

## 再審査報告書

平成 29 年 2 月 20 日

医薬品医療機器総合機構

販売名	① ガバペン錠 200 mg ② ガバペン錠 300 mg ③ ガバペン錠 400 mg ④ ガバペンシロップ 5%
有効成分名	ガバペンチン
申請者名	ファイザー株式会社
承認の 効能・効果	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法
承認の 用法・用量	通常、成人及び 13 歳以上の小児にはガバペンチンとして初日 1 日量 600 mg、2 日目 1 日量 1200 mg をそれぞれ 3 回に分割経口投与する。3 日目以降は、維持量として 1 日量 1200 mg～1800 mg を 3 回に分割経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1 日最高投与量は 2400 mg までとする。 通常、3～12 歳の幼児及び小児にはガバペンチンとして初日 1 日量 10 mg/kg、2 日目 1 日量 20 mg/kg をそれぞれ 3 回に分割経口投与する。3 日目以降は維持量として、3～4 歳の幼児には 1 日量 40 mg/kg、5～12 歳の幼児及び小児には 1 日量 25～35 mg/kg を 3 回に分割経口投与する。症状により適宜増減するが、1 日最高投与量は 50 mg/kg までとする。なお、いずれの時期における投与量についても、成人及び 13 歳以上の小児での投与量を超えないこととする。
承認年月日	1. 平成 18 年 7 月 26 日：①②③について成人に対する効能・効果及び用法・用量の承認取得 2. 平成 23 年 7 月 1 日：①②③について小児に対する用法・用量の追加、④の剤形追加
再審査期間	1. 8 年* 2. 4 年
備考	*「新有効成分含有医薬品の再審査期間について」（平成 19 年 4 月 1 日付け薬食発第 0401001 号）に基づき、再審査期間が 6 年から 8 年に延長された。

## 1. 製造販売後調査全般について

ガバペン錠 200 mg、同錠 300 mg、同錠 400 mg 及び同シロップ 5%（以下、「本剤」）に関する製造販売後調査等の概要は以下のとおりである。

成人	使用成績調査	目的	①未知の副作用の把握、②使用実態下における副作用の発生状況の把握、③安全性又は有効性等に影響を与えられと考えられる要因の把握		
		調査方式	中央登録方式	調査期間	平成 19 年 4 月～平成 25 年 3 月
		目標患者数	3,000 例	観察期間	12 週間
		調査施設数	172 施設	収集患者数	1,194 例
	製造販売後臨床試験	<b>難治てんかん患者に対する長期服用試験（945-12J 試験）<sup>a)</sup></b>			
	目的	長期服用した場合の安全性の検討			
	試験デザイン	多施設共同非盲検非対照試験			
	試験期間	平成 14 年 8 月～平成 18 年 12 月	投与期間	製造販売承認日より最長 6 カ月	
	目標患者数	205 例以内	収集患者数	85 例	
	<b>腎機能が低下した日本人被験者を対象とした薬物動態試験（A9451160 試験）</b>				
	目的	承認時の指示事項 <sup>b)</sup> に基づき、腎機能が低下した日本人被験者において薬			

		物動態を海外臨床試験成績と比較すること		
	試験デザイン	非盲検非対照、単回投与試験		
	試験期間	平成 19 年 10 月～12 月		
	目標被験者数	20 例 CLcr 30～59 mL/min: 5 例 CLcr 15～29 mL/min: 5 例 CLcr 5～14 mL/min: 5 例 血液透析: 5 例	収集被験者数 8 例 CLcr 30～59 mL/min: 2 例 CLcr 15～29 mL/min: 3 例 CLcr 5～14 mL/min: 3 例 血液透析: 0 例	
	腎機能が低下した日本人てんかん患者を対象とした薬物動態試験 (A9451169 試験) <sup>c)</sup>			
	目的	腎機能が低下した日本人てんかん患者において血漿中未変化体濃度を母集団薬物動態解析によるシミュレーションと比較すること		
	試験デザイン	多施設共同非盲検非対照試験		
	試験期間	平成 22 年 3 月～4 月	投与期間 既に本剤を服用している場合 14 日間、初めて本剤を服用する 場合 28 日間	
	目標患者数	10 例	収集患者数 1 例	
小児	特定使用成績調査	目的	①未知の副作用の把握、②使用実態下における副作用の発生状況の把握、③安全性又は有効性等に影響を与えられようとする要因の把握、④特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験の必要性の検討	
		調査方式	中央登録方式	調査期間 平成 23 年 10 月～平成 25 年 12 月
		目標患者数	300 例	観察期間 1 年以上最長 2 年間又は平成 25 年 12 月までのいずれか早い方
		調査施設数	22 施設	収集患者数 82 例

CLcr: クレアチニンクリアランス

- a) 国内長期服用試験 (945-05J 試験 (初回承認申請時資料 5.3.5.2.2) 及び 945-09J 試験 (初回承認申請時資料 5.3.5.2.7)) に参加した患者を対象として長期服用試験が実施され、製造販売承認日以降は製造販売後臨床試験として継続実施された。
- b) 指示事項: 腎機能障害のある患者や血液透析を受けている患者に対する本剤の投与量については、シミュレーションの結果に基づくものであり、実際に日本人腎機能低下患者や血液透析を受けている患者に本剤を投与した場合の血中濃度とシミュレーションでの推定結果が乖離していないことを確認すること。
- c) 腎機能が低下した日本人被験者を対象とした薬物動態試験 (A9451160 試験) が中止されたため新たに計画された試験であり、本剤の適応に合致している患者が対象とされた。

## 2. 成人を対象とした使用成績調査の概要

目標患者数は 3,000 例として計画されたが、300 以上の施設に調査を依頼しても患者の組入れが進まなかったため、平成 22 年 1 月及び 12 月に実施期間の延長、施設の追加等を行った。しかしながら、さらなる患者の組入れには至らず、1,273 例 (うち調査票が収集されたのは 1,194 例) で終了した。申請者は、組入れが進まなかった理由として、本剤の処方状況が想定以下であったこと及び本剤と同様の位置付けの薬剤が承認されたことが考えられると説明した。

### 2-1 安全性

安全性については、収集された 1,194 例から 30 例 (契約違反 17 例、中央登録違反 5 例、服用なし 4 例、初回処方日以降来院なし及び安全性評価が「判定不能」各 2 例) を除外した 1,164 例が解析対象とされた。副作用の発現症例割合 (以下、「発現割合」) は 20.3% (236/1,164 例、311

件)であり、承認時までの臨床試験における副作用の発現割合 66.8% (265/397 例)と比較して高くなる傾向は認められなかった。本調査において確認された器官別大分類別の主な副作用の発現割合は、神経系障害 15.8% (184 例)、一般・全身障害および投与部位の状態 1.9% (22 例)、精神障害 1.3% (15 例)であった。主な副作用は、傾眠 (134 例)、浮動性めまい (38 例)、痙攣 (12 例)、倦怠感 (8 例)、活動性低下及び悪心 (各 7 例)であり、承認時までの臨床試験で認められた副作用と同様であった。なお、安全性解析対象除外例のうち、6 例 (服用なし 4 例、初回処方日以降来院なし 2 例)を除外した 24 例における副作用の発現割合は 12.5% (3/24 例、5 件)であり、内訳は傾眠 (3 件)、浮動性めまい及び酸素飽和度低下 (各 1 件)であった。このうち安全性解析対象除外例のみで認められた副作用は酸素飽和度低下であり、転帰は消失・回復であった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢<sup>1)</sup>、対象疾患、重症度<sup>2)</sup> (てんかん部分発作単独)、妊娠、投与開始時の入院・外来の別、既往歴、合併症、肝機能障害、腎機能障害、CLcr<sup>3)</sup> (投与前)、前治療薬、開始時併用抗てんかん薬数、併用薬、非薬物療法及び開始時 1 日投与量について検討された。その結果、年齢、開始時併用抗てんかん薬数及び開始時 1 日投与量の各部分集団解析において、部分集団間の副作用の発現割合に有意差が認められ、申請者は以下のように説明した。

主な副作用の年齢別の発現状況は表 1 のとおりであり、発現割合は 25 歳以上 35 歳未満及び 35 歳以上 45 歳未満で高かったが、年齢と副作用の発現割合の間に一定の傾向は認められなかったこと、並びに認められた副作用の種類、重篤度及び転帰に年齢による差異が認められなかったことから、特段の問題はないと考える。

表 1 主な副作用の年齢別の発現状況

	15 歳未満	15 歳以上 25 歳未満	25 歳以上 35 歳未満	35 歳以上 45 歳未満	45 歳以上 55 歳未満	55 歳以上 65 歳未満	65 歳以上
評価例数	168	193	213	208	107	130	145
すべての副作用	27 (16.1)	33 (17.1)	55 (25.8)	58 (27.9)	15 (14.0)	26 (20.0)	22 (15.2)
主な副作用							
傾眠	14 (8.3)	23 (11.9)	33 (15.5)	27 (13.0)	11 (10.3)	16 (12.3)	10 (6.9)
浮動性めまい	1 (0.6)	2 (1.0)	9 (4.2)	11 (5.3)	3 (2.8)	6 (4.6)	6 (4.1)

発現例数 (発現割合 (%))

開始時併用抗てんかん薬数別の副作用の発現割合は、0 剤<sup>4)</sup>15.6% (10/64 例)、1 剤 14.1% (56/396 例)、2 剤 22.2% (75/338 例)、3 剤 22.1% (56/253 例)、4 剤以上 34.5% (39/113 例)であり、開始時併用抗てんかん薬数が多いほど副作用の発現割合が高くなる傾向が認められた。この明確な要因は特定できなかったが、主な副作用は傾眠 (0 剤 6.3% (4 例)、1 剤 7.8% (31 例)、2 剤 13.0% (44 例)、3 剤 13.0% (33 例)、4 剤以上 19.5% (22 例)、以下同順)、浮動性めまい (4.7% (3 例)、1.5% (6 例)、2.4% (8 例)、3.6% (9 例)、10.6% (12 例))であり、副作用の種類に一定の傾向が認められないこと等から、特段の問題はないと考える。

