

再審査報告書

平成 23 年 1 月 11 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名 *	ミオカーム内服液 33.3 %
有 効 成 分 名	ピラセタム
申 請 者 名	ユーシービージャパン株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	皮膚性ミオクローヌスに対する抗てんかん剤などとの併用療法
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、成人は 1 回 12 mL（ピラセタムとして 4 g）を 1 日 3 回、3～4 日間経口投与する。その後患者の状態に合わせて、1 回 3 mL（ピラセタムとして 1 g）ずつ 1 日 3 回の割合で 3～4 日ごとに増量し、至適用量を決定し、投与を継続する。なお、1 回 15～21 mL（ピラセタムとして 5～7 g）、1 日 3 回まで漸増するが、最高量は 1 回 21 mL（ピラセタムとして 7 g）、1 日 3 回までとし、症状に応じて適宜増減する。
承 認 年 月 日	平成 11 年 9 月 22 日
再 審 査 期 間	10 年
備 考	*平成 20 年 7 月 11 日付、医療事故防止に係る対応として、販売名が「ミオカーム内服液」から、「ミオカーム内服液 33.3 %」に変更された。なお、ピラセタム「UCB」（原薬）及びミオカーム内服液「大鵬」は、それぞれ平成 19 年 3 月 9 日付及び平成 20 年 8 月 22 日付で承認整理された。

1. 製造販売後調査全般について

使用成績調査は、承認条件**に基づき、ミオカーム内服液 33.3 %（以下「本剤」という。）の使用実態下における副作用の発生状況、未知の副作用、安全性及び有効性に影響を与えると考えられる要因、長期使用時の安全性及び有効性に関する問題点の確認等を目的に、平成 11 年 11 月から平成 21 年 2 月までの期間に全例中央登録方式にて実施され、国内 244 施設から 571 例の症例が収集された。なお、観察期間は本剤投与が継続される期間とされた。

特定使用成績調査は、承認条件**に基づき、本剤の有効性及び安全性の再確認並びに本剤投与中止後のミオクローヌス病態の推移の検討を目的に、目標症例数を有効性解析対象症例として 52 例とし、平成 11 年 12 月から平成 16 年 5 月までの期間に中央登録方式にて実施され、国内 25 施設から 61 例の症例が収集された。なお、観察期間は最長 2 年間とされた。

これら使用成績調査及び特定使用成績調査は、ユーシービージャパン株式会社及び大鵬薬品工業株式会社の 2 社共同で実施された。なお、製造販売後臨床試験は実施されていない。

**承認条件：「再審査期間中は、市販後調査において、全症例登録として集計結果を報告すること。また、有効性及び安全性の再確認と本剤中止後の症状悪化の有無の確認のための特別調査を実施すること。」

2. 使用成績調査の概要

2-1 安全性

安全性については、収集された 571 例から、重複症例 69 例、調査票原本紛失症例 10 例及び安全性評価未実施症例 1 例の計 80 例を除外した 491 例が解析対象とされた。なお、安全性解析対象症例中には、本剤の治験に参加経験のある症例 14 例及び特定使用成績調査からの継続症例 26 例が含まれており、継続症例については、特定使用成績調査の調査期間中に発現した副作用等についても併せて集計・解析が行われた。安全性解析対象除外例のうち、調査票原本紛失症例 3 例に 11 件の副作用が発現し、事象別発現件数は、味覚異常 2 件、突然死、口内乾燥、神経因性膀胱、勃起不全、血中アルカリホスファターゼ（以下「ALP」という。）増加、下痢、意識変容状態、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下「AST」という。）増加及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ（以下「ALT」という。）増加各 1 件であった。これらの副作用のうち、重篤な副作用の突然死について申請者は、突然死を発現した 70 歳代男性は、本剤投与 8 年 3 ヶ月後、歩行中に突然倒れ意識不明となり死亡した症例であるが、詳細情報を入手でき

ず、報告医による本剤との因果関係は「不明」であり、また、本剤以外の要因として心筋梗塞が疑われている、と説明した。その他の副作用は全て非重篤で、転帰は「未回復」及び「回復」各5件であった。

本調査における副作用発現症例率（以下「副作用発現率」という。）は33.8%（166/491例、387件）であり、承認時までの試験（長期投与試験を含む国内臨床第Ⅱ相試験）における副作用発現率36.2%（21/58例）と比べて高くなる傾向は認められなかった。本調査において発現した器官別大分類別における主な副作用と副作用発現率は、臨床検査15.3%（75例）、胃腸障害8.2%（40例）、神経系障害7.5%（37例）、肝胆道系障害3.5%（17例）、精神障害3.3%（16例）、全身障害及び投与局所様態並びに呼吸器、胸郭及び縦隔障害2.4%（12例）、感染症及び寄生虫症2.0%（10例）で、主な事象別発現件数は、下痢23件、傾眠16件、ALP増加及び肝機能異常各15件、血小板数減少、白血球数減少及び白血球数増加各14件、AST増加12件、悪心11件、血中クレアチンキナーゼ（以下「CK」という。）増加10件、ALT増加9件、浮動性めまい8件、便秘、血中乳酸脱水素酵素（以下「LDH」という。）増加、尿中ブドウ糖陽性、尿中血陽性及び尿中蛋白陽性各6件であった。本調査で発現した主な副作用のうち、下痢、傾眠及び白血球数減少については、承認時までの試験においても発現率が高かったが、その他の副作用については、承認時までの試験と比較し、本調査での発現率が高かった。これについて申請者は、本調査と承認時までの試験では、臨床検査値異常の取り扱いが異なっていること（「3. 特定使用成績調査（本剤の有効性及び安全性の再確認並びに本剤投与中止後のミオクローヌス病態の推移についての調査）の概要、3-1 安全性」の項において後述）等の理由が考えられると説明した。

重篤な副作用は31例に51件発現し、その事象別発現件数はてんかん重積状態、肝機能異常、血小板数減少及びALP増加各3件であり、その他の重篤な副作用は発現件数が2件以下であった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、体重、入院・外来区分、診断名、基礎疾患名、Negative myoclonus 混在の有無、電気生理学的検査として脳波（ミオクローヌスと関連した棘波あり／棘波あるがミオクローヌスとの関連不明／棘波なし／不明）、Somatosensory Evoked Potential（以下「SEP」という。）所見（Giant-SEPの有無、C-反射の有無）及びJerk-Locked Averaging（以下「JLA」という。）所見（先行棘波の有無）、罹病期間、全身けいれんの有無、アレルギー体質の有無、合併症の有無、既往歴の有無、既治療の有無、併用薬の有無、抗てんかん薬併用の有無、抗てんかん薬以外の併用薬の有無、併用療法の有無及び1日投与量¹⁾が検討された。その結果、体重、抗てんかん薬以外の併用薬の有無及び1日投与量における解析で副作用発現率に有意差が認められた。これら有意差が認められた項目について、申請者は以下のように説明した。

