

再審査報告書

令和 7 年 10 月 24 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① ビムパット錠 50 mg ② ビムパット錠 100 mg ③ ビムパットドライシロップ 10%
有効成分名	ラコサミド
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	1. てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）※ 2. <u>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強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法</u>
承 認 の 用 法 ・ 用 量	別添参照
承 認 年 月 日	1. ①②：平成 28 年 7 月 4 日 1. ①②：平成 29 年 8 月 25 日（効能・効果に係る承認事項一部変更承認）※ 1. ③：平成 31 年 1 月 8 日（剤形追加承認） 1. ①②③：平成 31 年 1 月 8 日：（小児用法・用量に係る承認事項一部変更承認） 2. ①②③：令和 2 年 12 月 25 日
再 審 査 期 間	1. ①②：8 年 1. ①②：（効能・効果に係る承認事項一部変更承認） 残余期間（平成 29 年 8 月 25 日～令和 6 年 7 月 3 日） 1. ③：（剤形追加承認） 残余期間（平成 31 年 1 月 8 日～令和 6 年 7 月 3 日） 1. ①②③：（小児用法・用量に係る承認事項一部変更承認） 残余期間（平成 31 年 1 月 8 日～令和 6 年 7 月 3 日） 2. ①②③：4 年
承 認 条 件	<u>医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</u>
備 考	※：初回承認時の効能・効果は「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」であったが、平成 29 年 8 月 25 日付けで効能・効果（部分発作に対する単剤療法）に係る承認事項一部変更申請が承認され現行の効能・効果になっている。

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の今回の再審査対象について、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、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画（今回の再審査対象に限る。）については、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

ビムパット錠 50 mg、同錠 100 mg 及び同ドライシロップ 10% (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、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

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
<ul style="list-style-type: none"> 心電図 PR 延長関連事象 (房室ブロック、徐脈、失神等) 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : 以下、「TEN」)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群 : 以下、「SJS」) 薬剤性過敏症症候群 無顆粒球症 	<ul style="list-style-type: none"> 自殺行動、自殺念慮 	<ul style="list-style-type: none"> 該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 使用実態下における有効性 		

下線部：今回の再審査対象

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
<ul style="list-style-type: none"> 使用成績調査 (部分発作に対する併用療法) 【経口剤】 [成人] 使用成績調査 (部分発作に対する単剤療法) 【経口剤】 [成人] 一般使用成績調査 (部分発作に対する単剤、及び併用療法) 【注射剤】 [成人及び小児] 特定使用成績調査 (部分発作に対する単剤療法) 【経口剤】 [小児] 特定使用成績調査 (強直間代発作) 【経口剤】 [小児] 一般使用成績調査 (強直間代発作) 【注射剤】 [成人及び小児] 	<ul style="list-style-type: none"> 使用成績調査 (部分発作に対する併用療法) 【経口剤】 [成人] 使用成績調査 (部分発作に対する単剤療法) 【経口剤】 [成人] 一般使用成績調査 (部分発作に対する単剤、及び併用療法) 【注射剤】 [成人及び小児] 特定使用成績調査 (部分発作に対する単剤療法) 【経口剤】 [小児] 	<ul style="list-style-type: none"> 該当なし

下線部：今回の再審査対象

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（強直間代発作）【経口剤】〔小児〕	
目的	強直間代発作を有する小児てんかん患者に対する使用実態下での副作用の発生状況の把握、有効性の評価、及び安全性、有効性に影響を与えると考えられる要因を検討する。
安全性検討事項	<重要な特定されたリスク> 心電図 PR 延長関連事象（房室ブロック、徐脈、失神等）、TEN、SJS、薬剤性過敏症症候群、無顆粒球症
有効性に関する検討事項	使用実態下における有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	強直間代発作に対する治療として、新たに本剤を投与した 4 歳以上 16 歳未満の患者
実施期間	令和 3 年 4 月～令和 6 年 4 月
目標症例数	100 例
観察期間	24 週間
実施施設数	37 施設
収集症例数	89 症例
安全性解析対象症例数	51 症例
有効性解析対象症例数	44 症例
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

該当なし

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

特定使用成績調査における副作用発現割合は 11.8%（6/51 例）であり、承認時までの国際共同第Ⅲ相試験（SP0982 試験）及び国際共同第Ⅲ相長期継続投与試験（EP0012 試験）の副作用発現割合 46.3%（56/121 例）及び 34.7%（83/239 例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。