開始時 1 日投与量別の副作用の発現割合は、600 mg/日以下 20.9% (227/1,084 例)、600 mg/日超

1) 以下の区分について検討された。①15 歳未満/15 歳以上、②65 歳未満/65 歳以上、③15 歳未満/15 歳以上 25 歳未満/25 歳以上 35 歳未満/35 歳以上 45 歳未満/45 歳以上 55 歳未満/55 歳以上 65 歳未満/65 歳以上

2) 合併症、併用薬数、発作回数等からの調査担当医師による総合的な判断により「軽度」、「中等度」及び「重度」から選択された。

3) 性別、年齢、体重及び血清クレアチニン値から算出された。

4) 本剤を単独で用いた理由は収集しておらず、開始時併用抗てんかん薬数が 0 剤の理由は不明。

1,200 mg/日未満 12.1% (4/33 例)、1,200 mg/日以上 1,800 mg/日以下 10.6% (5/47 例) であり、主な副作用は傾眠 (600 mg/日以下 11.9% (129 例)、600 mg/日超 1,200 mg/日未満 6.1% (2 例)、1,200 mg/日以上 1,800 mg/日以下 6.4% (3 例)、以下同順)、浮動性めまい (3.5% (38 例)、0% (0 例)、0% (0 例))、痙攣 (1.1% (12 例)、0% (0 例)、0% (0 例)) であった。600 mg/日超の集団で複数例の発現が認められた副作用は傾眠のみであり (600 mg/日超 1,200 mg/日未満 2 例、1,200 mg/日以上 1,800 mg/日以下 3 例)、既に添付文書で注意喚起を行っていること、600 mg/日超の集団で 1 例のみ認められた副作用 (人格変化、回転性めまい、浮腫、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び  $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加) については既に添付文書で注意喚起を行っていること又は非重篤で転帰は消失若しくは回復であることから、特段の問題はないと考える。

医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) は、以上の申請者の説明を了承し、安全性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。

## 2-2 重点調査項目

本調査において、眼障害<sup>5)</sup>、膵臓機能異常<sup>6)</sup>、体重の病的変化<sup>7)</sup>、甲状腺機能異常<sup>8)</sup>、尿中電解質異常<sup>9)</sup>、自殺及び自殺企図<sup>10)</sup>、中枢神経抑制作用 (傾眠、失調等)<sup>11)</sup>、食欲及び活動性の病的変化<sup>12)</sup>、投与を急に中止した場合の離脱症状<sup>13)</sup>が重点調査項目に設定された。

眼障害の副作用の発現割合は 0.5% (6/1,164 例、6 件) であり、内訳は複視 (3 件)、眼瞼機能障害、結膜炎及び調節障害 (各 1 件) であり、いずれも非重篤であった。

体重の病的変化の副作用の発現割合は 0.26% (3/1,164 例、3 件) であり、いずれも体重増加で、非重篤であった。また、安全性評価時<sup>14)</sup>における体重の変化量の分布は表 2 のとおりであり、承認時までの臨床試験の成績と比較して分布に大きな差異は認められなかったと申請者は説明した。

表 2 安全性評価時における体重の変化量の分布

評価例数	体重減少 (kg)			変化なし	体重増加 (kg)					
	-5 以上	-2.5 以上 -5 未満	0 超 -2.5 未満		0 超 2.5 未満	2.5 以上 5 未満	5 以上 7.5 未満	7.5 以上 10 未満	10 以上 12.5 未満	12.5 以上
321	5 (1.6)	13 (4.0)	57 (17.8)	74 (23.1)	127 (39.6)	28 (8.7)	11 (3.4)	5 (1.6)	0	1 (0.3)

発現例数 (発現割合 (%))

5) MedDRA SOC で「眼障害」に該当する事象

6) MedDRA HLT で「膵外分泌障害」に該当する事象、HLT で「悪性膵新生物 (膵島細胞腫瘍およびカルチノイドを除く)」に該当する事象並びに SOC で「臨床検査」に分類される事象のうち MedDRA PT でアミラーゼ、リパーゼ及びトリプシンを含む事象

7) MedDRA PT で「体重異常」、「体重減少」、「体重増加」及び「体重変動」に該当する事象

8) MedDRA SMQ で「甲状腺機能障害」に該当する事象

9) 以下のいずれかに該当する事象。①MedDRA SOC で「臨床検査」に該当する事象のうち MedDRA PT で尿中ナトリウム、尿中カリウム及び尿中クロールを含む事象、②MedDRA PT で「高ナトリウム血症」、「低ナトリウム血症」、「高カリウム血症」、「低カリウム血症」、「高クロール血症」及び「低クロール血症」に該当する事象、③MedDRA HLT で「浮腫 NEC」に該当する事象、④MedDRA SMQ で「高血圧」に該当する事象

10) MedDRA SMQ で「自殺/自傷」に該当する事象

11) MedDRA SOC で「精神障害」、「神経系障害」に該当する事象、MedDRA PT で「無力症」、「歩行障害」に該当する事象

12) MedDRA PT で「活動性低下」、「食欲減退」、「食欲亢進」、「運動低下」に該当する事象

13) 調査票の「離脱症状の有無」の欄に「有」と記載された患者で認められた事象及び医師報告用語で「離脱症状」が含まれる事象

14) 観察期間終了日以降最初の来院日 (観察期間終了日も含む)。ただし、投与終了又は中止した患者については、投与終了又は中止後 30 日経過後の最初の来院日。

尿中電解質異常の副作用の発現割合は0.3% (4/1,164例、4件)であり、内訳は浮腫(2件)、顔面浮腫及び末梢性浮腫(各1件)であり、いずれも非重篤であった。

中枢神経抑制作用の副作用の発現割合は16.4% (191/1,164例、230件)であり、主な副作用は傾眠(134件)、浮動性めまい(38件)、痙攣(12件)であった。転帰が未回復又は不明の副作用は、傾眠(9件)、痙攣(3件)、浮動性めまい(2件)、うつ病、譫妄、記憶障害及び振戦(各1件)であった。重篤な副作用は、痙攣(2件)、てんかん(1件)であり、いずれも本剤の投与中止によって消失又は回復した。

食欲及び活動性の病的変化の副作用の発現割合は1.1% (13/1,164例、13件)であった。主な副作用は活動性低下(7件)、食欲減退(5件)であり、いずれも非重篤であった。

投与を急に中止した場合の離脱症状の副作用の発現割合は0.3% (4/1,164例、6件)であり、内訳は食欲減退、離脱症候群、痙攣、悪心、易刺激性及び薬剤離脱症候群(各1件)であった。いずれも非重篤で、転帰は消失又は回復であった。

膵臓機能異常、甲状腺機能異常、自殺及び自殺企図の副作用は認められなかった。

申請者は、尿中電解質異常と食欲及び活動性の病的変化について、重篤性、発現割合等を踏まえると特段の問題はないと考えることを説明した。また申請者は、眼障害、体重増加、中枢神経抑制作用及び離脱症状については既に添付文書で注意喚起を行っていること等から、新たな対応は不要と考えることを説明した。

機構は、以上の説明を了承し、重点調査項目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。

### 2-3 有効性

有効性については、安全性解析対象例(1,164例)から101例(適応外使用72例(症候性全般てんかん11例、帯状疱疹後神経痛7例、神経障害性疼痛及び中枢性疼痛各4例等)及び有効性評価が判定不能29例)を除外した1,063例が解析対象とされた。

有効性解析対象での有効率<sup>15)</sup>は65.5% (645/984例)<sup>16)</sup>であった。

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として検討した項目から妊娠、投与開始時の入院・外来の別を除外し、投与開始時のてんかん発作回数(過去4週間)を追加した各項目が検討された。その結果、年齢、重症度(てんかん部分発作単独)、投与開始時のてんかん発作回数(過去4週間)、開始時併用抗てんかん薬数、CLcr(投与前)及び非薬物療法の各部分集団解析において、部分集団間の有効率に有意差が認められたことについて、申請者は以下のように説明した。

年齢別の有効率は、65歳未満62.8% (550/876例)、65歳以上88.0% (95/108例)であり、また、15歳未満60.8% (93/153例)、15歳以上25歳未満55.1% (92/167例)、25歳以上35歳未満58.1% (104/179例)、35歳以上45歳未満63.1% (113/179例)、45歳以上55歳未満68.4% (65/95例)、55歳以上65歳未満80.6% (83/103例)、65歳以上88.0% (95/108例)であり、年齢が高いほど有

15) 調査担当医師が「有効」、「無効」、「判定不能」の区分で評価し、「有効な患者数/(有効性解析対象患者数-医師が判定不能と評価した患者数)」の割合が有効率とされた。

16) 解析対象の1,063例から判定不能と評価された79例が除外されたため、分母が984例となった。

効率が高くなる傾向が認められた。その要因は、各重症度<sup>2)</sup>（てんかん部分発作単独）の年齢別の患者数（表 3）より、年齢の高い集団において重症度の高い患者の割合が低かったためと考える。

表 3 各重症度（てんかん部分発作単独）の年齢別の患者数

重症度	15 歳未満	15 歳以上 25 歳未満	25 歳以上 35 歳未満	35 歳以上 45 歳未満	45 歳以上 55 歳未満	55 歳以上 65 歳未満	65 歳以上
評価例数	162	186	196	197	97	112	113
軽度	19 (11.7)	24 (12.9)	38 (19.4)	40 (20.3)	25 (25.8)	42 (37.5)	37 (32.7)
中等度	80 (49.4)	108 (58.1)	113 (57.7)	125 (63.5)	54 (55.7)	63 (56.3)	67 (59.3)
重度	63 (38.9)	54 (29.0)	45 (23.0)	32 (16.2)	18 (18.6)	7 (6.3)	9 (8.0)

患者数 (割合 (%))

重症度<sup>2)</sup>（てんかん部分発作単独）別の有効率は、軽度 75.0% (153/204 例)、中等度 66.1% (370/560 例)、重度 55.5% (122/220 例) であり、重症度が高い集団ほど有効率が低くなる傾向が認められた。しかしながら、治療前に多数の発作が認められた患者や、1 剤目の抗てんかん薬に対する反応性が不良である患者においては難治になる傾向があるとされていること (N Engl J Med 2000: 342; 314-9)、思春期以降の 470 例の未治療のてんかんでは、抗てんかん薬投与で発作が抑制されるのは 1 剤目で 47%、2 剤目で 13% であると報告されていること (てんかん治療ガイドライン 2010, 医学書院, 2010; 49) を踏まえると、本調査で示された重症度が高い集団に対する有効率は著しく低い値ではないと考える。

