないと考えられた。

6.2.1.7 薬物トランスポーターの阻害作用 (CTD 4.2.2.6-6~4.2.2.6-9)

P-gp を発現させた MDCK 細胞、BCRP を発現する Caco-2 細胞、OATP1B1、OAT3、MATE1 及び MATE2-K を発現させた MDCK-II 細胞、OATP1B3、OAT1、OCT1 及び OCT2 を発現させた HEK293 細胞、BSEP を発現させた Sf9 小胞を用いて各トランスポーターの基質¹³⁾の輸送に対する本薬 (P-gp 及び BCRP : 400 µmol/L、OATP1B1 及び OAT3 : 100~1800 µmol/L、OATP1B3 : 4.16~3130 µmol/L、OAT1 : 1.76~854 µmol/L、OCT2 : 10.3~778 µmol/L、MATE1 及び MATE2-K : 20~2000 µmol/L) の阻害作用を

11) CYP1A2 : Phenacetin、CYP2B6 : エファビレンツ、CYP2C8 : Amodiaquine、CYP2C9 : ジクロフェナク、CYP2C19 : S-Mephenytoin、CYP2D6 : デキストロメトर्फアン、CYP3A : ミダゾラム、テストステロン

12) UGT1A1 : 17β-Estradiol、UGT2B7 : モルヒネ

13) P-gp : ジゴキシン、BCRP : genistein、BSEP : taurocholic acid、OAT1 及び OAT3 : *p*-アミノ馬尿酸、OCT1 : tetraethylammonium、OCT2、MATE1 及び MATE2-K : メトホルミン、OATP1B1 及び OATP1B3 : estradiol-17 β -D-glucuronide

検討した結果、本薬は、OATP1B1、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K に対して阻害作用 (IC₅₀ 値 : 1440、854、750、686、554、572 µmol/L) を示した。

6.2.2 第 I 相試験

6.2.2.1 日本人健康成人を対象とした第 I 相試験 (CTD 5.3.3.3-4: YKP3089C031 試験<20 年 月~ 月>)

日本人健康成人 (薬物動態評価例数 24 例) を対象に、本剤 50、100、200 又は 400 mg を絶食下で単回経口投与したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータは表 19 のとおりであった。

表 19 日本人健康成人に本剤を単回経口投与したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)
50	6	1.5±0.3	0.75 (0.50, 2.00)	68.2±22.8	37.0±9.7	0.8±0.2
100	6	2.5±0.3	2.00 (1.00, 3.00)	145±33.5	44.3±13.3	0.7±0.1
200	6	5.2±0.3	1.75 (1.00, 3.50)	416±95.1	57.7±20.3	0.5±0.1
400	6	10.6±1.4	2.25 (1.00, 3.50)	938±148	51.5±15.2	0.4±0.1

平均値±標準偏差

a) 中央値 (最小値, 最大値)

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 5.3.3.1-1: AA22780 試験<20 年 月~20 年 月>)

外国人健康成人 (薬物動態評価例数 77 例) を対象に、本剤 5、10、25、50、100、200、300、400、500、600 又は 750 mg を絶食下で単回経口投与したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータは表 20 のとおりであった。

表 20 外国人健康成人に本剤を単回経口投与したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)
5	6	0.1±0.0	0.75 (0.50, 2.00)	4.5±1.6	35.9±16.8	1.3±0.6
10	7	0.2±0.0	1.00 (1.00, 2.00)	8.2±3.5	30.0±13.7	1.4±0.6
25	7	0.6±0.1	2.00 (0.50, 3.00)	29.0±10.8	38.1±17.2	1.0±0.4
50	6	1.2±0.1	1.75 (1.50, 4.00)	76.8±22.6	47.9±8.9	0.7±0.2
100	6	2.4±0.5	4.00 (1.00, 4.00)	162.9±26.7	50.2±15.0	0.6±0.1
200	7	4.4±0.6	3.00 (2.50, 4.00)	322.1±86.7	54.7±16.1	0.7±0.2
300	7	6.4±0.4	6.00 (2.00, 6.00)	545.0±86.6	60.4±11.2	0.6±0.1
400	7	10.5±2.1	4.00 (2.50, 6.00)	953.2±241.0	59.8±12.2	0.4±0.1
500	7	11.9±1.5	3.00 (2.12, 8.00)	1118.7±241.1	64.1±13.9	0.5±0.1
600	7	13.5±2.3	3.00 (3.00, 12.00)	1269.7±193.3	61.0±10.1	0.5±0.1
750	7	17.2±2.1	4.00 (2.50, 24.00)	1961.5±381.1	75.6±12.3	0.4±0.1

平均値±標準偏差

a) 中央値 (最小値, 最大値)

6.2.3 マスバランス試験 (参考 CTD 5.3.3.1-5: AA41857 試験<20 年 月>)

外国人健康成人 (薬物動態評価例数 6 例) を対象に、本薬の [¹⁴C] 標識体 400 mg を絶食下で単回経口投与したときのマスバランスを検討する目的で、非盲検試験が実施された。

投与 312 時間後までの血漿中において、主に未変化体及び M1 が検出された (血漿中総放射能に対する割合はそれぞれ 98.8%及び 1.2%)。投与 312 時間後までの尿及び糞中排泄率 (投与放射能に対する割合) は、それぞれ 87.8%及び 5.2%であった。尿中では、主に未変化体、代謝物 M1、M2b 及び M7 が検出され (投与放射能に対する割合は、それぞれ 6.4%、37.7%、17.5%及び 7.9%)、糞中では、主に未変化体及び代謝物 M1 が検出された (投与放射能に対する割合は、それぞれ 0.5%及び 1.8%)。

6.2.4 内因性要因の検討

6.2.4.1 年齢の影響（参考 CTD 5.3.3.3-3: YKP3089C030 試験<20 年 月～ 月>）

外国人健康成人（目標症例数 24 例（非高齢者及び高齢者各 12 例）を対象に、本剤 200 mg を単回経口投与したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータは表 21 のとおりであった。

表 21 外国人健康成人に本剤 200 mg を単回投与したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータ

	例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)
非高齢者	12	5.6±1.3	2.25 (0.50, 6.00)	438.0±147.5	57.6±12.1
高齢者	12	5.3±0.8	2.25 (0.50, 5.00)	458.4±131.5	63.1±21.6

平均値±標準偏差

a) 中央値（最小値，最大値）

6.2.4.2 性の影響（参考 CTD 5.3.3.1-2: AA24143 試験<20 年 月～20 年 月>）

外国人健康成人（目標症例数 14 例（男性 7 例、女性 7 例））を対象に、本剤 150 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータは表 22 のとおりであった。

表 22 外国人健康成人に本剤 200 mg を反復経口投与したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータ

測定日	性	例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{0-24h} (µg·h/mL)
1	男	7	3.9±0.7	3.00 (1.00, 3.50)	71.4±13.3
	女	7	4.4±0.5	2.50 (0.75, 8.00)	73.7±10.1
14	男	7	18.5±2.1	3.00 (1.00, 4.00)	368.3±38.0
	女	7	19.0±3.3	2.06 (2.00, 3.50)	362.5±62.3

平均値±標準偏差

a) 中央値（最小値，最大値）

6.2.4.3 肝機能の影響（参考 CTD 5.3.3.3-1 及び参考 CTD 5.3.3.3-5: YKP3089C027 試験及び YKP3089C038 試験<20 年 月～ 月及び 2021 年 7 月～2022 年 11 月>）

外国人健康成人及び軽度又は中等度（Child-Pugh 分類 A 又は B）の肝機能障害を有する被験者（目標症例数 24 例：各群 8 例）を対象に、肝機能障害が本薬の薬物動態に及ぼす影響を検討する目的で、非盲検試験が実施された。

用法・用量は、本剤 200 mg を絶食下で単回経口投与することとされた。本試験に組み入れられ、治験薬が投与された 24 例（肝機能正常被験者、軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者各 8 例）全例が薬物動態解析対象集団とされた。

肝機能正常被験者に対する①軽度及び②中等度肝機能障害を有する被験者における本薬の C_{max} 及び AUC_{0-∞}の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ①1.23 [1.04, 1.46] 及び 1.94 [1.51, 2.49] 並びに②0.90 [0.76, 1.07] 及び 2.30 [1.79, 2.95] であった。

外国人健康成人及び重度の肝機能障害を有する被験者（目標症例数 14 例：それぞれ 8 例及び 6 例）を対象に、肝機能障害が本薬の薬物動態に及ぼす影響を検討する目的で、非盲検試験が実施された。

用法・用量は、本剤 100 mg を絶食下で単回経口投与することとされた。本試験に組み入れられ、治験薬が投与された 15 例（肝機能正常被験者 8 例及び重度の肝機能障害を有する被験者 7 例¹⁴⁾）全例が薬物動態解析対象集団とされた。

肝機能正常被験者に対する重度の肝機能障害を有する被験者における本薬の C_{max} 及び AUC_{0-∞}の幾何

14) 最初の重度の肝機能障害を有する被験者 1 例に本剤 200 mg を投与し、当該被験者の薬物動態データを踏まえ、以降の被験者における用量を 100 mg とされた。肝機能障害が本薬の薬物動態に及ぼす影響の検討に当たっては本剤 200 mg を投与された被験者のデータは除外された。

平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.98 [0.81, 1.18] 及び 4.15 [2.74, 6.29] であった。

6.2.4.4 腎機能の影響（参考 CTD 5.3.3.3-2: YKP3089C028 試験<20■■年■■月～■■月>）

外国人の腎機能正常被験者（CL_{cr}：90 mL/min 以上）及び軽度、中等度又は重度（CL_{cr}：60 mL/min 以上 90 mL/min 未満、30 mL/min 以上 60 mL/min 未満又は 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満）の腎機能障害を有する被験者を対象に、腎機能障害が本薬の薬物動態に及ぼす影響を検討する目的で、非盲検試験が実施された。

用法・用量は、本剤 200 mg 又は 100 mg（重度腎機能障害を有する被験者）を絶食下で単回経口投与することとされた。本試験に組み入れられ、治験薬が投与された 30 例（腎機能正常被験者 8 例、軽度の腎機能障害を有する被験者 8 例、中等度の腎機能障害を有する被験者 6 例及び重度の腎機能障害を有する被験者 8 例）全例が薬物動態解析対象集団とされた。

腎機能正常被験者に対する①軽度、②中等度及び③重度の腎機能障害を有する被験者¹⁵⁾における本薬の C_{max} 及び AUC_{0-∞}の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ①0.86 [0.75, 1.00] 及び 1.37 [1.11, 1.70]、②0.92 [0.79, 1.08] 及び 1.48 [1.17, 1.86] 並びに③0.76 [0.66, 0.88] 及び 0.88 [0.71, 1.09] であった。

6.2.5 薬物相互作用試験

6.2.5.1 他の薬剤が本剤の薬物動態に及ぼす影響（参考 CTD 5.3.3.4-1、参考 CTD 5.3.3.4-2、参考 CTD 5.3.3.4-3、参考 CTD 5.3.3.4-5 及び参考 CTD 5.3.3.4-6: YKP3089C006 試験、YKP3089C010 試験、YKP3089C011 試験、YKP3089C016 試験、YKP3089C022 試験<20■■年■■月～■■月、20■■年■■月～■■月、20■■年■■月～■■月、20■■年■■月～■■月、20■■年■■月～■■月>）

本剤と抗てんかん薬又は経口避妊薬を併用したときの本薬の薬物動態に及ぼす影響を検討することを目的として実施された臨床試験の結果は表 23 のとおりであった。

15) 投与量で補正した薬物動態パラメータが用いられた。

表 23 併用薬が血漿中本薬の薬物動態に及ぼす影響

本剤の用法・用量 (経口投与)	併用薬	併用薬の用法・用量 (経口投与)	例数 (併用時/ 非併用時)	幾何平均値の比 [90%CI] (併用時/非併用時)	
				C _{max}	AUC _τ
抗てんかん薬					
Day 15～39 に 200 mg を 1 日 1 回投与	カルバマゼピン	Day 1～3 に 100 mg を 1 日 1 回投与、Day 4～ 6 に 100 mg を 1 日 2 回 投 与 、 Day 7 ～ 28 に 200 mg を 1 日 2 回 投与	12/12	0.97 [0.94, 1.01]	0.97 [0.95, 1.00]
Day 15～28 及び 57～ 70 に 200 mg を 1 日 1 回投与	フェニトイン	Day 1～7 に 100 mg を 1 日 3 回投与、Day 8～28 に 300 mg を 1 日 1 回投与	9/9	0.73 [0.68, 0.78]	0.72 [0.67, 0.76]
Day 6～25 に 150 mg を 1 日 1 回投与	Divalproex ^{a)} (本邦未承認)	Day 1～19 に 1000 mg を 1 日 1 回投与	15/15	1.00 [0.98, 1.03]	1.09 [1.06, 1.12]
Day 22～28 に 50 mg を 1 日 1 回投与、 Day 29～35 に 100 mg を 1 日 1 回投与、Day 36～42 に 150 mg を 1 日 1 回 投 与 、 Day 43～56 に 200 mg を 1 日 1 回投与	フェノバルビタール	Day 1～7 に 30 mg を 1 日 3 回投与、Day 8～ 56 に 90 mg を 1 日 1 回 投与、Day 57～59 に 60 mg を 1 日 1 回投与、 Day 60～62 に 30 mg を 1 日 1 回投与	14/15 ^{b)}	0.90 [0.83, 0.99]	0.85 [0.77, 0.92]
経口避妊薬					
Day 7～35 に 100 mg を 1 日 1 回投与	ノルエチステロン 1 mg 及びエチニルエストラジ オール 0.035mg を含有す る配合剤	Day 1～21 に 1 日 1 回 投与	26/26	0.90 [0.87, 0.92]	0.90 [0.87, 0.92]

a) バルプロ酸及びバルプロ酸ナトリウムからなる配位化合物

b) 非併用時は AA24143 試験及び YKP3089C016 試験のデータ

6.2.5.2 本剤が他の薬剤の薬物動態に及ぼす影響 (参考 CTD 5.3.3.4-1、参考 CTD 5.3.3.4-2 及び参考 CTD 5.3.3.4-4、参考 CTD 5.3.3.4-5、参考 CTD 5.3.3.4-6、参考 CTD 5.3.3.4-7: YKP3089C006 試験、YKP3089C010 試験、YKP3089C014 試験、YKP3089C016 試験、YKP3089C022 試験、YKP3089C026 試験<20 年 月～ 月、20 年 月～ 月、20 年 月～ 月、20 年 月～ 月、20 年 月～ 月、2017 年 3 月～7 月>)

