

再審査報告書

令和 6 年 4 月 9 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	イノベロン錠 100 mg イノベロン錠 200 mg
有 効 成 分 名	ルフィナミド
申 請 者 名	エーザイ株式会社
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 Lennox-Gastaut 症候群における強直発作及び脱力発作に対する抗てんかん薬との併用療法
承 認 の 用 法 ・ 用 量	4 歳以上の小児 体重 15.0～30.0 kg の場合：通常、ルフィナミドとして、最初の 2 日間は 1 日 200 mg を 1 日 2 回に分けて食後に経口投与し、その後は 2 日ごとに 1 日用量として 200 mg 以下ずつ漸増する。維持用量は 1 日 1000 mg とし、1 日 2 回に分けて食後に経口投与する。なお、症状により、1 日 1000 mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 2 日以上の間隔をあけて 1 日用量として 200 mg 以下ずつ行うこと。 体重 30.1 kg 以上の場合：成人の用法・用量に従う。 成人 通常、ルフィナミドとして、最初の 2 日間は 1 日 400 mg を 1 日 2 回に分けて食後に経口投与し、その後は 2 日ごとに 1 日用量として 400 mg 以下ずつ漸増する。維持用量は体重 30.1～50.0 kg の患者には 1 日 1800 mg、体重 50.1～70.0 kg の患者には 1 日 2400 mg、体重 70.1 kg 以上の患者には 1 日 3200 mg とし、1 日 2 回に分けて食後に経口投与する。なお、症状により維持用量を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 2 日以上の間隔をあけて 1 日用量として 400 mg 以下ずつ行うこと。
承 認 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
再 審 査 期 間	10 年
承 認 条 件	なし*
備 考	*承認時に付された承認条件（「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、本剤の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。」）については、特定使用成績調査（全例調査）が実施され、調査の成績が、厚生労働省 医薬・生活衛生局（現医薬局） 医薬品審査管理課に提出され、評価の結果、承認条件は満たされたものと判断されている（令和 4 年 11 月 2 日付け事務連絡）。

提出された資料から、本品目について、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（別紙参照）。

また、本品目の医薬品リスク管理計画に関しては、製造販売後における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施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

イノベロン錠 100 mg 及び同錠 200 mg（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に、重要な特定されたリスクとして「薬剤性過敏症症候群」及び「皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）」が新たに設定されている（平成 26 年 8 月）。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動等が実施されている。

表 1 再審査申請時の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
- てんかん重積状態 - 皮膚障害、薬剤性過敏症症候群及び皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群） - 食欲減退 - 中枢神経系副作用（運動失調、傾眠、めまい）	- QTc 短縮に伴う催不整脈作用 - 自殺行動、自殺念慮 - 離脱症状 - バルプロ酸ナトリウムとの相互作用	- 肝機能障害患者への投与 - 妊婦又は妊娠している可能性のある患者への投与 - カルボキシエステラーゼを介した薬物間相互作用 - 成長への影響 4 歳未満又は体重 15.0 kg 未満の小児への投与
有効性に関する検討事項		
長期投与における有効性		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
特定使用成績調査（全例・長期）	特定使用成績調査（全例・長期）	- 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布 - 患者及び患者の家族向けパンフレット（イノベロンを服用される患者さんとそのご家族へ）の作成、配布

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 3 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査（長期投与）	
目的	Lennox-Gastaut 症候群（以下、「LGS」）患者に対する本剤の長期投与による使用実態下における以下の事項を把握することを目的とした。 (1) 未知の副作用 (2) 副作用の発現状況 (3) 長期投与における有効性 (4) 安全性又は有効性に影響を与えと考えられる要因 (5) てんかん重積状態、皮膚障害、薬剤性過敏症症候群及び皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中枢神経系有害事象（運動失調、傾眠、めまい等）の発現状況
安全性検討事項	てんかん重積状態、皮膚障害、薬剤性過敏症症候群及び皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、食欲減退、中枢神経系副作用（運動失調、傾眠、めまい）、QTc 短縮に伴う催不整脈作用、自殺行動、自殺念慮、離脱症状、バルプロ酸