体重別の副作用発現率は、「30 kg未満」で22.3%（21/94例）、「30 kg以上40 kg未満」で40.7%（22/54例）、「40 kg以上50 kg未満」で34.5%（29/84例）、「50 kg以上60 kg未満」で30.3%（27/89例）、「60 kg以上70 kg未満」で41.8%（28/67例）、「70 kg以上80 kg未満」で29.6%（8/27例）、「80 kg以上90 kg未満」で77.8%（7/9例）であり、「90 kg以上」の1症例に副作用は発現しなかった。他の体重症例と比べて「30 kg以上40 kg未満」及び「60 kg以上70 kg未満」症例の副作用発現率はやや高く、症例数が9例と少ないものの「80 kg以上90 kg未満」症例では高値であった。この明確な要因を特定することは困難であったが、これらの症例で発現した副作用の種類、重篤度に特徴的な傾向は認められないこと、低体重層で副作用発現率が増加する等の一定の傾向は認められていないことから特に問題はないと考える。抗てんかん薬以外の併用薬有無別の副作用発現率は、併用薬「有」症例で37.2%（143/384例）であり、「無」症例の20.0%（20/100例）と比べて高かった。主な併用薬の種類毎（消化性潰瘍用剤、催眠鎮静剤・抗不安剤、抗パーキンソン剤、精神神経用剤、去たん剤、制酸剤、鎮けい剤、その他の消化器用薬、その他の中枢神経系用薬、下剤・浣腸剤、気管支拡張剤等）に副作用発現率を検討した結果、「止しゃ剤・整腸剤」、「解熱鎮痛消炎剤」及び「主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの」を併用した症例における副作用発現率は、それぞれ58.3%（21/36例）、52.9%（18/34例）及び54.6%（18/33例）と、高い傾向が認められた。「止しゃ剤・整腸剤」併用症

¹⁾ 副作用発現例の1日投与量は、初発副作用発現日時点の値とされ、副作用非発現例の1日投与量は、最高用量とされた。

例のうち7例は「下痢」の治療のため、「解熱鎮痛消炎剤」併用症例のうち10例は「上気道炎、感冒等」の治療のため、「主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの」併用症例のうち30例は肺炎等の感染症の治療のために使用されており、有害事象の治療目的で投与された薬剤を含めて集計を行ったことが、これらの薬剤併用症例で副作用発現率が高かった理由として考えられた。また、主な併用薬の種類毎に、発現した副作用の種類について検討したが、特徴的な傾向は認められず特に問題はないと考える。1日投与量別の副作用発現率は、「9 mL未満」で5.0% (1/20例)、「9 mL以上18 mL未満」で41.7% (20/48例)、「18 mL以上27 mL未満」で34.6% (19/55例)、「27 mL以上36 mL未満」で50.0% (13/26例)、「36 mL以上45 mL未満」で39.8% (33/83例)、「45 mL以上54 mL未満」で26.3% (20/76例)、「54 mL以上63 mL未満」で31.4% (22/70例)、「63 mL以上72 mL未満」で26.8% (22/82例)、「72 mL以上」で31.6% (6/19例)であり、他の1日投与量症例と比べて「27 mL以上36 mL未満」症例の副作用発現率は高値であった。この明確な要因を特定することは困難であったが、当該症例で発現した副作用の種類、重篤度に特徴的な傾向は認められないこと、1日投与量の増加に従い副作用発現率が高くなる傾向は認められないことから特に問題はないと考える。

医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）は、以上の申請者の説明を概ね了承するものの、安全性について、集積件数の多い肝機能異常、ALP増加及びCK増加については、添付文書上での注意喚起が必要であると判断した（「4. 副作用及び感染症」の項参照）。

2-2 有効性

有効性については、安全性解析対象症例491例から適応外使用症例139例（ミオクローヌス43例、てんかん21例、失語症12例、ミオクローヌス性てんかん5例、痙攣4例、多系統萎縮症3例等）、投与前後ミオクローヌス評価指数算出不能症例43例、抗てんかん薬非併用症例35例、転院前の情報がない症例19例、本剤の治療に参加経験のある症例14例、本剤投与状況不明症例2例及び再調査の不備による有効性評価不能症例1例の計253例を除外した238例（特定使用成績調査からの継続症例23例を含む）が解析対象とされた。有効性の評価方法について、投与開始前から至適用量投与4週間後又は減量時²⁾のミオクローヌス評価指数の変化率が算出され、「著効（50%以上減少）、有効（25～49.9%減少）、やや有効（0.1～24.9%減少）、無効（0%以下）」の4段階で評価が行われ、「著効」又は「有効」を有効症例として、その症例比率が有効率とされた。ミオクローヌス評価指数は、医師により評価される4種のミオクローヌス（安静時ミオクローヌス、刺激誘発性ミオクローヌス、姿勢時ミオクローヌス、動作時ミオクローヌス）、概括重症度及び随伴症状並びに担当医師が患者及び患者の介助者にそれぞれの状況を確認し、評価を行う自覚症状及び日常生活活動の各評価数値より算出された。

有効性解析対象症例のうち、至適用量投与4週間後又は減量時の有効性評価のある症例198例における有効率は48.5% (96/198例)であり、国内臨床第Ⅱ相試験の51.4% (18/35例)と同程度であった。また、ミオクローヌス評価指数の推移について、投与開始前のミオクローヌス評価指数の平均値±標準偏差は 5.3 ± 2.2 、投与4週間後又は減量時では 3.8 ± 2.2 であり、平均値で1.5ポイント、変化率で約30.0%の減少であり、国内臨床第Ⅱ相試験における平均値で1.4ポイント、変化率で29.0%の減少と同程度であった。なお、国内臨床第Ⅱ相試験におけるミオクローヌス評価指数は、本調査の評価項目（4種のミオクローヌス、概括重症度、自覚症状、随伴症状、日常生活活動）に、ビデオ判定指数（ビデオによる単盲検判定）を加えた各数値から算出されており、有効性は本使用成績調査と同一の4段階で評価されている。

有効性に影響を及ぼす背景因子として、安全性に影響を及ぼす背景因子から、診断名、併用薬の有無及び抗てんかん薬併用の有無を除く項目について検討された。その結果、体重及び電気生理学的検査の脳波における解析で有効率に有意差が認められた。これら有意差が認められた項目について、申請者は以下のように説明した。

体重別の有効率は、「30 kg未満」で38.9% (14/36例)、「30 kg以上40 kg未満」で35.3% (12/34例)、「40 kg以上50 kg未満」で42.4% (14/33例)、「50 kg以上60 kg未満」で54.8% (17/31例)、「60 kg以上70 kg未満」で65.0% (13/20例)、「70 kg以上80 kg未満」で71.4% (10/14例)、「80 kg以上90 kg未満」で57.1% (4/7例)であり、他の体重症例と比べて「30 kg未満」