本剤と他の薬剤を併用したときの他の薬剤の薬物動態に及ぼす影響を検討することを目的として実施された臨床試験の結果は表 24 のとおりであった。

表 24 本剤が併用薬の血漿中薬物動態に及ぼす影響

本剤の用法・用量 (経口投与)	併用薬	併用薬の用法・用量 (経口投与)	測定物質	例数 (併用時/ 非併用時)	幾何平均値の比 [90%CI] (併用時/非併用時)	
					C _{max}	AUC _τ
抗てんかん薬						
Day 29～42 に 200 mg を 1 日 1 回投与	カルバマゼピン	Day 1～3 に 100 mg を 1 日 1 回投与、Day 4～ 6 に 100 mg を 1 日 2 回 投 与 、 Day 7 ～ 42 に 200 mg を 1 日 2 回 投与	カルバマゼ ピン	15/15	0.77 [0.71, 0.83]	0.76 [0.71, 0.82]
			カルバマゼ ピンエポキシ シド	15/15	1.28 [1.19, 1.38]	1.20 [1.12, 1.28]
			総カルバマ ゼピン	15/15	0.82 [0.77, 0.88]	0.81 [0.76, 0.87]
Day 15～28 及び 57～ 70 に 200 mg を 1 日 1 回投与	フェニトイン	Day 1～7 に 100 mg を 1 日 3 回投与、Day 8～28 に 300 mg を 1 日 1 回投与	フェニトイ ン	10/10	1.67 [1.55, 1.80]	1.84 [1.69, 2.01]
Day 6～25 に 150 mg を 1 日 1 回投与	Divalproex ^{a)} (本邦未承認)	Day 1～19 に 1000 mg を 1 日 1 回投与	バルプロ酸	15/16	1.05 [0.94, 1.17]	1.10 [0.99, 1.21]
Day 22～28 に 50 mg を 1 日 1 回投与、 Day 29～35 に 100 mg を 1 日 1 回投与、Day 36～42 に 150 mg を 1 日 1 回 投 与 、 Day 43～56 に 200 mg を 1 日 1 回投与	フェノバルビタール	Day 1～7 に 30 mg を 1 日 3 回投与、Day 8～ 56 に 90 mg を 1 日 1 回 投与、Day 57～59 に 60 mg を 1 日 1 回投与、 Day 60～62 に 30 mg を 1 日 1 回投与	フェノバル ビタール	14/16	1.34 [1.28, 1.39]	1.37 [1.33, 1.42]
経口避妊薬						
Day 7～35 に 100 mg を 1 日 1 回投与	ノルエチステロン 1 mg 及びエチニル エストラジオール 0.035mg を含有 する配合剤	Day 1～21 に 1 日 1 回 単回投与	ノルエチス テロン	27/27	1.12[1.03, 1.21]	1.37 [1.28, 1.47]
			エチニルエ ストラジ オール	27/27	1.00 [0.95, 1.06]	0.87 [0.83, 0.92]
各 CYP 基質薬 ^{b)}						
Day 13～26 に 12.5 mg を 1 日 1 回投与 Day 27～40 に 25 mg を 1 日 1 回投与 Day 41～54 に 50 mg を 1 日 1 回投与 Day 55～70 に 100 mg を 1 日 1 回投与 Day 71～84 に 150 mg を 1 日 1 回投与 Day 85～110 に 200 mg を 1 日 1 回投与	ミダゾラム (CYP3A の基質)	・ Day 1 にブプロピオン 150 mg を 1 回投 与 ・ Day 7 にミダゾラ ム 2 mg/mL 経口用シ ロップ 1 mL、オメプ ラゾール 20 mg 錠 1 錠及びワルファリ ン 5 mg 錠 1 錠を 1 回投与 ・ Day 69 に本剤投与 1 時間後にミダゾラ ム 2 mg/mL 経口用シ ロップ 1 mL を 1 回 投与 ・ Day 99 に本剤投与 1 時間後にブプロピ オン 150 mg 錠 1 錠 を 1 回経投与 ・ Day 105 に本剤投与 1 時間後にミダゾラ ム 2 mg/mL 経口用シ ロップ 1 mL、オメプ ラゾール 20 mg 錠 1 錠及びワルファリ ン 5 mg 錠 1 錠を 1 回投与	ミダゾラム	20/23	0.39 [0.33, 0.45]	0.28 [0.24, 0.32]
	ワルファリン (CYP2C9 の基質)		1-ヒドロキシ ミダゾラ ム	20/23	1.53 [1.29, 1.81]	1.46 [1.27, 1.67]
			R-ワルファ リン	20/23	1.06 [0.96, 1.15]	1.03 [0.99, 1.07]
			S-ワルファ リン	20/23	1.07 [0.96, 1.19]	1.14 [1.10, 1.18]
	オメプラゾール (CYP2C19 の基質)		オメプラ ゾール	21/24 ^{c)}	1.83 [1.26, 2.67]	2.07 [1.44, 2.98]
	ブプロピオン (CYP2B6 の基質)		R-ブプロピ オン	21/24	0.76[0.66, 0.87]	0.61 [0.52, 0.71]

a) バルプロ酸及びバルプロ酸ナトリウムからなる配位化合物

b) AUC_{last}c) AUC_{last} は 23 例

6.2.5.3 エタノールとの相互作用試験（参考 CTD 5.3.3.4-8: YKP3089C029 試験<20 年 月～ 月>）

外国人健康成人（薬力学評価例数：30 例）を対象に、本剤 200 mg 及びエタノール（男性：0.7 g/kg、女性：0.57 g/kg）を投与したときの薬力学的な相互作用等を検討するため、無作為化二重盲検 4 群 4 期クロスオーバー試験が実施された。

エタノール非併用下投与時に対する併用下投与時の本薬の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.00 [0.93, 1.07] 及び 0.98 [0.93, 1.03] であった。また、本剤非併用下投与時に対する併用下のエタノールの $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.05 [0.99, 1.11] 及び 1.01 [0.95, 1.07] であった。

本剤及びエタノールの併用投与時には、それぞれの単独投与時と比較し、持続的注意力への明らかな影響は認められず、一部の評価項目で精神運動機能の低下、鎮静作用の増強を示唆する結果が認められたものの、一貫した中枢抑制作用の増強は認められなかった。

6.2.6 薬力学試験

6.2.6.1 QT/QTc 評価試験（参考 CTD 5.3.4.1-1: YKP3089C020 試験<20 年 月～ 月>）

外国人健康成人（評価例数：102 例）を対象に、本剤反復経口投与時の心室再分極の影響を検討する目的で、プラセボ及び実薬対照無作為化二重盲検クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、プラセボ、本剤（200 又は 500 mg）又は陽性対照であるモキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与することとされた。本剤を投与したときの薬物動態パラメータは表 25 のとおりであった。

本薬 200 及び 500 mg 投与後に各測定時点で得られた QTcF 間隔のベースラインからの変化量のプラセボ投与時との差 ($\Delta\Delta QTcF$) の 90%CI の上限値は、表 26 のとおりいずれの時点でも 10 ms を下回り、QT 間隔の短縮が認められた。なお、陽性対照であるモキシフロキサシン投与時において、 $\Delta\Delta QTcF$ は 3 時点（投与 2.5、3.5 及び 4.5 時間後）全てで平均値の 90%CI の下限値が 5 ms を上回ったことから、本試験の分析感度が確認された。

申請者は、本剤群で QTcF 間隔の用量依存的な短縮が認められたことから、先天性 QT 短縮症候群では著明な QT 短縮とともに心房細動、失神や突然死をきたす症例が存在することが明らかになっているため（遺伝性不整脈の診療に関するガイドライン）、本剤は先天性 QT 短縮症候群の患者には禁忌とすることが適切であると説明している。

表 25 外国人健康成人に本剤を反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

用量 (mg)	例数	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{τ} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)
200	51	23.06 (28.1)	459.91 (28.2)
500	49	63.86 (18.0)	1248.9 (18.9)

幾何平均値（幾何 CV%）

表 26 外国人健康成人に本剤又はモキシフロキサシンを投与したときの $\Delta\Delta QTcF$ 間隔

投与後時間	本剤 200 mg 投与例		本剤 500 mg 投与例		モキシフロキサシン投与例	
	例数 ^{a)}	$\Delta\Delta QTcF$ 間隔	例数 ^{a)}	$\Delta\Delta QTcF$ 間隔	例数 ^{a)}	$\Delta\Delta QTcF$ 間隔
0.5 時間	51/54	-10.8 [-13.4, -8.2]	50/52	-18.4 [-21.5, -15.2]	51/52	7.7 [4.5, 10.9]
1 時間	51/54	-9.9 [-12.8, -7.0]	50/52	-16.6 [-19.5, 13.6]	51/52	10.8 [7.6, 14.0]
2.5 時間	51/54	-9.8 [-12.7, -7.0]	50/52	-15.4 [-18.4, -12.4]	51/52	13.1 [9.9, 16.4]
3.5 時間	51/54	-9.7 [-12.4, -6.9]	50/51	-15.9 [-19.0, -12.8]	51/51	12.9 [9.8, 16.1]
4.5 時間	50/53	-9.9 [-12.8, -7.0]	49/50	-15.3 [-18.5, -12.2]	52/50	13.2 [9.8, 16.6]
7 時間	51/54	-8.1 [-10.8, -5.3]	50/51	-13.2 [-16.5, -9.9]	52/51	9.1 [5.8, 12.4]
12 時間	51/52	-6.3 [-8.9, -3.7]	50/50	-11.3 [-14.6, -8.1]	52/50	6.4 [3.2, 9.7]
23.5 時間	49/53	-7.6 [-10.3, -4.9]	49/52	-14.6 [-17.9, -11.3]	50/52	8.5 [5.5, 11.6]

最小二乗平均値 (ms) [90%CI]

a) 本剤投与例数／プラセボ投与例数

6.2.6.2 薬物乱用可能性評価試験 (CTD 5.3.4.1-2: YKP3089C024 試験<2017 年 4 月～12 月>)

嗜好性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 39 例）を対象に、5 群 5 期クロスオーバー法により、プラセボ、本剤 200 若しくは 400 mg 又はアルプラゾラム 1.5 若しくは 3 mg（陽性対照）を絶食下で単回経口投与した結果、Drug Liking VAS¹⁶⁾の最大効果（平均値±標準偏差）は、プラセボで 52.3±0.85、本剤 200 及び 400 mg でそれぞれ 60.8±2.34 及び 68.8±2.64、並びにアルプラゾラム 1.5 及び 3 mg でそれぞれ 79.5±2.30 及び 85.3±2.17 であった。Drug Liking VAS の最大効果に関して、本剤 200 mg 及び 400 mg 投与時はアルプラゾラム 1.5 及び 3 mg 投与時と比較して統計学的に有意に低値であった。一方で、事前に規定した非劣性マージン（本剤群及びプラセボ群の差が 11 ポイント以上）を用いたプラセボ群に対する比較では、本剤 200 mg の群間差はマージンを下回り、400 mg の群間差はマージンを上回る可能性を否定できなかった。

申請者は、非臨床試験、臨床試験及び最新の海外市販後の安全性情報を踏まえ、リスクは低いものの、本剤の依存性及び乱用リスクは否定できないことから、本剤が薬物乱用性を示す可能性について添付文書で注意喚起する必要があると説明している。

6.2.7 PPK 解析 (CTD 5.3.3.5-1)

海外臨床試験 11 試験¹⁷⁾から得られた血漿中本薬の薬物動態データ（960 例、計 8700 測定点）を用いて PPK 解析が実施された（NONMEM version 7.3.0）。本薬の薬物動態は、吸収にラグタイムのある一次吸収過程及び非線形消失過程を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述された。共変量探索¹⁸⁾の結果、CL/F に対して他の抗てんかん薬（カルバマゼピン、クロバザム）の併用、体表面積、African Americans と非 African Americans の別、及び総ビリルビンが、Vc/F に対して African Americans と非 African Americans の別、Hispanics と非 Hispanics の別及び体重が共変量として組み込まれた。

さらに、上記の臨床試験に国内外の臨床試験 3 試験を追加した 14 試験¹⁹⁾から得られた血漿中本薬の薬物動態データ（1370 例、計 13106 測定点）を用いて PPK 解析が実施された（NONMEM version 7.4.3）。本薬の薬物動態は、吸収にラグタイムのある一次吸収過程及び非線形消失過程を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述された。追加したデータの共変量候補の分布を比較し、分布が異なるもののみを新たに評価すべき共変量候補として共変量探索²⁰⁾を行ったところ、いずれも有意ではなかった。最終モデルには、体重²¹⁾、ビリルビン、クロバザムの併用及びカルバマゼピンの併用が CL/F に影響を及ぼす共変量として、体重²¹⁾、Hispanics 及び非 Hispanics の別、African Americans 及び非 African Americans の別が Vc/F に影響を及ぼす共変量として組み込まれた。その結果、体重は Vc/F に対して個体間変動を大きく上回る変動が認められた。また、体重は CL/F、人種は Vc/F に対して、個体間変動を上回ることが推定されたものの、その程度はわずかであった。その他は個体間変動の範囲内であった。

16) 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) 健康成人 (AA22780 試験、AA24143 試験、YKP3089C009 試験、YKP3089C018 試験、YKP3089C006 試験)、若年者及び高齢者 (YKP3089C030 試験)、腎機能障害を有する被験者 (YKP3089C028 試験) 並びに肝機能障害を有する被験者 (YKP3089C027 試験) を対象とした 8 つの第 I 相試験、部分発作を有するてんかん患者を対象とした 2 つの第 II 相試験 (C013 試験、C017 試験)、1 つの第 III 相試験 (YKP3089C021 試験)

18) 検討した共変量: BMI、体表面積、体重、ALT、AST、ALP、年齢、CLcr、ビリルビン、人種 (アジア人、アフリカ系アメリカ人、白人、ヒスパニック、その他)、抗てんかん薬 (カルバマゼピン、クロバザム、ラコサミド、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、バルプロ酸) の併用

19) SK16007 解析に部分発作を有するてんかん患者を対象とした第 III 相試験 (C035 試験)、日本人健康成人を対象とした第 I 相試験 (YKP3089C031 試験) 及び重度の肝機能障害を有する被験者を対象とした海外第 I 相試験 (YKP3089C038 試験) を追加。

20) 体重、ALT、AST、ALP、ビリルビン、人種 (日本人)、抗てんかん薬 (ペランパネル) の併用

21) クリアランスのパラメータ (CL/F 及び Q/F)、分布容積のパラメータ (Vc/F 及び Vp/F) に対してアロメトリー指数としてそれぞれ 0.75 及び 1 (いずれも固定値) が用いられた。

また、本剤 50、100、150、200、250、300、350、400 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータ ($C_{\max}$ 及び AUC) に体重及び他の抗てんかん薬の併用が及ぼす影響が検討され、本薬の曝露量に及ぼす影響は限定的と考えられた。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 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に対する本剤の投与について、以下のように説明している。

肝機能障害が本薬の薬物動態へ及ぼす影響を検討した臨床試験（YKP3089C027 試験及び YKP3089C038 試験）において、本剤 200 mg（軽度又は中等度の肝機能障害）又は 100 mg（重度の肝機能障害）を単回経口投与したときの血漿中本薬の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ は、肝機能正常被験者と比較して、軽度の肝機能障害を有する被験者ではそれぞれ 1.23 倍及び 1.94 倍、中等度の肝機能障害を有する被験者ではそれぞれ 0.90 倍及び 2.30 倍、重度の肝機能障害を有する被験者ではそれぞれ 0.98 倍及び 4.15 倍であり、肝機能障害を有する患者で AUC の増加が認められた（6.2.4.3 参照）。

国際共同第Ⅲ相試験（C035 試験）では肝機能に準じた本剤の用量調節規定は設定せずに実施した。C035 試験における肝機能の程度別²²⁾の安全性は表 27 のとおりであった。重度の肝機能障害を有する患者は組み入れられず、中等度の肝機能障害を有する患者の検討例数は 1 例のみであった。軽度の肝機能障害を有する患者における安全性について、肝機能が正常の患者と比較して有害事象の発現状況に明らかな違いは認められなかった。なお、軽度の肝機能障害を有する被験者で特定の有害事象が増加する傾向も認められなかった。

表 27 肝機能の程度別の有害事象の発現状況（C035 試験二重盲検期、安全性解析対象集団）

群	肝機能		
	正常	軽度	中等度
プラセボ群	85/128 例 (66.4)	1/2 例 (50.0)	—
本剤 100 mg 群	93/120 例 (77.5)	7/7 例 (100)	1/1 例 (100)
本剤 200 mg 群	102/121 例 (84.3)	9/9 例 (100)	—
本剤 400 mg 群	122/127 例 (96.1)	1/1 例 (100)	—

有害事象が認められた被験者数/評価例数（発現割合）

—：臨床試験で治験薬が投与された被験者のうち、該当する被験者がいなかった

米国及び欧州では、肝機能障害が本薬の薬物動態へ及ぼす影響を検討した臨床試験（YKP3089C027 試験及び YKP3089C038 試験）成績等を踏まえ、重度の肝機能障害患者への投与は禁忌とされ、軽度又は中等度の患者に対しては、本剤の開始用量及び漸増間隔は肝機能が正常の患者と同様であるが、1 日あたりの最大投与量は 200 mg として承認されている。

以上を踏まえ、重度の肝機能障害患者に対して本剤の投与は禁忌とする。また、軽度又は中等度の肝機能障害を有する患者については、C035 試験において軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者に本剤が投与された症例は限られ、本剤投与時の安全性情報が極めて限られているものの、本剤が承認されている米国及び欧州における現時点までの本剤投与時の安全性情報において、肝機能障害を有する患者への投与に関連した安全性上懸念される報告は認められていないこと等から、軽度及び中等度の肝機能障害を本剤の投与対象とすることは可能と考える。本薬の血漿中濃度が上昇した場合に、肝機能障害、浮動性めまい及び傾眠等の副作用が増強するおそれがあるため、軽度又は中等度の肝機能障害を有するてんかん患者に対する本剤の用量は、米国及び欧州における設定と同様に、1 日 1 回 200 mg を超えない

