

再審査報告書

令和 5 年 8 月 22 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ディアコミットドライシロップ分包 250 mg ディアコミットドライシロップ分包 500 mg ディアコミットカプセル 250 mg
有効成分名	スチリペントール
申請者名	Meiji Seika ファルマ株式会社
承認の 効能・効果	クロバザム及びバルプロ酸ナトリウムで十分な効果が認められない Dravet 症候群患者における間代発作又は強直間代発作に対するクロバザム及びバルプロ酸ナトリウムとの併用療法
承認の 用法・用量	通常、1 歳以上の患者には、スチリペントールとして 1 日 50 mg/kg を 1 日 2～3 回に分割して食事中又は食直後に経口投与する。投与は 1 日 20 mg/kg から開始し、1 週間以上の間隔をあけ 10 mg/kg ずつ増量する。ただし、体重 50 kg 以上の患者には、スチリペントールとして 1 日 1000 mg から投与を開始し、1 週間以上の間隔をあけ 500 mg ずつ増量する。 なお、1 日最大投与量は 50 mg/kg 又は 2500 mg のいずれか低い方を超えないこととする。
承認年月日	平成 24 年 9 月 28 日
再審査期間	10 年
承認条件	国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例にかかるデータが集積されるまでの間は、全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
備 考	

提出された資料から、本品目の再審査対象の用法・用量について、カテゴリ 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（別紙参照）。

また、承認条件については、製造販売後における使用成績調査等が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ディアコミットドライシロップ分包 250 mg、同ドライシロップ分包 500 mg 及び同カプセル 250mg (以下、「本剤」) については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す使用成績調査及び表 2 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	国内第Ⅲ相試験において、本剤が投与された症例が限られていることに加え、Dravet 症候群に対して本剤は長期的に使用されることから、承認条件に基づき、本剤の使用実態下並びに長期投与時における副作用、特に未知の副作用の発生状況を明らかにすると共に、安全性及び有効性に影響を与えようと考えられる要因について検討する。
調査方法	中央登録方式 (全例調査)
対象患者	クロバザム及びバルプロ酸ナトリウムで十分な効果が認められない Dravet 症候群における間代発作又は強直間代発作に対するクロバザム及びバルプロ酸ナトリウムとの併用療法が必要な患者
実施期間	平成 24 年 11 月 27 日 (販売開始日) ~ 継続中*
目標症例数	本剤が投与された症例が限られていたことから、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施する。なお、一定数の症例を 300 例とする。
観察期間	最長 3 年とする。
実施施設数	210 施設
収集症例数	521 例
安全性解析対象症例数	520 例
有効性解析対象症例数	515 例
備考	*平成 29 年 7 月 18 日 一定数の症例に係るデータが蓄積されたため、平成 29 年 9 月 1 日以降に投与が開始された症例は、症例登録のみとした。ただし、今後さらなる情報の収集が必要となった場合には、症例登録のみの症例について調査票を作成する。

表 2 製造販売後臨床試験の概要

製造販売後臨床試験：国内第Ⅲ相試験の継続試験	
目的	本剤の長期投与における有効性及び安全性を検討する。
安全性検討事項	本剤における有害事象 (自覚症状、臨床検査及び生理学的検査等) の発現頻度及び重症性を検討する。
有効性に関する検討事項	本剤の長期投与における有効性 (発作回数、変化量) を検討する。
試験デザイン	多施設共同非盲検非対照試験
対象患者	国内第Ⅲ相試験の継続投与期に組み入れられた被験者
実施期間	平成 24 年 9 月 (製造販売承認日の翌日) ~ 平成 25 年 1 月 (最終被験者の最終観察日)
用法・用量	国内第Ⅲ相試験の継続投与期の最終用法・用量
観察期間	製造販売後 6 カ月まで
予定症例数	国内第Ⅲ相試験の継続投与期に組み入れられた被験者 (22 例)
評価項目	てんかん発作 (発作日誌の配布/回収・内容確認等)、有害事象、臨床検査
投与症例数	22 例
安全性解析対象症例数	22 例
有効性解析対象症例数	22 例
備考	—

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 使用成績調査

安全性解析対象症例 520 例のうち副作用は 360 例に認められ、副作用発現割合は 69.2% (360/520 例) であり、承認時までの国内第Ⅲ相試験の副作用発現割合 91.7% (22/24 例) と比較して高くはなかった。