²⁾ 本剤の投与を中止又は終了した症例では、本剤減量の開始時点投薬期間内での最終観察日として有効性が評価された。

及び「30 kg 以上 40 kg 未満」症例の有効率は低かった。これらの症例では、1 日投与量 36 mL 未満の症例数が他の体重症例よりも多く、1 日投与量が少ないことが有意差の認められた要因と考えられるが、これらの症例には 15 歳未満の症例も多く含まれることから、年齢に応じた用量調節が行われていたものと思われる。最も有効率の低かった「30 kg 以上 40 kg 未満」症例の有効性評価別症例数は、著効 6 例、有効 6 例、やや有効 15 例、無効 7 例であり、やや有効に該当した症例が多く、無効症例の割合は他の体重症例と同程度であった。やや有効と判定された 15 例のうち 7 例は、有効性評価時期以降も本剤の投与が継続され有効以上のミオクロオススの改善を認めた。電気生理学的検査の脳波については、「ミオクロオススと関連した棘波あり」、「棘波あるがミオクロオススとの関連不明」及び「棘波なし」症例の有効率は、それぞれ 60.9 % (39/64 例)、39.2 % (31/79 例) 及び 50.0 % (17/34 例) であった。「棘波あるがミオクロオススとの関連不明」症例で有効率が低い傾向が認められた明確な要因の特定は困難であったが、「棘波あるがミオクロオススとの関連不明」症例におけるミオクロオスス評価指数の平均値 ± 標準偏差は、投与開始前で 5.4 ± 2.3 、至適用量投与 4 週間後又は減量時で 4.1 ± 2.3 であり、本剤投与により改善が認められていることから特に問題はないと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で有効性について新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

また機構は、本調査において抗てんかん薬非併用症例を含む適応外使用症例が多いことから、適応外の症例に本剤が使用された背景及び申請者がこれまで行ってきた本剤の適正使用に係る方策について説明するよう申請者に求め、申請者は以下のように説明した。

適応外使用 139 例の主な使用理由は、ミオクロオスス 43 例、てんかん 21 例、失語症 12 例であった。「ミオクロオスス」については、原因不明又は分類不明のミオクロオススとして本剤の適応疾患である皮質性ミオクロオスス以外のミオクロオススとして収集されたものであった。

「てんかん」については、21 例中 15 例が同一施設からの登録であり、「ミオクロオスス」と診断された症例と併せ、ミオクロオススの分類ができなかった施設があった可能性が考えられる。

「失語症」については、日本脳卒中学会「脳卒中治療ガイドライン 2009」に本剤の有効性についての記載があることにより使用されたものと考えられる。また、抗てんかん薬非併用症例 35 例について、うち 12 例は本剤投与開始時には抗てんかん薬は併用されていなかったものの、投与中に抗てんかん薬を併用しており、実質の非併用症例は 23 例であった。これら 23 例の本剤投与開始時のミオクロオスス評価指数の平均値は 4.5 であり、全有効性解析対象症例の 5.3 と比べて約 1 ポイント低いことから、比較的軽症の症例に対し、抗てんかん薬非併用で本剤が用いられた可能性が考えられる。これら適応外使用症例で特に問題となる有害事象は認められず、本剤の適正使用に関してこれまでに特段の対応は行っていない。

機構は、抗てんかん薬非併用症例を含む適応外使用症例が多数認められていたにもかかわらず、本剤の適正使用に関してこれまで特段の対応を行ってこなかった申請者の対応は適切とは言えず、本剤の適応症について今後医療機関に対して十分な説明及び情報提供を行うべきと考え、本剤の適正使用推進のための方策を提示するよう申請者に求めた。

申請者は、今後、再審査結果に関する資料の中で、本剤の適応症について本剤が納入されている医療機関に再度注意喚起を行うと説明し、機構はこれを了承した。

2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者及び長期使用患者）については、使用成績調査として収集された症例より抽出され、それぞれ安全性及び有効性について検討が行われた。本調査において妊産婦症例は収集されなかった。（転帰が「死亡」の症例については、「4. 副作用及び感染症」の項参照。）

小児（15 歳未満）：安全性解析対象症例として 125 例、有効性解析対象症例として 60 例が収集され、年齢別の本剤一日使用量は表 1 のとおりであった（「不明・未記載」2 例を除く）。

表 1

年齢（歳）	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
症例数	5	10	12	5	7	9	9	8	7	4	7	11	8	9	12
9mL 未満	0	5	2	2	1	2	0	1	0	0	0	1	0	0	1
9 mL 以上 18 mL 未満	2	4	5	3	1	2	3	0	3	3	0	2	1	2	1

18 mL 以上 27 mL 未満	2	1	4	0	3	3	4	2	2	0	5	3	3	3	2
27 mL 以上 36 mL 未満	1	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	1	1
36 mL 以上 45 mL 未満	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	1	2	0	1
45 mL 以上 54 mL 未満	0	0	0	0	0	1	0	2	0	0	1	0	1	1	3
54 mL 以上 63 mL 未満	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	2	1	1	1
63 mL 以上 72 mL 未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1
72 mL 以上	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	1

小児の副作用発現率は28.0%(35/125例)であり、成人(15歳以上65歳未満)の38.4%(108/281例)を上回るものではなかった。小児で発現した主な副作用は、傾眠及びALP増加各5件、AST増加及び白血球数増加各4件、浮動性めまい、てんかん重積状態、嘔吐及び尿中蛋白陽性各3件、気分変化、運動過多、下痢、CK増加、尿中ブドウ糖陽性、血小板数減少及び白血球数減少各2件であった。申請者は、これら小児で発現した主な副作用のうち、ALP増加、てんかん重積状態及び嘔吐は成人よりも副作用発現率が高かったが、ALP増加については成長期のための高値又は併用薬の影響、てんかん重積状態については原疾患の悪化、嘔吐については本剤の味に対する反応の可能性が考えられたと説明した。小児に発現した79件の副作用のうち、重篤な副作用は10件であり、事象別発現件数は、てんかん重積状態3件、嚥下性肺炎、甲状腺機能低下症、筋緊張亢進、多汗症、多臓器不全、骨髄炎及び敗血症各1件であった。これら重篤な副作用10件の転帰は、「軽快」5件及び「死亡」5件であった。有効性解析対象症例のうち、至適用量投与4週間後又は減量時の有効性評価のある小児50例における有効率は40.0%(20/50例)であり、成人の50.0%(59/118例)との間に有意差は認められなかった。