22) Child-Pugh 分類の評価項目に関する情報が収集されていないため、代替として NCI-ODWG（National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group）基準に基づく重症度分類を用いた。

こととすることが適切と考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

6.R.2 腎機能障害を有する患者への投与について

申請者は、腎機能障害を有する患者に対する本剤の投与について、以下のように説明している。

腎機能障害が本薬の薬物動態へ及ぼす影響を検討した臨床試験（YKP3089C028 試験）において、本剤 200 mg（軽度又は中等度の腎機能障害）又は 100 mg（重度の腎機能障害）を単回経口投与したときの血漿中本薬の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、腎機能正常被験者と比較して、軽度の腎機能障害を有する被験者ではそれぞれ 0.86 倍及び 1.37 倍、中等度の腎機能障害を有する被験者ではそれぞれ 0.92 倍及び 1.48 倍、重度の腎機能障害を有する被験者ではそれぞれ 0.76 倍及び 0.88 倍であり（6.2.4.4 参照）、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 $AUC_{0-\infty}$ の増加は認められなかったものの、軽度又は中等度腎機能障害被験者の本薬の $AUC_{0-\infty}$ が約 1.4 倍上昇した。

C035 試験では腎機能に準じた本剤の用量調節規定は設定せずに実施した。C035 試験における腎機能の程度別の安全性は表 28 のとおりであった。重度の腎機能障害を有する患者は組み入れられず、中等度の腎機能障害を有する患者の検討例数は 6 例のみであった。軽度の腎機能障害を有する患者における安全性について、腎機能が正常の患者と比較して有害事象の発現状況に明らかな違いは認められなかった。なお、軽度の腎機能障害を有する被験者で特定の有害事象が増加する傾向も認められなかった。

表 28 腎機能の程度別の有害事象の発現状況（C035 試験二重盲検期、安全性解析対象集団）

群	腎機能		
	正常	軽度	中等度
プラセボ群	63/100 例 (63.0)	22/29 例 (75.9)	1/1 例 (100)
本剤 100 mg 群	83/103 例 (80.6)	16/23 例 (69.6)	2/2 例 (100)
本剤 200 mg 群	86/103 例 (83.5)	23/25 例 (92.0)	2/2 例 (100)
本剤 400 mg 群	102/107 例 (95.3)	19/19 例 (100)	2/2 例 (100)

有害事象が認められた被験者数／評価例数（発現割合）

米国及び欧州では、腎機能障害が本薬の薬物動態へ及ぼす影響を検討した臨床試験（YKP3089C028 試験）成績を踏まえ、軽度～重度の腎機能障害を有する患者に対して、本剤の開始用量及び漸増間隔は腎機能が正常の患者と同様であるが、1 日あたりの最大投与量は減量も考慮の上で 400 mg（米国）又は 300 mg（欧州）として承認されている。

以上の結果等を踏まえ、C035 試験において腎機能障害を有する被験者に本剤が投与された症例は限られ、本剤投与時の安全性情報が極めて限られているものの、本剤が承認されている米国及び欧州における現時点までの本剤投与時の安全性情報において、腎機能障害を有する患者への投与に関連した安全性上懸念される報告は認められていないこと等から、軽度、中等度及び重度の腎機能障害を本剤の投与対象とすることは可能と考える。本薬の血漿中濃度が上昇した場合に、肝機能障害、浮動性めまい及び傾眠等の副作用が増強するおそれがあるため、腎機能障害を有するてんかん患者に対する本剤の用量は、欧州と同様に、1 日 1 回 300 mg を超えないこととすることが適切と考える。

なお、血液透析を要する末期腎機能障害患者に対して本剤の投与経験がなく、患者の安全性を担保可能と判断できる本剤の用法・用量は不明であることから、血液透析を受けている末期腎機能障害のある患者は禁忌とする。

機構は、申請者の説明を了承した。

6.R.3 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。

① 他の薬剤が本薬の薬物動態に及ぼす影響

他の抗てんかん薬の併用が本薬の薬物動態に及ぼす影響を検討した臨床薬物相互作用試験において（6.2.5.1 参照）、フェニトインの併用時に、非併用時と比較して本薬の曝露量（ C_{max} 及び AUC_{τ} ）が低下した（表 23）。Divalproex、フェノバルビタール及びカルバマゼピンとの併用では、本薬の薬物動態に及ぼす影響は認められなかった。

また、PPK 解析においてカルバマゼピン及びクロバザムの併用が本薬の薬物動態に及ぼす影響を検討した結果、カルバマゼピン併用投与時の本薬の C_{max} 及び AUC はそれぞれ 0.88～0.89 倍（幾何平均値の比）及び 0.85 倍、クロバザム併用投与時の本薬の C_{max} 及び AUC はそれぞれ 1.18 倍及び 1.26 倍であり、カルバマゼピン及びクロバザムの併用が本薬の薬物動態に及ぼす影響は限定的と考えられた。

② 本剤が他の薬剤の薬物動態に及ぼす影響

本剤が抗てんかん薬の薬物動態に及ぼす影響を検討した臨床薬物相互作用試験において（6.2.5.2 参照）、フェニトインの併用時に、非併用時と比較してフェニトインの曝露量（ C_{max} 及び AUC_{τ} ）が上昇し、カルバマゼピンの曝露量（ C_{max} 及び AUC_{τ} ）が低下した（表 24）。バルプロ酸との併用では影響は認められなかった。なお、カルバマゼピンの併用時に、非併用時と比較してカルバマゼピンの曝露量（ C_{max} 及び AUC_{τ} ）が低下、代謝物のカルバマゼピンエポキシドの曝露量（ C_{max} 及び AUC_{τ} ）が上昇し、総カルバマゼピンの曝露量（ C_{max} 及び AUC_{τ} ）は低下したことから、本剤の CYP3A 誘導作用によりカルバマゼピンの代謝が促進され、カルバマゼピンの曝露量が低下したと考えられた。

また、てんかん患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 2 試験（C013 試験及び C017 試験）及び海外第Ⅲ相試験 1 試験（YKP3089C021 試験）から得られた抗てんかん薬の薬物動態データ（計 453 例、計 1630 時点）を用いて、抗てんかん薬²³⁾の血漿中濃度に及ぼす本薬の影響を評価した。本剤を 100～400 mg の用量で併用投与したときの抗てんかん薬の血漿中濃度を予測し、抗てんかん薬の血漿中濃度のベースライン値と比較した結果は表 29 のとおりであった。

表 29 本剤併用時の各抗てんかん薬の血漿中濃度のベースラインからの変化率の平均値の変化率

併用薬	本剤用量		
	100 mg	200 mg	400 mg
カルバマゼピン	-11% [-16%, -7.9%]	-21% [-27%, -15%]	-34% [-43%, -25%]
ラモトリギン	-21% [-28%, -16%]	-35% [-43%, -27%]	-52% [-60%, -43%]
レベチラセタム	-3.6% [-13%, -1.0%]	-7.1% [-24%, -2.1%]	-13% [-39%, -4.1%]
オクスカルバゼピン	9.5% [-0.5%, 20%]	9.5% [-0.5%, 20%]	9.5% [-0.5%, 20%]
フェニトイン	10% [7.1%, 14%]	23% [15%, 33%]	60% [36%, 99%]
バルプロ酸	-5.2% [-9.2%, -1.8%]	-10% [-17%, -3.6%]	-19% [-31%, -7.0%]

ベースラインからの変化率の平均値 [95%CI]

本剤 100～400 mg の用量範囲において、フェニトイン、フェノバルビタール及びクロバザムを本剤と

23) バルプロ酸、カルバマゼピン、ラモトリギン、レベチラセタム、フェニトイン、オクスカルバゼピン、フェノバルビタール、ラコサミド、クロバザム、ペランパネル及びトピラマート。なお、フェノバルビタール、ラコサミド、クロバザム、ペランパネル又はトピラマートの血漿中濃度に及ぼす影響について、利用可能なデータが限定的であり、本剤の併用投与の影響を十分に評価することができなかった。

併用する際には、これらの薬剤の曝露量が上昇する恐れがあること、また、カルバマゼピン、ラモトリギンと本剤を併用する際には、これらの薬剤の曝露量が低下する恐れがあることから、本剤の添付文書において注意喚起することが適切と考えた。なお、クロバザムについては、PPK 解析では利用可能なデータが限定的であったことから評価できなかったが、本剤の CYP3A4 の誘導作用及び CYP2C19 阻害作用によりクロバザムの活性代謝物である脱メチル体の曝露量が上昇する可能性が否定できないことから、本剤の添付文書においてクロバザムとの併用について注意喚起することが適切と考えられた。レベチラセタム、オクスカルバゼピン及びバルプロ酸と併用する際、これら抗てんかん薬の用量調節は不要と考えられた。

機構は、申請者の説明を了承した。

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資料として、表 30 に示す臨床試験の成績が提出された。なお、以下では主な試験成績を記載する。

表 30 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名 CTD (JRCT 番号等)	相	対象患者	登録 例数	用法・用量の概略	主な 評価項目
評価	国際 共同	YKP3089C035 試験 5.3.5.1-1、5.3.5.1-2 (JRCT2031200405)	III	18 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	519	プラセボ、本剤 100 mg、200 mg 又は 400 mg を 1 日 1 回経口投与 本剤の用量は 12.5 mg から開始し、25 mg、50 mg に増量、以降は 50 mg ずつ増量 本剤の増量間隔は 2 週間	有効性 安全性
参考	海外	YKP3089C013 試験 5.3.5.1-3 (NCT01397968)	II	18 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	222	プラセボ又は本剤 200 mg を 1 日 1 回経口投与 本剤の用量は 50 mg から開始し、50 mg ずつ増量 本剤の増量間隔は 2 週間	有効性 安全性
		YKP3089C017 試験 5.3.5.1-4 (NCT01866111)	II	18 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	437	プラセボ、本剤 100 mg、200 mg 又は 400 mg を 1 日 1 回経口投与 本剤の用量は 50 mg から開始し、200 mg に到達するまで 50 mg ずつ増量、以降は 100 mg ずつ増量 ^{a)} 本剤の増量間隔は 1 週間	有効性 安全性

a) 治験開始時は、本剤の開始用量を 100 mg とし、1 週間ごとに 100 mg 増量する用法・用量とされたが、本剤の安全性を踏まえて開始用量と漸増方法が変更された。

7.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1 及び 5.3.5.1-2: YKP3089C035 試験＜2021 年 4 月～2025 年 5 月＞）

日本人を含む 18 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（目標症例数：540 例²⁴⁾（各群 135 例）を対象に、本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 3 カ国²⁵⁾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「てんかん発作型分類（1981）」で部分てんかんに分類され、1～3 種類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、8 週間のベースライン期、24 週間の二重盲検期（18 週間の用量漸増フェーズ及び 6 週間の

24) 主要評価項目である二重盲検期維持フェーズにおける 28 日間あたりの部分発作回数のベースラインからの変化率の中央値について、本剤各群とプラセボ群の群間差を 20%、標準偏差を 50%と仮定し、有意水準両側 5%の下、プラセボ群に対する本剤群との比較で共に有意な差を検出できる検出力が 80%となる被験者数は 428 例（各群 107 例）と算出された。さらに、用量漸増期での脱落割合を 20%と想定し、目標症例数は 540 例（各群 135 例）と設定された。

25) 日本、中国及び韓国

維持フェーズ)、52週間の非盲検継続期(OLE期)(20週間の二重盲検切替えフェーズ及び32週間の維持フェーズ)及びフォローアップ期間で構成された。

用法・用量は、プラセボ又は本剤を1日1回経口投与することとされ、二重盲検期の本剤群の用量は表31、OLE期の二重盲検切替えフェーズにおける本剤の用量は表32に従い調節することとされた。なお、二重盲検期及びOLE期の二重盲検切替えフェーズでは、いずれも6週目まで減量は不可とし、この期間に忍容性の問題が改善しない場合は治験を中止することとされた。6週目以降に減量が必要となった場合は、50 mg/日ずつ減量し、減量後の用量は7～13日間維持することとされた。その後、治験責任医師の判断で増量可能と判断された場合は、目標用量になるまで2週間ごとに50 mg/日ずつの漸増増量することとされた。OLE期の維持フェーズでは、治験責任医師の判断で、本剤50～400 mgの範囲でいつでも用量調節可能とされた。OLE期を完了した被験者は、フォローアップ期間に移行し、本剤の用量は表33の減量基準に従い減量することとされた。

表31 本剤の用量調節基準(二重盲検期)

投与時点		本剤 100 mg 群	本剤 200 mg 群	本剤 400 mg 群
用量漸増 フェーズ	1 及び 2 週目	12.5 mg	12.5 mg	12.5 mg
	3 及び 4 週目	25 mg	25 mg	25 mg
	5 及び 6 週目	50 mg	50 mg	50 mg
	7 及び 8 週目	100 mg	100 mg	100 mg
	9 及び 10 週目		150 mg	150 mg
	11 及び 12 週目		200 mg	200 mg
	13 及び 14 週目			250 mg
	15 及び 16 週目			300 mg
	17 及び 18 週目			350 mg
	19 及び 20 週目			400 mg
維持フェーズ	50 mg/日の減量が 1 回のみ可能。			

表32 本剤の用量調節基準(OLE期二重盲検切替えフェーズ)

投与時点 ^{a)}	二重盲検期の最終用量								
	0 mg (プラセボ)	50 mg	100 mg	150 mg	200 mg	250 mg	300 mg	350 mg	400 mg
1 及び 2 週目	12.5 mg	50 mg	100 mg	150 mg	200 mg	250 mg	300 mg	350 mg	400 mg
3 及び 4 週目	25 mg								
5 及び 6 週目	50 mg								
7 及び 8 週目	100 mg	100 mg	150 mg	200 mg	250 mg	300 mg	350 mg	400 mg	
9 及び 10 週目	150 mg	150 mg	200 mg	250 mg	300 mg	350 mg	400 mg		
11 及び 12 週目	200 mg	200 mg	250 mg	300 mg	350 mg	400 mg			
13 及び 14 週目	250 mg	250 mg	300 mg	350 mg	400 mg				
15 及び 16 週目	300 mg	300 mg	350 mg	400 mg					
17 及び 18 週目	350 mg	350 mg	400 mg						
19 及び 20 週目	400 mg	400 mg							

a) OLE 投与開始後の時点

表33 減量基準(フォローアップ期間)

投与時点 ^{a)}	OLE 期の最終用量			
	50 又は 100 mg	150 又は 200 mg	250 又は 300 mg	350 又は 400 mg
1 週目	投与終了	100 mg	200 mg	300 mg
2 週目		投与終了	100 mg	200 mg
3 週目			投与終了	100 mg

a) フォローアップ開始後の時点

なお、全ての被験者は試験期間中に1～3種類の抗てんかん薬を併用することとされ、二重盲検期では

併用する薬剤は固定用量とすることされたが、OLE 期では併用する薬剤及び用法・用量の変更は可能とされた。

無作為化²⁶⁾された 519 例²⁷⁾（プラセボ群 130 例、本剤 100 mg 群 130 例、本剤群 200 mg 群 130 例、本剤群 400 mg 群 129 例、以下同順）が ITT とされ、ITT のうち治験薬が投与された 516 例（130 例、128 例、130 例、128 例）が安全性解析対象集団、1 つ以上有効性データを有する 514 例（130 例、127 例、129 例、128 例）が modified ITT (MITT)、二重盲検期の維持フェーズにおいて少なくとも 1 回治験薬が投与され、同フェーズにおいて 1 つ以上有効性データを有する 446 例（117 例、113 例、113 例、103 例）が modified ITT maintenance (MITT-M) とされ、主要有効性解析対象集団とされた。

二重盲検期における中止例は 91 例（16 例、17 例、19 例、39 例）であり、主な中止理由は、有害事象 47 例（5 例、6 例、10 例、26 例）、同意撤回 33 例（8 例、8 例、6 例、11 例）であった。

OLE 期には 410 例²⁸⁾（プラセボ群からの移行例 111 例、本剤 100 mg 群からの移行例 105 例、本剤 200 mg 群からの移行例 108 例、本剤 400 mg 群からの移行例 86 例、以下同順）が移行した。OLE 期における中止例は 63 例（18 例、19 例、20 例、6 例）であり、主な中止理由は、有害事象 38 例（14 例、8 例、12 例、4 例）、同意撤回 19 例（3 例、8 例、6 例、2 例）であった。

