

タによる集計)。投与後 96 時間までに投与した放射能のうち 9.6～22.8 %が糞中に回収された (3 例)。尿及び糞中を合わせた回収率は、94.8 % (2 例) であった。また、それぞれの被験者における投与後 24 時間までの尿の HPLC のラジオクロマトグラムは単一ピークであった。このピークを分離し、本薬の標準物質のマススペクトルと比較したところ未変化体と同定された (5.3.3.1.8: 104-005)

授乳期にある外国人健康成人女性 6 例に本剤 400 mg (海外開発用カプセル 400 mg を使用) を単回経口投与した時、血漿中未変化体濃度の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ に関して、被験者の血漿中濃度に対する乳汁中濃度の比の平均値 (変動係数 %) はそれぞれ 0.60 (20.1 %) 及び 0.73 (14.9 %) であり、授乳中の女性に本剤 4800 mg/日を投与したときの授乳による乳児の曝露量を推定すると、約 1.2 mg/kg/日 (米国における 3～4 歳の小児の臨床用量の 3/100 に相当) であった (5.3.3.1.9: 945-196-0)。

(3) 患者における検討

<日本人における成績>

国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: 945-08J) において、本剤 (国内開発用錠剤 200 mg を使用) 1200 mg/日または 1800 mg/日を他の抗てんかん薬と併用し、服用開始前 4、8 週 (服用前観察期) 及び 0 週に併用抗てんかん薬の血漿中濃度が、ガバペンチン服用開始後 4、8 及び 12 週 (服用期) に本薬及び併用抗てんかん薬の血漿中濃度が測定された。併用する抗てんかん薬の種類及び用法・用量は、服用前観察期から服用後観察期まで変更しないことと設定され、併用抗てんかん薬の血中濃度に影響を与える薬剤及び作用を増強・減弱する薬剤の追加、中止は行わないことと設定された。なお、各薬剤の投与時刻については調査されなかった。

その結果、1800 mg/日投与群の数例で高濃度の血漿中未変化体濃度が観察されたものの、因果関係が否定できなかった有害事象は、傾眠及び手皮膚炎でいずれも軽度で消失しており、安全性に問題はないと考えられている。

また、本剤投与後の抗てんかん薬の血漿中濃度は、本剤投与前と比較して変動する傾向はなく、また、プラセボ投与群と比較して本剤投与群 (1200 及び 1800 mg/日) で抗てんかん薬の血漿中濃度の変動が大きくなる傾向も認められなかった。

<外国人における成績>

1) 脳脊髄液への移行

外国人てんかん患者 (18 例、男性 10 例、女性 8 例) を対象に、ベースライン時及び二重盲検期 (プラセボ、本剤 1 回 300 mg 及び 400 mg 1 日 3 回 12 週間反復経口投与、海外開発用カプセル 150、200 mg を使用) の最後に血漿及び脳脊髄液が採取され、本剤の定常状態における脳脊髄液への移行が検討された。二重盲検期において 18 例中 13 例が本剤を、5 例がプラセボを投与され、本剤投与患者 13 例中 9 例で本剤の濃度が検出された。血漿中未変化体濃度 (1.0～3.8 $\mu\text{g/mL}$) に対する脳脊髄液中未変化体濃度の比の平均値 (範囲) は 20.2 % (14.6～28.1 %) であった (5.3.3.2.1: 945-9-01/02)。

外国人てんかん患者 (27 例、男性 15 例、女性 12 例) を対象に、ベースライン時及び二重盲検期 (プラセボ、本剤 1 回 300 mg 及び 400 mg 1 日 3 回 12 週間反復経口投与、海外開発用カプセル 150、200mg を使用) の最後の朝投与前に血漿及び脳脊髄液が採取され、本剤の定常状態における脳脊髄液への移行が検討された。二重盲検期において 27 例中 20 例が本剤を、7 例がプラセボを投与された。プラセボ

を投与した7例中5例については、二重盲検期終了後に本剤600(4例)又は1200mg(1例)が非盲検下で単回経口投与され、単回経口投与時での移行性についても同様に検討された。二重盲検期では本剤投与患者20例中19例で、単回投与時では5例全例で本剤の濃度が検出された。定常状態(反復投与時)における血漿中未変化体濃度(1.15~8.46 µg/mL)に対する脳脊髄液中未変化体濃度の比の平均値(範囲)は16.0%(7.3~34.5%)であった。また、単回投与後6時間における血漿中未変化体濃度(1.04~3.74 µg/mL)に対する脳脊髄液中未変化体濃度の比の平均値(範囲)は11.9%(8.6~13.5%)であり、定常状態(反復投与時)と比較して低値を示した(5.3.3.2.2: 945-10-01/02)。

その他申請者は、ヒトでの本剤の脳内移行について検討した事例として、長期に本薬及びフェニトインを投与し、右側頭葉切除術を受けた患者(1例)における脳切除時の血清中未変化体濃度及び大脳皮質中未変化体濃度は、それぞれ6.75 µg/mL及び5.40 µg/gで、未変化体濃度比(大脳皮質/血清)は0.80であることが報告されていること(Ojemann LM et al, *Epilepsia*, 29: 694, 1988)を説明した。

(4) 内因性要因の検討

1) 腎機能低下者における単回経口投与時の成績

種々の腎機能を有する外国人被験者20例(男性14例、女性6例)に、本剤400mg(海外開発用カプセル200mgを使用)を単回経口投与し、クレアチニンクリアランス(CL_{CR} 、24時間クレアチニンクリアランス)により3群(CL_{CR} : >60 mL/min、 CL_{CR} : 30~60 mL/min、 CL_{CR} : <30 mL/min)に分けて評価した結果、クレアチニンクリアランスの低下に伴い、本薬の血漿中薬物濃度の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は増加し、 t_{max} 及び消失半減期 $t_{1/2}$ は延長した。また、本薬の経口クリアランス(CL/F)は、クレアチニンクリアランスに比例し、その回帰直線($CL/F=2.27 \times CL_{CR}-13$)のY切片がほぼ0であり(5.3.3.3.1: 945-38-0)、本薬はヒトではほとんど代謝を受けず(5.3.3.1.8)、静脈内投与時の投与量のほぼ100%が未変化体として尿中に排泄されるとの結果(5.3.1.1.3)と矛盾はなかった。