投与開始時のてんかん発作回数（過去 4 週間）別の有効率は、8 回以下 68.9% (438/636 例)、8 回超 56.7% (166/293 例) であり、発作回数が多いほど有効率が低かった。しかしながら、発作が抑制されるのは、1 剤目で 47% との報告 (てんかん治療ガイドライン 2010, 医学書院, 2010; 49) を踏まえると、本調査で示された有効率は著しく低い値ではないと考える。

開始時併用抗てんかん薬数別の有効率は、0 剤<sup>4)</sup> 79.4% (27/34 例)、1 剤 79.5% (268/337 例)、2 剤 58.0% (174/300 例)、3 剤 55.7% (122/219 例)、4 剤以上 57.4% (54/94 例) であり、併用抗てんかん薬数が多いほど有効率が低くなる傾向が認められた。その要因は、各重症度の開始時併用抗てんかん薬数別の患者数（表 4）より、開始時併用抗てんかん薬数が多い集団ほど、重症度が高い患者の割合が高い傾向が認められたためと考える。

表 4 各重症度の開始時併用抗てんかん薬数別の患者数

重症度	0 剤 <sup>a)</sup>	1 剤	2 剤	3 剤	4 剤以上
評価例数	37	358	323	240	105
軽度	17 (45.9)	114 (31.8)	49 (15.2)	33 (13.8)	12 (11.4)
中等度	16 (43.2)	209 (58.4)	195 (60.4)	135 (56.3)	55 (52.4)
重度	4 (10.8)	35 (9.8)	79 (24.5)	72 (30.0)	38 (36.2)

患者数 (割合 (%))

a) 本剤を単独で用いた理由は収集しておらず、開始時の併用抗てんかん薬数が 0 剤で使用された理由は不明。

CLcr（投与前）別の有効率は、CLcr 60 mL/min 以上 70.0% (184/263 例)、CLcr 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満 87.0% (20/23 例)、CLcr 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満 100% (4/4 例)、CLcr 5 mL/min 以上 15 mL/min 未満 100% (1/1 例) であり、CLcr が低いほど有効率が高い傾向が認められたが、いずれの集団においても全体の有効率 65.5% を超えており、有効率として著しく低い値ではないことから、特段の問題はないと考える。

非薬物療法の有無別の有効率は、「無」 64.8% (611/943 例)、「有」 82.9% (34/41 例) であり、非

薬物療法を実施している集団で有効率が高くなったが、いずれの集団においても全体の有効率 65.5%と大きな差異はないと考えること等から、特段の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、有効性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。

### 3. 成人を対象とした製造販売後臨床試験の概要

製造販売後臨床試験として、難治てんかん患者に対する長期服用試験、腎機能が低下した日本人被験者を対象とした薬物動態試験、腎機能が低下した日本人てんかん患者を対象とした薬物動態試験の 3 試験が実施された。

#### 3-1 難治てんかん患者に対する長期服用試験

第Ⅱ相試験終了後継続投与試験（初回承認申請時資料 5.3.5.2.2: 945-05J 試験）の長期服用期Ⅳ又は第Ⅲ相試験からの移行症例による長期投与試験（初回承認申請時資料 5.3.5.2.7: 945-09J 試験）の服用期Ⅰを終了後に代替薬がなく治験責任（分担）医師が本剤服用中止後にてんかん発作の再発・増悪が予想されると判断し、かつ本剤の服用継続を希望する患者（目標症例数 205 例以内）を対象に、長期服用した場合の本剤の安全性の検討を目的とした長期服用試験（初回承認申請時資料 5.3.5.2.9: 945-12J 試験）が開始され、製造販売承認日以降は製造販売後臨床試験に切り替えて継続された（投与期間は、製造販売承認日より最長 6 カ月）。安全性評価項目として、有害事象、血圧・脈拍数、体重及び臨床検査値が設定された。

用法・用量は、カプセル剤<sup>17)</sup>として 600～2,400 mg/日<sup>18)</sup>を 1 日 3 回経口投与し、投与を中止する場合は 1 週間以上をかけて徐々に減量して中止することと設定された。

同意取得した 85 例全例に被験薬が投与され安全性解析対象とされた。安全性解析対象集団における中止例は 22 例であり、中止理由は効果不十分（6 例）、有害事象（4 例）、転居、転院等（3 例）、同意の撤回及び治験実施計画書からの逸脱（各 2 例）、その他<sup>19)</sup>（5 例）であった。

有害事象（臨床検査値異常を含まない、以下同様）の発現割合は 96.5%（82/85 例、479 件）であり、臨床検査値異常は 44.0%（37/84 例）に認められた。死亡は 1 例（自殺）に認められたが、被験薬との因果関係は否定されている。その他の重篤な有害事象は 12 例に認められ、被験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は不安、焦燥及び子宮内膜癌（各 1 例、重複あり）であった。また、投与 12 週、24 週、36 週及び 48 週における有害事象の発現割合は、それぞれ 67.1%（57/85 例）、31.0%（26/84 例）、28.6%（24/84 例）及び 28.9%（24/83 例）であった。

被験薬との因果関係が否定できない有害事象は 44.7%（38/85 例）に認められ、主な事象は浮動性めまい（13 例）、傾眠（9 例）、頭痛（7 例）であった。被験薬との因果関係が否定できない臨床検査値異常は 33.3%（28/84 例）に認められ、主な事象はグルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ増加（8 例）、甲状腺ホルモン T<sub>4</sub> 減少（7 例）、白血球数減少、リンパ球増加及びアルカリ

17) 国内開発用カプセル剤（200 mg、300 mg 及び 400 mg）が使用された。

18) 初回用量は先行試験の中止時の用量とされたが、試験期間中の用量は治験責任（分担）医師の判断により変更を可とされた。

19) 好中球数が 1,000/mm<sup>3</sup>未満となった患者（他剤によるものと判定された）、自殺（「副作用、臨床検査値異常変動の発現」に選択されるのは投与継続が困難と判断された場合であり、本事象の患者は投与継続が困難と判断される前に死亡したため「その他」に分類された）、外科治療の適応を評価する検査を行う上で被験薬の継続が困難となることが予想された患者、4 剤目の抗てんかん薬の併用が必要になった患者、手術治療を選択することになった患者各 1 例

ホスファターゼ増加（各 6 例）であった。

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）について、高血圧 NOS が 3 例に認められたが、いずれも軽度であった。

以上より申請者は、認められた有害事象は既に本剤で報告されている事象であること、長期服用により有害事象の発現割合の増加は認められなかったこと、臨床的に重要な臨床検査値の変動は認められなかったこと等から、特段の問題はないと考えることを説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、長期服用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。

### 3-2 腎機能が低下した日本人を対象とした薬物動態試験

#### 3-2-1 腎機能が低下した日本人被験者を対象とした薬物動態試験（A9451160 試験）

腎機能が低下（CLcr 5 mL/min 以上 59 mL/min 以下又は血液透析を必要とする患者）した日本人（目標被験者数 20 例: CLcr 30 mL/min 以上 59 mL/min 以下、15 mL/min 以上 29 mL/min 以下、5 mL/min 以上 14 mL/min 以下及び血液透析各 5 例）を対象に、薬物動態を海外臨床試験成績と比較することを目的として、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 400 mg を空腹時に単回経口投与すると設定された。

目標被験者数は 20 例として計画されたものの、8 例が投与された段階で、全例において因果関係が否定できない有害事象（傾眠（7 例）、悪心、嘔吐及び倦怠感（各 5 例）、光視症及び浮動性めまい（各 2 例）、回転性めまい、腸閉塞、食欲不振、感情障害、失見当識及び不眠症（各 1 例）、重複あり）が認められたため、これ以上の組入れは中止された。

同意取得した 8 例（CLcr 30 mL/min 以上 59 mL/min 以下 2 例、CLcr 15 mL/min 以上 29 mL/min 以下 3 例、CLcr 5 mL/min 以上 14 mL/min 以下 3 例）に本剤が投与され、全例が薬物動態及び安全性の解析対象とされた。安全性解析対象における有害事象による中止例は 1 例（CLcr 5 mL/min 以上 14 mL/min 以下）であり、認められた事象は腸閉塞であり、転帰は回復であった。

腎機能が低下した日本人被験者に本剤を投与したときの薬物動態パラメータは表 5 のとおりであり、 $C_{max}$  は海外臨床試験成績と比較して高値を示したものの、 $AUC_{0-\infty}$  は同程度であった。また、本剤の腎機能障害患者における用法・用量の設定において検討された母集団薬物動態モデル<sup>20)</sup>を用いて、当該 8 例の血漿中未変化体濃度をシミュレーションによる母集団平均推定値と比較したところ、血漿中未変化体濃度は  $C_{max}$  付近において母集団平均推定値と比較して高かったものの、血漿中未変化体濃度の推移は概ねその 99% 信頼区間の範囲内であり、 $AUC_{0-\infty}$  は同程度であった。また、当該 8 例における血漿中未変化体の  $C_{max}$  の母集団平均推定値に対する実測値の比の分布は、海外臨床試験成績と類似していた。なお申請者は、 $C_{max}$  が海外臨床試験と比較して高い傾向が認められたことから、患者背景の影響について検討を行ったところ、体重及び年齢の平均値及び標準偏差はそれぞれ  $58.6 \pm 9.11/71.4 \pm 11.1$  kg（本試験/海外臨床試験、以下同様）及び  $72.9 \pm 5.14/48.6 \pm 14.0$  歳であり、本試験の被験者は海外臨床試験と比較して低体重で高齢であった

20) 初回承認申請時資料 5.3.3.5.1。国内外健康成人及び海外でんかん患者 838 例からの血中データ 8,963 点（うち、国内健康成人 146 例、3,317 点）に基づき、ラグタイムを有する一次吸収を含む 1-コンパートメントモデルが構築され、全身クリアランスの変動要因として CLcr が、分布容積の変動要因として体重、年齢及び患者の状態（健康成人/てんかん患者）が選択された。