主要評価項目である「二重盲検期維持フェーズにおける 28 日間あたりの部分発作回数のベースライン²⁹⁾からの変化率」は、表 34 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。

表 34 二重盲検期維持フェーズにおける 28 日間あたりの部分発作回数のベースラインからの変化率 (MITT-M)

	例数	ベースライン	維持フェーズ	ベースラインからの変化率	順位化 ^{a)}				
					ベースラインからの変化率 ^{b)}			プラセボ群との差 ^{b)}	p 値 ^{b), c)}
					本剤 100 mg 群 vs プラセボ群	本剤 200 mg 群 vs プラセボ群	本剤 400 mg 群 vs プラセボ群		
プラセボ群	117	11.00 (3.5, 1029.0)	8.20 (0.0, 969.6)	-25.86 (-100.0, 344.6)	302.83 [283.16, 322.49]	305.46 [285.45, 325.46]	305.97 [286.79, 325.15]	—	—
本剤 100 mg 群	113	9.00 (4.0, 617.5)	4.78 (0.0, 806.5)	-42.56 (-100.0, 152.7)	255.24 [235.28, 275.20]	—	—	-47.58 [-75.44, -19.73]	<0.001
本剤 200 mg 群	113	9.50 (3.1, 333.5)	2.73 (0.0, 208.7)	-78.29 (-100.0, 82.0)	—	190.41 [169.98, 210.85]	—	-115.04 [-143.38, -86.71]	<0.001
本剤 400 mg 群	103	12.22 (4.0, 616.5)	0.00 (0.0, 331.0)	-100.00 (-100.0, 134.1)	—	—	137.64 [117.09, 158.19]	-168.32 [-196.11, -140.54]	<0.001

中央値（最小値、最大値）

発作日誌の欠測日は発作頻度の算出から除外。早期試験中止をした被験者は、最終記録日までに観察できた発作日誌に基づき発作頻度を算出。

a) 主要評価項目である 28 日間あたりの部分発作回数のベースラインからの変化率について、値が小さい順に順位付けした。

b) 最小二乗平均値 [95%CI]。投与群、国、順位化したベースライン時の発作頻度を共変量とした共分散分析により算出。

本剤各用量群とプラセボ群の 2 群のデータを用いて、用量群毎に個別のモデルを構築した。

c) 有意水準両側 5%、仮説検定の多重性の調整方法として、階層的検定手順が用いられた。プラセボ群に対する本剤 200 mg 群の比較で得られた p 値が有意水準を下回ったため、プラセボ群に対する本剤 400 mg 群の比較を実施した。さらに、プラセボ群に対する本剤 400 mg 群の比較で得られた p 値が有意水準を下回ったため、プラセボ群に対する本剤 100 mg 群の比較を実施した。

二重盲検期における安全性について、全有害事象及び全集団のいずれかの群で 5%以上に認められた有害事象の発現状況は、表 35 のとおりであった。

26) 国（日本／中国／韓国）を因子とする層別割付が実施された。

27) 試験計画時に ITT 集団の目標症例数は 540 例（各群 135 例）と設定されたものの、用量漸増期における実際の中止割合は 13.4%であり、試験計画当初に想定していた 20%を下回っていたため、MITT-M 集団において必要な被験者数を確保できると判断し、当初の計画より少ない 519 例で被験者集積を打ち切ることとした。

28) 二重盲検期を完了した 425 例のうち、16 例が OLE 期に移行しなかった。

29) ベースライン期間中（無作為化前の 56 日間）の発作回数及び発作日誌の記入日数から算出。

表 35 全有害事象及び全集団のいずれかの群で 5%以上に認められた有害事象の発現状況（二重盲検期、安全性解析対象集団）

	全集団				日本人集団			
	プラセボ群 (130 例)	本剤 100 mg 群 (128 例)	本剤 200 mg 群 (130 例)	本剤 400 mg 群 (128 例)	プラセボ群 (33 例)	本剤 100 mg 群 (32 例)	本剤 200 mg 群 (34 例)	本剤 400 mg 群 (33 例)
全有害事象	86 (66.2)	101 (78.9)	111 (85.4)	123 (96.1)	22 (66.7)	29 (90.6)	30 (88.2)	32 (97.0)
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0
死亡以外の 重篤な有害事象	3 (2.3)	4 (3.1)	5 (3.8)	11 (8.6)	0	0	2 (5.9)	6 (18.2)
投与中止に至った 有害事象	6 (4.6)	6 (4.7)	12 (9.2)	28 (21.9)	0	3 (9.4)	7 (20.6)	9 (27.3)
全集団のいずれかの群で 5%以上に認められた有害事象								
浮動性めまい	17 (13.1)	28 (21.9)	50 (38.5)	90 (70.3)	3 (9.1)	2 (6.3)	11 (32.4)	23 (69.7)
傾眠	19 (14.6)	29 (22.7)	36 (27.7)	60 (46.9)	8 (24.2)	10 (31.3)	12 (35.3)	19 (57.6)
γ-GTP 増加	8 (6.2)	12 (9.4)	19 (14.6)	22 (17.2)	0	1 (3.1)	4 (11.8)	3 (9.1)
複視	2 (1.5)	3 (2.3)	4 (3.1)	17 (13.3)	1 (3.0)	1 (3.1)	1 (2.9)	3 (9.1)
嘔吐	4 (3.1)	4 (3.1)	3 (2.3)	16 (12.5)	0	0	1 (2.9)	2 (6.1)
頭痛	9 (6.9)	7 (5.5)	9 (6.9)	15 (11.7)	2 (6.1)	1 (3.1)	2 (5.9)	2 (6.1)
COVID-19	14 (10.8)	8 (6.3)	8 (6.2)	14 (10.9)	3 (9.1)	3 (9.4)	2 (5.9)	2 (6.1)
運動失調	0	3 (2.3)	4 (3.1)	14 (10.9)	0	0	0	2 (6.1)
悪心	4 (3.1)	4 (3.1)	5 (3.8)	13 (10.2)	0	1 (3.1)	2 (5.9)	3 (9.1)
上咽頭炎	6 (4.6)	6 (4.7)	7 (5.4)	12 (9.4)	3 (9.1)	4 (12.5)	5 (14.7)	9 (27.3)
転倒	8 (6.2)	1 (0.8)	10 (7.7)	10 (7.8)	3 (9.1)	1 (3.1)	6 (17.6)	8 (24.2)
食欲減退	3 (2.3)	4 (3.1)	5 (3.8)	10 (7.8)	0	0	1 (2.9)	0
上気道感染	7 (5.4)	4 (3.1)	5 (3.8)	7 (5.5)	0	0	0	0
便秘	1 (0.8)	5 (3.9)	4 (3.1)	7 (5.5)	0	3 (9.4)	2 (5.9)	1 (3.0)
霧視	1 (0.8)	3 (2.3)	3 (2.3)	7 (5.5)	1 (3.0)	2 (6.3)	2 (5.9)	3 (9.1)
筋力低下	1 (0.8)	0	0	7 (5.5)	0	0	0	3 (9.1)
発熱	9 (6.9)	2 (1.6)	6 (4.6)	4 (3.1)	5 (15.2)	1 (3.1)	3 (8.8)	3 (9.1)
白血球数減少	3 (2.3)	2 (1.6)	12 (9.2)	3 (2.3)	0	0	2 (5.9)	0

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、表 36 のとおりであった。

表 36 死亡以外の重篤な有害事象（二重盲検期、安全性解析対象集団）

プラセボ群 2.3% (3/130 例)	COVID-19、上咽頭炎及び靱帯断裂（各 1 例）
本剤 100 mg 群 3.1% (4/128 例)	コロナウイルス感染、胃癌、急性肺水腫及び気胸（各 1 例）
本剤 200 mg 群 3.8% (5/130 例)	びらん性胃炎、単径ヘルニア、ノロウイルス性胃腸炎 ^{b)} 、心臓粘液腫及びてんかん重積状態 ^{a),b)} （各 1 例）
本剤 400 mg 群 8.6% (11/128 例)	肺炎（2 例）、傾眠・誤嚥性肺炎 ^{a),b)} 、冠動脈硬化症 ^{a)} ・霧視・無力症・脱水 ^{b)} 、胃腸炎 ^{b)} 、過少食・浮動性めまい ^{b)} 、関節脱臼、髄膜腫・くも膜下出血、てんかん重積状態 ^{b)} 及び肺塞栓症・深部静脈血栓症 ^{b)} （各 1 例）

a) 治験薬との因果関係が否定されない事象

b) 日本人被験者で認められた事象

投与中止に至った有害事象は、表 37 のとおりであった。

表 37 投与中止に至った有害事象（二重盲検期、安全性解析対象集団）

プラセボ群 4.6% (6/130 例)	発疹 ^{a)} （2 例）、浮動性めまい ^{a)} 、浮動性めまい ^{a)} ・体重減少・傾眠 ^{a)} ・回転性めまい ^{a)} 、うつ病 ^{a)} ・自殺企図 ^{a)} 及び易刺激性 ^{a)} （各 1 例）
本剤 100 mg 群 4.7% (6/128 例)	浮動性めまい ^{a)} 、浮動性めまい ^{a),b)} ・複視 ^{a),b)} 、振戦 ^{a),b)} 、自殺念慮 ^{a),b)} 、発疹 ^{a)} 及び胃癌（各 1 例）
本剤 200 mg 群 9.2% (12/130 例)	浮動性めまい ^{a),b)} （5 例）、回転性めまい ^{a)} 、回転性めまい ^{b)} 、疲労 ^{a)} 、傾眠 ^{a)} ・浮動性めまい ^{a)} ・複視 ^{a)} 、傾眠 ^{a)} 、回転性めまい ^{b)} ・悪心 ^{a),b)} 及びてんかん ^{a),b)} （各 1 例）
本剤 400 mg 群 21.9% (28/128 例)	浮動性めまい ^{a),b)} （12 例）、傾眠 ^{a),b)} （3 例）、運動失調 ^{a)} 、髄膜腫、うつ病、味覚消失 ^{a)} ・傾眠 ^{a)} ・下痢・食欲減退 ^{a)} 、好中球数減少 ^{a),b)} ・運動失調 ^{a),b)} ・転倒 ^{a),b)} ・γ-GTP 増加 ^{a),b)} ・胃腸炎 ^{b)} 、悪心 ^{a),b)} 、傾眠 ^{a)} ・複視 ^{a)} ・浮動性めまい ^{a)} ・食欲減退 ^{a)} 、浮動性めまい ^{a)} ・痙攣発作 ^{a)} ・傾眠 ^{a)} ・複視 ^{a)} ・浮動性めまい ^{a)} 、過眠症・便秘 ^{a)} ・浮動性めまい ^{a)} ・霧視 ^{a)} 、浮動性めまい ^{a)} ・運動失調 ^{a)} 及び浮動性めまい ^{a)} ・複視 ^{a)} （各 1 例）

a) 治験薬との因果関係が否定されない事象

b) 日本人被験者で認められた事象。なお、本剤 200 mg 群の浮動性めまいは 4 例、回転性めまいは 2 例、本剤 400 mg 群の浮動性めまいは 4 例、傾眠は 2 例に認められた。

OLE 期における安全性について、全有害事象及び全集団で 5%以上に認められた有害事象の発現状況は、表 38 のとおりであった。

表 38 全有害事象及び全集団のいずれかの群で 5%以上に認められた有害事象の発現状況（OLE 期、安全性解析対象集団）

	全集団			日本人集団		
	プラセボ／ 本剤投与例 (111 例)	本剤継続投与例 (299 例)	全体 (410 例)	プラセボ／ 本剤投与例 (32 例)	本剤継続投与例 (76 例)	全体 (108 例)
全有害事象	107 (96.4)	275 (92.0)	382 (93.2)	32 (100.0)	70 (92.1)	102 (94.4)
死亡	0	0	0	0	0	0
死亡以外の 重篤な有害事象	14 (12.6)	34 (11.4)	48 (11.7)	2 (6.3)	10 (13.2)	12 (11.1)
投与中止に至った 有害事象	14 (12.6)	19 (6.4)	33 (8.0)	3 (9.4)	3 (3.9)	6 (5.6)
全集団のいずれかの群で 5%以上に認められた有害事象						
浮動性めまい	73 (65.8)	152 (50.8)	225 (54.9)	17 (53.1)	31 (40.8)	48 (44.4)
傾眠	47 (42.3)	67 (22.4)	114 (27.8)	11 (34.4)	12 (15.8)	23 (21.3)
γ-GTP 増加	26 (23.4)	38 (12.7)	64 (15.6)	4 (12.5)	6 (7.9)	10 (9.3)
COVID-19	12 (10.8)	51 (17.1)	63 (15.4)	2 (6.3)	18 (23.7)	20 (18.5)
複視	15 (13.5)	25 (8.4)	40 (9.8)	5 (15.6)	5 (6.6)	10 (9.3)
転倒	12 (10.8)	27 (9.0)	39 (9.5)	6 (18.8)	15 (19.7)	21 (19.4)
悪心	13 (11.7)	21 (7.0)	34 (8.3)	4 (12.5)	6 (7.9)	10 (9.3)
嘔吐	11 (9.9)	22 (7.4)	33 (8.0)	0	7 (9.2)	7 (6.5)
頭痛	12 (10.8)	20 (6.7)	32 (7.8)	1 (3.1)	4 (5.3)	5 (4.6)
食欲減退	14 (12.6)	15 (5.0)	29 (7.1)	2 (6.3)	1 (1.3)	3 (2.8)
上咽頭炎	6 (5.4)	23 (7.7)	29 (7.1)	3 (9.4)	16 (21.1)	19 (17.6)
上気道感染	8 (7.2)	21 (7.0)	29 (7.1)	0	0	0
運動失調	8 (7.2)	18 (6.0)	26 (6.3)	1 (3.1)	3 (3.9)	4 (3.7)
歩行障害	9 (8.1)	17 (5.7)	26 (6.3)	1 (3.1)	1 (1.3)	2 (1.9)
疲労	7 (6.3)	14 (4.7)	21 (5.1)	2 (6.3)	2 (2.6)	4 (3.7)
痙攣発作	6 (5.4)	15 (5.0)	21 (5.1)	0	0	0
便秘	8 (7.2)	12 (4.0)	20 (4.9)	3 (9.4)	6 (7.9)	9 (8.3)
発熱	6 (5.4)	11 (3.7)	17 (4.1)	2 (6.3)	3 (3.9)	5 (4.6)
背部痛	6 (5.4)	9 (3.0)	15 (3.7)	3 (9.4)	4 (5.3)	7 (6.5)
体重減少	6 (5.4)	7 (2.3)	13 (3.2)	1 (3.1)	1 (1.3)	2 (1.9)