種々の腎機能を有する外国人被験者20例(男性11例、女性9例)に本剤400mg(海外開発用カプセル200mgを使用)を単回経口投与し、クレアチニンクリアランス(CL_{CR} 、24時間クレアチニンクリアランス)により、3群(CL_{CR} : \geq 60 mL/min、 CL_{CR} : 30~59 mL/min、 CL_{CR} : <30 mL/min)に分けて評価した結果、腎機能の低下に伴い本薬の経口クリアランス(CL/F)及び CL_r は減少し、本薬の血漿中薬物濃度の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は増加し、 t_{max} 及び消失半減期 $t_{1/2}$ は延長した。尿中排泄率は全ての群でほぼ等しく、腎機能は吸収量に影響を及ぼさないことが示された(5.3.3.3.2: 945-062-0)。

種々の腎機能を有する外国人被験者20例(男性12例、女性8例)に本剤400mg(海外開発用カプセル200mgを使用)を単回経口投与し、クレアチニンクリアランス(CL_{CR} 、24時間クレアチニンクリアランス)により3群(CL_{CR} : \geq 60 mL/min、 CL_{CR} : 30~59 mL/min、 CL_{CR} : <30 mL/min)に分けて評価した結果、腎機能の低下に伴い本薬の経口クリアランス(CL/F)及び腎クリアランス(CL_r)は減少し、本薬の血漿中薬物濃度の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は増加し、 t_{max} 及び消失半減期 $t_{1/2}$ は延長した。尿中排泄率は全ての群でほぼ等しく、腎機能は吸収量に影響を及ぼさないことが示された。また、クレアチニンクリアランスと CL/F 及び CL_r に関して、回帰分析を実施した結果、 CL/F 及び CL_r に関して、クレアチニンクリアランスと有意な相関が認められ、 CL/F 及び CL_r はクレアチニンクリアランスに依存することが示唆された。 CL/F とクレアチニンクリアランスに関して、回帰直線($CL/F=1.23 \times CL_{CR}+9.92$)のY

切片は0と有意な差はなく(5.3.3.3.3: 945-064-0)、本薬はヒトではほとんど代謝を受けず(5.3.3.1.8)、静脈内投与時の投与量のほぼ100%が未変化体として尿中に排泄されるとの結果(5.3.1.1.3)と矛盾はなかった。

週3回の血液透析を受けている無尿症の外国人被験者11例(男性7例、女性4例)に本剤400mg(海外開発用カプセル200mgを使用)を単回経口投与(透析は、本剤投与後2、4及び7日に各3時間実施)した時、本薬の血漿中薬物濃度の消失半減期 $t_{1/2}$ は、非透析時で132時間、透析中で3.8時間であった。透析終了後2時間にわたり未変化体の再分布により血漿中濃度が上昇した。週3回の血液透析による8日間全体の消失半減期は51時間であった。3時間の透析で血漿中未変化体濃度は約39%減少し、3回の透析により体内から除去された未変化体量の平均値(変動係数%)は139mg(34.2%)であった。本剤の透析クリアランスの平均値(変動係数%)は142mL/min(18.4%)であった。以上から、無尿症の患者に本剤を投与した場合、透析により本剤を除去できることが示された(5.3.3.3.4: 945-063-0)。

2) 年齢及び性差の影響

種々の年齢の外国人健康成人36例(男性18例、女性18例)に本剤400mg(海外開発用カプセル200mgを使用)を単回経口投与し、年齢が本薬の薬物動態に及ぼす影響を検討した結果、加齢に従い、本薬の血漿中薬物濃度の C_{max} 、 t_{max} 及び尿中排泄率は変化せず、年齢の影響は認められなかったが、加齢に従い $AUC_{0-\infty}$ は増加し、経口クリアランス(CL/F)及び消失速度定数(k_{el})は減少した。また、腎クリアランス(CL_r)及び体表面積で調整した CL_r は年齢が増加するに従い減少したことから、加齢に伴う腎クリアランスの減少は、腎機能の低下によるものと考えられた。また、加齢に伴う $AUC_{0-\infty}$ の増加、CL/F及び k_{el} の減少も加齢に伴う腎機能の低下によるものと考えられている(5.3.3.3.5: 945-40-0)。また、本試験成績をもとに、本薬の薬物動態の性差について検討した結果、 C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ の平均値(変動係数%)は、女性でそれぞれ4.48 μ g/mL(26.1%)、43.2 μ g \cdot h/mL(36.2%)、男性でそれぞれ3.58 μ g/mL(26.2%)、39.9 μ g \cdot h/mL(27.7%)であり、女性での C_{max} は男性よりも1.25倍有意に高値であったが、傾眠の発現率が男性よりも女性で高い傾向が認められたこと(2.7.4.5.1)以外に臨床試験で有効性及び安全性の観点から差は認められておらず、 C_{max} での差異は臨床的に大きな意義はないと考えられている。

(5) 薬物相互作用の検討

1) フェニトイン(5.3.3.4.1: 945-01)

フェニトイン単剤を維持投与中の外国人てんかん患者8例(男性8例)に本剤(海外開発用カプセル200mgを使用)を単回及び反復経口投与し、本剤がフェニトインの薬物動態に及ぼす影響及びフェニトインが本薬の薬物動態に及ぼす影響が検討された。本剤の投与方法は、第1日目に400mgを単回投与、第7~15日目に1回400mgを1日3回反復投与(8時間間隔、ただし第15日目は1日1回投与)と設定された。なお、治験期間中、フェニトインの投与量を変更しないことと設定された。