	ナトリウムとの相互作用、肝機能障害患者への投与、妊婦又は妊娠している可能性のある患者への投与、カルボキシエステラーゼを介した薬物間相互作用、成長への影響、4歳未満又は体重15.0 kg未満の小児への投与
有効性に関する検討事項	長期投与における有効性
調査方法	中央登録全例調査方式
対象患者	LGSと診断され、本剤が投与される全ての患者
実施期間	平成25年5月～令和4年11月
目標症例数	300例（調査票入手症例として） なお、4歳以上15歳未満の症例を150例以上、15歳以上の症例を100例以上入手することとした。
観察期間	本剤投与開始後2年
実施施設数	481施設
収集症例数	707例
安全性解析対象症例数	702例
有効性解析対象症例数	495例*
備考	*有効性解析除外症例（207例）：承認効能・効果外の「てんかん発作」に使用された症例（106例）等

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表4及び表5に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表4 「医療従事者向け資材」の作成、配布の概要

医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布	
目的	下記の安全性検討事項に関する注意喚起及び適切な診断・治療のための本薬の使用方法に関する包括的な情報を提供するため。
安全性検討事項	てんかん重積状態、皮膚障害、薬剤性過敏症症候群及び皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、食欲減退、中枢神経系副作用（運動失調、傾眠、めまい）、QTc 短縮に伴う催不整脈作用、自殺行動、自殺念慮、離脱症状、バルプロ酸ナトリウムとの相互作用、肝機能障害患者への投与、妊婦又は妊娠している可能性のある患者への投与、4歳未満又は体重15.0 kg未満の小児への投与
具体的な方法	納入時に医療情報担当者（以下、「MR」）が提供、説明し、資材の活用を依頼する。
実施期間	実施中
備考	

表5 「患者及び患者の家族向けパンフレット」の作成、配布の概要

患者及び患者の家族向けパンフレット（イノベロンを服用される患者さんとそのご家族へ）の作成、配布	
目的	本剤による副作用の早期発見につながる自覚症状について、患者及び家族の確実な理解を促すため。
安全性検討事項	てんかん重積状態、皮膚障害、薬剤性過敏症症候群及び皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、食欲減退、中枢神経系副作用（運動失調、傾眠、めまい）、離脱症状、妊婦又は妊娠している可能性のある患者への投与
具体的な方法	納入時にMRが提供、説明し、資材の活用を依頼する。
実施期間	実施中
備考	

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. 安全性検討事項

安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスクに及び重要な潜在的リスクに関連する副作用等について、特定使用成績調査における発現状況は表6のとおりであった。再審査期間中

に新たに重要な特定されたリスクとして設定された「薬剤性過敏症症候群」及び「皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）」ともに発現割合の上昇は認められず、その他の安全性検討事項についても承認時の治験副作用発現状況と比べ、発現頻度及び重篤度について臨床上の懸念となる事項はなかった。

表 6 特定使用成績調査における副作用・感染症発現状況

安全性解析対象症例数	702	
安全性検討事項	重篤	非重篤
	発現症例数（発現割合%）	発現症例数（発現割合%）
重要な特定されたリスク	-	-
てんかん重積状態 ^{a)}	24 (3.4)	0
皮膚障害、薬剤過敏症症候群及び皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群） ^{b)}	2 (0.3)	19 (2.7)
食欲減退 ^{c)}	3 (0.4)	66 (9.4)
中枢神経系副作用（運動失調、傾眠、めまい） ^{d)}	38 (5.4)	163 (23.2)
重要な潜在的リスク	-	-
QTc 短縮に伴う催不整脈作用 ^{e)}	1 (0.1)	3 (0.4)
自殺行為、自殺念慮 ^{f)}	0	0
離脱症状 ^{g)}	4 (0.6)	5 (0.7)
バルプロ酸ナトリウムとの相互作用 ^{h)}	0	0

MedDRA/J version (21.1)