発現例数（発現割合（％））

プラセボ／本剤投与例：二重盲検期におけるプラセボ群から OLE 期への移行例

本剤継続投与例：二重盲検期における本剤各群から OLE 期への移行例

死亡は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象は、表 39 のとおりであった。

表 39 死亡以外の重篤な有害事象（OLE 期、安全性解析対象集団）

プラセボ／本剤投与例 12.6% (14/111 例)	肺炎（2 例）、不安定狭心症・椎間板突出、回転性めまい・運動失調 ^{a)} 、肝機能異常 ^{a)} 、虫垂炎、関節痛・背部痛、奇形腫、甲状腺新生物、浮動性めまい ^{a)} 、てんかん ^{a)} 、傾眠 ^{a),b)} 、統合失調症及び尿閉 ^{a),b)} （各 1 例）
本剤継続投与例 11.4% (34/299 例)	痙攣発作 ^{a)} （4 例）、浮動性めまい ^{a),b)} 、てんかん重積状態 ^{a),b)} 及び自殺企図 ^{a)} （各 3 例）、肺炎、頭蓋顔面骨折 ^{a)} 及び一過性脳虚血発作 ^{a),b)} （各 2 例）、白内障 ^{b)} 、肝機能異常 ^{a)} 、肺炎・胆嚢炎、術後創感染 ^{b)} 、足関節部骨折・橈骨骨折、頭蓋脳損傷、手骨折・皮膚裂傷、脊椎骨折、平滑筋腫、子宮平滑筋腫 ^{b)} 、ギラン・バレー症候群、不全片麻痺、衝動制御障害、精神障害 ^{a)} 及び COVID-19 ^{b)} ・誤嚥性肺炎 ^{b)} （各 1 例）

a) 治験薬との因果関係が否定されない事象

b) 日本人被験者で認められた事象。なお、本剤継続投与例の浮動性めまいは 3 例、てんかん重積状態は 2 例、一過性脳虚血発作は 1 例に認められた。

投与中止に至った有害事象は、表 40 のとおりであった。

表 40 投与中止に至った有害事象（OLE 期、安全性解析対象集団）

プラセボ／本剤投与例 12.6%（14/111 例）	浮動性めまい ^{a)} （3 例）、傾眠 ^{a),b)} （2 例）、傾眠 ^{a)} ・頭痛 ^{a)} ・傾眠 ^{a)} ・浮動性めまい ^{a)} 、不安障害 ^{a)} 、統合失調症、不安 ^{a),b)} 、悪心 ^{a)} ・傾眠 ^{a)} ・浮動性めまい ^{a)} ・歩行障害 ^{a)} 、浮動性めまい ^{a)} ・痙攣発作 ^{a)} ・知的能力障害 ^{a)} ・嘔吐 ^{a)} ・傾眠 ^{a)} 、肝機能異常 ^{a)} ・頭痛 ^{a)} ・てんかん ^{a)} （各 1 例）
本剤継続投与例 6.4%（19/299 例）	浮動性めまい ^{a),b)} （4 例）、運動失調 ^{a)} ・浮動性めまい ^{a)} 、うつ病 ^{a)} 、自殺企図（各 2 例）、悪心、自殺念慮 ^{a)} 、痙攣発作 ^{a)} ・ γ -GTP 増加 ^{a)} ・AST 増加・ALT 増加・血中 ALP 増加・AST 増加 ^{a)} 、会話障害 ^{a),b)} ・筋力低下 ^{a),b)} ・失語症 ^{a),b)} ・複視 ^{a),b)} ・浮動性めまい ^{a),b)} ・複視 ^{a),b)} ・肝機能異常 ^{a)} （各 1 例）

a) 治験薬との因果関係が否定されない事象

b) 日本人被験者で認められた事象。なお、本剤継続投与例の浮動性めまいは 1 例に認められた。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

申請者は、本剤の有効性について、以下のように説明した。

① 有効性に関する主な評価項目の結果について

C035 試験において、主要評価項目である「二重盲検期維持フェーズにおける 28 日間あたりの部分発作回数のベースライン²⁹⁾からの変化率」について、プラセボ群に対する本剤 100 mg 群、本剤 200 mg 群及び本剤 400 mg 群の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（表 34）。日本人集団の結果は表 41 のとおりであり、日本人集団においても全集団と同様の傾向が認められた。

表 41 二重盲検期維持フェーズにおける 28 日間あたりの部分発作回数のベースライン^{a)}からの変化率（C035 試験、MITT-M）

		例数	ベースライン	維持フェーズ	ベースラインからの 変化率(%)	プラセボ群との差 ^{b)}
全集団	プラセボ群	117	11.00 (3.5, 1029.0)	8.20 (0.0, 969.6)	-25.86 (-100.0, 344.6)	
	本剤 100 mg 群	113	9.00 (4.0, 617.5)	4.78 (0.0, 806.5)	-42.56 (-100.0, 152.7)	-47.58 [-75.44, -19.73]
	本剤 200 mg 群	113	9.50 (3.1, 333.5)	2.73 (0.0, 208.7)	-78.29 (-100.0, 82.0)	-115.04 [-143.38, -86.71]
	本剤 400 mg 群	103	12.22 (4.0, 616.5)	0.00 (0.0, 331.0)	-100.00 (-100.0, 134.1)	-168.32 [-196.11, -140.54]
日本人集団	プラセボ群	32	14.00 (4.0, 395.1)	8.54 (0.0, 459.6)	-24.37 (-100.0, 75.6)	
	本剤 100 mg 群	29	13.50 (4.0, 617.5)	6.83 (0.0, 806.5)	-42.56 (-100.0, 152.7)	-9.92 [-25.07, 5.23]
	本剤 200 mg 群	28	9.25 (4.0, 143.6)	2.77 (0.0, 115.5)	-56.18 (-100.0, 72.5)	-14.74 [-30.79, 1.31]
	本剤 400 mg 群	27	21.00 (4.1, 616.5)	4.78 (0.0, 331.0)	-90.81 (-100.0, 134.1)	-30.56 [-46.52, -14.60]

中央値（最小値，最大値）

発作日誌の欠測日は発作頻度の算出から除外。早期試験中止をした被験者は、最終記録日までに観察できた発作日誌に基づき発作頻度を算出。

a) ベースライン期間中（無作為化前の 56 日間）の発作回数及び発作日誌の記入日数から算出。

b) 最小二乗平均値 [95%CI]。投与群、国、順位化したベースライン時の発作頻度を共変量とした共分散分析により算出。

副次評価項目である「二重盲検期維持フェーズにおける 28 日間あたりの部分発作回数がベースラインから 50%以上減少した被験者（50%レスポnder）割合」は、プラセボ群 28.2%（33/117 例）、本剤 100 mg 群 40.7%（46/113 例）、本剤 200 mg 群 68.1%（77/113 例）、本剤 400 mg 群 81.6%（84/103 例）であった。日本人集団では、プラセボ群 34.4%（11/32 例）、本剤 100 mg 群 44.8%（13/29 例）、本剤 200 mg 群 57.1%（16/28 例）、本剤 400 mg 群 70.4%（19/27 例）であった。

② 患者背景別の有効性について

C035 試験における患者背景別の「二重盲検期維持フェーズにおける 28 日間あたりの部分発作回数のベースライン²⁹⁾からの変化率」の結果は表 42 のとおりであり、特定の集団で本剤の有効性が低くなる

傾向は認められなかった。

表 42 患者背景別の二重盲検期維持フェーズにおける
28 日間あたりの部分発作回数のベースライン^{a)}からの変化率 (C035 試験、MITT-M)

		投与群	例数	ベースライン	維持フェーズ	ベースラインからの 変化率 (%)
性別	男性	プラセボ群	60	12.35 (3.5, 395.1)	8.64 (0.0, 459.6)	-27.79 (-100.0, 344.6)
		本剤 100mg 群	70	9.00 (4.0, 617.5)	4.46 (0.0, 806.5)	-40.31 (-100.0, 95.6)
		本剤 200mg 群	60	8.00 (3.1, 241.0)	2.70 (0.0, 208.7)	-68.57 (-100.0, 34.1)
		本剤 400mg 群	52	11.45 (4.0, 616.5)	0.69 (0.0, 66.0)	-93.43 (-100.0, 134.1)
	女性	プラセボ群	57	10.18 (4.0, 1029.0)	7.51 (1.4, 969.6)	-25.86 (-97.6, 244.4)
		本剤 100mg 群	43	9.00 (4.0, 138.0)	5.03 (0.0, 56.0)	-47.47 (-100.0, 152.7)
		本剤 200mg 群	53	11.00 (4.0, 333.5)	2.73 (0.0, 66.8)	-88.79 (-100.0, 82.0)
		本剤 400mg 群	51	13.00 (4.0, 443.0)	0.00 (0.0, 331.0)	-100.00 (-100.0, 48.6)
ベースライン時の 28 日間の発作頻度	10 回未満	プラセボ群	54	6.30 (3.5, 9.5)	4.33 (0.0, 20.7)	-30.00 (-100.0, 244.4)
		本剤 100mg 群	60	6.05 (4.0, 9.2)	3.41 (0.0, 13.1)	-37.83 (-100.0, 43.4)
		本剤 200mg 群	60	6.00 (3.1, 9.5)	1.33 (0.0, 16.4)	-77.17 (-100.0, 72.5)
		本剤 400mg 群	44	5.55 (4.0, 9.5)	0.00 (0.0, 15.0)	-100.00 (-100.0, 99.7)
	10 回以上	プラセボ群	63	29.50 (10.0, 1029.0)	19.80 (0.7, 969.6)	-22.80 (-97.6, 344.6)
		本剤 100mg 群	53	20.50 (10.0, 617.5)	8.62 (0.0, 806.5)	-48.90 (-100.0, 152.7)
		本剤 200mg 群	53	22.50 (10.0, 333.5)	6.15 (0.0, 208.7)	-79.26 (-100.0, 82.0)
		本剤 400mg 群	59	28.52 (10.0, 616.5)	1.44 (0.0, 331.0)	-93.47 (-100.0, 134.1)
ベースライン時の 併用抗てんかん薬	1 種	プラセボ群	7	7.00 (6.0, 33.5)	7.33 (0.0, 106.4)	-30.00 (-100.0, 244.4)
		本剤 100mg 群	9	6.50 (4.5, 44.0)	1.33 (0.0, 6.4)	-72.68 (-100.0, -9.1)
		本剤 200mg 群	8	8.50 (5.0, 80.5)	1.03 (0.0, 11.5)	-94.26 (-100.0, -53.3)
		本剤 400mg 群	8	12.13 (6.1, 60.0)	0.00 (0.0, 11.6)	-100.00 (-100.0, -37.2)
	2 種	プラセボ群	41	11.00 (3.6, 217.0)	7.51 (0.0, 228.1)	-25.33 (-100.0, 344.6)
		本剤 100mg 群	27	13.50 (4.0, 617.5)	6.83 (0.0, 806.5)	-39.74 (-100.0, 40.0)
		本剤 200mg 群	34	9.75 (4.0, 333.5)	2.10 (0.0, 115.5)	-79.62 (-100.0, -10.1)
		本剤 400mg 群	28	15.50 (4.0, 89.0)	0.00 (0.0, 84.0)	-100.00 (-100.0, 134.1)
	3 種	プラセボ群	69	13.00 (3.5, 1029.0)	8.88 (0.0, 969.6)	-25.86 (-100.0, 158.0)
		本剤 100mg 群	77	8.50 (4.0, 158.0)	4.78 (0.0, 59.4)	-42.56 (-100.0, 152.7)
		本剤 200mg 群	71	9.33 (3.1, 241.0)	2.73 (0.0, 208.7)	-71.78 (-100.0, 82.0)
		本剤 400mg 群	65	11.41 (4.0, 616.5)	0.61 (0.0, 331.0)	-93.47 (-100.0, 99.7)
発作型	FAS (B 型)	プラセボ群	18	14.25 (4.1, 395.1)	8.91 (0.0, 459.6)	-21.59 (-100.0, 344.6)
		本剤 100mg 群	17	22.00 (6.0, 617.5)	8.20 (0.0, 806.5)	-48.93 (-100.0, 37.7)
		本剤 200mg 群	21	13.00 (4.0, 333.5)	0.68 (0.0, 66.8)	-92.81 (-100.0, 5.4)
		本剤 400mg 群	23	39.93 (4.1, 616.5)	0.68 (0.0, 331.0)	-90.81 (-100.0, 35.0)
	FIAS (C 型)	プラセボ群	105	10.18 (3.5, 1029.0)	7.51 (0.0, 969.6)	-26.22 (-100.0, 217.6)
		本剤 100mg 群	96	8.50 (4.0, 158.0)	4.28 (0.0, 59.4)	-42.56 (-100.0, 152.7)
		本剤 200mg 群	94	9.08 (3.1, 241.0)	2.73 (0.0, 208.7)	-73.78 (-100.0, 82.0)
		本剤 400mg 群	80	10.44 (4.0, 443.0)	0.00 (0.0, 331.0)	-100.00 (-100.0, 134.1)
	FBTCS (D 型)	プラセボ群	32	10.50 (3.5, 1029.0)	6.00 (0.0, 969.6)	-45.24 (-100.0, 344.6)
		本剤 100mg 群	33	8.50 (4.0, 51.0)	4.10 (0.0, 38.9)	-40.38 (-100.0, 43.4)
		本剤 200mg 群	22	9.00 (4.0, 333.5)	2.08 (0.0, 66.8)	-79.99 (-100.0, 82.0)
		本剤 400mg 群	28	9.50 (4.0, 443.0)	0.69 (0.0, 176.9)	-96.57 (-100.0, 99.7)

中央値 (最小値, 最大値)

発作日誌の欠測日は発作頻度の算出から除外。早期試験中止をした被験者は、最終記録日までに観察できた発作日誌に基づき発作頻度を算出。

a) ベースライン期間中 (無作為化前の 56 日間) の発作回数及び発作日誌の記入日数から算出。

③ 長期投与時の有効性について

C035 試験の二重盲検期から本剤が投与されていた被験者 (本剤継続投与例) におけるベースラインから OLE 期移行後の「28 日間あたりの部分発作回数のベースライン²⁹⁾からの変化率」は表 43 のとおりであり、長期投与により有効性が減弱する傾向は認められなかった。

表 43 28 日間あたりの部分発作回数のベースライン^{a)}からの変化率 (C035 試験、OLE-EMC^{b)})

評価時点	プラセボ/ 本剤投与例		本剤 100 mg/ 本剤投与例		本剤 200 mg/ 本剤投与例		本剤 400 mg/ 本剤投与例		全集団	
	評価 例数	変化率	評価 例数	変化率	評価 例数	変化率	評価 例数	変化率	評価 例数	変化率
Week 44～Week 51	92	-85.53 (-100.0, 106.3)	85	-89.09 (-100.0, 203.8)	88	-88.23 (-100.0, 8.7)	78	-89.29 (-100.0, 275.7)	343	-87.50 (-100.0, 275.7)
Week 52～Week 63	92	-80.12 (-100.0, 75.5)	85	-84.03 (-100.0, 242.2)	88	-87.85 (-100.0, 83.3)	78	-95.29 (-100.0, 282.5)	343	-85.01 (-100.0, 282.5)
Week 64～Week 76	92	-79.91 (-100.0, 73.8)	85	-84.97 (-100.0, 226.5)	88	-82.98 (-100.0, 148.8)	78	-91.97 (-100.0, 283.7)	343	-84.81 (-100.0, 283.7)

中央値 (最小値, 最大値)

発作日誌の欠測日は発作頻度の算出から除外。

a) ベースライン期間中 (無作為化前の 56 日間) の発作回数及び発作日誌の記入日数から算出。

b) OLE 期全体で治験薬の投与を完了し、Visit 28 の 1 日前に発作の種類 (B 型、C 型又は D 型) を問わず発作日誌に発作データが記録された被験者

機構は、①～③の申請者の説明を踏まえ、本剤の有効性について、以下のように考える。

C035 試験の主要評価項目である「二重盲検期維持フェーズにおける 28 日間あたりの部分発作回数のベースラインからの変化率」について、プラセボ群に対する本剤各群の優越性が示され (表 34)、日本人集団と全集団で異なる傾向は認められていない (表 41) ことから、日本人集団についても本剤の有効性は期待できると考える。

また、副次評価項目に設定された「二重盲検期維持フェーズにおける 50%レスポnderの割合」について、主要評価項目と同様に、プラセボ群と比較して本剤群において改善する傾向が認められた。

患者背景別の有効性について、一部の集団では症例数が限られていることに留意する必要があるものの、特定の集団で有効性が明らかに低くなる傾向は認められていないことを確認した。また、長期投与により本剤の有効性が減弱する傾向は認められず、維持されていたことを確認した。

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) に対する本剤の有効性は示されたと考える。

7.R.2 安全性について

7.R.2.1 本剤の安全性について

申請者は、本剤の安全性について、以下のように説明した。

C035 試験の二重盲検期及び海外臨床試験 (C013 試験³⁰⁾及び C017 試験³¹⁾) の二重盲検期における有害事象の発現状況は、表 44 のとおりであった。C035 試験の二重盲検期において、プラセボ群と比較して本剤各群の有害事象の発現割合は高く、また、本剤 100 mg 群と比較して本剤 200 mg 群及び本剤 400 mg 群の重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合が高い傾向が認められた (表 35)。また、C035 試験の二重盲検期において、外国人集団と比較して、日本人集団で有害事象、重篤な有害事象及び減量に至った有害事象の発現割合がやや高い傾向が認められた。C035 試験において認められた事象は、外国人集団と日本人集団で異なる傾向はなかった。なお、試験デザインの違い等があることに留意する必要があるが、C035 試験の二重盲検期における有害事象の発現割合は、海外臨床試験 (C013 試験及び C017 試験) の併合より高い傾向が認められた。

30) 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とした海外第Ⅱ相試験。本剤の用法・用量は、本剤 50 mg を 1 日 1 回経口投与から開始し、2 週ごとに 50 mg/日ずつ漸増し、Day 43 以降は本剤 200 mg を 1 日 1 回経口投与することとされた。