① 本剤がフェニトインの薬物動態に及ぼす影響

フェニトインの血漿中総濃度及び遊離型濃度を本剤併用前と併用後とで比較した結果、本剤併用前、反復投与中及び併用後の各期におけるフェニトインのトラフ値(血漿中総濃度及び遊離型濃度)は近

似していた。また、第1日目及び15日目における本剤投与後1、3及び6時間のフェニトインの濃度を比較したところ、血漿中総濃度の平均値(変動係数%)は第1日目(19.0(19%)、19.1(22%)及び18.0 µg/mL(19%))、第15日目(18.0(20%)、18.6(18%)及び18.3 µg/mL(17%))、遊離型フェニトイン濃度の平均値(変動係数%)は第1日目(1.63(20%)、1.66(19%)及び1.60 µg/mL(21%))、第15日目1.60(19%)、1.80(24%)及び1.71 µg/mL(21%))であり有意差は認められず、本剤はフェニトインの薬物動態に影響を及ぼさないと考えられている。

② フェニトインが本剤の薬物動態に及ぼす影響

単回投与後及び反復投与時の本薬の薬物動態を比較したところ、消失速度定数は近似していた。また、フェニトイン併用時及び非併用時における本薬の薬物動態を比較したとき、フェニトイン併用時の本剤400 mg単回投与後の C_{max} 、 t_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、3.52 µg/mL、2.58時間及び34.3 µg·h/mLであった。また、外国人健康成人における本剤400 mg単回投与後の C_{max} 、 t_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ3.63 µg/mL、3.2時間及び33.7 µg·h/mLであり、フェニトイン併用時と近似していた。以上から、フェニトインは、本剤の薬物動態に影響を及ぼさないと考えられている。

2) カルバマゼピン (5.3.3.4.3: 945-45-0)

カルバマゼピン単剤を投与中の外国人てんかん患者12例(男性3例、女性9例)に本剤(海外開発用カプセル200 mgを使用)を投与し、本剤がカルバマゼピン及びその代謝物のカルバマゼピン-10,11-エポキシドの薬物動態に及ぼす影響及びカルバマゼピンが本剤の薬物動態に及ぼす影響が検討された。本剤の投与は、第1日目に400 mg単回経口投与、第5~8日目に1回400 mg1日3回反復経口投与(8時間間隔、ただし第8日目は、1日1回投与)と設定され、治験期間中、カルバマゼピンの投与量を変更しないことと設定された。

① 本剤がカルバマゼピンの薬物動態に及ぼす影響

カルバマゼピン及びカルバマゼピン-10,11-エポキシドの血漿中トラフ濃度を、本剤併用前と本剤併用中で比較し、本剤がカルバマゼピン及びカルバマゼピン-10,11-エポキシドの薬物動態に及ぼす影響を検討した結果、ガバペンチン単回投与前14日、7日、単回投与後1~3、5~10及び12日目におけるカルバマゼピン(6.88~7.87 µg/mL)及びカルバマゼピン-10,11-エポキシド(1.37~1.65 µg/mL)の各血漿中トラフ濃度推移に有意な変動は認められず、本剤はカルバマゼピン及びカルバマゼピン-10,11-エポキシドの薬物動態に影響を及ぼさないと考えられている。

② カルバマゼピンが本剤の薬物動態に及ぼす影響

本剤単回投与後及び反復投与時(第8日目)における本薬の血漿中薬物濃度の $t_{1/2}$ は、7.1及び6.2時間と近似していた。また、反復投与時(第8日目)の AUC_r は単回投与後の $AUC_{0-\infty}$ とほぼ一致し、予想を超える累積は確認されなかった。本剤の経口クリアランス(CL/F)、腎クリアランス(CL_r)及び尿中排泄率は、単回投与後と反復投与時でよく近似しており、カルバマゼピン併用時及び非併用時における薬物動態パラメータも近似していた。以上から、カルバマゼピンは、本薬の薬物動態に影響を及ぼさないと考えられている。

3) バルプロ酸

① 健康成人における検討 (5.3.3.4.4: 945-39)

外国人健康成人男性 12 例にバルプロ酸を第 1 及び 9 日目に 250 mg 単回経口投与、本剤（海外開発用カプセル 200mg を使用）を第 3～10 日目に 1 回 400 mg 1 日 3 回反復経口投与し、本剤がバルプロ酸の薬物動態に及ぼす影響が検討された。本剤併用前と併用時でバルプロ酸の血漿中薬物濃度の C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 t_{max} 、消失速度定数は、併用前（25.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、453 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、2.2 時間、0.0478 h^{-1} ）及び併用時（25.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、451 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、1.8 時間、0.0456 h^{-1} ）で有意な差はなく、本剤はバルプロ酸の薬物動態に影響を及ぼさないと考えられている。

② てんかん患者における検討 (5.3.3.4.5: 945-44-0)

バルプロ酸単剤投与を受けている外国人てんかん患者 14 例（男性 8 例、女性 6 例）に、本剤を単回及び反復経口投与し、本剤がバルプロ酸の血清中トラフ濃度に及ぼす影響及びバルプロ酸が本剤の薬物動態に及ぼす影響が検討された。本剤の投与方法は、第 1 日目に 400 mg 単回経口投与、第 3～8 日目に 1 回 400 mg 1 日 3 回反復経口投与（8 時間間隔、ただし、第 8 日目は 1 日 1 回投与）と設定され、治験期間中、バルプロ酸の投与量を変更しないことと設定された。

ア) 本剤がバルプロ酸の薬物動態に及ぼす影響

バルプロ酸の定常状態における血清中トラフ濃度を本剤併用前と併用時で比較したとき、本剤併用前（79.7～81.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）、併用中（80.2～83.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）及び併用後（79.4～85.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）の血清中バルプロ酸濃度（トラフ値）は近似しており有意差は認められず、本剤はバルプロ酸の薬物動態に影響を及ぼさないと考えられている。

