

事 務 連 絡
令和 8 年 3 月 3 日

(別記) 御中

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
新薬審査第三部

「てんかん治療において一時的に経口投与ができない患者に対する経口製剤と同一有効成分の
静注製剤の臨床開発に関する留意事項 (Early Consideration)」について

日頃より、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の審査等業務に対し、ご理解とご協力を賜り
厚く御礼申し上げます。

てんかんに対する薬物治療では、一時的に経口投与が困難な状態では、投与中又は代替可能な
抗てんかん薬を、経静脈的に投与することが望ましいとされ、これまで複数の静注製剤の開発が
進められているところです。

今般、一時的に経口投与ができない患者に対する経口製剤と同一有効成分の静注製剤の臨床開
発の留意事項 (Early Consideration) を整理しましたので、別添のとおりお知らせいたします。

なお、Early consideration とは、科学的知見や情報等が必ずしも十分に集積されていない段階で
はあるものの、新たな技術等のイノベーションの実用化と革新的な医薬品等の開発を促進するた
めの参考情報として、その時点における考え方を示したものであり、今後、新たに得られる知見
や科学の進歩等により、変わり得るものであることにご留意ください。

(別記)

日本製薬団体連合会

日本製薬工業協会

米国研究製薬工業協会在日執行委員会

一般社団法人 欧州製薬団体連合会

(別添)

てんかん治療において一時的に経口投与ができない患者に対する
経口製剤と同一有効成分の静注製剤の臨床開発に関する留意事項
(Early consideration)

令和8年3月3日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
新薬審査第三部

1. はじめに

てんかんは、脳の発作性の症状が反復性に生じる慢性疾患であり、てんかん発作は脳の神経細胞の過剰興奮により生じると考えられている¹⁾。これまでに、複数のてんかん治療薬が本邦で承認されているが、抗てんかん薬の急激な中断は反跳発作やてんかん重積を引き起こす懸念があり、投与を中止する場合であっても、漸減中止が原則とされている¹⁾。そのため、一時的に経口投与が困難な状態では、投与中又は代替可能な抗てんかん薬を、経静脈的に投与することが望ましいとされている^{2,3)}。

本 Early Consideration は、てんかん治療において一時的に経口投与ができない患者に対する、経口製剤と同一有効成分の静注製剤の臨床開発に当たっての留意事項等を提示するものである。なお、ここに示す留意事項については、これまでに得られている知見に基づいて検討したものであり、今後得られる新たな知見等により変わりうることに留意されたい。

2. 臨床試験に関する留意点

2.1 全般的事項

てんかん治療における一時的に経口投与ができない場合の代替手段としての静注製剤の開発に当たっては、経口製剤において、てんかん患者を対象とした臨床試験において有効性が検証され、安全性が確認されていることが前提である。その上で、静注製剤の開発では、以下の点を考慮した上で、適切に評価できるようにする必要がある。

- 経口製剤と静注製剤の薬物動態プロファイルが同様であることが示される必要がある。
- 静脈内投与時には経口投与時と比較して C_{max} が高くなる可能性等を踏まえ、静注製剤の用量、投与速度等の適切性、並びに経口製剤と静注製剤における安全性及び有効性の類似性が示される必要がある。なお、経口製剤から切り替える場合と経口製剤に先立って静注製剤を投与する場合のそれぞれについて検討する必要がある。
- 静注製剤における有効性及び安全性の評価は、経口製剤と静注製剤の薬物動態が同様であることが示され、かつ切替え前後の薬物動態の変動が臨床的に「影響はない」と判断される場合には、既承認の経口製剤と同一有効成分の静注製剤の臨床開発に当たっては必ずしも無作為化二重盲検比較試験を計画、実施する必要はない。例えば、経口製剤から静注製剤への切替え前後で発作回数の変化量の比較や有害事象の発現状況を検討することも一案である。

- 経口製剤から静注製剤への切替え試験においては、経口製剤が一定期間投与された後に静注製剤に切り替える必要がある。

2.2 薬物動態解析

薬物動態解析は、臨床試験の目的に応じて設定する必要がある。得られた結果に対して恣意的な解釈が行われることを避けるため、予め解析方法及び判断基準を設定しておく必要がある。

薬物動態の解析に当たっては、母集団薬物動態モデルを用いたシミュレーション等を活用することも一案と考える。

2.3 有効性の評価項目

有効性を評価する上では、一定期間の発作頻度等の臨床評価指標を設定することが適切であり、経口製剤と静注製剤を比較する観点からは、経口製剤の検証的試験で用いられた有効性の評価項目を用いることが望ましい。得られた結果に対して恣意的な解釈が行われることを避けるため、予め有効性の評価基準についても規定しておく必要がある。

なお、サロゲートマーカー（例：脳波所見の変化）を有効性の評価指標に利用することは検討可能であるが、現時点ではサロゲートマーカーの試験結果のみに基づいて静注製剤の有効性を評価することは困難と考える。

2.4 対象患者

静注製剤の有効性及び安全性を評価するための臨床試験の対象患者は、経口製剤の適応範囲内とすべきである。経口製剤が複数の適応（例：部分発作及び強直間代発作）を有する場合には、原則として、静注製剤の有効性及び安全性は適応疾患の患者毎に評価する必要がある。ただし、臨床試験の実施可能性の観点から、特定の適応疾患の患者に対する静注製剤を用いた臨床試験の実施が困難な場合には、適応疾患の患者間での薬物動態の異同、経口製剤の臨床試験成績等を踏まえ、静注製剤の有効性が期待できるとの合理性が科学的に確認される際には、当該適応疾患の患者に対する静注製剤を用いた臨床試験を実施しないことが許容される場合もある。

2.5 評価期間

臨床試験における評価期間は、静注製剤の投与期間、設定する評価項目等を考慮した上で設定する必要がある。ただし、経口製剤で有効性と安全性が確認され、薬物動態試験で経口製剤と静注製剤の類似性が示されている場合には、短期間での評価も許容される場合がある。

3. 小児における開発

小児を対象とした開発においても、基本的な考え方は成人と同様である。一方で、特定の適応疾患の患者においては、臨床試験の実施可能性の観点等から成人患者等の他の集団での試験成績を外挿することが可能であるかも踏まえて、開発方針を検討する必要がある。他の集団の臨床試験の外挿に当たっては、「小児集団に対する医薬品の臨床試験に関するガイダンス」（ICH E11）及びその補遺^{4,5)}を踏まえつつ、承認申請時までに必要な臨床成績は品目毎にケース・バイ・ケースでの詳細な検討が必要である。そのため、静注製剤の臨床試験計画の早期段階から、機構の治

験相談等を活用していくことが推奨される。

4. 参考文献

- 1) てんかん診療ガイドライン 2018. 医学書院; 2018
- 2) CNS drugs 2015; 29: 1009-22
- 3) Curr Pharm Des 2017; 23: 6524-32
- 4) 「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて」（平成 12 年 12 月 15 日付け医薬審第 1334 号）
- 5) 「小児集団における医薬品開発の臨床試験に関するガイダンスの補遺について」（平成 29 年 12 月 27 日付け薬生審査発 1227 第 5 号）

以上