31) 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とした海外第Ⅱ相試験。本剤の用法・用量は、本剤 50 mg を 1 日 1 回経口投与から開始し、200 mg に到達するまで 1 週ごとに 50 mg/日ずつ漸増し、本剤 200 mg 以降は 1 週ごとに 100 mg/日で漸増した。

表 44 C035 試験及び海外臨床試験（C013 試験及び C017 試験）の有害事象の発現状況（二重盲検期、安全性解析対象集団）

	国際共同第Ⅲ相試験 (C035 試験)								(参考) 海外臨床試験 (C013 試験及び C017 試験) の併合			
	日本人集団				外国人集団				外国人集団			
	プラセボ 群 (33 例)	本剤 100 mg 群 (32 例)	本剤 200 mg 群 (34 例)	本剤 400 mg 群 (33 例)	プラセボ 群 (97 例)	本剤 100 mg 群 (96 例)	本剤 200 mg 群 (96 例)	本剤 400 mg 群 (95 例)	プラセボ 群 (215 例)	本剤 100 mg 群 (108 例)	本剤 200 mg 群 (223 例)	本剤 400 mg 群 (112 例)
曝露年	14.93	14.4	14.14	14.45	42.05	41.83	41.19	40.64	60.44	34.8	60.21	33.17
全有害事象	22 (66.7)	29 (90.6)	30 (88.2)	32 (97.0)	64 (66.0)	72 (75.0)	81 (84.4)	91 (95.8)	144 (67.0)	70 (64.8)	170 (76.2)	101 (90.2)
重篤な有害事象	0	0	2 (5.9)	6 (18.2)	3 (3.1)	4 (4.2)	3 (3.1)	5 (5.3)	10 (4.7)	10 (9.3)	6 (2.7)	8 (7.1)
投与中止に至った 有害事象	0	3 (9.4)	7 (20.6)	9 (27.3)	6 (6.2)	3 (3.1)	5 (5.2)	19 (20.0)	8 (3.7)	12 (11.1)	22 (9.9)	24 (21.4)
減量に至った 有害事象	1 (3.0)	2 (6.3)	1 (2.9)	10 (30.3)	1 (1.0)	4 (4.2)	6 (6.3)	23 (24.2)	14 (6.5)	10 (9.3)	34 (15.2)	35 (31.3)
C035 試験の全集団のいずれかの本剤群で 5%以上に認められた有害事象 ^{a)}												
浮動性めまい	3 (9.1)	2 (6.3)	11 (32.4)	23 (69.7)	14 (14.4)	26 (27.1)	39 (40.6)	67 (70.5)	33 (15.3)	19 (17.6)	46 (20.6)	37 (33.0)
傾眠	8 (24.2)	10 (31.3)	12 (35.3)	19 (57.6)	11 (11.3)	19 (19.8)	24 (25.0)	41 (43.2)	22 (10.2)	20 (18.5)	48 (21.5)	41 (36.6)
γ-GTP 増加	0	1 (3.1)	4 (11.8)	3 (9.1)	8 (8.2)	11 (11.5)	15 (15.6)	19 (20.0)	— ^{b)}			
複視	1 (3.0)	1 (3.1)	1 (2.9)	3 (9.1)	1 (1.0)	2 (2.1)	3 (3.1)	14 (14.7)	5 (2.3)	8 (7.4)	16 (7.2)	17 (15.2)
嘔吐	0	0	1 (2.9)	2 (6.1)	4 (4.1)	4 (4.2)	2 (2.1)	14 (14.7)	2 (0.9)	2 (1.9)	9 (4.0)	6 (5.4)
頭痛	2 (6.1)	1 (3.1)	2 (5.9)	2 (6.1)	7 (7.2)	6 (6.3)	7 (7.3)	12 (12.6)	18 (8.4)	11 (10.2)	24 (10.8)	12 (10.7)
COVID-19	3 (9.1)	3 (9.4)	2 (5.9)	2 (6.1)	11 (11.3)	5 (5.2)	6 (6.3)	12 (12.6)	— ^{c)}			
運動失調	0	0	0	2 (6.1)	0	3 (3.1)	4 (4.2)	12 (12.6)	4 (1.9)	2 (1.9)	7 (3.1)	7 (6.3)
悪心	0	1 (3.1)	2 (5.9)	3 (9.1)	4 (4.1)	3 (3.1)	3 (3.1)	10 (10.5)	6 (2.8)	7 (6.5)	14 (6.3)	10 (8.9)
上咽頭炎	3 (9.1)	4 (12.5)	5 (14.7)	9 (27.3)	3 (3.1)	2 (2.1)	2 (2.1)	3 (3.2)	6 (2.8)	2 (1.9)	8 (3.6)	5 (4.5)
転倒	3 (9.1)	1 (3.1)	6 (17.6)	8 (24.2)	5 (5.2)	0	4 (4.2)	2 (2.1)	7 (3.3)	2 (1.9)	5 (2.2)	4 (3.6)
食欲減退	0	0	1 (2.9)	0	3 (3.1)	4 (4.2)	4 (4.2)	10 (10.5)	2 (0.9)	3 (2.8)	2 (0.9)	6 (5.4)
上気道感染	0	0	0	0	7 (7.2)	4 (4.2)	5 (5.2)	7 (7.4)	11 (5.1)	3 (2.8)	12 (5.4)	3 (2.7)
便秘	0	3 (9.4)	2 (5.9)	1 (3.0)	1 (1.0)	2 (2.1)	2 (2.1)	6 (6.3)	1 (0.5)	2 (1.9)	9 (4.0)	10 (8.9)
霧視	1 (3.0)	2 (6.3)	2 (5.9)	3 (9.1)	0	1 (1.0)	1 (1.0)	4 (4.2)	1 (0.5)	2 (1.9)	4 (1.8)	4 (3.6)
筋力低下	0	0	0	3 (9.1)	1 (1.0)	0	0	4 (4.2)	0	0	0	1 (0.9)
発熱	5 (15.2)	1 (3.1)	3 (8.8)	3 (9.1)	4 (4.1)	1 (1.0)	3 (3.1)	1 (1.1)	4 (1.9)	0	2 (0.9)	2 (1.8)
白血球数減少	0	0	2 (5.9)	0	3 (3.1)	2 (2.1)	10 (10.4)	3 (3.2)	1 (0.5)	0	1 (0.4)	0

発現例数（発現割合（%））

a) 全集団のいずれかの群で 5%以上に認められた有害事象は表 35 参照

b) 臨床検査項目として設定していなかった。

c) COVID-19 の流行の時期以前に実施された臨床試験であった。

長期投与時の安全性について、C035 試験の OLE 期における投与時期別での有害事象の発現状況は表 45 のとおりであった。長期投与に伴い発現割合が高くなる事象は認められなかった。本剤増量時期（197～308 日）に、浮動性めまい及び傾眠の発現割合が高くなる傾向が認められた。

表 45 C035 試験の投与時期別^{a)}の有害事象の発現状況 (OLE 期、安全性解析対象集団)

	169～196 日		197～224 日		225～252 日		253～280 日		281～308 日	
	プラセボ／ 本剤投与例 (111 例)	本剤継続 投与例 (299 例)	プラセボ／ 本剤投与例 (111 例)	本剤継続 投与例 (298 例)	プラセボ／ 本剤投与例 (110 例)	本剤継続 投与例 (295 例)	プラセボ／ 本剤投与例 (108 例)	本剤継続 投与例 (291 例)	プラセボ／ 本剤投与例 (105 例)	本剤継続 投与例 (286 例)
全有害事象	38 (34.2)	78 (26.1)	40 (36.0)	97 (32.6)	57 (51.8)	144 (48.8)	68 (63.0)	137 (47.1)	65 (61.9)	107 (37.4)
重篤な有害事象	0	3 (1.0)	1 (0.9)	1 (0.3)	4 (3.6)	5 (1.7)	3 (2.8)	5 (1.7)	3 (2.9)	5 (1.7)
投与中止に至った 有害事象	2 (1.8)	0	2 (1.8)	1 (0.3)	5 (4.5)	8 (2.7)	6 (5.6)	6 (2.1)	0	3 (1.0)
減量に至った 有害事象	1 (0.9)	1 (0.3)	5 (4.5)	7 (2.3)	11 (10.0)	25 (8.5)	14 (13.0)	18 (6.2)	14 (13.3)	11 (3.8)
OLE 期の全期間においていずれかの本剤群で 5%以上に認められた有害事象										
浮動性めまい	5 (4.5)	13 (4.3)	9 (8.1)	17 (5.7)	23 (20.9)	71 (24.1)	29 (26.9)	60 (20.6)	25 (23.8)	32 (11.2)
傾眠	6 (5.4)	7 (2.3)	11 (9.9)	11 (3.7)	17 (15.5)	21 (7.1)	14 (13.0)	16 (5.5)	8 (7.6)	8 (2.8)
γ-GTP 増加	1 (0.9)	3 (1.0)	2 (1.8)	5 (1.7)	8 (7.3)	3 (1.0)	8 (7.4)	13 (4.5)	4 (3.8)	9 (3.1)
複視	0	1 (0.3)	0	2 (0.7)	4 (3.6)	12 (4.1)	4 (3.7)	6 (2.1)	9 (8.6)	6 (2.1)
嘔吐	1 (0.9)	1 (0.3)	0	1 (0.3)	7 (6.4)	5 (1.7)	4 (3.7)	5 (1.7)	4 (3.8)	4 (1.4)
	309～336 日		337～364 日		365～392 日		393～420 日		421～448 日	
	プラセボ／ 本剤投与例 (100 例)	本剤継続 投与例 (271 例)	プラセボ／ 本剤投与例 (94 例)	本剤継続 投与例 (265 例)	プラセボ／ 本剤投与例 (94 例)	本剤継続 投与例 (263 例)	プラセボ／ 本剤投与例 (94 例)	本剤継続 投与例 (261 例)	プラセボ／ 本剤投与例 (94 例)	本剤継続 投与例 (260 例)
全有害事象	26 (26.0)	59 (21.8)	13 (13.8)	32 (12.1)	17 (18.1)	30 (11.4)	12 (12.8)	31 (11.9)	13 (13.8)	33 (12.7)
重篤な有害事象	0	3 (1.1)	0	1 (0.4)	2 (2.1)	0	0	1 (0.4)	0	4 (1.5)
投与中止に至った 有害事象	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (0.4)	0	0
減量に至った 有害事象	9 (9.0)	7 (2.6)	3 (3.2)	3 (1.1)	3 (3.2)	6 (2.3)	1 (1.1)	1 (0.4)	3 (3.2)	1 (0.4)
OLE 期の全期間においていずれかの本剤群で 5%以上に認められた有害事象										
浮動性めまい	9 (9.0)	11 (4.1)	0	3 (1.1)	4 (4.3)	7 (2.7)	2 (2.1)	7 (2.7)	2 (2.1)	5 (1.9)
傾眠	3 (3.0)	1 (0.4)	2 (2.1)	2 (0.8)	2 (2.1)	5 (1.9)	1 (1.1)	1 (0.4)	0	0
γ-GTP 増加	1 (1.0)	2 (0.7)	2 (2.1)	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
複視	0	0	0	1 (0.4)	0	2 (0.8)	0	0	1 (1.1)	1 (0.4)
嘔吐	1 (1.0)	3 (1.1)	2 (2.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)
	449～476 日		477～504 日		505 日～					
	プラセボ／ 本剤投与例 (93 例)	本剤継続 投与例 (260 例)	プラセボ／ 本剤投与例 (93 例)	本剤継続 投与例 (257 例)	プラセボ／ 本剤投与例 (93 例)	本剤継続 投与例 (254 例)				
全有害事象	10 (10.8)	33 (12.7)	6 (6.5)	14 (5.4)	20 (21.5)	54 (21.3)				
重篤な有害事象	0	3 (1.2)	1 (1.1)	0	1 (1.1)	5 (2.0)				
投与中止に至った 有害事象	0	0	0	0	0	0				
減量に至った 有害事象	1 (1.1)	3 (1.2)	0	3 (1.2)	0	0				
OLE 期の全期間においていずれかの本剤群で 5%以上に認められた有害事象										
浮動性めまい	1 (1.1)	3 (1.2)	0	2 (0.8)	0	2 (0.8)				
傾眠	0	2 (0.8)	1 (1.1)	1 (0.4)	0	3 (1.2)				
γ-GTP 増加	0	3 (1.2)	0	0	2 (2.2)	5 (2.0)				
複視	0	2 (0.8)	0	0	0	1 (0.4)				
嘔吐	0	0	0	0	0	2 (0.8)				

発現例数（発現割合（％））

a) 評価期間は二重盲検期からの投与日数

機構は、C035 試験の二重盲検期において、プラセボ群と比較して本剤各群の有害事象の発現割合が高く、また、本剤 100 mg 群と比較して本剤 200 mg 群及び本剤 400 mg 群の重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合が高い傾向が認められたことを確認した。また、外国人集団と比較して日本人集団で重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合が高い傾向が認められたことを確認した。認められた事象のうち、特に浮動性めまい、傾眠の発現割合が高い傾向であり、特に増量時に発現割合の増加が認められていることから、これらの事象については特に注意すべき有害事象として、7.R.2.2 において引き続き検討する。

7.R.2.2 神経系障害について

機構は、C035 試験の二重盲検期において、日本人集団で投与中止に至った有害事象の多くが神経系障害であったこと、外国人集団と比較して日本人集団において傾眠の発現割合がやや高い傾向が認められたこと等から、日本人患者に対して本剤を投与したときの神経系への影響について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

C035 試験の二重盲検期及び OLE 期における神経系障害に関連する有害事象³²⁾の発現状況は、それぞれ表 46 及び表 47 のとおりであった。二重盲検期において、プラセボ群と比較して本剤各群の神経系障害の有害事象の発現割合は高く、本剤の用量に応じて全有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合が高くなる傾向が認められた。

表 46 神経系障害に関連する有害事象の発現状況（C035 試験、二重盲検期、安全性解析対象集団）

	全集団				日本人集団				外国人集団			
	プラセボ群 (130 例)	本剤 100 mg 群 (128 例)	本剤 200 mg 群 (130 例)	本剤 400 mg 群 (128 例)	プラセボ群 (33 例)	本剤 100 mg 群 (32 例)	本剤 200 mg 群 (34 例)	本剤 400 mg 群 (33 例)	プラセボ群 (97 例)	本剤 100 mg 群 (96 例)	本剤 200 mg 群 (96 例)	本剤 400 mg 群 (95 例)
全有害事象	33 (25.4)	56 (43.8)	85 (65.4)	114 (89.1)	10 (30.3)	14 (43.8)	23 (67.6)	30 (90.9)	23 (23.7)	42 (43.8)	62 (64.6)	84 (88.4)
軽度	25 (19.2)	44 (34.4)	59 (45.4)	52 (40.6)	8 (24.2)	12 (37.5)	18 (52.9)	18 (54.5)	17 (17.5)	32 (33.3)	41 (42.7)	34 (35.8)
中等度	8 (6.2)	12 (9.4)	26 (20.0)	58 (45.3)	2 (6.1)	2 (6.3)	5 (14.7)	9 (27.3)	6 (6.2)	10 (10.4)	21 (21.9)	49 (51.6)
重度	0	0	0	4 (3.1)	0	0	0	3 (9.1)	0	0	0	1 (1.1)
重篤な有害事象	0	0	0	4 (3.1)	0	0	0	3 (9.1)	0	0	0	1 (1.1)
投与中止に至った有害事象	2 (1.5)	2 (1.6)	11 (8.5)	24 (18.8)	0	1 (3.1)	6 (17.6)	7 (21.2)	2 (2.1)	1 (1.0)	5 (5.2)	17 (17.9)
減量に至った有害事象	2 (1.5)	5 (3.9)	7 (5.4)	29 (22.7)	1 (3.0)	2 (6.3)	1 (2.9)	8 (24.2)	1 (1.0)	3 (3.1)	6 (6.3)	21 (22.1)
全集団のいずれかの群で 5%以上に認められた有害事象												
浮動性めまい	17 (13.1)	28 (21.9)	50 (38.5)	90 (70.3)	3 (9.1)	2 (6.3)	11 (32.4)	23 (69.7)	14 (14.4)	26 (27.1)	39 (40.6)	67 (70.5)
傾眠	19 (14.6)	29 (22.7)	36 (27.7)	60 (46.9)	8 (24.2)	10 (31.3)	12 (35.3)	19 (57.6)	11 (11.3)	19 (19.8)	24 (25.0)	41 (43.2)
複視	2 (1.5)	3 (2.3)	4 (3.1)	17 (13.3)	1 (3.0)	1 (3.1)	1 (2.9)	3 (9.1)	1 (1.0)	2 (2.1)	3 (3.1)	14 (14.7)
運動失調	0	3 (2.3)	4 (3.1)	14 (10.9)	0	0	0	2 (6.1)	0	3 (3.1)	4 (4.2)	12 (12.6)
霧視	1 (0.8)	3 (2.3)	3 (2.3)	7 (5.5)	1 (3.0)	2 (6.3)	2 (5.9)	3 (9.1)	0	1 (1.0)	1 (1.0)	4 (4.2)