イ) バルプロ酸が本薬の薬物動態に及ぼす影響

単回投与後及び反復投与時（8 日目）における本薬の血漿中薬物濃度の $t_{1/2}$ は、それぞれ 6.1 及び 6.8 時間で近似していた。また、反復投与後の AUC_{τ} の平均値（36.5 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ）は単回投与後の $AUC_{0-\infty}$ の平均値（37.1 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ）とほぼ一致し、予想を超える累積は確認されなかった。バルプロ酸併用時及び非併用時の定常状態における本剤投与後の薬物動態パラメータは、近似しており、バルプロ酸は本薬の薬物動態に影響を及ぼさないと考えられている。

4) フェノバルビタール (5.3.3.4.6: 945-7-0)

外国人健康成人 14 例（男性 9 例、女性 5 例）を対象に、本剤（海外開発用カプセル 150mg を使用）が定常状態の血漿中フェノバルビタール濃度（トラフ値）に及ぼす影響及びフェノバルビタールが本剤の薬物動態に及ぼす影響が検討された。本剤は第 1 及び 42 日目に 300 mg 単回経口投与、第 49～52 日目には、1 回 300 mg を 1 日 3 回（投与間隔 8 時間）反復経口投与（ただし、第 52 日目は 1 日 1 回投与）、フェノバルビタールは、第 8～22 日目に 15 日間かけて投与量 90 mg/日まで漸増し、第 23 日目から 59 日目まで 90 mg/日を反復投与と設定された。

① 本剤がフェノバルビタールの薬物動態に及ぼす影響

本剤併用前、単回投与後（第 42 日目）及び反復投与後のフェノバルビタールのトラフ濃度の平均値はそれぞれ 15.1、14.4、13.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり有意差は認められず、本剤はフェノバルビタールの薬物動態に影響を及ぼさないと考えられている。

② フェノバルビタールが本剤の薬物動態に及ぼす影響

フェノバルビタール併用時における本剤単回投与後の血漿中薬物濃度の $AUC_{0-\infty}$ の平均値（27.1 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/$

mL)と反復投与最終日(第52日目)の AUC_t の平均値(27.9 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)はほぼ一致し、予想を越える累積は確認されなかった。本薬の C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、消失速度定数の平均値はフェノバルビタールの併用前の $\pm 10\%$ 以内であり、 t_{max} の平均値は併用前と比較して16%延長、排泄率は併用前と比較して12%低値を示したが、フェノバルビタールは、本薬の薬物動態に大きな影響を及ぼさないと考えられている。

5) シメチジン (5.3.3.4.7: 945-058-0)

外国人健康成人12例(男性10例、女性2例)を対象に、シメチジンが本剤(海外開発用カプセル200mgを使用)投与後の薬物動態に及ぼす影響が検討された。用法・用量は第1及び8日目に本剤400mgを単回経口投与し、第7~9日目にシメチジンを1回300mg1日4回反復経口投与と設定された。シメチジン併用時の本薬の血漿中薬物濃度の $AUC_{0-\infty}$ 及び t_{max} は、非併用時と比較して、それぞれ17%及び15%有意に増加し、また、シメチジン併用時の本剤の消失速度定数、経口クリアランス(CL/F)及び腎クリアランス(CL_r)は、非併用時と比較してそれぞれ14%及び12%有意に減少した。 t_{max} は、シメチジン併用により0.5時間延長したが、臨床的に意義はないと考えられている。また、シメチジン併用時にクレアチンクリアランスは10%減少した。以上について、シメチジン併用時の本薬の CL_r の変化は、腎機能の指標であるクレアチンクリアランスの変化と同程度で小さく、臨床における用量調節による血漿中濃度の変化の割合や、生物学的同等性の許容範囲(平成13年5月31日付医薬審第786号、厚生労働省医薬局審査管理課長通知)を踏まえると15%程度は小さいと考えられ、臨床的に問題となる変化ではないと考えられている。

6) 制酸剤(マグネシウム及びアルミニウム含有)(5.3.3.4.8: 945-047-0)

外国人健康成人16例(男性6例、女性10例)を対象に、マグネシウム・アルミニウムを含有する制酸剤(██████[®])が本剤(海外開発用カプセル200mgを使用)の薬物動態に及ぼす影響が検討された。投与条件として、本剤を制酸剤非併用時に投与、制酸剤と同時に投与、制酸剤投与前2時間に投与、制酸剤投与後2時間に投与の4つが設定され、投与量は本剤が400mg、マグネシウム・アルミニウム含有制酸剤の投与量はMaalox TC[®]として30mLと設定された。制酸剤非併用時と比較して、本薬の血漿中薬物濃度の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、同時投与の場合にそれぞれ17%減少(比の90%信頼区間[72.7, 93.8])及び20%減少(比の90%信頼区間[72.1, 88.9])、制酸剤投与前2時間に本剤を投与した場合にそれぞれ12%減少(比の90%信頼区間[77.2, 98.2])及び19%減少(比の90%信頼区間[72.8, 89.5])、制酸剤投与後2時間に本剤を投与した場合にそれぞれ5%減少(比の90%信頼区間[84.1, 105.2])及び11%減少(比の90%信頼区間[80.8, 97.5])した。

以上の結果から、制酸剤併用時の本薬の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の変化は小さく、臨床的に問題となる変化ではないと考えられたが、同時投与及び制酸剤投与前2時間の結果は、比の90%信頼区間が80%から120%の範囲内になく、マグネシウム・アルミニウムを含有した制酸剤と本剤を服用する場合には、制酸剤の服用後少なくとも2時間以降に本剤を服用することが望ましいと考えられている。

これらの薬剤の他、モルヒネ併用時の本剤の血清中濃度の C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ 及び尿中排泄率は非併用時と比較して、24、44及び26%増加したとの報告(5.3.3.4.13: PK-8, Eckhardt K et al, *Anesth Analg*, 91:

185-191, 2000) が参考資料として提出されており、モルヒネと本剤を併用する場合には、傾眠等の中枢神経抑制症状に注意し、必要に応じて本剤又はモルヒネの用量を減量する必要があると考えられている。また、本剤は本邦で未発売である Hydrocodone の血中濃度を低下させることが明らかとなっており、販売された際には注意が必要である。その他、プロベネシド、経口避妊薬（ノルエチステロン及びエチニルエストラジオールの合剤）、ナプロキセンとの薬物相互作用が検討されたが、本剤との薬物相互作用はないものと考えられている。