高齢者(65歳以上)：安全性解析対象症例として84例、有効性解析対象症例として34例が収集された。高齢者の副作用発現率は27.4%(23/84例)であり、成人の38.4%(108/281例)を上回るものではなかった。高齢者で発現した主な副作用は、ALP増加6件、血小板数減少5件、白血球数増加3件、傾眠、胆管結石、血中尿素増加及び白血球数減少各2件であった。申請者は、これら高齢者で発現した主な副作用のうち、ALP増加、血小板数減少、胆管結石は成人よりも副作用発現率が高かったが、血小板数減少については合併症や他剤の影響、胆管結石については合併症の影響が考えられ、ALP増加については6件中4件は原因不明であったが、他の2件は合併症等の影響が考えられたと説明した。高齢者に発現した48件の副作用のうち、重篤な副作用は11件であり、事象別発現件数は、胆管結石2件、糖尿病、ALP増加、白血球数減少、転倒・転落、骨折、喘息、偶発的死亡、血小板数減少及び呼吸不全各1件であった。これら重篤な副作用11件の転帰は、「回復又は軽快」5件、「未回復」2件、「死亡」3件及び「不明」1件であった。有効性解析対象症例のうち、至適用量投与4週間後又は減量時の有効性評価のある高齢者29例における有効率は58.6%(17/29例)であり、成人の50.0%(59/118例)と比べて低くはなかった。

腎機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として17例、有効性解析対象症例として9例が収集された。腎機能障害「有」症例の副作用発現率は41.2%(7/17例)であり、「無」症例の34.5%(153/444例)との間に有意差は認められなかった。腎機能障害「有」症例で発現した副作用のうち、肝機能異常2件以外はいずれも1件のみの発現であり、腎機能障害「有」症例のみで発現した副作用は、自殺既遂及び急性腎不全であった。これら副作用について申請者は、自殺既遂については原因不明であり、また、急性腎不全については、併用薬による影響が考えられたと説明した。重篤な副作用は3件であり、事象別発現件数は、呼吸不全、急性腎不全及び自殺既遂各1件であった。これら重篤な副作用3件の転帰は、全て「死亡」であった。有効性解析対象症例のうち、至適用量投与4週間後又は減量時の有効性評価のある腎機能障害「有」症例7例の有効率は85.7%(6/7例)であり、「無」症例の46.5%(87/187例)に比べて低くはなかった。

肝機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として78例、有効性解析対象症例として49例が収集された。肝機能障害「有」症例の副作用発現率は38.5%(30/78例)であり、「無」症例の34.1%(131/384例)との間に有意差は認められなかった。肝機能障害「有」症例で発現した主な副作用は、下痢及び肝機能異常各5件、悪心、ALT増加、CK増加及び尿中蛋白陽性各4件、AST増加、LDH増加、血中カリウム減少、尿中血陽性及びALP増加各3件、浮動性めまい、構音障害、傾眠、てんかん重積状態、尿中ブドウ糖陽性及び白血球数増加各2件であった。申請者は、これら肝機能障害「有」症例で発現した主な副作用のうち、肝機能異常、悪

心、ALT 増加、CK 増加、尿中蛋白陽性、AST 増加、LDH 増加、血中カリウム減少、尿中血陽性、構音障害は肝機能障害「無」症例よりも副作用発現率が高かったが、肝機能異常、ALT 増加、AST 増加、LDH 増加については元々の肝障害に加え、多剤併用による影響によると考えると説明し、悪心、CK 増加、尿中蛋白陽性、血中カリウム減少、尿中血陽性、構音障害については副作用発現率が高くなった要因は不明であると説明した。重篤な副作用は 12 件であり、事象別発現件数は、てんかん重積状態 2 件、幻覚、妄想、徐脈、急性腎不全、筋緊張亢進、多汗症、イレウス、多臓器不全、骨髄炎及び敗血症各 1 件であった。これら重篤な副作用 12 件の転帰は、「回復又は軽快」8 件及び「死亡」4 件であった。有効性については、肝機能障害「有」症例の有効率は 58.1 % (25/43 例) であり、「無」症例の 45.0 % (68/151 例) と比べて低くはなかった。

長期使用患者 (6 ヶ月を超えて使用した患者) : 安全性解析対象症例として 317 例、有効性解析対象症例として 172 例が収集された。長期使用患者での副作用発現率 (本剤投与 6 ヶ月以内に発現した副作用を含む) は 32.5 % (103/317 例) あり、短期使用患者 (本剤使用期間が 6 ヶ月以内の患者) での 36.2 % (63/174 例) と同程度であった。全安全性解析対象症例 491 例における発現時期別の副作用発現症例率 (副作用の発現症例数/調査症例数) は、本剤投与後「1 日~7 日」8.5 % (38/447 例)、「8 日~14 日」3.7 % (16/433 例)、「15 日~1 ヶ月以内」6.0 % (25/420 例)、「1 ヶ月超~3 ヶ月以内」8.9 % (35/392 例)、「3 ヶ月超~6 ヶ月以内」7.0 % (23/329 例)、「6 ヶ月超~1 年以内」10.6 % (30/282 例)、「1 年超~2 年以内」10.4 % (23/222 例)、「2 年超~3 年以内」9.7 % (15/155 例) 及び「3 年超」15.5 % (18/116 例) であった。本剤投与 6 ヶ月以内に発現した主な副作用は、傾眠及び下痢各 13 件、悪心 11 件、ALP 増加 10 件、浮動性めまい 7 件、肝機能異常及び AST 増加各 6 件、不眠症、頭痛、嘔吐及び血小板数減少各 5 件であった。一方、本剤投与 6 ヶ月以降に発現した主な副作用は、下痢及び白血球数増加各 10 件、血小板数減少 9 件、肝機能異常及び白血球数減少各 8 件、ALT 増加及び AST 増加各 6 件、CK 増加及び ALP 増加各 5 件であり、6 ヶ月以内に発現した主な副作用と比較して白血球数増加及び血小板数減少の発現件数が多かった。申請者は、白血球数増加については長期投与のための感冒や原疾患に伴う肺炎等の感染症合併の影響が考えられると説明し、血小板数減少については他剤の影響が考えられると説明した。本剤投与 6 ヶ月以降に発現した 138 件の副作用のうち、重篤な副作用は 18 件であり、事象別発現件数は、肝機能異常及び ALP 増加各 2 件、てんかん重積状態、嚥下性肺炎、糖尿病、播種性血管内凝固、肝不全、敗血症、転倒・転落、骨折、胆管結石、血小板数減少、白血球数減少、心肺停止、死亡及びイレウス各 1 件であった。これら重篤な副作用 18 件の転帰は、「回復又は軽快」8 件、「未回復」2 件、「死亡」7 件及び「不明」1 件であった。有効性解析対象症例のうち、至適用量投与 4 週間後又は減量時の有効性評価のある長期使用患者 147 例における有効率は 55.8 % (82/147 例) であり、短期使用患者の 27.5 % (14/51 例) と比べて有意に有効率が高かったが、この理由について申請者は、短期使用患者には、本剤の有効性が得られない又は副作用発現により早期に投与を中止した症例が含まれるためと考えると説明した。

以上より申請者は、小児、高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者に対する新たな対応の要否について以下のように説明した。