発現した主な副作用（発現割合 5%以上）は、傾眠 194 例（37.3%）、食欲減退 138 例（26.5%）、浮動性めまい 65 例（12.5%）、体重減少 44 例（8.5%）、薬物濃度増加 32 例（6.2%）、高アンモニア血症 26 例（5.0%）であった。一方、承認時までの試験における主な副作用は、傾眠 19 例（79.2%）、食欲減退 16 例（66.7%）、運動失調 14 例（58.3%）等であり、本調査における主な副作用は承認時までの試験と同様な傾向であった。

4.2. 製造販売後臨床試験

安全性解析対象症例 22 例のうち副作用は 7 例に認められ、副作用発現割合は 31.8% (7/22 例) であった。認められた副作用は、傾眠（4 例）、食欲減退及び血小板数減少（各 2 例）等であり、異常行動（1 例）以外は、国内第Ⅲ相試験の継続試験である本試験において、新たに発現した副作用は認められなかった。なお、発現した異常行動は非重篤で、既に添付文書に記載して注意喚起済みである。

4.3. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 60 例 118 件、予測できない重篤な副作用は 55 例 70 件、予測できない非重篤な副作用は 89 例 113 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数 3 件以上収集された副作用は表 3 のとおりであった。「使用上の注意」から予測できない副作用については、患者要因や併用薬の関与が疑われる、あるいは、情報が不十分であり、本剤との因果関係も不明であること等から、現時点で「使用上の注意」への追記等の追加の安全対策は不要と判断した。

表 3 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	137	183	55	70	89	113
感染症および寄生虫症	14	17	11	14	3	3
誤嚥性肺炎	7	10	7	10	0	0
血液およびリンパ系障害	6	6	2	2	4	4
貧血	3	3	1	1	2	2
代謝および栄養障害	10	11	4	5	6	6

脱水	5	6	4	5	1	1
精神障害	11	12	1	1	10	11
感情不安定	4	5	1	1	3	4
神経系障害	36	43	20	24	18	19
脳症	4	4	4	4	0	0
てんかん	14	15	6	7	8	8
痙攣発作	4	4	2	2	2	2
群発発作	6	8	6	7	1	1
胃腸障害	19	22	4	4	16	18
嚥下障害	3	4	0	0	3	4
流涎過多	8	9	1	1	7	8
一般・全身障害および投与部位の状態	13	14	8	8	5	6
発熱	3	3	1	1	2	2
臨床検査	17	19	2	3	15	16
薬物濃度増加	3	3	1	1	2	2
脳波異常	4	4	1	1	3	3

MedDRA/J version (25.0)

同一症例において、基本語が同一となる副作用・感染症が複数回発現した場合の「件数」は、発現回数にて計算した。

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1. 使用成績調査

全般改善度は、本剤投与開始前の患者状態と比較して、「著明改善」、「中等度改善」、「軽度改善」、「不変」、「悪化」、「判定不能」の6区分で、調査担当医師が患者の状態を総合的に観察・評価し、「判定不能」又は「不明」の症例を除いた、「著明改善」又は「中等度改善」と評価された症例を有効例とし、その症例割合を改善割合とした。その結果、本調査における改善割合は37.7% (181/480例)であった(表4参照)。また、「軽度改善」以上と判定された症例が480例中287例と半数以上であったことから、本剤の有効性が確認できたと考える。なお、承認時までの試験では全般改善度のデータを取得していないため、承認時との比較はできなかった。

表4 全般改善度

対象症例数 ^{注1)}	全般改善度							改善症例数	改善割合(%) ^{注3)}
	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	判定不能	不明 ^{注2)}		
515	74	107	106	162	31	19	16	181	37.7

注1) 「著明改善」～「不明」の和とする。

注2) 全般改善度の判定が「未実施」若しくは「未記載」。

注3) 分母は「判定不能」、「不明」を除いた症例数とする。

5.2. 製造販売後臨床試験

発作回数(30日換算)について、国内第Ⅲ相試験における継続投与期と比較して本試験終了時に増加した症例は1例のみであり、本試験における有効性は承認時までの国内第Ⅲ相試験と同様と考えられることから、本試験における本剤の有効性に特段の問題はないと考える。

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に、独立行政法人医薬品医療機器総合（以下、「機構」）に報告した外国措置報告は1件（研究報告：なし）であった。措置報告の概要は表5のとおりであり、情報入手時点で添付文書改訂等に係る検討を行い、再審査申請時点に対応中の事案はない。

表5 措置報告の概要

措置報告	欧州医薬品庁が、本剤の SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTIC に、年齢区分毎の投与方法の追記指示を発出したとの情報（平成26年8月）。
備考	

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、承認条件については、製造販売後における使用成績調査等が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

以上