<審査の概略>

(1) 腎機能障害のある患者、血液透析を受けている患者等の特殊な患者集団について

腎機能障害のある患者、血液透析を受けている患者の投与量調節方法は血漿中濃度のシミュレーションにより実施されているが、機構は本剤投与後の血漿中濃度と脳内濃度及び脳脊髄液（CSF）中濃度の関係とその臨床的意義について、申請者に説明を求めた。

申請者は、抗てんかん作用の作用部位は脳内と考えられるため、脳内濃度が最も薬効に関連すると考えられること、右側頭葉切除術を受けた患者 1 例において、脳切除時の血清中濃度に対する大脳皮質中濃度の比は 80 % と報告されており（Ojemann LM et al, *Epilepsia*, 29: 694, 1988）、本薬血中濃度は作用部位濃度を反映していると考えられ、血漿中濃度をもとに議論することは妥当と考えることを説明した。また、申請者は、CSF 中濃度と脳実質内濃度との関連は明確ではないが、CSF 中に本薬が検出された意味として、本薬が血漿から血液脳関門（BBB）を介して脳実質内に移行したことを推測する根拠となると考えられることを説明した。

機構は、本剤の薬物動態学的、薬力学的な民族差の有無と国内外で腎機能障害のある患者、血液透析を受けている患者における投与量調節方法が異なる理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤服用後の薬物動態は日本人で外国人よりも低用量で吸収に飽和がみられることが推定されたが、臨床用量（1 回 200～800 mg）では日本人、外国人ともにほぼ線形とみなすことができ、本剤服用後の吸収量も民族差はほぼ同様と考えられたことを説明した。また、申請者は、本剤服用後の有効性については、主要評価項目の Response Ratio、副次評価項目の Responder Rate、てんかん発作頻度減少率ともに国内外同様の傾向を示し、安全性についても、有害事象の発現率、程度及び種類が国内外で類似していたこと（5.3.5.3.2）から、特殊集団等、本邦の臨床試験に組み入れられなかった患者層に対する用法・用量を海外データから設定することに大きな問題はないと考える旨を説明した。また、申請者は、国内外で腎機能障害のある患者、血液透析を受けている患者における投与量調節方法には差異があり、特にクレアチンクリアランス 5～14 mL/min の患者層で異なるが、海外（特に米国）ではシロップ剤が承認されておりより細かな設定が可能なためであると説明した。

機構は、国内ではシロップ剤が申請されていないが、そのような状況でも腎機能障害のある患者、血液透析を受けている患者に対して対応可能であり、臨床上特に問題はないと考える根拠について申請者に説明を求めた。

申請者は、国内外の腎機能低下患者に対する投与量の設定方法は、腎機能が正常な（クレアチンクリアランスが 60～120 mL/min）患者における血漿中濃度を推定し、腎機能が正常な患者でとり得る血漿中濃度の幅に収まるように、投与量や投与間隔をシミュレーションにより調整したものであると説明した。また、申請者は、保存期腎不全患者（血清クレアチニン濃度 2.0 mg/dL 以上で、透析療法を施

行されていないと定義)は計154000人と推定され(1996年度厚生省長期慢性疾患総合研究事業(慢性腎不全)報告)、2002年の透析患者は人口1000人に対し1.8人であり、保存期腎不全患者と透析患者合わせて人口の約0.3~0.4%であり、現行の米国と投与量設定が異なるクレアチンクリアランス5~14 mL/minの腎機能低下患者は本邦において本薬の対象患者層の1%未満であること、米国でのシロップ剤承認(2002年5月)以前の腎機能低下患者に対する投与量設定、現行での英国の腎機能低下患者に対する投与量設定ともに、クレアチンクリアランスが15 mL/min未満の患者には300 mg 2日に1回の固定投与量が設定されていることから、シロップ剤が存在しない状況でも本剤を臨床現場に提供する意義はあり、特に大きな問題はないと考えることを説明した。

機構は、本邦におけるクレアチンクリアランス5~14 mL/minの腎機能低下患者の投与量は2日に1回という投与方法であるため、誤服用した場合のリスク、100 mg錠やより細かな投与量設定が可能なシロップ剤の必要性の有無について、申請者に見解を求めた。

申請者は、本剤を2日に1回服用するところを誤って1日1回服用した場合には、4~10日程度の後、腎機能正常者で予測される血中濃度範囲を超え始めると考えられるが、腎機能正常者で予測される血中濃度範囲を超えれば即座に有害事象が発現するとも限らないことから、誤服用した場合にも少なくとも数日間の余裕を以って観察することができ、本剤を減量するなどの対応をとることで有害事象が発現しても初期の段階で防ぐことは可能と考えられること、クレアチンクリアランス15 mL/min未満の腎機能低下者は、腎不全の治療のために厳格な管理下に置かれており、早期の段階で対応が可能と考えられること、また、飲み忘れにより有効性が不十分の場合にも同様に早期に用量調節を行うことが可能と考えられることを説明した。また、申請者は、クレアチンクリアランス15 mL/min未満の腎機能低下者に100 mg製剤を用いた場合にも、腎機能正常例1200 mg/日(1日3回)に投与して得られる血中濃度を期待することは可能であるが、腎機能正常例1800 mg/日(1日3回)と同様な血中濃度を期待するためには1回100 mgを2日に3回投与するという特殊な投与方法になるということ及び腎機能正常例2400 mg/日(1日3回)で推定された血中濃度幅から外れる割合は1回100 mgを1日2回投与した場合の方が、1回200 mgを1日1回投与した場合に比し、大きくなることから、100 mg錠を用量調節に用いる意義は高くないと考えられることを説明した。さらに、申請者は、シロップ剤を用いて投与量を調整すれば、1日1回の投与により、腎機能正常例で推定できた血中濃度幅に収めることができ、好ましい製剤であるが、液量を正確に測定しなければならないなど利便性に欠ける点もあると説明した。