発現例数（発現割合（%））

32) 以下の MedDRA PT に該当する有害事象

運動失調、平衡障害、協調運動異常、浮動性めまい、歩行障害、手眼協調運動障害、眼振、回転性めまい、無力症、疲労、過眠症、嗜眠、倦怠感、鎮静、傾眠、複視、霧視、視力障害、健忘、失語症、精神緩慢、錯乱状態、失見当識、注意力障害、記憶障害、精神運動制止遅滞、会話障害

表 47 神経系障害に関連する有害事象の発現状況（C035 試験、OLE 期、安全性解析対象集団）

	全集団		日本人集団		外国人集団	
	プラセボ／ 本剤投与例 (111 例)	本剤継続投与例 (299 例)	プラセボ／ 本剤投与例 (32 例)	本剤継続投与例 (76 例)	プラセボ／ 本剤投与例 (79 例)	本剤継続投与例 (223 例)
全有害事象	95 (85.6)	209 (69.9)	26 (81.3)	45 (59.2)	69 (87.3)	164 (73.5)
軽度	44 (39.6)	100 (33.4)	18 (56.3)	33 (43.4)	26 (32.9)	67 (30.0)
中等度	48 (43.2)	107 (35.8)	6 (18.8)	11 (14.5)	42 (53.2)	96 (43.0)
重度	3 (2.7)	2 (0.7)	2 (6.3)	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (0.4)
重篤な有害事象	3 (2.7)	3 (1.0)	1 (3.1)	3 (3.9)	2 (2.5)	0
投与中止に至った有害事象	9 (8.1)	8 (2.7)	2 (6.3)	3 (3.9)	7 (8.9)	5 (2.2)
減量に至った有害事象	35 (31.5)	55 (18.4)	13 (40.6)	14 (18.4)	22 (27.8)	41 (18.4)
全集団の全症例で 5%以上に認められた有害事象						
浮動性めまい	73 (65.8)	152 (50.8)	17 (53.1)	31 (40.8)	56 (70.9)	121 (54.3)
傾眠	47 (42.3)	67 (22.4)	11 (34.4)	12 (15.8)	36 (45.6)	55 (24.7)
複視	15 (13.5)	25 (8.4)	5 (15.6)	5 (6.6)	10 (12.7)	20 (9.0)
運動失調	8 (7.2)	18 (6.0)	1 (3.1)	3 (3.9)	7 (8.9)	15 (6.7)
歩行障害	9 (8.1)	17 (5.7)	1 (3.1)	1 (1.3)	8 (10.1)	16 (7.2)
疲労	7 (6.3)	14 (4.7)	2 (6.3)	2 (2.6)	5 (6.3)	12 (5.4)

発現例数（発現割合（%））

認められた事象の多くは、軽度から中等度の事象であったものの、本剤投与により浮動性めまい、傾眠等の神経系障害が認められていること、本剤増量時期に、浮動性めまい及び傾眠の発現割合が高くなる傾向が認められたこと（表 45）等を踏まえ、本剤の添付文書においてこれらの事象の発現について注意喚起するとともに、本剤の増量に当たっては、これらの発現に注意が必要である旨を注意喚起することとした。

機構は、以下のように考える。

C035 試験の二重盲検期において、プラセボ群と比較して本剤群で浮動性めまい、傾眠等の神経系障害に関連する有害事象の発現割合が高い傾向が認められ、本剤の用量に応じて有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合が高くなる傾向が認められた。認められた事象の多くは、軽度から中等度の事象であること、本剤増量時期に浮動性めまい及び傾眠の発現割合が高くなる傾向が認められたこと（表 45）等を踏まえると、本剤の添付文書において、本剤の増量に当たっては患者の安全性を十分考慮するよう注意喚起を行うことで、本剤投与時の安全性は管理可能と考える。なお、本剤投与時には、浮動性めまい及び傾眠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。

7.R.2.3 肝機能障害について

申請者は、本剤投与による肝機能障害について、以下のように説明した。

C035 試験の二重盲検期において認められた肝機能障害に関連する有害事象³³⁾は、プラセボ群と比較して本剤群で発現割合が高い傾向が認められ、認められた事象の多くは、AST、ALT、 γ -GTP の臨床検査値の異常であり、多くは軽度又は中等度であった。投与中止に至った肝機能障害に関連する有害事象は本剤 400 mg 群の 1 例（日本人被験者、 γ -GTP 増加）に認められた。C035 試験の二重盲検期において認められた臨床検査値の変動の多くは単独の有害事象であり、他の肝酵素の変動を伴うものはほとんどなかった。C035 試験の OLE 期においても、主に認められた肝機能障害に関連する有害事象は、 γ -GTP 増

33) MedDRA SMQ「薬剤に関連する肝障害－包括的検索」（狭域）に該当する有害事象

加であった。C035 試験の本剤投与症例において臨床的に重要な変化（AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍超）が 12 例（OLE 期 3 例、本剤 100 mg 群 2 例（日本人被験者 1 例）、本剤 200 mg 群 6 例（日本人被験者 1 例）及び本剤 400 mg 群 1 例（日本人被験者））に認められた。プラセボ群 OLE 期 1 例及び本剤 200 mg 群 1 例を除いて、全て投与中止あるいは経過観察により回復した。

C035 試験において、有害事象として「 γ -GTP 増加」の発現割合が多く認められた。 γ -GTP について、C035 試験の二重盲検期終了時点（治験薬投与開始後 24 週）のベースラインからの変化量は用量依存性に増加する傾向が認められたものの、OLE 期終了時点（治験薬投与開始後 76 週）のベースラインからの変化量は二重盲検期終了時点と比較して増加する傾向は認められなかった。

また、肝機能障害に関連する有害事象は、いずれの投与群においても、投与初期あるいは長期投与に伴い発現割合が高くなる傾向は認められなかった。

一方、海外市販後の安全性情報において、1■歳男性の難治性てんかん患者に対して本剤 12.5 mg から投与を開始したところ、漸増期間中の 100 mg 投与時³⁴⁾に急性肝不全、肝性脳症等が認められ、肝移植に至った症例の自発報告がなされたこと、また、C035 試験において、OLE 期の本剤投与中に Hy's Law 検査基準（ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍超かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍超、又は INR が 1.5 倍超）³⁵⁾を満たす症例が認められた³⁶⁾ことを踏まえ、米国では、2025 年 5 月 6 日に FDA から本剤の Safety Labeling Change Notification letter が出され、2025 年 8 月 18 日に以下のとおり注意喚起する添付文書改訂がなされた。なお、「致命的転帰を伴う肝機能障害症例」は認められていない。

- Doseage and Administration : Prior to initiating XCOPRI, obtain serum transaminases (ALT and AST) and total bilirubin, if not recently available (i.e., within 3 months), to establish baseline liver function.
- Warnings and Precautions : Liver Injury: Clinically significant liver injury has occurred. Obtain serum transaminases (ALT and AST) and total bilirubin before initiating XCOPRI, and during treatment if clinically indicated. Discontinue XCOPRI in patients with evidence of liver injury in the absence of an alternative etiology.
- Patient Counseling Information : Liver Injury
Inform patients that liver injury has been reported with XCOPRI. Instruct patients treated with XCOPRI to promptly report any symptoms that may indicate liver injury, including unexplained nausea, vomiting, right upper quadrant abdominal pain, fatigue, anorexia, jaundice, or dark urine. Discuss with patients that a blood test should be obtained before they start therapy if one has not been done within the prior 3 months, and that blood tests will be obtained during treatment if clinically indicated.

また、欧州では、2026 年 5 月 12 日に EMA から本剤の Direct healthcare professional communication が出され、2026 年 7 月 1 日に以下のとおり注意喚起する添付文書改訂がなされた。

- Special warnings and precautions for use : Liver injury
Increased levels of hepatic enzymes and rare cases of severe liver injury with hepatic failure have been reported in patients treated with cenobamate. Many cases occurred in the context of a polytherapy with other

34) 米国における承認用法・用量は「The recommended initial dosage of XCOPRI is 12.5 mg once daily, titrated to the recommended maintenance dosage of 200 mg once daily. The recommended titration schedule should not be exceeded. The maximum dosage is 400 mg once daily.」であり、本剤 100 mg 投与は漸増期間に該当する。

35) FDA が本剤の米国の承認取得者（SK Life Science, Inc.）に対して提示した基準

36) 6■歳女性。二重盲検期ではプラセボが投与され、OLE 期に移行後、本剤が投与された。本剤 12.5 mg から投与開始し、漸増中の本剤 150 mg 投与期間中に ALT、AST、ALP、 γ -GTP、総ビリルビン値の異常が認められ、肝機能障害と診断され、投与中止の判断がなされた。投与中止後は入院下で治療され、回復した。

antiseizure medications. Serum transaminases (ALT and AST), gamma-glutamyl transferase (GGT), alkaline phosphatase and total bilirubin should be evaluated before initiation of cenobamate and monitored during treatment. If liver injury is suspected or detected, dose reduction or discontinuation of cenobamate should be considered.

Undesirable effects :

Table 2: Tabulated list of adverse reactions

System organ class	Frequency	Adverse reactions from clinical trials
Hepatobiliary disorders	Rare	Liver injury
	Common	Hepatic enzyme increased*

*Hepatic enzyme increased: Alanine aminotransferase increased, Aspartate aminotransferase increased, Hepatic enzyme increased, Hepatic function abnormal, Transaminases increased, Gamma glutamyltransferase increased.

Hepatobiliary disorders

Liver injury, including marked elevations of hepatic transaminases and bilirubin as well as hepatic failure, has been reported during treatment with cenobamate. Many cases occurred in the context of a polytherapy with other antiseizure medications. In most cases, dose reduction or discontinuation of cenobamate was followed by prompt normalization of serum transaminases.

本邦においても、添付文書において海外の注意喚起に準じた肝機能障害に係る注意喚起をする必要があると考える。

機構は、以下のように考える。

C035 試験において、肝機能障害に関連する有害事象は、プラセボ群と比較して本剤群で発現割合が高い傾向が認められ、認められた事象の多くは AST、ALT、 γ -GTP の臨床検査値の異常であったことを確認した。本剤の臨床試験において、本剤投与により認められた肝機能に関連する臨床検査値について、臨床的に重要な変化（AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍超）が認められた症例が一定数確認されたものの、多くは本剤の投与を中止することにより基準値内に回復したことを確認した。また、C035 試験において、有害事象として「 γ -GTP 増加」が高い発現割合で認められ、二重盲検期では用量依存性に増加する傾向が認められたものの、 γ -GTP の増加により投与中止に至った症例は 400 mg 群の 1 例のみであり（表 37）、また、OLE 期以降は γ -GTP の上昇が続く傾向はなかったことを確認した。

ただし、海外市販後の安全性情報において、肝移植を要する急性肝不全が認められたこと、C035 試験においても、Hy's Law 検査基準（ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍超かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍超、又は INR が 1.5 倍超）³⁵⁾を満たす症例が認められたことを踏まえると、本剤の添付文書において、肝機能障害について注意喚起する必要がある。

7.R.2.4 薬剤性過敏症症候群について

申請者は、薬剤性過敏症症候群について、以下のように説明した。

C035 試験前に実施された本剤の海外臨床試験において、薬剤性過敏症症候群が 3 例認められ、このうち 1 例は死亡に至った。薬剤性過敏症症候群の発現が認められたことを踏まえ、医学専門家と協議した

結果、他の薬剤で蓄積された非臨床及び臨床のデータ等を踏まえると、開始用量が高く、かつ増量間隔が早いことが薬剤性過敏症症候群の一因であり、本剤の用法・用量をより低い開始用量及びより緩徐な漸増速度とすることで、薬剤性過敏症症候群による罹患率及び死亡率を低下させる可能性があると考え、以降の本剤の臨床試験では本剤の開始用量を低くし、漸増間隔を長くする漸増方法とした。その結果、漸増方法を変更した後の臨床試験では、C035 試験を含め、薬剤性過敏症症候群は認められていない。

一方、海外では低い開始用量及び緩徐な漸増速度で承認されているものの、海外市販後の安全性情報において、2025 年 12 月 31 日時点までに薬剤性過敏症症候群が 10 例報告されている。現時点で死亡例の報告はないものの、本剤投与時には薬剤性過敏症症候群の発現に注意する必要があると考えるため、本剤の添付文書において注意喚起を行う。

機構は、以下のように考える。

本剤の臨床試験において薬剤性過敏症症候群が認められたものの、開始用量及び漸増方法を工夫することで、C035 試験を含めたその後の臨床試験において、薬剤性過敏症症候群の発現が認められなかったことを確認した。しかしながら、海外市販後の安全性情報において薬剤性過敏症症候群が認められていること、薬剤性過敏症症候群は生命に関わる重篤な事象であること等を踏まえると、本剤の添付文書において薬剤性過敏症症候群について注意喚起するとの申請者の方針は妥当である。

7.R.2.5 自殺に関する有害事象について

申請者は、本剤投与による自殺に関連する有害事象について、以下のように説明した。

C035 試験の二重盲検期で認められた自殺に関連する有害事象の発現割合³⁷⁾は、プラセボ群 1.5% (2/130 例)、本剤 100 mg 群 2.3% (3/128 例) 及び本剤 200 mg 群 0.8% (1/130 例) であり、プラセボ群と本剤各群で異なる傾向はなかった。C035 試験の OLE 期では、本剤投与例全体で 1.2% (5/410 例) であった。他の抗てんかん薬（ブリーバラセタム、ペランパネル、ラコサミド及びレベチラセタム）の第Ⅲ相試験では、実薬群で 0.3～5.1%であったことを踏まえても、本剤が他の抗てんかん薬と比較して自殺に関連する有害事象の発現割合が高い傾向は認められていない。

また、C035 試験におけるコロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）において、本剤投与により自殺リスクが上昇している傾向は認められず、また日本人患者においても自殺リスクが上昇している傾向は認められなかった。

2025 年 9 月時点での本剤の市販後における推定曝露患者数は 241,000 人である（曝露人年は推定できなかった）。海外市販後の安全性情報（2026 年 1 月 27 日時点）における自殺に関連する有害事象の報告件数は、自殺念慮 252 件、自殺企図 68 件、自殺行動 11 件、自殺既遂 10 件であり、臨床試験で認められた事象の発現状況より増加している傾向は認められていないと考える。

以上より、本剤により自殺リスク増加が明らかに示唆される傾向は認められない。ただし、抗てんかん薬は一般的に自殺リスクを上昇させることが報告されていることを踏まえ、他の抗てんかん薬と同様に本剤の添付文書においても注意喚起することが適切と考えた。

機構は、本剤の臨床試験成績等において、本剤による自殺関連の有害事象の発現リスクが他の抗てんかん薬のリスクを大きく上回る傾向は示されていないことを確認した。既存の抗てんかん薬と同様に、

37) MedDRA SMQ 「自殺／自傷」（狭域）に該当する事象

自殺関連の有害事象の発現リスクについて添付文書において注意喚起を行うとの申請者の方針は妥当と考える。

7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、本剤の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のように説明した。

本剤は、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を対象とした C035 試験において、本剤の有効性が示され（7.R.1 参照）、安全性は適切な注意喚起をすることで許容可能と考えられた（7.R.2 参照）。C035 試験は、本剤と他の抗てんかん薬の併用療法であり、本剤の単剤療法の有効性及び安全性が検証された臨床試験成績は得られていないものの、以下の点等を踏まえると、本剤の単剤療法においても有効性は期待できる。