特定使用成績調査において、本剤の重要な特定されたリスクに関連する副作用は認められておらず、新たな安全対策は不要と判断した（各事象の定義については表 4 参照）。

また、安全性に影響を与えると考えられる要因¹⁾について検討した結果、体重当たりの 1 日平均投与量で副作用発現割合に有意差が認められ、最も低用量の 2 mg/kg 未満のグループの副作用発現割合が高かったが、特段の問題は認められず、新たな対応は不要と判断した。

表 4 安全性検討事項の定義

リスク名	定義
心電図 PR 延長関連事象（房室ブロック、徐脈、失神等）	PT 上室性不整脈、心房頻脈、移動性ペースメーカー、心房副収縮、アダムス・ストークス症候群、房室ブロック、完全房室ブロック、第一度房室ブロック、第二度房室ブロック、伝導障害、心房内伝導時間遅延、房室解離、遺

¹⁾ 性別、投与開始時年齢、体重、てんかん発症年齢、罹病期間、発作型、てんかん病因、投与開始前発作回数、既往歴、アレルギー体質、抗てんかん薬による前治療、併用抗てんかん薬数（本剤投与開始時）等

	伝心性伝導障害、房室興奮の異常、不整脈、徐脈、期外収縮、結節性調律、副収縮、離脱性不整脈、徐脈性不整脈、心房中隔欠損症、心アミロイドーシス、心サルコイドーシス、心房拡張、心筋線維症、心房肥大、左房肥大、右房肥大、右房拡張、左房拡張、心臓脂肪症（LLT：10068130/心房中隔の脂肪腫性肥大）、心筋症、アルコール性心筋症、虚血性心筋症、ストレス心筋症、心電図PR延長
TEN、SJS	PT 中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、スティーブンス・ジョンソン症候群
薬剤性過敏症症候群	PT 好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応
無顆粒球症	SMQ 無顆粒球症（狭域）に分類される PT

SMQ：標準検索式、PT：基本語、LLT：下層語

MedDRA/J version (27.0)

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 200 例 233 件、予測できない重篤な副作用は 558 例 708 件、予測できない非重篤な副作用は 514 例 650 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 20 件以上収集された主な副作用は表 5 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、原疾患や合併症等の患者要因、併用薬の影響等の本剤以外の要因が示唆されること、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」への追記等の新たな対応は不要と考える。

表 5 「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	988	1,358	558	708	514	650
神経系障害	435	507	372	429	74	78
てんかん	183	183	175	175	8	8
てんかん重積状態	23	23	22	22	1	1
痙攣発作	98	100	95	97	3	3
心臓障害	56	64	41	47	17	17
洞結節機能不全	21	21	21	21	0	0
胃腸障害	90	97	10	12	81	85
嚥下障害	46	46	2	2	44	44
一般・全身障害および投与部位の状態	67	71	13	14	54	57
異常感	22	22	0	0	22	22
臨床検査	129	174	25	25	107	149
脳波異常	21	21	8	8	13	13

MedDRA/J version (27.1)

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。

特定使用成績調査における有効性については、各症例の最終評価時点で、調査担当医師による全般改善度評価が実施された症例を評価対象とし、全般改善度評価に基づく有効率、観察期間中の発作消失率、4 週間当たりの発作回数減少率を評価した。有効性に関する各評価指標は以下のとおりとした。

- ・ 全般改善度評価に基づく有効率：調査担当医師が、観察中の臨床症状等から総合的に「改善、不変、悪化」の3段階で判定し、「改善」の症例割合を有効率とした。
- ・ 発作消失率：調査担当医師が、日常診療で使用されている「てんかん日誌」等を参照し、観察期間中の発作発現の有無を確認した。観察期間を通じて発作の発現が認められなかった症例を「発作消失あり」と定義し、その症例割合を発作消失率とした。
- ・ 発作回数減少率：調査担当医師が、日常診療で使用されている「てんかん日誌」等を参照し、原則として各評価時点の直前4週間の発作型別の発作回数をカウントし（4週間の発作回数としてカウントされなかった場合は、4週間当たりの発作回数に換算）、下記の計算式により発作回数減少率を算出した。

$$\text{発作回数減少率 (\%)} = \frac{\text{「投与開始前の発作回数」} - \text{「各評価時点の発作回数」}}{\text{投与開始前の発作回数}} \times 100$$