機構は、腎機能障害のある患者や血液透析を受けている患者についてはシミュレーションのみに基づく設定であり、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に、実際に測定される本薬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かについては、製造販売後に確認する必要があると考える。

また、機構は、腎機能低下患者へ本剤を投与する場合には、シロップ剤、散剤等の用量調節が容易な製剤があることが望ましいと考えるが、本剤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に対して投与されるものであり医療的な必要性があると考えられること、クレアチンクリアランスが15 mL/min未満の腎機能低下患者については、厳格な医療管理下にあると想定され、現行で設定されている用量・用法(200 mg又は300 mgを2日に1回)でも臨床的な対応は可能と考えられることから、シロップ剤等が存在しない状況でも本剤のベネフィットはリスクを上回るものと判断した。

しかしながら機構は、今後速やかにシロップ剤、散剤等の用量調節が容易に可能な製剤についても本邦で開発することが望ましいと考えており、詳細については専門協議での検討を踏まえて判断することとした。

その他の点として機構は、高齢者への投与については、現時点で特に問題はないと考えるが、本剤は腎排泄型の薬剤であることから、高齢者への投与した際の安全性等については製造販売後調査の中で検討が必要と考える。

(2) 本剤服用後の血中濃度と有効性、安全性との関連性及び本剤の TDM の必要性の有無について
機構は、本剤服用後の血中濃度と有効性、安全性との関連性と本剤の有効血中濃度について、申請者に説明を求めた。

申請者は、フェニトイン等の抗てんかん薬は、発作抑制効果を現す最小血中濃度と急性中毒症状が出やすくなる濃度の幅が狭い薬物であり、血中濃度モニタリング (therapeutic drug monitoring <TDM>) を行う必要性が高く、一部の成書では、本薬の有効血中濃度を 4~16 µg/mL (血清中濃度) (Garnett WR, et al., *Applied Pharmacokinetics & Pharmacodynamics: Principles of Therapeutic Drug Monitoring*. 4th edition, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins; p.498, 2005)、4~20 µg/mL (血漿中濃度) (Leppik IE, *Chapter 7 Antiepileptic Drugs (AEDs)*. In: *Contemporary Diagnosis and Management of the Patient with Epilepsy*. 5th edition. Pennsylvania: Handbooks in Health Care; p.74-75, 2000)、>2 µg/mL (血清中濃度) (緒方宏泰他, *アプライド セラピューティクス 症例解析にもとづく薬物治療*, 東京: テクノミック; p.26-6, 2000) のように提示されているが、提出した臨床試験結果からは、主要評価項目である Response Ratio と本薬の平均血漿中濃度に明確な相関は認められておらず、有害事象発現率と本薬の血漿中濃度との関係も緩やかであったことから、有効血中濃度を設定することは困難と考える旨を説明した。

機構は、提出された資料から、本剤投与時の本薬血中濃度と有効性及び安全性が相関するという結果は示されておらず、本剤投与時に TDM を実施する必要性は低いと考える。

(3) 薬物相互作用 (薬物以外の物質の相互作用含む) について

機構は、本薬の分布に関与するシステム L (LAT1) に影響を及ぼす因子について、申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤と他剤との相互作用については、抗てんかん薬 (フェニトイン、カルバマゼピン、バルプロ酸、フェノバルビタール)、経口避妊薬 (ノルエチステロン及びエチニルエストラジオールの配合剤)、ナプロキセン、hydrocodone、モルヒネ、アンチピリン、プロベネシド、シメチジン、マグネシウム・アルミニウム含有制酸剤についての検討 (2.7.2.3) 及び本薬との相互作用に関する文献 (Hachad H et al, *Ther Drug Monit*, 24: 91-103, 2002) があるが、いずれの薬剤もシステム L の基質となる構造を有しておらず、これらの薬剤はシステム L を介した相互作用を発現する可能性はないと考えることを説明した。また、申請者は、本剤と薬物以外の物質とのシステム L を介した相互作用については、健康成人において高タンパク食による本薬の吸収の増強が示唆されたが (Gidal BE et al, *Epilepsy Res*, 23: 71-76, 1996、Gidal BE et al, *Ann Pharmacother*, 32: 405-409, 1998)、患者での再現性は確認されていないこと (Benetello P et al, *Epilepsia*, 38: 1140-1142, 1997)、通常程度のタンパク質を含む食事では本薬の吸収に影響はないと考えられること (McLean MJ, *Neurology*, 44 (Suppl.5): S17-22, 1994)、本薬の LAT1 に

に対する親和性は低く（本薬の K_i 値=340 μM ）、LAT1 の基質であるチロシン（ K_i 値=31.1 μM ）の約 1/10 であったこと（Uchino H et al, *Mol Pharmacol*, 61: 729-737, 2002）及び日本人健康成人に本剤 600 mg を 1 日 3 回 6 日間反復投与した時の C_{max} は 8.13 $\mu\text{g/mL}$ （約 47 μM ）であり、この濃度は本薬の LAT1 に対する K_i 値（340 μM ）の約 1/7 であることから、本薬が LAT1 における基質の輸送に関して相互作用を起こす可能性は低いと考えられることを説明した。

機構は、本薬水溶液投与時に対する徐放性製剤投与時の相対的バイオアベイラビリティが 67 %（尿中排泄率により算出）に低下したとの結果（5.3.1.2.7: 877-076）があることから、消化管運動に影響を及ぼす薬剤等、消化管通過速度に影響を及ぼす因子との相互作用の可能性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、本薬の吸収特性として、吸収過程に中性アミノ酸トランスポータの関与が示唆され、吸収部位として十二指腸から結腸にかけて吸収され、吸収の速度及び量は腸の下部ほど減少することから、モルヒネ等の消化管運動に影響を与える薬剤は、消化管運動を抑制するために吸収部位に比較的長く滞留し、本薬の吸収が増加する可能性も考えられるが、臨床試験において、消化管運動を抑制又は亢進する薬剤の併用群が少数であったものの、本薬の血漿中濃度に及ぼす影響は認められなかったことを説明した。