こと、体重の減少及び加齢に伴って  $C_{max}$  が増加する傾向が認められたことを説明した。さらに申請者は、 $C_{max}$  の増加傾向に関連して、母集団薬物動態モデルにおいて分布容積に及ぼす体重及び年齢の影響を検討したところ、それぞれ 0.88 倍 (58.6 kg の被験者/71.4 kg の被験者) 及び 0.93 倍 (72.9 歳の被験者/48.6 歳の被験者) であり、体重の減少及び加齢に伴って低下したことを説明した。

表 5 腎機能が低下した日本人被験者に本剤を投与したときの薬物動態パラメータ

地域	試験番号	腎機能 (CLcr : mL/min)	評価 例数	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$t_{max}^{a)}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	CLcr (mL/min)
日本	A9451160	30 以上 59 以下	2	8.33, 6.95 <sup>b)</sup>	6.0, 8.0 <sup>b)</sup>	9.21, 13.50 <sup>b)</sup>	159, 211 <sup>b)</sup>	36.2, 27.4 <sup>b)</sup>
		15 以上 29 以下	3	8.10 ± 1.5	8.0	18.3 ± 3.5	264.3 ± 46.9	14.5 ± 2.8
		5 以上 14 以下	3	7.95 ± 2.4	8.0	35.7, 47.7 <sup>b)</sup>	579, 534 <sup>b)</sup>	4.3 ± 2.4
海外	945-38-0 <sup>e)</sup>	61 以上	6	3.17 ± 0.90	4.3	7.45 ± 3.16	37.8 ± 10.3	81.2 ± 26.8
		60 以下 30 以上	6	3.52 ± 1.13	5.1	13.9 ± 4.4	73.5 ± 23.5	44.7 ± 8.8 <sup>d)</sup>
		15 以上 29 以下	3	3.96 ± 1.90	9.1	46.3 ± 12.9	287.7 ± 165.3	11.6 ± 2.0
		14 以下	5	5.50 ± 2.01	7.8	80.2 ± 62.6	708.8 ± 681.3	7.42 ± 4.54
	945-062-0 <sup>e)</sup>	60 以上	7	3.00 ± 0.54	4.0	9.14 ± 2.43	38.3 ± 12.0	91.3 ± 28.0
		30 以上 59 以下	4	4.51 ± 1.11	4.0	17.0 ± 4.1	116.4 ± 37.6	34.8 ± 7.8 <sup>f)</sup>
		15 以上 29 以下	2	4.54, 5.39 <sup>b)</sup>	6.0, 6.0 <sup>b)</sup>	27.0, 22.7 <sup>b)</sup>	177, 210 <sup>b)</sup>	22.7, 19.1 <sup>b)</sup>
		14 以下	7	5.30 ± 1.97	8.0	71.9 ± 42.5	457.4 ± 292.9	8.3 ± 3.7 <sup>g)</sup>
	945-064-0 <sup>h)</sup>	60 以上	8	4.38 ± 1.30	4.0	10.9 ± 4.4	63.8 ± 28.0	63.4 ± 23.1
		30 以上 59 以下	4	5.19 ± 0.83	4.0	15.3 ± 1.3 <sup>f)</sup>	137.0 ± 25.9	27.3 ± 1.1 <sup>f)</sup>
		15 以上 29 以下	6	4.70 ± 1.13	8.0	28.2 ± 6.7	194.7 ± 47.3	15.8 ± 4.9
		14 以下	2	3.81, 7.62 <sup>b)</sup>	8.0, 8.0 <sup>b)</sup>	25.5 <sup>j)</sup>	475, 313 <sup>b)</sup>	3.65, 4.69 <sup>b)</sup>

平均値 ± 標準偏差

a) 中央値、b) 2 例のため個別値を記載、c) 初回承認申請時資料 5.3.3.3.1、d) 5 例、e) 初回承認申請時資料 5.3.3.3.2、f) 3 例、g) 4 例、h) 初回承認申請時資料 5.3.3.3.3、i) 1 例

有害事象は 100% (8/8 例) に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象も 100% (8/8 例) に認められた。主な器官別大分類別の有害事象は、神経系障害 (CLcr 30 mL/min 以上 59 mL/min 以下 2 例、CLcr 15 mL/min 以上 29 mL/min 以下 3 例、CLcr 5 mL/min 以上 14 mL/min 以下 2 例、以下同順)、胃腸障害 (2 例、2 例、2 例)、全身障害および投与局所様態 (1 例、2 例、2 例) であった。また、臨床検査値異常は 100% (8/8 例) に認められた。死亡は認められなかったが、重篤な有害事象として CLcr 5 mL/min 以上 14 mL/min 以下の 1 例に腸閉塞が認められ、本剤との因果関係は否定されなかった。

バイタルサイン (血圧及び脈拍数) について、CLcr 15 mL/min 以上 29 mL/min 以下 1 例において、収縮期血圧の上昇及び拡張期血圧の上昇が認められた。心電図について、臨床的に重要な異常は認められなかった。

申請者は、腎機能が低下した日本人被験者における安全性について、本試験において重篤な有害事象が認められなかった 7 例における有害事象と、これまでに国内外で報告された事象との間に大きな差異が認められなかったこと、有害事象の程度はいずれも軽度又は中等度であり、いずれも回復が認められたことを説明した。また申請者は、本試験における  $C_{max}$  は海外臨床試験成績と比較して高かったものの、使用成績調査で認められた副作用の投与時期別の発現状況は表 6 のとおりであり、国内臨床試験において報告された発現時期別の有害事象との間に大きな差異が認められなかったことを説明した。

表6 使用成績調査で認められた副作用の投与時期別の発現状況

	4週未満	4週以上 8週未満	8週以上 12週未満	12週以上 16週未満	16週以上 20週未満	20週以上 24週未満	24週以上
評価例数	1,164	1,072	1,001	923	500	276	177
すべての副作用	148 (12.7)	35 (3.3)	23 (2.3)	19 (2.1)	4 (0.8)	4 (1.4)	3 (1.7)
重篤な副作用	5 (0.4)	2 (0.2)	0	0	0	0	0
投与中止に 至った副作用	82 (7.0)	12 (1.1)	11 (1.1)	5 (0.5)	1 (0.2)	2 (0.7)	2 (1.1)

発現例数 (発現割合 (%))

さらに申請者は、てんかん患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (945-08J 試験) で認められた有害事象の年齢別の発現状況 (表7) 及び有害事象の体重別の発現状況 (表8) を提示した上で、年齢及び体重による有害事象の発現割合に大きな差異は認められなかったことを説明した。

表7 国内第Ⅲ相試験 (945-08J 試験) で認められた有害事象の年齢別の発現状況

	プラセボ群				本剤群			
	24歳以下	25歳以上 39歳以下	40歳以上 64歳以下	65歳以上	24歳以下	25歳以上 39歳以下	40歳以上 64歳以下	65歳以上
評価例数	24	36	22	0	35	66	22	4
すべての有害事象	20 (83.3)	30 (83.3)	14 (63.6)	-	30 (85.7)	51 (77.3)	19 (86.4)	4 (100)
主な有害事象								
傾眠	9 (37.5)	7 (19.4)	4 (18.2)	-	16 (45.7)	32 (48.5)	14 (63.6)	1 (25.0)
発熱	3 (12.5)	1 (2.8)	0	-	6 (17.1)	1 (1.5)	0	1 (25.0)
頭痛	5 (20.8)	6 (16.7)	3 (13.6)	-	5 (14.3)	8 (12.1)	2 (9.1)	0
鼻咽頭炎	5 (20.8)	9 (25.0)	3 (13.6)	-	5 (14.3)	6 (9.1)	2 (9.1)	0
浮動性めまい	1 (4.2)	1 (2.8)	3 (13.6)	-	4 (11.4)	11 (16.7)	6 (27.3)	3 (75.0)
咽喉頭疼痛	1 (4.2)	2 (5.6)	1 (4.5)	-	4 (11.4)	6 (9.1)	2 (9.1)	1 (25.0)

発現例数 (発現割合 (%))

表8 国内第Ⅲ相試験 (945-08J 試験) で認められた有害事象の体重別の発現状況

	プラセボ群			本剤群		
	55 kg 未満	55 kg 以上 69 kg 以下	70 kg 以上	55 kg 未満	55 kg 以上 69 kg 以下	70 kg 以上
評価例数	33	28	17	50	48	29
すべての有害事象	28 (84.8)	20 (71.4)	12 (70.6)	41 (82.0)	43 (89.6)	20 (69.0)
主な有害事象						
傾眠	12 (36.4)	5 (17.9)	2 (11.8)	24 (48.0)	27 (56.3)	12 (41.4)
浮動性めまい	1 (3.0)	2 (7.1)	2 (11.8)	9 (18.0)	11 (22.9)	4 (13.8)
鼻咽頭炎	6 (18.2)	7 (25.0)	3 (17.6)	9 (18.0)	2 (4.2)	2 (6.9)
頭痛	4 (12.1)	6 (21.4)	2 (11.8)	6 (12.0)	6 (12.5)	3 (10.3)
発熱	3 (9.1)	0	1 (5.9)	5 (10.0)	0	3 (10.3)

発現例数 (発現割合 (%))

以上を踏まえ申請者は、A9451160 試験より得られた血漿中薬物濃度の推移及び  $AUC_{0-\infty}$  は海外臨床試験成績及び母集団薬物動態モデルを用いたシミュレーションによる推定値と著しく異なるものではないと考えるものの、A9451160 試験における薬物動態及び安全性の成績を踏まえ、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項に記載されている腎機能障害患者及び血液透析を受けている患者に本剤を投与する際の注意喚起に、本試験成績も踏まえて用法・用量を調節することを追記した (平成21年7月) と説明した。