小児については、本調査において小児の使用例が 125 例収集され、安全性の評価が行われたことから、使用上の注意の「小児等への投与」について「低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[国内では使用経験がない。]」との記載を「低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[国内では低出生体重児、新生児に対して使用経験がない。乳児、幼児又は小児に対して使用経験が少ない。]」へと改訂する。高齢者については、添付文書の「慎重投与」及び「高齢者への投与」の項において、また、腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者については、「慎重投与」の項において注意喚起を行ってきたところであり、今後も引き続き注意喚起を続けていく。長期使用患者について、発現時期別の副作用発現状況から、下痢、傾眠、悪心、浮動性めまい、不眠症、頭痛等の自覚症状の副作用は比較的早い時期に発現する特徴が認められたが、本剤の長期使用により副作用発現が経時的に増加する傾向は認められず、新たな対応は不要と考える。

機構は、特別な背景を有する患者 (小児、高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者、長期使用患者) について、現時点で特段の問題はないと考えられることから、以

上の使用上の注意の改訂を含む申請者の説明を了承した。ただし、本調査において安全性解析対象症例 491 例中、小児症例が 125 例と多く認められていることについて、本邦において本剤の小児に対する安全性及び有効性は確立されていないことから、今後も小児患者における本剤の使用に関する情報に留意する必要があると考える。

2-4 重点調査項目

本調査において、合併症（肝機能障害、腎機能障害、白内障及び CK 値異常）有無別の安全性が重点調査項目として設定された。肝機能障害、腎機能障害については、本剤が希少疾病を対象としていることから、特定使用成績調査を実施するのではなく本調査の重点調査項目として設定され、本剤の及ぼす影響について検討が行われた。白内障及び CK 値異常については、承認時までの試験で因果関係不明の白内障及び横紋筋融解症が各 1 件報告されたことから、調査開始前に白内障合併の有無と CK 値異常の有無が調査され、本剤の及ぼす影響について検討が行われた。

肝機能障害の有無別及び腎機能障害の有無別の安全性については、「2-3 特別な背景を有する患者について」の項において前述したとおりである。

白内障合併の有無について、投与前白内障「有」症例 17 例において、6 例に 21 件の副作用が発現した。主な事象別発現件数は、肝機能異常、血中尿素増加、尿中血陽性及び尿中蛋白陽性各 2 件でその他はいずれも 1 件のみの発現であった。投与前白内障「有」症例において、白内障悪化の副作用は認められなかったが、1 例で有害事象として加齢の影響が疑われる白内障の悪化が認められた。なお、本調査全体において 2 例で白内障の副作用が認められた。1 例は本剤投与前から視力障害があり、元々混濁があった可能性が否定できない症例であり、他の 1 例は副作用発現以前の詳細情報が不足している症例であった。

CK 値異常の有無について、投与前 CK 値異常「有」症例 14 例において、5 例に 17 件の副作用が発現し、事象別発現件数は、CK 増加 2 件以外はいずれも 1 件のみの発現であった。CK 増加 2 件は、筋層まで達する仙骨部の褥瘡及び高熱と他の要因が考えられた。なお、本使用成績調査全体において 11 例で CK 増加が認められたが、横紋筋融解症は認められなかった。

申請者は各重点調査項目について、本剤投与により症状の悪化を示す傾向は認められなかったことから、これらの合併症有無別の安全性について特に対応の必要はないものと考えたと説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

3. 特定使用成績調査（本剤の有効性及び安全性の再確認並びに本剤投与中止後のミオクローヌス病態の推移についての調査）の概要

承認条件**に基づき、本剤の有効性及び安全性の再確認並びに本剤投与中止後のミオクローヌス病態の推移の検討を目的とした特定使用成績調査が実施された。

3-1 安全性

安全性については、収集された 61 例から重複症例 5 例を除外した 56 例が解析対象とされた。副作用発現率は 46.4 % (26/56 例、68 件) であり、承認時までの試験の 36.2 % (21/58 例) と比べて高かった。本特定使用成績調査において発現した器官別大分類別における主な副作用と副作用発現率は、臨床検査 23.2 % (13 例)、神経系障害及び胃腸障害各 16.1 % (9 例) で、主な事象別発現件数は、下痢 8 件、傾眠 7 件であり、その他は 3 件以下であった。重篤な副作用は 8 例に 13 件発現し、その事象別発現件数は、てんかん重積状態、死亡、痙攣、意識変容状態、記憶障害、ミオクローヌス性てんかん、傾眠、横紋筋融解、血小板数減少、発疹、急性心不全、発熱及び急性呼吸不全各 1 件であった。申請者は、本特定使用成績調査における副作用発現率が承認時までの試験と比べて高かった理由及び新たな対応の要否について、以下のように説明した。

本特定使用成績調査において認められた副作用のうち、特に臨床検査の副作用発現率 23.2 % (13/56 例) は承認時までの試験の 6.9 % (4/58 例) と比べて高かった。この理由については、承認時までの試験では、「臨床検査」に関する事象として、臨床検査値異常のうち有害事象として報告されたもののみについて集計を行ったが、使用成績調査及び本特定使用成績調査では、臨床検査値異常のうち有害事象として報告されなかったが、異常変動ありと報告された事象も

含めて集計を行ったことが要因と考えられ、承認時までの試験で、異常変動ありと報告されたものも含めた臨床検査の副作用発現率は 39.7 % (23/58 例) であり、本特定使用成績調査での臨床検査の副作用発現率よりも高かった。なお、本特定使用成績調査で認められた臨床検査の副作用は、正常範囲を若干超えるものの、身体的兆候を伴う異常はなかった。また、本特定使用成績調査において、臨床検査を除いた副作用発現率は 37.5 % (21/56 例) であり、承認時までの試験の副作用発現率と同程度であったことから、現時点で新たな対応の必要はないものと考ええる。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、体重、入院・外来区分、診断名、基礎疾患名、Negative myoclonus 混在の有無、電気生理学的検査として脳波（ミオクローヌスと関連した棘波あり／棘波あるがミオクローヌスとの関連不明／棘波なし）、SEP 所見（Giant-SEP の有無、C-反射の有無）及び JLA 所見（先行棘波の有無）、罹病期間、全身けいれんの有無、アレルギー体質の有無、合併症の有無、既往歴の有無及び既治療の有無について検討されたが、いずれの背景因子についても副作用発現率に有意差は認められなかった。

本特定使用成績調査で発現した副作用 68 件について、その発現時期が検討された（表 2 参照、評価時期不明又は未記載 1 件を除く。）。投与開始から 1 ヶ月以内に発現した副作用は、下痢、傾眠等の自覚症状が主であったのに対し、6 ヶ月から 1 年の間に発現した副作用は、臨床検査の副作用が約半数を占めていた。これについて申請者は、本剤投与 6 ヶ月超～1 年で臨床検査の副作用の発現件数が増加しているものの、臨床検査実施症例数の増加に伴うものと予想されること、また、本剤投与開始後 1 年以降に臨床検査が実施された症例において、臨床検査の副作用発現件数の増加は認められていないこと、使用成績調査においても長期使用に伴う臨床検査の副作用発現件数の増加は認められていないことから本剤の長期使用に伴い臨床検査に関する副作用の発現率が増加する可能性は低く、新たな対応は不要と考えると説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