機構は、提出された薬物相互作用試験成績において、本剤は抗てんかん薬と相互作用が認められていないにもかかわらず、患者対象の臨床試験成績において、併用抗てんかん薬の血中濃度が上昇した症例が認められていることから、その理由について申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤併用により併用薬の血中濃度が上昇した症例は 5 例で、フェニトイン併用の 4 例中 2 例（0813、2412*）、カルバマゼピン併用の 8 例中 3 例（2406、2410、2412*）、フェノバルビタール併用の 1 例（0913）で、バルプロ酸併用例では認められなかったこと、フェニトイン併用の 2 例については本剤が血中濃度を上昇させた可能性は否定できないが、カルバマゼピンによる影響の可能性も排除できないこと、カルバマゼピン併用の 3 例（2406、2410、2412）及びフェノバルビタール併用の 1 例（0913）については、本剤による影響の可能性は否定できないが、認められた血中濃度の上昇は小さく、臨床的に意義があるものではないと考えることを説明した。なお申請者は、本剤投与後に併用薬の血中濃度が基準値を超えた症例は、他にも 4 例（フェニトイン 2 例、カルバマゼピン 1 例、バルプロ酸 1 例）認められたが、認められた上昇は本剤投与前の血中濃度を超える値ではなく、本剤による影響とは考えていない旨などを併せて説明した。

機構は、カルバマゼピン又はフェニトインの併用の有無で層別を行い、有害事象の差異について検討するよう申請者に求めた。

申請者は、有害事象（因果関係を問わない）は国内第Ⅱ相試験（5.3.5.2.1: 945-04J）において、カルバマゼピン併用例で 82.5 %（33/40 例）、カルバマゼピン非併用例で 78.9 %（15/19 例）、フェニトイン併用例で 82.4 %（28/34 例）、フェニトイン非併用例で 80.0 %（20/25 例）であり、非併用例で有害事象の発現率が高かったが、有害事象の発現率、重度な有害事象の発現率、発現した主な有害事象に大きな差は認められていないこと、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1.: 945-08J）及び国内長期投与試験（5.3.5.2.2: 945-05J、5.3.5.2.7: 945-09J 及び 5.3.5.2.9: 945-12J）では、カルバマゼピン及びフェニトインとの併用に

* 同一症例

よる有害事象の発現について検討しており、併用例と非併用例で、有害事象の発現について一定の関連性は認められず、臨床上問題となる可能性は低いと考えることを説明した。また、申請者は本薬と他の抗てんかん薬との薬物相互作用は薬物動態試験で確認されておらず、国内第II/III相試験における血中濃度のデータでも特に相互作用は確認されていないことから、他の抗てんかん薬との薬物相互作用について、注意喚起の必要性は低いと考えられることを説明した。

機構は以上について、現時点で特に問題はないと考えるが、製造販売後調査の中で、併用薬の影響について詳細に検討する必要があると考える（なお、制酸剤及びモルヒネとの相互作用については、添付文書の「相互作用」の項で注意喚起されている）。

（４）本剤の適切な投与タイミングについて

機構は、本剤の用法に「3回に分経口投与」とあるが、本剤を服用する際に適切と考えられるタイミングについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、国内第I相試験（5.3.1.1.1: 945-1J）及び臨床薬理試験（5.3.1.2.2: A9451032）の成績から、本剤（国内開発用カプセル、国内市販錠剤）の薬物動態は食事の影響を受けず、食前、食間、食後のいずれの投与も可能であり、本剤（国内開発用カプセル）200～800 mgを単回投与した時の消失半減期（ $t_{1/2}$ ）は、6～7時間であることから、8時間毎の1日3回分割投与が適切と考えられることを説明した。また、申請者は、本剤は他の抗てんかん薬との併用療法に用いられる薬剤であることから、本剤に特有の服薬方法を規定せず、他の薬剤の投与のタイミングに合わせて服用することが、服薬コンプライアンスの面から患者のベネフィットになると考えたが、本薬の血中濃度の低下により発作抑制効果が維持されない状況が起こらないように注意喚起すべきと考え、服用間隔の限界について、添付文書（案）の「用法・用量に関連する使用上の注意」に「各投与間隔は、12時間を超えないものとする」と記載した旨を説明した（なお、国内第III相試験（5.3.5.1.1: 945-08J）及び外国試験（5.3.5.1.2: 877-210P、5.3.5.1.3: 945-5、5.3.5.1.4: 945-6、5.3.5.1.5: 945-9/10）での服用方法は、いずれも午前8時、午後2時、午後8時の投与を目安としており、最大投与間隔は12時間であった）。

機構は、以上について了承した。

（iii）有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、国内で実施された第I相5試験（5.3.1.1.1: 945-1J、5.3.1.1.2: 945-3J、5.3.3.1.3: 945-2J、5.3.3.1.4: 945-06J、5.3.3.1.5: 945-10J）、第II相1試験（5.3.5.2.1: 945-04J）、第III相1試験（5.3.5.1.1: 945-08J）、第II/III相試験から継続して行われた長期投与試験3試験（5.3.5.2.2: 945-05J、5.3.5.2.7: 945-09J、5.3.5.2.9: 945-12J）及び生物学的同等性試験（5.3.1.2.1: 945-07J、5.3.1.2.2: A9451032）の結果が提出された。ただし、945-12J試験については20■年■月■日までのデータを対象とした中間報告である。

それ以外にも参考資料として、海外第II/III相試験5試験（5.3.5.1.2: 877-210P、5.3.5.1.3: 945-5、5.3.5.1.4: 945-6、5.3.5.1.5: 945-9/10）、海外長期投与試験3試験（5.3.5.2.4: 877-210PX、5.3.5.2.5: 945-13、5.3.5.2.6: 945-14）などの結果が提出された。