### 3-2-2 腎機能が低下した日本人てんかん患者を対象とした薬物動態試験 (A9451169 試験)

腎機能が低下した日本人被験者を対象とした薬物動態試験（A9451160 試験）が中止されたことを踏まえ、腎機能が低下（CLcr 5 mL/min 以上 59 mL/min 以下又は血液透析を必要とする患者）した日本人てんかん患者（目標症例数 10 例<sup>21)</sup>）を対象に、血漿中未変化体濃度を母集団薬物動態解析によるシミュレーションと比較することを目的として、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、CLcr 5 mL/min 以上 14 mL/min 以下の患者には初日に本剤 1 回 200 mg 1 日 1 回を投与し、1 回 300 mg 2 日に 1 回を維持量、1 回 200 mg 1 日 1 回を最高投与量とし<sup>22)</sup>、CLcr 15 mL/min 以上 29 mL/min 以下の患者には初日に 1 回 200 mg 1 日 1 回を投与し、1 回 300 mg 又は 400 mg 1 日 1 回を維持量、1 回 500 mg 1 日 1 回を最高投与量とし、CLcr 30 mL/min 以上 59 mL/min 以下の患者には初日に 1 回 200 mg 1 日 2 回投与し、1 回 300 mg 又は 400 mg 1 日 2 回を維持量、1 回 500 mg 1 日 2 回を最高投与量と設定された。

平成 20 年 10 月から組入れが開始されたものの、患者の組入れが進まなかったため、本薬の処方数が多い施設等への問合せ、実施期間の延長及び選択基準の変更（年齢の上限の削除<sup>23)</sup>）を行った。しかしながら、さらなる患者の組入れには至らず、1 例で終了した。申請者は、組入れが進まなかった理由として、組入れ基準に合致する患者がいなかったことが考えられると説明した。

同意を取得した 1 例（血液透析を必要とする患者）に本剤が投与され、薬物動態及び安全性が検討された。当該症例では有害事象は認められなかった。

投与 1 及び 7 日目の血漿中未変化体濃度は、それぞれ 38.40 及び 44.64 µg/mL であり、母集団薬物動態モデル<sup>20)</sup>における母集団平均推定値（1 日目 17.8 µg/mL、7 日目 17.2 µg/mL、以下同順）及び個別推定値（33.5 µg/mL 及び 32.5 µg/mL）より高値であった。申請者は、実測値が母集団薬物動態モデルからの推定値と比較して高かった理由は不明であるが、有害事象が認められなかったことを説明した。

機構は、腎機能が低下した患者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ものの、いずれの試験においても計画どおりの症例数が組み入れられず、必要な情報が得られなかったことから、腎機能が低下した患者における安全性については引き続き留意する必要があると考える。

#### 4. 小児を対象とした特定使用成績調査の概要

目標患者数は 300 例として計画され、平成 23 年 10 月から実施されたが、患者の組入れが進まなかったため、市販直後調査での実施情報から特定された小児てんかん治療施設及びシロップ剤が採用された施設に対する本調査への参加依頼、申請者の医療関係者向け Web サイトでの募集等を行った。しかしながら、それでも登録期間内に目標症例数の組入れが困難であり、82 例（全例から調査票が収集された）で終了した。申請者は、組入れが進まなかった理由として、本剤の処方状況が想定以下であったこと及び本剤と同様の位置付けの薬剤が承認されたことが考えられると説明した。

##### 4-1 安全性

21) 組入れ状況及び得られた成績から適宜検討することとされた。

22) CLcr が 5 mL/min に近い患者では 1 回 200 mg 2 日に 1 回を維持量、1 回 300 mg 2 日に 1 回を最高投与量とすることを考慮するとされた。

23) 試験開始時は 20 歳以上 64 歳以下としていたが、2010 年 6 月に 20 歳以上に変更された。

安全性については、収集された 82 例全例が解析対象とされた。副作用の発現割合は 6.1% (5/82 例、5 件) であり、承認時までの臨床試験における副作用の発現割合 52.8% (47/89 例) と比較し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副作用は、発疹、尿失禁、嘔吐、感情不安定及び便秘 (各 1 件) であり、いずれも既知の事象であった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、対象疾患、発作型、重症度<sup>2)</sup> (てんかん部分発作単独)、投与開始前のてんかん発作回数 (過去 4 週間)、投与開始時の入院・外来の別、既往歴、合併症、肝機能障害、腎機能障害、CLcr (投与開始前)、前治療薬、開始時併用抗てんかん薬数、剤形、併用薬、非薬物療法及び長期投与について検討された。その結果、副作用が発現した患者の背景因子に特徴的な傾向は認められなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、安全性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。

## 4-2 重点調査項目

本調査において、眼障害<sup>5)</sup>、膵臓機能異常<sup>6)</sup>、体重の病的変化<sup>7)</sup>、甲状腺機能異常<sup>8)</sup>、尿中電解質異常<sup>9)</sup>、自殺及び自殺企図<sup>10)</sup>、中枢神経抑制作用 (傾眠、失調等)<sup>11)</sup>、食欲及び活動性の病的変化<sup>12)</sup>、投与を急に中止した場合の離脱症状及び反跳現象<sup>24)</sup>、他害行為 (感情不安定、敵意等)<sup>25)</sup>、成長への影響 (身長及び体重への影響<sup>26)</sup>、性機能発達への影響<sup>27)</sup>) が重点調査項目に設定された。

眼障害、膵臓機能異常、体重の病的変化、甲状腺機能異常、尿中電解質異常、自殺及び自殺企図、食欲及び活動性の病的変化、投与を急に中止した場合の離脱症状及び反跳現象の発現並びに性機能発達への影響は認められなかった。

中枢神経抑制作用及び他害行為の副作用が各 1 例 (いずれも感情不安定) に認められたが、感情不安定及び関連する事象 (敵意、運動過多、思考障害) については既に添付文書で注意喚起を行っていることを申請者は説明した。

身長及び体重への影響について、投与開始時及び終了時の身長及び体重から算出した身長標準偏差スコア及び体重標準偏差スコアの推移は表 9 のとおりであり、本剤投与による明らかな影響は認められなかったことを申請者は説明した。

表 9 身長標準偏差スコア及び体重標準偏差スコアの推移

	観察時期	評価例数	標準偏差スコア <sup>a)</sup>	
			平均値 ± 標準偏差	中央値 (最小値, 最大値)
身長	開始時	22	-1.19 ± 1.38	-1.05 (-4.54, 1.10)
	終了時	22	-1.30 ± 1.45	-1.29 (-3.73, 0.68)
体重	開始時	45	-0.88 ± 1.21	-1.09 (-2.77, 1.28)
	終了時	45	-0.83 ± 1.26	-0.96 (-3.02, 2.01)

a) (患者の観測値-平均値)/標準偏差。平均値及び標準偏差は文献 (成長科学協会研究年報 2001; 25: 367-78) の値を使用。

24) 終了時の臨床所見に離脱症状・反跳現象が「有」と記載された患者で報告された事象、医師報告用語に「離脱症状・反跳現象」を含む事象、離脱症状・反跳現象として医師に特定された事象以外で本剤の投与終了又は中止日以降に発現した事象

25) MedDRA SMQ の「敵意/攻撃性」に該当する事象及び FDA Talk Paper (FDA Issues Public Health Advisory on Cautions for Use of Antidepressants in Adults and Children, (issued 3/22/2004)) に記載されている事象

26) 個々の患者の測定値が、性及び年齢 (月齢) に応じた標準と比較してどの程度の差異が認められるかを示す指標として算出した身長標準偏差スコア及び体重標準偏差スコアの変化の推移が検討された。

27) MedDRA HLT で「男性性腺機能障害」、「女性性腺機能障害」、「思春期内分泌異常」、「性腺機能の内分泌異常 NEC」、「副腎髄質障害」、「副腎皮質機能亢進」、「副腎皮質機能低下」、「副腎障害 NEC」に該当する事象

以上より申請者は、特段の問題はないと考えることを説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、重点調査項目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。

### 4-3 有効性

有効性については、安全性解析対象例 (82 例) から 5 例 (対象疾患外 3 例 (いずれも全般発作)、有効性情報なし 2 例) を除外した 77 例が解析対象とされた。

有効性解析対象での有効率<sup>15)</sup>は 42.4% (28/66 例)<sup>28)</sup>であった。

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として検討した項目から投与開始時の入院・外来の別を除外した項目について検討された。その結果、重症度<sup>2)</sup> (てんかん部分発作単独)、投与開始前のでんかん発作回数 (過去 4 週間)、開始時併用抗てんかん薬数及び長期投与において有効率に有意差が認められたことについて、申請者は以下のように説明した。

重症度<sup>2)</sup> (てんかん部分発作単独) 別の有効率は、軽度 66.7% (6/9 例)、中等度 48.4% (15/31 例)、重度 24.0% (6/25 例) であり、重症度が高くなるにつれ有効率が低くなる傾向が認められた。しかしながら、治療前に多数の発作が認められた患者や、1 剤目の抗てんかん薬に対する反応性が不良である患者においては難治になる傾向があるとされていること (N Engl J Med 2000: 342; 314-9)、抗てんかん薬投与で発作が抑制されるのは 1 剤目で 47%、2 剤目で 13%であると報告されていること (てんかん治療ガイドライン 2010, 医学書院, 2010; 49) を踏まえると、本調査で示された重症度が高い集団に対する有効率は著しく低い値ではないと考える。

投与開始前のでんかん発作回数 (過去 4 週間) 別の有効率は、8 回以下 60.0% (15/25 例)、8 回超 28.2% (11/39 例) であり、発作回数が多いほど有効率が低かった。各重症度のでんかん発作回数別の患者数 (表 10) より、発作回数が 8 回超の集団では重度の患者の割合が高かったことが原因と考える。

表 10 各重症度のでんかん発作回数 (過去 4 週間) 別の患者数

重症度	8 回以下	8 回超	不明
評価例数	30	45	2
軽度	4 (13.3)	4 (8.9)	1 (50.0)
中等度	22 (73.3)	20 (44.4)	0
重度	3 (10.0)	21 (46.7)	1 (50.0)
不明	1 (3.3)	0	0

患者数 (割合 (%))

開始時併用抗てんかん薬数別の有効率は、0 剤<sup>4)</sup>100% (1/1 例)、1 剤 68.4% (13/19 例)、2 剤 36.8% (7/19 例)、3 剤 26.7% (4/15 例)、4 剤以上 25.0% (3/12 例) であり、併用抗てんかん薬数が多いほど、有効率が低くなる傾向が認められた。各重症度の開始時併用抗てんかん薬数別の患者数 (表 11) より、併用抗てんかん薬数が多い集団において重症度の高い患者の割合が高かったためと考える。