表 2 副作用発現までの実投与日数別副作用発現状況^{注 1)}

投与日数	1～7 日	8～14 日	15 日～ 1 ヶ月	1 ヶ月～ 3 ヶ月	3 ヶ月～ 6 ヶ月	6 ヶ月～ 1 年	1 年～ 2 年	2 年～ 3 年
調査症例数	56	54	54	50	45	41	31	20
副作用発現症例数	8	3	2	8	9	9	4	1
副作用発現件数	12	6	3	12	9	18	5	2
副作用の発現症例率	14.3 %	5.6 %	3.7 %	16.0 %	20.0 %	22.0 %	12.9 %	5.0 %
臨床検査実施症例数	3	8	13	35	30	30	24	10
感染症及び寄生虫症	1 (1) ^{注 2)}	0	0	0	0	1 (1)	0	0
精神障害	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0
代謝及び栄養障害	0	0	0	1 (1)	0	0	0	0
神経系障害	3 (3)	2 (2)	0	3 (4)	2 (2)	2 (2)	1 (1)	0
眼障害	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0
心臓障害	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0
胃腸障害	4 (6)	1 (2)	0	3 (3)	2 (2)	0	2 (2)	0
皮膚及び皮下組織障害	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系及び結合組織障害	0	1 (1)	0	1 (1)	0	1 (1)	0	0
全身障害及び投与局所様態	0	1 (1)	0	0	1 (1)	1 (1)	0	0
臨床検査	1 (1)	0	2 (3)	3 (3)	3 (3)	5 (9)	2 (2)	1 (2)

注 1)：副作用の種類は器官別大分類別で表示

注 2)：副作用発現症例数（副作用発現件数）

3-2 有効性

有効性については、安全性解析対象症例 56 例から投与前後ミオクローヌス評価指数算出不能症例 4 例及び抗てんかん薬非併用症例 1 例の計 5 例を除外した 51 例が解析対象とされ、使用成績調査と同一の方法により評価された。有効性解析対象症例のうち、至適用量投与 4 週間後又は減量時²⁾の有効性評価のある症例 47 例における有効率は 46.8 % (22/47 例) であり、国内臨床第 II 相試験の 51.4 % (18/35 例) と同程度であった。

有効性に影響を及ぼす背景因子について、安全性に影響を及ぼす背景因子と同一の項目について検討された。その結果、アレルギー体質「有」症例 5 例で有効例は認められず、「無」症例

の有効率 56.4 % (22/39 例) との間には有意差を認めた (アレルギー体質が不明・未記載の 3 例を除く。)。申請者は、有意差が認められた要因についての検討は困難であったが、使用成績調査においてはアレルギー体質の有無により有効率に違いは認められておらず、特に対応は必要ないと考えると説明した。

各評価時点でのミオクロノス評価指数の推移について申請者は以下のように説明した。

至適用量投与 4 週間後又は減量時、投与開始 3 ヶ月後、6 ヶ月後、12 ヶ月後、18 ヶ月後及び 24 ヶ月後のミオクロノス評価指数の推移は表 3 のとおりであり、いずれの評価時期においても国内臨床第 II 相試験と同様に、投与開始前から 30 % 程度の有意な減少が認められた。症例毎にミオクロノス評価指数の推移について検討を行った結果、投与開始より 90 日頃まではミオクロノス評価指数が大きく変化する例も認められるが、それ以降は大きく変化する症例は少なく、ミオクロノス評価指数の変化率で有効と判定された症例 30 例のうち、観察期間中に有効から非有効へと変化した症例は 6 例のみであった。また、投与開始前と比較し、至適用量投与 4 週間後又は減量時では、ミオクロノス評価指数の全ての項目 (刺激感受性指数、動作障害度数、姿勢時ミオクロノス、概括重症度、不随意運動及び日常生活活動障害指数) で有意な改善が認められた。以上より、長期使用に伴う本剤の効果の減弱は認められず、ミオクロノス評価指数について、承認時までの試験と同様の有効性を再確認できたと考える。

表 3 ミオクロノス評価指数の推移

評価時期	症例数	投与開始前 ミオクロノス評価指数	ミオクロノス 評価指数	変化率 (%)
至適用量投与 4 週間後又は減量時	47	5.7 ± 1.9 (注)	4.1 ± 2.1	-27.8 ± 27.6
3 ヶ月後	41	5.6 ± 1.8	4 ± 2.3	-29.1 ± 33.6
6 ヶ月後	42	5.5 ± 1.8	3.9 ± 2.2	-27.4 ± 37.2
12 ヶ月後	29	5.8 ± 1.6	3.4 ± 1.8	-40.8 ± 25.9
18 ヶ月後	18	5.9 ± 1.5	3.7 ± 2.2	-41.9 ± 26.8
24 ヶ月後	15	5.8 ± 1.4	3.7 ± 2	-39.2 ± 28.5

注): 平均値 ± 標準偏差

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で有効性について新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

3-3 本剤投与中止後のミオクロノス病態の推移

本剤投与中止後のミオクロノス病態の推移について、申請者は以下のように説明した。

減量開始時、投与終了時、投与終了 4 週後、3 ヶ月後、6 ヶ月後及び 12 ヶ月後のミオクロノス評価指数の平均値 ± 標準偏差 (中止後フォローアップ実施症例数) は、それぞれ 3.4 ± 1.6 (5 例)、3.8 ± 1.8 (13 例)、3.7 ± 2.1 (13 例)、3.7 ± 1.7 (10 例)、3.8 ± 1.7 (13 例) 及び 3.1 ± 1.4 (12 例) であり、本剤投与終了後にミオクロノス評価指数が増加する傾向は認められなかった。投与中止後のミオクロノス評価指数の変化について症例毎に検討を行った結果、中止後に一過性に大きく増加する症例 2 例 (症例 1 及び 2) を認めた。症例 1 は至適用量決定後、有害事象発現のため 4~6 日間毎に 1 回 3 mL ずつ、1 日 3 回の割合で減量を行った後に本剤投与を中止した。ミオクロノス評価指数は、減量開始後~投与中止 4 週後まで増加した後に低下し、投与中止 6 ヶ月以降は変化が認められなかった。症例 2 は本剤投与 2 日後、有害事象発現のため減量を行わず直ちに本剤投与を中止した。ミオクロノス評価指数は投与中止後に一旦減少後増加し、その後再び減少した。本剤投与中止後のミオクロノス病態の推移について、使用上の注意の「重要な基本的注意」の項に「連用中における投与量の急激な減量ないし投与の中止により、ミオクロノス重積状態があらわれることがあるので、通常投与を中止する場合には 3~4 日間毎に 1 回 3 mL (ピラセタムとして 1 g) ずつ 1 日 3 回の割合で減量すること。」と記載し注意喚起を行っているが、本特定使用成績調査においてこれら 2 症例に本剤離脱時の一過性のミオクロノス症状の増悪が発現したことから、本剤投与中止時の本剤の漸減の必要性について、本剤が納入されている医療機関に再度注意喚起を行う予定である。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