全般改善度に基づく有効率：有効性解析対象症例44例において、全般改善度の評価は、「改善」30例、「不変」13例及び「悪化」1例であり、有効率は68.2%（30/44例）であった。

発作消失率：発作消失の評価は、「発作消失あり」12例及び「発作消失なし」32例であり、発作消失率は27.3%（12/44例）であった。

4週間当たりの発作回数減少率：投与開始時及び最終評価時の4週間当たりの発作回数が得られた37例を対象に算出した結果、4週間当たりの発作回数減少率の平均は41.9%（中央値：100%）であった。

承認時までの臨床試験とは患者背景等が異なるため厳密な比較には限界があるが、強直間代発作患者を対象とした国際共同第Ⅲ相長期継続投与試験（EP0012試験）における4週間当たりの強直間代発作の発作回数減少率の中央値が88.5%に対し、本調査における4週間あたりの発作回数減少率の中央値は100%であり、本調査における本剤の有効性に特段の問題はないと考える。

また、有効性に影響を与えると考えられる要因²⁾について検討した結果、統計学的に有意差が認められた項目はなかった。

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。

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は1件（研究報告なし）であり、その概要を表6に示すが、本邦においては、本措置報告を踏まえ、令和4年11月に使用上の注意の「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の「9.6 授乳婦」の項に“ヒト乳汁中へ移行することが報告されている”旨を追記した。なお、再審査申請

²⁾ 性別、投与開始時年齢、体重、てんかん発症年齢、罹病期間、発作型、てんかん病因、投与開始前発作回数、既往歴、アレルギー体質、抗てんかん薬による前治療、併用抗てんかん薬数（本剤投与開始時）等

時点で対応中の事案はない。

表 6 措置報告の概要

措置報告	企業中核データシートが改訂され、ヒト乳汁移行に関する記載が追記されたとの情報（令和3年11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、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画（今回の再審査対象に限る。）については、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

(別添)

用法及び用量：

ビムパット錠 50 mg、ビムパット錠 100 mg

成人：通常、成人にはラコサミドとして1日100mgより投与を開始し、その後1週間以上の間隔をあけて増量し、維持用量を1日200mgとするが、いずれも1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により1日400mgを超えない範囲で適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日用量として100mg以下ずつ行うこと。

小児：通常、4歳以上の小児にはラコサミドとして1日2mg/kgより投与を開始し、その後1週間以上の間隔をあけて1日用量として2mg/kgずつ増量し、維持用量を体重30kg未満の小児には1日6mg/kg、体重30kg以上50kg未満の小児には1日4mg/kgとする。いずれも1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により体重30kg未満の小児には1日12mg/kg、体重30kg以上50kg未満の小児には1日8mg/kgを超えない範囲で適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日用量として2mg/kg以下ずつ行うこと。ただし、体重50kg以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。

ビムパットドライシロップ 10%

成人：通常、成人にはラコサミドとして1日100mg（ドライシロップとして1g）より投与を開始し、その後1週間以上の間隔をあけて増量し、維持用量を1日200mg（ドライシロップとして2g）とするが、いずれも1日2回に分けて用時懸濁して経口投与する。なお、症状により1日400mg（ドライシロップとして4g）を超えない範囲で適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日用量として100mg（ドライシロップとして1g）以下ずつ行うこと。

小児：通常、4歳以上の小児にはラコサミドとして1日2mg/kg（ドライシロップとして20mg/kg）より投与を開始し、その後1週間以上の間隔をあけて1日用量として2mg/kg（ドライシロップとして20mg/kg）ずつ増量し、維持用量を体重30kg未満の小児には1日6mg/kg（ドライシロップとして60mg/kg）、体重30kg以上50kg未満の小児には1日4mg/kg（ドライシロップとして40mg/kg）とする。いずれも1日2回に分けて用時懸濁して経口投与する。なお、症状により体重30kg未満の小児には1日12mg/kg（ドライシロップとして120mg/kg）、体重30kg以上50kg未満の小児には1日8mg/kg（ドライシロップとして80mg/kg）を超えない範囲で適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日用量として2mg/kg（ドライシロップとして20mg/kg）以下ずつ行うこと。ただし、体重50kg以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。

下線部：今回の再審査対象