- PPK 解析の結果（6.2.7 参照）、単剤療法での本剤の曝露量は、併用療法の臨床試験で有効性及び安全性が確認された曝露量の範囲内になると想定されること。
- C035 試験におけるベースライン時の併用抗てんかん薬数別の有効性の結果、併用薬数が少なくなることにより本剤の有効性が低下する傾向は認められなかったこと（表 42 参照）。
- 海外における本剤市販後の情報として、部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する本剤の単剤療法は発作頻度を減少させるとの報告（Epilepsy Res 2023; 197: 107242、Neurol Clin Pract 2025; 15: e200460）がなされていること。

本剤の効能・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。本剤は既存の抗てんかん薬と同様に、部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する治療選択肢の一つになると考える。

機構は、以下のように考える。

本剤の作用機序、臨床試験成績等を踏まえると、本剤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）に対する有効性は期待され、併用療法と単剤療法で安全性プロファイルが大きく異なる懸念は低い。C035 試験において、本剤の有効性は示され（7.R.1 参照）、安全性は適切な注意喚起をすることを前提とすれば、許容可能と考えられたことから（7.R.2 参照）、本剤は部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する治療選択肢の一つになると考えられ、本剤の効能・効果を「てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）」とすることは妥当である。

7.R.4 用法・用量について

申請者は、用法・用量の適切性について、以下のように説明した。

C035 試験における本剤の用法・用量は、海外臨床試験において、開始用量を 50 mg/日以上、増量間隔を 1 週間以内として経口投与した 3 例で薬剤性過敏症症候群の発現が認められ、医学専門家と協議の結果、開始用量が高く増量間隔が早いことが薬剤性過敏症症候群の一因と考えられたことから（7.R.2.4 参照）、薬剤性過敏症症候群の発現を回避できるように、より低用量の 12.5 mg を開始用量とし、増量間隔を 2 週間と設定することとした（表 31 参照）。また、海外第Ⅱ相試験（C013 試験及び C017 試験）において、いずれも用量維持期に本剤投与により発作減少が認められ、減少率は本剤 100 mg 群 41.5%及び本剤 200 mg 群で 56.5%であったことから、C035 試験では本剤 100 mg 群及び本剤 200 mg 群を設定した。また、海外第Ⅱ相試験等における安全性情報を踏まえ、本剤の最大用量は 400 mg とした。

C035 試験の結果、本剤 100 mg 群及び本剤 200 mg 群いずれも有効性が示され（7.R.1 参照）、安全性

は適切な注意喚起をすることを前提とすれば、許容可能と考えられた（7.R.2 参照）。てんかんの治療においては、てんかん発作消失率も重要と考えるが、C035 試験における「12 週間における発作消失率」は、本剤 100 mg 群と比較して本剤 200 mg 群で高かった（プラセボ群：0.8%（1/117 例）、本剤 100 mg 群：8.5%（10/113 例）、本剤 200 mg 群：19.7%（23/113 例）、本剤 400 mg 群：30.6%（37/103 例））。また、C035 試験において、有害事象の発現割合は用量に応じて増加する傾向が認められ、投与中止に至った有害事象の発現割合は、本剤 100 mg 群より本剤 200 mg 群で高かった。日本人集団においても、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は、本剤 100 mg 群より本剤 200 mg 群で高かった。

以上を踏まえ、申請用法・用量から変更し、本剤の用法・用量は、本剤を 12.5 mg から開始した後は、本剤の維持用量を本剤 100 mg 及び本剤 200 mg とする用法・用量とする。ただし、本剤は用量に応じて有害事象の発現割合が高くなる傾向が認められていることから、まずは有効性が確認された最小限の用量（100 mg）まで増量し、本剤 100 mg 投与による有効性及び安全性を確認することが適切と考える。その上で、本剤 200 mg 投与の必要性を判断することが適当と考えることから、本剤の添付文書において、本剤 200 mg の増量に当たっては、個々の患者の状態を観察して慎重に判断し、増量期間中は浮動性めまい及び傾眠等の症状に注意しながら増量するよう、注意喚起することが重要と考える。

また、最高用量については、以下の点を踏まえると、申請用法・用量のとおり、本剤 400 mg と設定することは妥当と考えるが、本剤 400 mg は一律に使用される用量ではなく、維持用量とする 200 mg で十分な有効性が得られない治療抵抗性患者において、副作用が管理可能な範囲での治療選択肢として、臨床的に必要な場合にのみ必要と考える。

- ・ C035 試験二重盲検期における有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は、本剤の用量に応じて増加したものの、本剤 400 mg 群で認められた有害事象の 90%以上が軽度又は中等度であったこと。また、本剤 400 mg 群で認められた重篤な有害事象の転帰は、治験の中止により有害事象の転帰が確認できなかった一部の事象を除き、回復したこと。
- ・ C035 試験の二重盲検期における有効性について、本剤 400 mg 群では、本剤 200 mg 群と比較し、発作頻度の変化率、50%レスポnder割合及び 100%レスポnder割合いずれも上回っていたこと。

機構は、以下のように考える。

C035 試験の結果、本剤 100 mg 群及び本剤 200 mg 群いずれも有効性が示され（7.R.1 参照）、安全性は適切な注意喚起をすることを前提とすれば、許容可能と考えられたことから（7.R.2 参照）、本剤の用法・用量を C035 試験と同様に設定することは差し支えない。したがって、本剤は 12.5 mg から開始し、維持用量を 100～200 mg とすること、最大用量は 400 mg とするが、てんかん診療における薬剤による治療は、副作用がない状態であることを前提の上で、てんかん発作の抑制を図ることが重要であることから、本剤の添付文書において、本剤の増量に当たっては、個々の患者の状態を観察し慎重に判断し、増量期間中は浮動性めまい及び傾眠等の症状に注意しながら増量するよう、注意喚起するとの申請者の方針は妥当である。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、現時点までに得られている臨床試験成績、本剤の薬理作用、海外市販後の安全性情報を踏まえ、本剤の使用実態下における薬剤性過敏症症候群、神経系障害、自殺行動・自殺念慮、肝機能障害及び QT 短縮の発現状況を確認することを目的とした一般使用成績調査を計画している。

機構は、申請者の対応に問題はないと考えるが、製造販売後調査の計画を含めた医薬品リスク管理計画の具体的な内容については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

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 5.3.5.1-1）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、治験依頼者（治験国内管理人）、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、治験依頼者（治験国内管理人）、当該治験実施医療機関に改善すべき事項として各々通知した。

〈改善すべき事項〉

治験依頼者（治験国内管理人）

- ・ 治験実施計画書の作成に関し、治験調整医師の氏名を記載していなかった。

治験実施医療機関

- ・ 記載者が特定できない原資料（てんかん発作日誌）が保存されていた。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目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、原体及び製剤はそれぞれ毒薬及び劇薬に該当すると判断する。

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

以上

審査報告 (2)

令和 8 年 8 月 12 日

申請品目

[販 売 名] エキスコプリ錠 12.5 mg、同錠 50 mg、同錠 100 mg、同錠 200 mg
[一 般 名] セノバメート
[申 請 者] 小野薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 9 月 30 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

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

専門協議では、審査報告 (1) に記載した有効性並びに臨床的位置付け及び効能・効果に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.1 安全性について

本剤の安全性について、以下の意見が出され、審査報告 (1) に記載した「7.R.2 安全性について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

- ・ 本剤の肝機能障害について、海外市販後の安全性情報において、肝移植を要する急性肝不全が認められていること、C035 試験においても、FDA が企業に提示した Hy's Law 検査基準 (ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍超かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍超、又は INR が 1.5 倍超) を満たす症例が認められていること等を踏まえると (7.R.2.3 参照)、本剤の使用に際しては肝機能障害の発現リスクについて十分な注意が払われるよう、本剤の添付文書の「警告」の項で注意喚起することが適当である。また、本剤投与開始前及び投与中は定期的な肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察するよう注意喚起が必要である。

機構は、肝機能障害に関する専門協議における議論等を踏まえ、添付文書の「警告」において、以下のとおり注意喚起するよう申請者に求め、適切に対応がなされたことを確認した。

[警告]

重篤な肝機能障害があらわれることがあり、急性肝不全が認められ肝移植に至った例も報告されているので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。本剤投与中に重篤な肝機能障害がみられた場合には、本剤の投与を中止するなどの適切な処置を行う

こと。

1.2 用法・用量について

本剤の用法・用量について、審査報告(1)に記載した「7.R.4 用法・用量について」に関する機構の判断は専門委員から支持されるとともに、以下の意見が出された。

- ・ C035 試験以前に実施された本剤の海外臨床試験において、薬剤性過敏症症候群が認められた一因として、早い増量間隔が示唆されていることを踏まえると、本剤の添付文書で増量間隔が厳守されるよう注意喚起する必要がある。

機構は、「7.R.4 用法・用量について」の検討及び専門協議における議論等を踏まえ、以下のように、「用法・用量」を設定及び添付文書の「用法・用量に関連する注意」において注意喚起するよう申請者に求め、適切に対応がなされたことを確認した。

[用法・用量]

通常、成人にはセノバメートとして、12.5 mg を開始用量とし、1 日 1 回経口投与する。以後は、以下に示す用量を 2 週間以上の間隔をあけて 1 段階ずつ増量し、維持用量は 1 日 1 回 100～200 mg とする。なお、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、200 mg を超える用量への増量は 2 週間以上の間隔をあけて 50 mg ずつとし、最高用量は 1 日 1 回 400 mg までとする。

(本剤 200 mg までの投与量増量表)

段階	用量
1	12.5 mg
2	25 mg
3	50 mg
4	100 mg
5	150 mg
6	200 mg

[用法・用量に関連する注意]

- ・ 本剤を短い間隔で増量した場合、薬剤性過敏症症候群が発現するおそれがあるため、増量間隔を遵守すること。
- ・ 漸増期間中は、肝機能障害、浮動性めまい、傾眠等の症状に注意しながら増量すること。
- ・ 本剤投与中は、肝機能障害、浮動性めまい、傾眠等があらわれるおそれがあること、投与量の増加に伴い、副作用発現頻度が高くなる傾向が認められていることから、本剤の投与量は患者の状態を観察し慎重に調節すること。
- ・ 軽度又は中等度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 A 又は B) では、本剤の血漿中濃度が上昇し、肝機能障害、浮動性めまい、傾眠等の副作用が増強するおそれがあるため、本剤の最大用量は 1 日 1 回 200 mg とすること。
- ・ 腎機能障害では、本剤の血漿中濃度が上昇し、肝機能障害、浮動性めまい、傾眠等の副作用が増強するおそれがあるため、本剤の最大用量は 1 日 1 回 300 mg とすること。

1.3 医薬品リスク管理計画（案）について

本剤の製造販売後の検討事項について、審査報告（1）の「7.R.5 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、審査報告（1）の「7.R.5 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議での議論を踏まえ、本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 48 に示す安全性検討事項を設定すること、表 49 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施すること、並びに表 50 に示す一般使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表 48 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
・薬剤性過敏症症候群 ・神経系障害 ・肝機能障害	・QT 短縮 ・生殖・発生毒性 ・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 49 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 ・一般使用成績調査	・市販直後調査による情報提供 ・医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成、提供 ・患者向け資材の作成、提供

表 50 一般使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における本剤投与時の安全性等の検討
調査方法	中央登録方式
対象患者	てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）患者
観察期間	52 週間
予定症例数	400 例
主な調査項目	・患者背景（性別、誕生年月又は本剤使用開始時の年齢、身長、体重、てんかん以外の病歴、てんかんの診断時期、てんかんの病因、部分発作の分類、過去に実施したてんかんに対する治療等） ・本剤の使用開始日、本剤の使用状況（1 日使用量、使用期間、使用状況変更理由等） ・併用薬剤・併用療法 ・肝機能検査値 ・妊娠の有無、授乳の有無、パートナーの妊娠の有無 ・有害事象（薬剤性過敏症症候群の有無、神経系障害の有無、自殺行動・自殺念慮の有無、肝機能障害の有無、QT 短縮の有無、その他の有害事象の有無）（発現日、重篤性、処置、転帰、本剤との因果関係等）

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。また、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 年と判断する。

[効能・効果]

てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）

[用法・用量]

通常、成人にはセノバメートとして、12.5 mg を開始用量とし、1 日 1 回経口投与する。以後は、以下に示す用量を 2 週間以上の間隔をあけて 1 段階ずつ増量し、維持用量は 1 日 1 回 100～200 mg とする。なお、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、200 mg を超える用量への増量は 2 週間以上の間隔をあけて 50 mg ずつとし、最高用量は 1 日 1 回 400 mg までとする。

(本剤 200 mg までの投与量増量表)

段階	用量
1	12.5 mg
2	25 mg
3	50 mg
4	100 mg
5	150 mg
6	200 mg

[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
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APD	Action potential duration	活動電位持続時間
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 the concentration-versus-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
BMI	Body mass index	体格指数
BSEP	Bile salt export pump	胆汁酸排泄ポンプ
Caco-2 細胞	—	ヒト結腸がん由来細胞
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CI	Confidence interval	信頼区間
CLcr	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL/F	Oral clearance	見かけの全身クリアランス
C _{max}	Maximum concentration	最高濃度
COVID-19	Coronavirus disease 2019	SARS コロナウイルスによる感染症
CPP	Critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
C-SSRS	Columbia-suicide severity rating scale	コロンビア自殺重症度評価尺度
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
CV	Coefficient of variation	変動係数
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
C013 試験	—	YKP3089C013 試験
C017 試験	—	YKP3089C017 試験
C035 試験	—	YKP3089C035 試験
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
EC ₂₀	20% effective concentration	20%作用濃度
EC ₅₀	50% effective concentration	50%作用濃度
ED ₅₀	50% effective dose	50%有効量
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EPSC	Excitatory postsynaptic current	興奮性シナプス後電流
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FOB	Functional observational battery	機能観察総合評価法
GABA	γ -aminobutyric acid	γ -アミノ酪酸
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GMP	Good Manufacturing Practice	医薬品の製造管理及び品質管理の基準
γ -GTP	γ -glutamyltransferase	γ -グルタミルトランスフェラーゼ
HEK	Human Embryonic Kidney	ヒト胎児由来腎臓
hERG	human ether-à-go-go related gene	ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HPLC/UV	High performance liquid chromatography with ultraviolet detection	高速液体クロマトグラフィー紫外検出

IC ₂₀	Concentration which results in 20% inhibition	20%阻害濃度
IC ₅₀	Concentration which results in 50% inhibition	50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
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」(平成 15 年 6 月 3 日付け 医薬審発第 0603004 号)
INR	International normalized ratio	プロトロンビン時間－国際標準化比
iPSC	Induced pluripotent stem cells	人工多能性幹細胞
IPSC	Inhibitory postsynaptic current	抑制性シナプス後電流
IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
K _i	Inhibitory constant	阻害定数
LC-MS	Liquid Chromatography Mass Spectrometry	液体クロマトグラフィー質量分析法
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
MATE	Multidrug and toxin extrusion	多剤排出輸送体
MDCK	Madin-darby Canine Kidney	—
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MITT-M	modified intent-to-treat subjects in maintenance phase	—
MS	Mass spectrum	質量分析
Nav	—	電位依存性 Na ⁺ チャネル
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
OLE	Open-label extension	非盲検継続投与
P450	Cytochrome P450	シトクロム P450
P _{app} A→B	Apical-to-basolateral apparent permeability coefficient	頂端膜側から基底膜側への見かけの膜透過係数
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PEG	Polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
PPK	Population pharmacokinetic(s)	母集団薬物動態
PT	Preferred term	基本語
PTP	Press Through Packaging	—
Q/F	Apparent inter-compartmental clearance	見かけのコンパートメント間クリアランス
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia's method	Fridericia 法による補正 QT 間隔
RH	Relative humidity	相対湿度
SD	Sprague Dawley	—
t _{1/2}	Half life	半減期
t _{max}	Time to reach maximum concentration	最高血漿中濃度到達時間

UGT	Uridine glucuronosyltransferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
UV-VIS	Ultraviolet-visible spectrum	紫外可視吸収スペクトル
VAS	Visual analogue scale	視覚的アナログスケール
Vc/F	Apparent central volume of distribution	中心コンパートメントの見かけの分布容積
Vp/F	Apparent peripheral volume of distribution	末梢コンパートメントの見かけの分布容積
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	—	エキスコプリ錠 12.5 mg、同錠 50 mg、同錠 100 mg、同錠 200 mg
本薬	—	セノバメート