3-4 重点調査項目

使用成績調査と同様、合併症（肝機能障害、腎機能障害、白内障及びCK値異常）有無別の安全性が重点調査項目として設定された。

肝機能障害の有無について、肝機能障害「有」症例10例において、4例に10件の副作用が発現した。事象別発現件数は、てんかん重積状態及び傾眠各2件、下痢、急性心不全、血小板数減少、ALP増加、血中カリウム減少及び死亡各1件であり、肝関連事象の発現は認められなかった。

腎機能障害の有無について、腎機能障害「有」症例1例において、副作用は発現しなかった。

白内障合併の有無について、投与前白内障「有」症例7例において、4例に12件の副作用が発現した。事象別発現件数は、傾眠及びALP増加各2例、血中カリウム減少、血中クレアチニン増加、血中尿素増加、血小板数減少、白血球数増加、胃潰瘍、横紋筋融解及び急性心不全各1件であり、白内障の悪化は認められなかった。なお、本特定使用成績調査全体において白内障の副作用報告はなかった。

CK値異常の有無について、投与前CK値異常「有」症例3例において、1例に4件の副作用が認められた。事象別発現件数は、意識変容状態、血小板数減少、肺炎、痙攣各1例であり、CK増加又は横紋筋融解は認められなかった。なお、本特定使用調査全体において1例に横紋筋融解が認められた。

申請者は各重点調査項目について、本剤投与により症状の悪化を示す傾向は認められなかったことから、これらの合併症の有無について特に対応の必要はないものと考えたと説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

4. 副作用及び感染症

再審査期間中に厚生労働省又は機構に報告された副作用は、使用成績調査で48例82件、特定使用成績調査で13例21件の計61例103件であり、このうち重篤な副作用は39例63件（既知：7例9件、未知：38例54件）であった。既知・重篤な副作用7例9件の主な事象別発現件数は、血小板数減少3件、白血球数減少2件であり、転帰は「回復又は軽快」7件、「未回復」1件及び「死亡」1件であった。未知・重篤な副作用38例54件の主な事象別発現件数は、てんかん重積状態4件、肝機能異常及びALP増加各3件、敗血症、呼吸不全、胆管結石、死亡及び発熱各2件であり、転帰は「回復又は軽快」23件、「未回復」3件、「死亡」24件及び「不明」4件であった。また、再審査期間中に未知の副作用として集積された副作用（重篤を含む）は、157例305件であり、主な事象別発現件数は、ALP増加18件、白血球数増加16件、肝機能異常15件、AST増加13件、CK増加11件、ALT増加10件、尿中血陽性及び尿中蛋白陽性各7件、頭痛、便秘、発熱、LDH増加及び尿中ブドウ糖陽性各6件、てんかん重積状態5件であった。既知・重篤な副作用又は未知の副作用の発現状況について申請者は以下のように説明した。

既知・重篤な副作用については、いずれの事象についても3件以下と集積件数が少なく、発現傾向に大きな変化も認められていないことから現時点で使用上の注意を変更する必要はないと考える。未知の副作用（重篤を含む）について、肝関連事象（肝不全、肝機能異常、肝障害、肝機能検査異常、ALT増加、AST増加又は γ -GTP）は33例に43件発現し、4件は重篤な副作用であった。33例中1例は時間的関連から本剤関与の可能性が疑われる症例であったが、その他32例は、発現時期、併用薬、患者要因等の影響や発現時期から本剤との因果関係は不明であり、本剤との関連性が強く示唆される症例の集積はなかった。白血球数増加は14例に16件発現し、重篤な副作用はなかった。報告された症例の多くで、偶発的な感染症又は炎症による随伴症状等が疑われ、本剤との関連性を明確に示唆する症例はなかった。CK増加は11例に11件発現し、重篤な副作用はなかった。いずれの症例も原疾患の発作や偶発症による随伴症状等の他の要因が考えられ、本剤との関連性が強く示唆される症例の集積はなかった。その他、再審査期間中に5件以上報告された未知の副作用又は3件以上報告され重篤な事象が含まれる副作用について検討した結果、本剤との因果関係が明確な症例の集積はなく、現時点で使用上の注意の改訂等新たな対応は不要と考える。