28) 解析対象の 77 例から判定不能と評価された 11 例が除外されたため、分母が 66 例となった。

表 11 各重症度の開始時併用抗てんかん薬数別の患者数

重症度	0 剤 <sup>a)</sup>	1 剤	2 剤	3 剤	4 剤以上
評価例数	1	23	21	19	13
軽度	1 (100)	5 (21.7)	1 (4.8)	1 (5.3)	1 (7.7)
中等度	0	14 (60.9)	10 (47.6)	11 (57.9)	7 (53.8)
重度	0	3 (13.0)	10 (47.6)	7 (36.8)	5 (38.5)
不明	0	1 (4.3)	0	0	0

患者数 (割合 (%))

a) 本剤を単独で用いた理由は収集しておらず、開始時併用抗てんかん薬数が 0 剤の理由は不明

長期投与時の有効率は 60.5% (26/43 例)、非長期投与時の有効率は 8.7% (2/23 例) であり、長期投与時の集団において有効率が高かった。しかしながら、非長期投与時の有効率が低かったのは、有害事象の発現又は効果不十分等による投与中止により影響を受けたためと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、有効性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。

## 5. 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、妊産婦、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）については、成人を対象とした使用成績調査及び小児を対象とした特定使用成績調査で収集された患者より抽出され、安全性及び有効性について検討が行われた。

**小児（15 歳未満）**：成人を対象とした使用成績調査から安全性解析対象として 168 例、有効性解析対象として 162 例が収集された。副作用の発現割合は 16.1% (27/168 例、32 件) であり、15 歳以上の集団の副作用の発現割合 21.0% (209/996 例、279 件) と比較して、特段の対応が必要な差異は認められなかった。また、有効率<sup>15)</sup>は 60.8% (93/153 例) であり、15 歳以上の集団の有効率 66.4% (552/831 例) と比較して、特段の対応が必要な差異は認められなかった。

小児を対象とした特定使用成績調査から安全性解析対象として 82 例、有効性解析対象として 77 例が収集された（「4. 小児を対象とした特定使用成績調査の概要」の項参照）。

**高齢者（65 歳以上）**：成人を対象とした使用成績調査から安全性解析対象として 145 例、有効性解析対象として 113 例が収集された。副作用の発現割合は 15.2% (22/145 例、32 件) であり、非高齢者（65 歳未満）21.0% (214/1,019 例、279 件) と比較して、特段の対応が必要な差異は認められなかった。一方、有効率<sup>15)</sup>は 88.0% (95/108 例) であり、非高齢者（65 歳未満）の有効率 62.8% (550/876 例) と比較して、差異が認められた（「2-3 有効性」の項参照）。

**妊産婦**：成人を対象とした使用成績調査から安全性解析対象として 1 例が収集され、副作用は認められなかった。該当患者の追跡調査は、施設より情報の入手を拒否されたため実施できていない。

**腎機能障害を有する患者**：成人を対象とした使用成績調査から安全性及び有効性解析対象として 14 例が収集された。副作用の発現割合は 35.7% (5/14 例、6 件) であり、腎機能障害「無」の副作用の発現割合 20.1% (231/1,150 例、305 件) と比較して、特段の対応が必要な差異は認められなかった。また、有効率<sup>15)</sup>は 84.6% (11/13 例) であり、腎機能障害「無」の有効率 65.3% (634/971

例)と比較して、特段の対応が必要な差異は認められなかった。なお、腎機能障害を有する患者に関しては、製造販売後臨床試験が実施され(「3-2 腎機能が低下した日本人を対象とした薬物動態試験」の項参照)、腎機能障害患者及び血液透析を受けている患者に本剤を投与する際の注意喚起に、本試験成績も踏まえて用法・用量を調節することが追記された(平成21年7月)。

小児を対象とした特定使用成績調査から安全性及び有効性解析対象として2例が収集された。安全性について、副作用は認められなかった。有効性について、有効及び無効各1例であった。

**肝機能障害を有する患者:**成人を対象とした使用成績調査から安全性解析対象として47例、有効性解析対象として42例が収集された。副作用の発現割合は21.3%(10/47例、13件)であり、肝機能障害「無」の副作用の発現割合20.2%(226/1,117例、298件)と特段の対応が必要な差異は認められなかった。また、有効率<sup>15)</sup>は73.7%(28/38例)であり、肝機能障害「無」の有効率65.2%(617/946例)と比較して、特段の対応が必要な差異は認められなかった。

**長期使用患者:**成人を対象とした使用成績調査から安全性解析対象として52例、有効性解析対象として46例が収集された。長期使用患者の副作用の発現割合は5.8%(3/52例、4件)であり、非長期使用患者の副作用の発現割合21.0%(233/1,112例、307件)と比較して、差異が認められた。また、長期使用患者の有効率<sup>15)</sup>は76.1%(35/46例)であり、非長期使用患者の有効率65.0%(610/938例)と比較して、特段の対応が必要な差異は認められなかった。申請者は、長期使用患者の方が副作用の発現割合は低いこと、重篤な副作用は長期使用患者で1例(痙攣)、非長期使用患者で6例(痙攣、てんかん、肺炎、誤嚥性肺炎、薬疹及び急性腎不全(各1例))であり長期使用患者で認められた重篤な副作用は非長期使用患者でも認められたこと、投与開始後1年以上経過してから発現した副作用の内訳は痙攣及び発熱(各1例)でありいずれも非重篤で転帰は消失又は回復であったことを説明した。なお、長期使用に関しては、製造販売後臨床試験を実施した(「3-1 難治てんかん患者に対する長期服用試験」の項参照)。

小児を対象とした特定使用成績調査から安全性解析対象として54例、有効性解析対象として43例が収集された。長期使用患者の副作用の発現割合は3.7%(2/54例)であり、非長期使用患者の副作用の発現割合は10.7%(3/28例)であったものの、長期使用患者2例に認められた副作用はいずれも投与開始1年以内に発現した。有効性について、長期投与時の有効率は60.5%(26/43例)、非長期投与時の有効率は8.7%(2/23例)であった(「4-3 有効性」の項参照)。

以上より申請者は、特別な背景を有する患者の安全性及び有効性について、特段の問題はないと考えることを説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、特別な背景を有する患者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。

## 6. 副作用及び感染症

### 6-1 成人を対象とした用法・用量の再審査期間における副作用及び感染症

再審査期間中に収集された副作用(未知及び既知)は1,981例2,795件であった。このうち機構に報告された副作用は529例718件であり、その内訳は使用成績調査(30例39件)、製造販売後臨床試験(A945-12J試験8例9件、A9451160試験5例5件)、自発報告(486例665件)であった。機構に報告された重篤な副作用(死亡例を含む)は218例に324件(既知:65例81件、未知:

177例243件)認められ、器官別大分類別の主な内訳は、神経系障害82件、臨床検査45件、皮膚および皮下組織障害、一般・全身障害および投与部位の状態各26件であり、主な事象は、意識変容状態(14件)、傾眠(13件)、薬疹及び発熱(各8件)、浮動性めまい、痙攣及び急性腎不全(各7件)であった。転帰死亡は11例に13件(肺炎、再生不良性貧血・肺胞出血、播種性血管内凝固・急性膵炎、心肺停止、不整脈、出血、間質性肺疾患、胸水、死亡、突然死及び交通事故各1例)認められた。

2件以上の死亡が認められた器官別大分類別の事象(「血液およびリンパ系障害」、「心臓障害」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」及び「一般・全身障害および投与部位の状態」)について、申請者は以下のように説明した。

血液およびリンパ系障害の重篤な事象が6例に8件認められた。内訳は血小板減少症及び貧血(各2件)、再生不良性貧血、播種性血管内凝固、白血球減少症及び顆粒球減少症(各1件)であった。転帰死亡の内訳は再生不良性貧血及び播種性血管内凝固(各1件)であった。再生不良性貧血の1件は、本剤投与後に発現していることから、本剤との関連性は否定できないものの、本剤投与前から原疾患によると考えられる肝脾腫及び血小板数減少が認められていたことから、原疾患による可能性も考えられる。播種性血管内凝固の1件は、薬剤の投与状況、背景疾患、副作用の発現状況等の詳細が不明のため、本剤との関連性を評価することは困難である。白血球関連事象については承認時より添付文書のその他の副作用の項で注意喚起を行っていることから、新たな対応は不要と考える。

心臓障害の重篤な事象が5例に5件認められた。内訳は心筋梗塞、心停止、心肺停止、心不全及び不整脈(各1件)であった。転帰死亡の内訳は心肺停止及び不整脈(各1件)であった。心肺停止の1件は、適応外使用されていた患者で、原疾患として大動脈弁閉鎖不全、肺肥大等を有しており、重篤であったことから、原疾患による可能性が高いと考える。不整脈の1件は、発見時には死亡しており、診断は確定しておらず、本剤との因果関係は不明であった。いずれの副作用も本剤との因果関係を評価する上でさらに情報の収集が必要と考えるが、新たな対応は不要と考える。

呼吸器、胸郭および縦隔障害の重篤な事象が18例に19件認められた。内訳は呼吸抑制(6件)、間質性肺疾患(3件)、呼吸困難及び誤嚥性肺炎(各2件)、胸水、呼吸停止、低酸素症、肺塞栓症、肺線維症及び肺胞出血(各1件)であった。転帰死亡の内訳は間質性肺疾患、胸水及び肺胞出血(各1件)であった。間質性肺疾患の1件は、原疾患として肺癌を有していたことから、原疾患による可能性等が考えられ、本剤との関連性を評価することは困難である。胸水の1件は、原疾患として再発乳癌を有していた患者であり、原疾患の治療のために投与されていた薬剤(添付文書で胸水に関して注意喚起が行われている)及び原疾患の進行による可能性が考えられ、本剤との関連性を評価することは困難である。肺胞出血の1件は、上記の再生不良性貧血の1件と同一症例であり、再生不良性貧血によると考えられる。呼吸抑制の6件について、原疾患である肺癌、合併症である脳性麻痺等及び併用薬剤であるオピオイド等の影響も考えられた患者5件、情報不足により本剤との関連性を特定できなかった患者1件であった。また、間質性肺疾患の2件について、原疾患である肺癌の進行の影響も考えられた患者及び情報不足により本剤との関連性を特定できなかった患者各1件であった。呼吸抑制及び間質性肺疾患以外の事象について、いずれも本剤との因果関係を評価する上でさらに情報の収集が必要と考えるが、新たな対応は不要