- a) : MedDRA/J PT 「てんかん重積状態」。
- b) : MedDRA/J SOC 「皮膚および皮下組織障害」に包含される PT。
- c) : MedDRA/J PT 「過小食」、「食欲減退」、「食欲障害」、「拒食」、「摂食障害」、「神経性無食欲症」、「摂食障害症状」、「選択的摂食障害」。
- d) : MedDRA/J SOC 「神経系障害」に包含される PT。HLT 「中枢神経系画像検査」、「中枢神経系病理組織学的検査」に包含される PT のうち、「正常」を含むもの及び検査名・検査項目に該当する PT を除いたもの。
- e) : MedDRA/J SMQ 「不整脈」（広域）に包含される PT。HLT 「ECG 検査」に包含される PT のうち、「正常」を含むもの及び検査名・検査項目に該当する PT を除いたもの。PT 「起立性頻脈症候群」、「胎児心拍数サイノソイダルパターン」、「てんかんにおける原因不明の突然死」。
- f) : MedDRA/J SMQ 「自殺／自傷」（狭域）に包含される PT。
- g) : MedDRA/J SMQ 「薬剤離脱」（広域）に包含される PT。PT 「てんかん」、「てんかん重積状態」のうち、本剤漸減開始日から投与中止後 2 週までに発現したてんかん発作の増悪。
特定使用成績調査調査票項目「離脱症状の有無」が「あり」と報告された症例における離脱症状発現時の PT 「てんかん」、「てんかん重積状態」。
- h) : 「バルプロ酸ナトリウム」が併用されており、MedDRA/J PT 「薬物相互作用」発現時に報告された PT。
- SMQ : 標準検索式、SOC : 器官別大分類、HLT : 高位語、PT : 基本語

また、重要な不足情報について、申請者は以下のように説明した。

「肝機能障害患者への投与」について、肝機能障害を合併した症例は 32 例で、副作用発現率は 53.1%（17/32 例）であり、肝機能障害を合併しない患者での副作用発現率 48.6%（322/663 例）と同程度であり、また、肝機能障害を合併した症例に特有な副作用は認められなかった。

「成長への影響」について、本邦における年齢別の平均体重及び平均身長データ（文部科学省、平成 26 年度学校保健統計調査、2015）を用いて、投与開始時に 4 歳以上 15 歳未満の患者（303 例）における標準体重比（平均値）の経時推移を検討したが、本剤の成長への影響は認められなかった。

「4 歳未満又は体重 15 kg 未満の小児への投与」について、4 歳未満の症例は 17 例及び体重 15 kg 未満の症例は 52 例で、副作用発現割合はそれぞれ 35.3%（6/17 例）及び 44.2%（23/52 例）であり、他の年齢区分及び体重区分の症例と比較して高くはなかった。発現した副作用は、4 歳未満の症例では発熱（3 例）、激越（2 例）等、体重 15 kg の症例では傾眠（10 例）等であり、特徴的

な副作用は認められなかった。なお、「妊婦又は妊娠している可能性のある患者への投与」に該当する症例及び「カルボキシエステラーゼを介した薬物相互作用」に該当する副作用は報告されなかった。

以上、重要な不足情報について特段の問題は認められず、新たな追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の策定は不要と判断した。

4.2. 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 54 例 65 件、予測できない重篤な副作用は 12 例 18 件、予測できない非重篤な副作用は 152 例 197 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 5 件以上収集された主な副作用は表 7 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、原疾患や併用薬等の他の要因が考えられる、或いは、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」への追記は行わず、今後も同様の副作用の情報収集に努めることとする。

表 7 「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	157	215	12	18	152	197
精神障害	44	46	1	1	43	45
不眠症	13	14	0	0	13	14
易刺激性	5	6	0	0	5	6
気分変化	5	5	0	0	5	5
胃腸障害	28	28	4	4	24	24
流涎過多	8	8	0	0	8	8
皮膚および皮下組織障害	9	9	2	2	7	7
脱毛症	5	5	0	0	5	5
一般・全身障害および投与部位の状態	22	22	5	5	17	17
発熱	9	9	3	3	6	6
臨床検査	32	40	0	0	32	40
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	13	13	0	0	13	13
傷害、中毒および処置合併症	8	18	1	1	8	17
転倒	7	9	0	0	7	9

MedDRA/J version (25.1)