また、申請者は、転帰「死亡」の19例の概要は表4のとおりであり、本剤との関連性が強く示唆される症例の集積はないことから現時点で新たな対応は不要と説明した。

表 4 転帰死亡症例の概要

年代	性別	副作用名
症例経過及び申請者見解		
10 歳代	女性	多臓器不全、骨髄炎、敗血症
本剤投与 3 年 10 ヶ月後に胃瘻部からの注入剤の腹腔内漏洩による腹腔内膿瘍を発現し、その 1 ヶ月後に発熱が続き血圧低下が発現したため本剤の投与を中止し他院に転院となった。多臓器不全、骨髄炎及び敗血症は転院後の発現であり、詳細情報を入手できなかった。		
10 歳代	女性	てんかん重積状態、嚥下性肺炎
本剤投与 1 年後に痙攣重積を発現し、その 2 ヶ月後に嚥下性肺炎を併発し 5 日後に死亡に至った。本剤以外の要因として、てんかん重積状態に関しては原疾患の進行が、嚥下性肺炎に関しては誤嚥による肺炎の増悪に重積発作による呼吸障害の関与が指摘されており、本剤との関連性は低いと考えられる。		
20 歳代	男性	播種性血管内凝固、肝不全、敗血症
発現した副作用は原疾患の進行と元来合併している難治性 MRSA 肺炎及び長期の抗生剤使用に起因すると考えられる。		
20 歳代	男性	心肺停止
種々の治療によっても原疾患の進行は止められず、徐々に原疾患が悪化しており、投与開始 4 年後に心肺停止状態となり死亡に至った。		
20 歳代	女性	てんかん重積状態
本剤投与開始 11 ヶ月後に原疾患によると思われる痙攣重積を併発し、その 6 日後に誤嚥性肺炎をおこし 7 日後に死亡した。		
30 歳代	男性	意識変容状態
本剤投与開始 7 ヶ月後に意識障害が進行したが、原疾患の進行に伴うものと考えられる。		
40 歳代	男性	肺炎
本剤投与開始 9 ヶ月後に罹患した風邪症状の悪化により喀痰、呼吸困難（肺炎）を訴え、その 6 日後に喀痰が喉につまり窒息死した症例であり、本剤との関連性は低いと考えられる。		
50 歳代	男性	呼吸不全
本剤投与前より肺炎による呼吸不全があり、原疾患であるミオクローヌスが呼吸不全を増悪させていた。本剤は 1 回投与したのみであり、本剤との関連性は低いと考えられる。		
50 歳代	女性	死亡
本剤投与 3 年 6 ヶ月後に心肺停止状態で発見され、救命処置を行うも死亡に至った症例である。本剤との関連性を完全には否定できないものの本剤投与開始から 3 年が経過しており、本剤が直接の死因につながった可能性は低いと考える。		
50 歳代	女性	急性心不全
本剤投与開始 11 ヶ月後に急性心不全を併発し死亡した。		
60 歳代	男性	自殺既遂
本剤投与 15 日目に自殺により死亡したが、詳細情報を入手できなかった。		
60 歳代	男性	記憶障害、ミオクローヌス性てんかん
本剤投与 14 日目に記憶力低下を発現し、85 日目にミオクローヌス悪化のため本剤を減量し、減量後 6 日後に投与を中止した。その後、ミオクローヌスの増強及び熱発を呈し、本剤投与中止の 1 年 4 ヶ月後に死亡した。症状の発現経過より本剤の影響も考えられるが、脳波、髄液所見から患者側の要因も考えられた。		
60 歳代	男性	急性腎不全
元々慢性化した肺膿瘍があり、本剤投与 14 日目に肺膿瘍が再燃したため、アルベカシン硫酸塩等が併用された。本剤投与 36 日目に急性腎不全が発現し、発現翌日から肺膿瘍再燃のためスルファメトキサゾール/トリメトプリムの投与を開始した。急性腎不全発現 7 日後から本剤を減量し、発現 13 日後で本剤を中止したが、中止後 4 日目に死亡した。本剤投与中には認められなかった BUN、クレアチニン値の変化が、肺膿瘍治療薬（メロペネム三水合物等）投与後に急激に悪化していること、肺膿瘍治療薬の使用上の注意に急性腎不全の記載があること等から、急性腎不全について、肺膿瘍治療薬による可能性が高いと考えられる。		
70 歳代	男性	突然死
「2. 使用成績調査の概要、2-1 安全性」の項において記載した症例と同一。		
70 歳代	女性	喘息
本剤投与 12 日目に気管カニューレが痰塊により閉塞したことに起因し、一度喘息治療薬で症状が治まったが、原疾患の咽頭痙攣が再発、痰による窒息により呼吸不全で死亡した。		
80 歳代	男性	偶発的死亡
本剤投与 2 ヶ月後に川に転落し死亡した症例であるが、転落の要因について不明である。		
70 歳代	女性	死亡
クロイツフェルト・ヤコブ病を合併した症例で、本剤投与開始 7 ヶ月後に無呼吸となることがたびたび認められ心肺停止となり死亡した。		
80 歳代	女性	呼吸不全
本剤投与開始 16 日目に原疾患の低酸素脳症（低酸素血症）が次第に悪化し、最終的に呼吸不全により心停止、死亡に至った症例であるが、自然経過による原疾患の悪化による可能性が高いと考える。		
80 歳代	女性	急性呼吸不全
本剤投与開始 7 ヶ月後におそらく喀痰をのどにつまらせたことによる急性呼吸不全で死亡した（パーキンソン症候群に起因する嚥下障害あり）。		

機構は、以上の申請者の説明を概ね了承するものの、症例毎の副作用発現状況等を考慮し、未知の副作用のうち集積件数が多い肝機能異常、ALP 増加及び CK 増加については添付文書において注意喚起が必要であると判断し、「その他の副作用」の項に肝機能異常、ALP 増加及び CK 増加が追記されることとなった。

5. 相互作用

再審査期間中に、相互作用によると考えられる副作用の報告はなかった。

6. 重大な措置、海外からの情報

本剤は平成 21 年 4 月時点において、ミオクロヌス治療の効能ではイギリス、ドイツ、ベルギー等 128 ヶ国で承認されている。再審査期間中に厚生労働省又は機構に報告された海外における措置報告が 2 件あった。

本措置報告のうち 1 件は、本邦では承認されていない効能・効果（脳卒中後の失語症、昏睡/外傷、アルコール症）に関して、リスク・ベネフィットを評価する臨床データが不足していると考えられたことから、これらの適応症を有する国（ドイツ、ポーランド、ロシア、ブラジル、メキシコ、インド、韓国、マレーシア等）で適応の取り下げを決定したことについての報告であった。他の 1 件は、平成 17 年 3 月にドイツにおける再審査申請に伴い、ドイツ規制当局よりハンチントン舞踏病患者を Summary of Product Characteristics (SmPC) の禁忌に追記するよう指示を受け、企業中核安全性情報（以下「CCDS」という。）の禁忌にハンチントン舞踏病が追記されたとの報告であり、本邦では平成 19 年 3 月に、「ハンチントン病の患者 [症状を悪化させるおそれがある。]」が「慎重投与」に追記された。

また、海外で実施された臨床試験の中間解析において、脳出血の発現率がプラセボ群と比べ本剤群で高値であったとの結果を受け、平成 13 年 6 月に CCDS が改訂された。これに伴い本邦では、平成 14 年 5 月に、「脳出血が確認されている又は疑われる患者 [脳出血を悪化させるおそれがある。]」が禁忌に、「出血傾向のある患者 [本剤は血小板凝集抑制作用を有するため。]」が使用上の注意の「慎重投与」の項に、「出血のある患者に対しては観察を十分に行うこと。」との記載が、使用上の注意の「重要な基本的注意」の項に追記された。

以上より、機構は、本剤の措置について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

7. 研究報告

再審査期間中に厚生労働省又は機構に報告された研究報告は、安全性に関する 4 報（海外文献 3 報、社内資料 1 報）であった。

海外文献 3 報は本剤の血小板凝集抑制作用についての報告であり、社内資料 1 報は、海外の臨床試験の中間解析結果により、オーストリアでの承認申請適応「脳出血のある患者」が削除されたとの報告であった。なお、再審査期間中に、厚生労働省又は機構に報告された有効性に関する研究報告はなかった。

申請者は、「6. 重大な措置、海外からの情報」の項で記載したとおり、血小板凝集抑制作用に関しては、使用上の注意の「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項で注意喚起をしており、脳出血のある患者については、本邦の承認効能・効果に含まれず、禁忌の項で注意喚起をしていることから現時点で新たな対応は不要と考えると説明した。

機構は、申請者の説明を了承した。

8. 承認条件

機構は、以上の使用成績調査及び特定使用成績調査の成績を踏まえ、承認条件（「再審査期間中は、市販後調査において、全症例登録として集計結果を報告すること。また、有効性及び安全性の再確認と本薬中止後の症状悪化の有無の確認のための特別調査を実施すること。」）を満たしたものと判断した。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性評価に基づき、カテゴリー1（薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上