と考える。

一般・全身障害および投与部位の状態の重篤な事象が 22 例に 26 件認められた。主な重篤な副作用は発熱（8 件）、末梢性浮腫（4 件）、無力症（3 件）であった。転帰死亡は死亡及び突然死（各 1 件）であり、いずれも経過、死因等が不明であり本剤との関連性を評価することは困難であることから、新たな対応は不要と考える。

未知の副作用は 492 例 642 件（うち重篤は 248 件、非重篤は 394 件）収集され、主な未知の重篤な副作用（器官別大分類）は神経系障害（73 件）、臨床検査（33 件）、一般・全身障害および投与部位の状態（24 件）、精神障害（23 件）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（16 件）であった。主な未知の重篤な副作用（意識変容状態、発熱、浮動性めまい及び痙攣）のうち、上記の発熱以外の事象及び主な未知の非重篤な副作用（異常感、疼痛及び口渇）について、申請者は以下のように説明した。

意識変容状態（15 件）について、7 件は他の要因（併用薬、合併症、腎機能の低下、患者素因、原疾患、高齢であること等）の影響と考えられ、2 件は本剤の投与開始から数カ月経過していることから他の要因による可能性が高いと考えられ、1 件は本剤の投与中止後も回復しないことから他の要因による可能性が高いと考えられ、3 件は情報が不足しており本剤との関連性を特定できず、1 件は薬剤を故意に大量服用したことによると考えられた。1 件は本剤によると考えられるものの、類似の事象について添付文書のその他の副作用の項で注意喚起を行っていること（平成 27 年 3 月追記）から、新たな対応は不要と考える。

浮動性めまいは、承認時より添付文書のその他の副作用の項で注意喚起を行っているものの、重篤な事象の発現は予測できなかったことから、重篤な浮動性めまいについては未知の副作用と判断した。浮動性めまい（7 件）について、いずれも 65 歳以上であること又は癌若しくは慢性腎不全を有していたことから状態が不良であったと考えられる。腎機能障害のある患者及び高齢者については、それぞれ承認時より添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項及び高齢者への投与の項で投与量に関する注意喚起を行っており、癌患者については、合併症又は併用薬等の複数の要因が影響したと考えられ、本剤との関連性を特定できなかったこと、重篤と判断された経過の詳細が不明であること等から、新たな対応は不要と考える。

痙攣（7 件）について、1 件は本剤の投与中止により回復しており、他の 6 件は他の要因（併用された抗てんかん薬の減量又は中止、合併症等）の影響と考えられた。痙攣については、承認時より添付文書のその他の副作用の項で注意喚起を行っていること、本剤投与前から発作が頻発しておりコントロールが不良だったこと、情報が不足しており本剤との関連性を特定できなかったこと等から、新たな対応は不要と考える。

異常感（13 件）のうち 3 件は本剤の投与中止により軽快又は回復しており、本剤との関連が疑われる。他の 10 件のうち 4 件は合併症、併用薬等の本剤以外の要因による可能性が考えられ、6 件は情報が不足しており本剤との関連性を特定できなかった。根拠となる十分な症例の蓄積がないことから、新たな対応は不要と考える。

疼痛（15 件）のうち 7 件は痛みに対して本剤が投与されたことから、原疾患による影響が考えられたこと、残りの 8 件は情報が不足しており本剤との関連性を特定できなかったことから、新たな対応は不要と考える。

口渇（12 件）については、併用薬の影響が考えられること、情報が不足しており本剤との関連

性を特定できなかつたこと等から、新たな対応は不要と考える。

また申請者は、未知の副作用として認められたその他の事象については、添付文書において注意喚起を行っていること、情報が不足しており本剤との関連性を特定できなかつたこと等から、新たな対応は不要と考えることを説明した。

なお、再審査期間中に感染症の報告はなかつた。

## 6-2 小児を対象とした用法・用量の再審査期間における副作用及び感染症

再審査期間中に収集された副作用（未知及び既知）は369例610件であつた。このうち機構に報告された副作用は157例253件であり、その内訳は使用成績調査（6例8件）、自発報告（151例245件）であつた。機構に報告された重篤な副作用（死亡例を含む）は86例に142件（既知25例40件、未知71例102件）認められ、器官別大分類別の副作用の主な内訳は、神経系障害（29件）、臨床検査（26件）、皮膚および皮下組織障害（14件）、腎および尿路障害（12件）であり、主な事象は横紋筋融解症（5件）、てんかん、意識変容状態、痙攣発作、発熱（各4件）であつた。転帰死亡は3例に5件（再生不良性貧血・肺胞出血、播種性血管内凝固・急性膵炎、交通事故（各1例））認められた（「6-1 成人を対象とした用法・用量の再審査期間における副作用及び感染症」の項参照）。

未知の副作用は145例216件（うち重篤は105件、非重篤は111件）収集され、主な未知の重篤な副作用（器官別大分類）は神経系障害（30件）、臨床検査（16件）、一般・全身障害および投与部位の状態（10件）であつた。申請者は、主な未知の重篤な副作用（てんかん、意識変容状態、痙攣発作、発熱（各4件））について以下のように説明し、主な未知の非重篤な副作用（異常感、疼痛（各6件））について、新たな対応は不要と考えることを説明した（「6-1 成人を対象とした用法・用量の再審査期間における副作用及び感染症」の項参照）。

てんかん及び痙攣発作（各4件）は、いずれも1件は他の抗てんかん薬の中止の影響も考えられたこと、いずれの3件とも情報が不足しており本剤との関連性を特定できなかつたことから、新たな対応は不要と考える。

意識変容状態（4件）のうち1件は併発した心筋梗塞の影響、併用薬の影響が考えられたこと、3件は情報が不足しており本剤との関連性を特定できなかつたことから、新たな対応は不要と考える。

発熱（4件）のうち2件は本剤との関連が疑われ、本剤の中止により速やかに回復し、1件は腎機能障害に伴う随伴症状と考えられ、1件は複数の薬剤を併用していた患者であり情報が不足しており本剤との関連性を特定できなかつた。発熱については承認時より添付文書のその他の副作用の項で注意喚起を行っていることから、新たな対応は不要と考える。

なお、再審査期間中に感染症の報告はなかつた。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の安全性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. 相互作用

成人を対象とした用法・用量の再審査期間中に本剤を含む相互作用によると考えられる副作用報告が18件あつた。主な副作用は抗痙攣剤濃度減少（7件）、抗痙攣剤濃度増加（6件）、薬物相

相互作用（2件）であった。主な併用薬別の内訳は、フェニトイン（6件）、バルプロ酸ナトリウム（3件）、カルバマゼピン及びワルファリン（各2件）であった。

小児を対象とした用法・用量の再審査期間中に本剤を含む相互作用によると考えられる副作用報告が12件あった。主な副作用は薬物相互作用（3件）、抗痙攣剤濃度増加及び薬物濃度増加（各2件）、であった。主な併用薬別の内訳は、ワルファリン（4件）、酸化マグネシウム（2件）であった。

申請者は、いずれも使用上の注意に記載はないが、他の併用薬の影響が考えられること、根拠となる十分な症例集積がないこと等から、新たな対応は不要と考えることを説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の相互作用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。

## 8. 重大な措置、海外からの情報について

本剤は、平成28年4月時点で97の国又は地域で承認されている。成人を対象とした用法・用量の再審査期間中に機構に報告された措置報告は23件、小児を対象とした用法・用量の再審査期間中に機構に報告された措置報告は12件あり、いずれも安全性に関する海外措置報告であった（表12）。

表12 再審査期間中に機構に報告された海外措置報告一覧

No	措置国	報告年月	措置報告の概要及び対応
1 <sup>a)</sup> , 2 <sup>a)</sup> , 3 <sup>a)</sup>	米国、英国 米国 ドイツ	平成23年9月 平成22年11月 平成23年4月	<p>(No.1) FDAが平成20年1月に添付文書のWARNINGSの項への自殺念慮及び自殺行為のリスクについて注意喚起の追記を各製薬企業へ要請したことの措置報告（第1報の報告年月：平成20年2月）に関する追加の措置報告であり、平成21年4月に本剤のUSPIが改訂され、欧州連合が平成20年8月に製品特性概要及び患者情報リーフレットの改訂を各製薬企業へ要請した。</p> <p>(No.2) No.1と同様の内容について米国で承認されたリスク評価・リスク緩和戦略にガバペンチンが新規に追加された。</p> <p>(No.3) No.1を受け、ドイツ医薬品庁は抗てんかん薬について、製品情報等に自殺行動及び自殺関連事象について追加記載を指示した。</p> <p>&lt;国内対応&gt; No.1を受け、添付文書のその他の注意の項に、抗てんかん薬による自殺念慮及び自殺企図の発現リスクに関する注意喚起を追記した（平成21年7月）。</p>
4 <sup>a)</sup> , 5 <sup>a)</sup> , 6 <sup>a)</sup> , 7 <sup>a)</sup> , 8 <sup>a)</sup> , 9 <sup>a)</sup> , 10 <sup>a)</sup> , 11 <sup>a)</sup> , 12 <sup>a)</sup> , 13 <sup>a)</sup>	米国 米国 米国 ニュージーランド 米国 英国 米国 米国 米国	平成20年5月 平成21年2月 平成21年8月 平成21年9月 平成21年10月 平成22年4月 平成22年9月 平成23年9月 平成23年11月 平成25年5月	<p>(No.4) ボトルに他剤の名称が記載されたことによる回収の措置。</p> <p>(No.5) 不純物の含有許容量を逸脱したことによる回収の措置。</p> <p>(No.6) FDAのEnforce ReportにcGMP不適合とのことで回収報告が掲載されたことによる措置。なお、詳細は不明であるが、当該問題の対象となった製造者は本剤の製造に関与していない。</p> <p>(No.7) カナダにある他社の製造所でcGMP不適合があり、当該製造所で製造された医薬品の輸入制限の措置。</p> <p>(No.8) FDAのEnforce ReportにGMP不遵守とのことで回収報告が掲載されたことによる措置。なお、当該問題の対象となった製造者は本剤の製造に関与していない。</p> <p>(No.9) EMAの指示に基づく自傷及び自殺リスクに関する安全性情報を患者情報リーフレットに記載していなかったための英国医薬品医療製品規制庁による回収の措置。</p> <p>(No.10) 申請者の製造販売している薬剤と同一成分の薬剤に関するcGMP不適合のための回収の措置。なお、当該問題の対象となった製造販売者は本剤の製造に関与していない。</p> <p>(No.11) ガラス微粒子混入の可能性が生じたことによる回収の措置。</p> <p>(No.12) ペニシリンの二次汚染の可能性のあるための回収の措置。</p> <p>(No.13) 一部のボトルで異臭が認められたことによる回収の措置。</p>