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。

特定使用成績調査の有効性については、調査担当医師評価による「発作回数及び変化率」及び「全般改善度」で評価した。

発作回数及び変化率：投与開始時と各評価時期（投与開始後 12 週時、6 カ月時、1 年時、1 年 6 カ月時及び 2 年時 [又は中止時及び中止後 2 週時]）の発作回数及び発作回数から算出した変化率を有効性評価の基準とした。有効性解析対象症例 495 例における強直・脱力発作（強直発作と脱力

発作の合計)の発作回数の要約統計量を表8に示すが、各評価時期において発作回数の減少が継続して認められた。

承認時までの試験(国内第Ⅲ相試験:12週間投与試験)と本調査では患者背景等が異なるため厳密の比較は困難であるが、承認時までの試験の発作回数の変化率(中央値)は-24.2%(28例)、本調査の12週時点の変化率(中央値)は-23.8%(281例)であり、承認時と同程度であった。

表8 強直・脱力発作の発作頻度の要約統計量

評価時期	発作回数*					変化率%**					
	症例数	平均値 (標準偏差)	最小値	中央値	最大値	症例数	平均値 (標準偏差)	最小値	中央値	最大値	中央値 の95% 信頼区間
投与開始時	393	127.1 (454.3)	0	40.0	7,840	-	-	-	-	-	-
12週時	344	96.1 (374.0)	0	28.0	5,880	281	-20.6 (69.8)	-100	-23.8	400	-30, -16.7
6カ月時	305	62.9 (185.6)	0	24.0	2,800	247	-18.0 (131.3)	-100	-33.3	1,650	-44.1, -23.1
1年時	245	47.7 (101.2)	0	16.0	1,228	201	-37.2 (79.0)	-100	-50.0	750	-58.3, -42.9
1年6カ月時	215	53.2 (128.6)	0	20.0	1,576	172	-5.5 (333.9)	-100	-50.0	4,100	-62.5, -33.3
2年時	208	52.7 (152.9)	0	16.0	2,004	166	-18.0 (280.3)	-100	-60.0	3,400	-71.4, -46.8
投与中止時	134	91.2 (257.9)	0	30.0	2,800	109	7.7 (80.1)	-100	0.0	300	0.0, 0.0
最終評価時	386	69.4 (199.6)	0	24.0	2,800	310	-7.5 (212.2)	-100	-27.8	3,400	-42.9, -14.3
投与中止後2週時	73	112.4 (336.6)	0	28.0	2,800	61	21.1 (145.8)	-100	0.0	1,000	0.0, 0.0

*発作回数=各評価時期前7日間の発作回数×4(28日間に換算)

**変化率%= (各評価時期における発作回数－調査開始時の発作回数)／調査開始時の発作回数×100

全般改善度: 投与開始時と評価時期(投与開始後12週時、6カ月時、1年時、1年6カ月時及び2年時[又は中止時])を比較して、調査担当医師が、全般改善度を「著明に改善した」、「改善した」、「やや改善した」、「不変」、「やや悪化した」、「悪化した」、「著明に悪化した」及び「判定不能」の8区分で判定し、「やや改善した」以上の症例を有効例として算出した有効率を有効性評価の基準とした(ただし、「判定不能」症例を除く。)。その結果を表9に示すが、各評価時期において一定の有効率が継続して認められた。

表9 全般改善度の評価結果

評価時期	著明に改善した	改善した	やや改善した	不変	やや悪化した	悪化した	著明に悪化した	判定不能	有効率 (%)
	症例数	症例数	症例数	症例数	症例数	症例数	症例数	症例数	
12週時	37	81	106	171	10	5	1	4	54.5
6カ月時	32	89	96	120	19	2	2	4	60.3
1年時	41	83	82	72	13	5	0	3	69.6
1年6カ月時	23	63	79	90	6	1	0	1	63.0
2年時	28	63	71	78	5	2	0	0	65.6
投与中止時	5	12	17	115	12	6	4	7	19.9

最終評価時	38	80	99	219	21	11	4	10	46.0
投与中止後2週時	0	0	0	4	2	0	0	0	0

以上、本剤の長期投与時の有効性について特段の問題は認められなかった。

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。

また、再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告及び研究報告はなかった。

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、本品目の医薬品リスク管理計画に関しては、製造販売後における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

以上