			<p>&lt;国内対応&gt; 回収対象製品は輸入されていないことから、国内対応は不要と考えた。</p>
14 <sup>a)</sup> 15 <sup>a)</sup> 16 <sup>a), b)</sup> 17 <sup>a), b)</sup>	米国 米国 米国 米国	平成 21 年 6 月 平成 23 年 2 月 平成 23 年 8 月 平成 23 年 9 月	<p>(No.14) CCDS が改訂され全身症状を含む過敏症の追記。 (No.15) CCDS が改訂され好酸球増加と全身症状を伴う薬疹の追記 (No.16) No.15 を踏まえ USPI 及び Medication Guide の改訂 (No.17) No.16 の USPI 及び Medication Guide の公開</p> <p>&lt;国内対応&gt; 添付文書の重大な副作用の項に、薬剤性過敏症候群に関する注意喚起を追記した（平成 23 年 7 月）。</p>
18 <sup>a), b)</sup>	米国	平成 24 年 3 月	<p>CCDS が改訂され小児被験者における薬物動態の情報の追記。</p> <p>&lt;国内対応&gt; 小児における用法・用量が承認された平成 23 年 7 月に当該情報は薬物動態の項に記載済みであることから、新たな対応は不要と考えた。</p>
19 <sup>a), b)</sup>	米国	平成 25 年 9 月	<p>CCDS 及び USPI が改訂され薬物乱用及び依存に関する注意喚起の追記。</p> <p>&lt;国内対応&gt; 国内において根拠となる症例の集積がないことから、新たな対応は不要と考えた。</p>
20 <sup>a), b)</sup>	米国	平成 24 年 10 月	<p>USPI が改訂され血管浮腫、血中ブドウ糖変動、乳房腫大、クレアチンキナーゼ上昇、肝機能検査値上昇、多形紅斑、発熱、低ナトリウム血症、黄疸、運動障害及びステイブンス・ジョンソン症候群の追記。</p> <p>&lt;国内対応&gt; 乳房腫大及び低ナトリウム血症は国内において根拠となる症例の集積がないこと等から、新たな対応は不要と考えた。その他の事象は、承認時より添付文書の重大な副作用の項等で注意喚起を行っていることから、新たな対応は不要と考えた。</p>
21 <sup>a), b)</sup>	米国	平成 25 年 1 月	<p>CCDS 及び USPI が改訂され血中クレアチンホスホキナーゼ増加、横紋筋融解症の追記。</p> <p>&lt;国内対応&gt; 添付文書の重大な副作用の項に、横紋筋融解症に関する注意喚起を追記した（平成 25 年 3 月）。血中クレアチンホスホキナーゼ増加については、承認時より添付文書のその他の副作用の項で注意喚起を行っていることから、新たな対応は不要と考えた。</p>
22 <sup>a), b)</sup>	米国	平成 26 年 3 月	<p>CCDS が改訂され浮動性めまい及び傾眠による転倒、錯乱、意識消失、精神機能障害並びに性機能不全の追記。</p> <p>&lt;国内対応&gt; 意識消失及び性機能不全について認められた各事象（性欲変化、射精障害及び無オルガズム症）を添付文書のその他の副作用の項に追記した（平成 27 年 3 月）。その他の事象については、当該事象又は関連事象を既に添付文書で注意喚起を行っていることから、新たな対応は不要と考えた。</p>
23 <sup>a), b)</sup>	米国	平成 26 年 5 月	<p>CCDS が改訂され①相互作用に関する注意喚起がモルヒネからオピオイド全般へと拡大、②オピオイドとの併用時に認められる中枢神経抑制症状として鎮静及び呼吸抑制が追記。</p> <p>&lt;国内対応&gt; 添付文書の相互作用（併用注意）の項に、薬剤名等にオピオイド系鎮痛剤、臨床症状・措置方法に鎮静及び呼吸抑制を追記した（平成 27 年 3 月）。</p>

FDA: 米国食品医薬品局、cGMP: Current Good Manufacturing Practice、GMP: Good Manufacturing Practice、EMA: 欧州医薬品庁、CCDS: 企業中核データシート、USPI: 米国添付文書

a) 成人を対象とした用法・用量の再審査期間における報告、b) 小児を対象とした用法・用量の再審査期間における報告

機構は、以上の申請者の説明を了承し、措置報告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。

## 9. 研究報告について

再審査期間中に、本剤の安全性に関する 11 件の研究報告（成人を対象とした用法・用量の再審査期間における報告: 10 件、小児を対象とした用法・用量の再審査期間における報告: 2 件、1 件の重複あり）及び有効性に関する 1 件の研究報告（成人を対象とした用法・用量の再審査期間及

び小児を対象とした用法・用量の再審査期間のいずれにおいても報告された)が機構になされた。

これらの研究報告及び国内での対応について、申請者は以下のように説明した。

① **自殺リスクに関する報告 (5 件)** : 抗てんかん薬により自殺リスクが増加する旨の報告 3 件、大規模副作用報告データベースを解析したところ、本剤で自殺関連有害事象の報告が高かった旨の報告 1 件、本剤で自殺リスクが増加するという結論を支持しない旨の米国ファイザー社の解析結果の報告 1 件であった。当該リスクについては、抗てんかん薬における自殺念慮及び自殺企図の発現リスクに関する記載を添付文書のその他の注意の項に追記した (平成 21 年 7 月)。

② **特定の患者集団における安全性に関する報告 (2 件)** : 高齢の骨粗鬆症男性への投与における報告 1 件、腎機能障害を有する患者への投与における本剤の毒性に関する報告 1 件であった。前者は、本剤を含む非酵素誘導性抗てんかん薬群の骨量減少は抗てんかん薬非使用群に比べて有意に大きかった旨の報告であったが、本報告のみでは本剤との関連性を特定することができないため、新たな対応は不要と考える。後者は、糸球体濾過率が低下している患者において本剤の平均血中濃度が高値を示し、本剤の毒性頻度が高くなる傾向が認められた旨の報告であったが、腎機能障害患者への用量調節については、承認時より添付文書の用法・用量に関する使用上の注意の項で注意喚起を行っていることから、新たな対応は不要と考える。

③ **国内未承認の適応における安全性情報に関する報告 (1 件)** : 扁桃摘出の術後痛に対する本剤の効果を検討した結果、本剤併用投与群はプラセボ併用投与群と比較してオピオイド必要量は減少したが、浮動性めまい、歩行障害、嘔吐の発現割合が有意に高かった旨の報告であった。当該報告は国内未承認の適応症に関する結果であること及び当該事象については、承認時より添付文書のその他の副作用の項で注意喚起を行っていることから、新たな対応は不要と考える。

④ **攻撃性に関する報告 (1 件)** : 攻撃的行動と薬剤との関連性の強さについて、FDA に報告された重篤な有害事象から検討した結果、攻撃的行動の報告を認めた 31 種の薬剤の中に本剤が含まれていた旨の報告であった。詳細情報についての記載がないことから、本報告を基にした新たな対応は不要と判断したが、その後、国内臨床試験の結果と企業中核データシートの記載状況を踏まえ、添付文書のその他の副作用の項に「攻撃性」を追記した (平成 23 年 7 月)。

⑤ **記憶障害に関する報告 (1 件)** : 記憶障害 (認知症を除く) と薬剤との関連性について、French Pharmacovigilance Database を用いて分析を行ったところ、アリピプラゾール、アルプラゾラム、ガバペンチン、クロナゼパム、シクロスポリン、ゾピクロン、ゾルピデム、トピラマート、トラマドール、トリヘキシフェニジル、バルプロ酸、パロキセチン、ヒドロキシジン、プラゼパム、プレガバリン、ブロマゼパム、ベンラファキシン、メフロキン、メプロバメート、モルヒネ、ラモトリギン、リチウム、レベチラセタム、ロラゼパム、B 型肝炎ワクチン、bupropion、fluoxetine、isotretinoin、nefopam 及び tetrazepam と記憶障害との間に有意な報告オッズ比を認めた旨の報告であった。記憶障害については、承認時より添付文書のその他の副作用の項で注意喚起を行っていることから、新たな対応は不要と考える。

⑥ **てんかん及び抗てんかん薬の使用と心臓突然死リスクとの関係に関する報告 (1 件)** : オランダの一般開業医研究データベースを用いて抗てんかん薬の使用と心臓突然死リスクとの関連性についてケースコントロールスタディを実施した結果、最も高い心臓突然死リスクはナトリウムチャンネル遮断性抗てんかん薬使用者に認められ、抗てんかん薬の解析ではガバペンチンの使用者において有意な心臓突然死リスクの増加が示されたとの報告であった。本研究結果のみからナトリ

ウムチャンネル遮断性抗てんかん薬が心臓突然死リスクの増加と関連しているかを推測することは困難であること、突然死については承認時より添付文書のその他の注意の項で注意喚起を行っていることから、新たな対応は不要と考える。なお、本研究においてガバペンチンは、ナトリウムチャンネル遮断性抗てんかん薬として扱われているが、ナトリウムチャンネル等の主要なイオンチャンネルとは結合しないことが示されている。

有効性に関する研究報告は、16歳以上の焦点性てんかん患者を対象にラモトリギン、レベチラセタム、トピラマート、tiagabine 及び本剤が継続投与される割合を単一施設においてレトロスペクティブに評価した結果、本剤の3年治療継続割合はラモトリギン、レベチラセタム及びトピラマートと比べて低く、主な中止理由は効果不十分であった旨の報告であった。本研究結果のみから本剤の有効性について推測することは困難であることから、新たな対応は不要と考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、研究報告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。

### 総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（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