（１）第I相試験

1) 本剤(カプセル製剤)単回経口投与時の安全性と薬物体内動態の検討(5.3.1.1.1: 945-1J< 19●年●月~19●年●月>)

健康成人男性(目標症例数24例)を対象に、本剤(初期開発用カプセル製剤: 100 mg及び300 mg含有製剤並びに国内開発用カプセル製剤: 400 mg含有製剤) 200~1200 mgの単回経口投与時の安全性と薬物体内動態の検討及び薬物動態に及ぼす食事の影響を検討するため、単盲検プラセボ対照試験が実施された。用法・用量は、本剤(200、400、600、800、1000又は1200 mg)若しくはプラセボを空腹時に単回経口投与、本剤400 mgについては食後での単回経口投与も実施(各群でそれぞれ2又は3ステップ)、次期移行は1週間後諸検査を行い、安全性が確認された後に次の投薬を行うことと設定された(薬物動態に関しては「(ii) 臨床薬理の概略」の項参照)。

総投与症例数25例全例が安全性解析対象であり、プラセボ投与群を除く19例が薬物動態解析対象であった。有害事象による中止例は認められなかった。

有害事象(臨床検査値異常を含む)は、本剤を投与した42例中3例(200 mg群1例、600 mg群1例及び1200 mg群1例)を除く92.9%(39/42例)、プラセボを投与した14例中1例を除く92.9%(13/14例)の計52例[†]で認められたが、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

因果関係が否定できなかった有害事象は、本剤群で88.1%(37/42)、プラセボ群で92.9%(13/14例)に認められ、主な事象は傾眠、集中力障害、倦怠(感)、無力症、めまい等であり、用量に依存した増加は特に認められなかった。

臨床検査値、バイタルサイン、心理作業検査及び心電図においては、臨床上問題となる変化は認められなかった。

以上より申請者は、本剤200、400、600、800、1000及び1200mgを単回経口投与した際の忍容性は良好であり、安全性に問題はないと考えることを説明した。

2) 本剤(カプセル製剤)1500 mg及び1800 mg単回経口投与時の安全性と薬物体内動態の検討(5.3.1.1.2: 945-3J< 19●年●月~19●年●月>)

健康成人男性(目標症例数8例)を対象に、本剤(初期開発用カプセル製剤: 300 mg含有製剤) 1500 mg及び1800 mgの単回経口投与時の安全性と薬物体内動態を検討するため、単盲検プラセボ対照試験が実施された。用法・用量は本剤1500 mg又はプラセボを空腹時に単回経口投与し、1週間後の諸検査により安全性が確認された後、本剤1800 mg又はプラセボを空腹時に単回経口投与すると設定された(薬物動態に関しては「(ii) 臨床薬理の概略」の項参照)。

総投与症例数8例(本剤群6例、プラセボ群2例)全例が安全性解析対象であり、本剤群6例が薬物動態解析対象であった。有害事象による投与中止例は認められなかった。

有害事象(臨床検査値異常を含む)は各ステップでの症例を1例とすると、本剤群で100%(12/12例)、プラセボ群で75%(3/4例)に認められたが、死亡及び重篤な有害事象はなかった。有害事象が認められた全例で因果関係が否定できなかった事象が認められ、本剤群での主な事象は、めまい(1500 mg群: 5例、1800 mg群: 4例)、多幸症(1500 mg群: 5例、1800 mg群: 3例)、集中力障害(1500

[†]: 本試験では、200、400、600、800、1000又は1200 mgの6用量(いずれも空腹時)と400 mgの食後投与の計7ステップがあり、1群8例(本剤投与6例+プラセボ投与2例)で構成される3群が設定され、各群で2又は3ステップが実施されたため、各ステップを層とすると、本剤投与症例は42例、プラセボ投与症例は14例の計56例を母数として集計されている

mg 群: 4 例、1800 mg 群: 2 例)、傾眠 (1500 mg 群: 3 例、1800 mg 群: 5 例) 等であり、用量群間で大きな差異は認められなかった。

臨床検査値、バイタルサイン、心理作業検査、精密平衡機能検査及び心電図においては、臨床上問題となる変化は認められなかった。

以上より申請者は、本剤1500 mg及び1800 mgの単回経口投与時の忍容性は良好であり、安全性に問題は無いと考えることを説明した。

3) 本剤 (カプセル製剤) 1800 mg 反復経口投与時の安全性と薬物体内動態の検討 (5.3.3.1.3: 945-2J <19■■年■■月~19■■年■■月>)

健康成人男性 (目標症例数8例) を対象に、本剤 (初期開発用カプセル製剤: 300 mg 含有製剤) 1800 mg/日の反復経口投与時の安全性と薬物体内動態を検討するため、単盲検プラセボ対照試験が実施された。用法・用量は、1日目に600 mgを単回経口投与、3日目から7日目まで、1回600 mgを1日3回毎食後1時間後に反復経口投与 (1800 mg/日)、8日目は朝1回600 mgを単回経口投与と設定された (薬物動態に関しては「(ii) 臨床薬理の概略」の項参照)。

総投与症例8例 (本剤群6例、プラセボ群2例) 全例が安全性解析対象であり、本剤群6例が薬物動態解析対象であった。有害事象による中止例は認められなかった。

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は本剤群で100% (6/6例)、プラセボ群で100% (2/2例) に認められたが、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。全例で因果関係が否定できなかった有害事象が認められ、本剤群での主な事象は、傾眠、集中力障害等で、本剤群のみで、近視及び調節異常が各1例に認められた。依存性について酩酊感4例が報告されたが、依存性を示唆するものではなかった。また、精密平衡機能検査では、投与開始前より認められた「立ち直り障害」の程度が悪化した2例が運動失調として報告された。

臨床検査値、バイタルサイン、心理作業検査、心電図検査及び脳波検査では臨床上問題となる変化は認められなかった。

以上より申請者は、日本人健康成人男性での本剤1800 mg/日 (600 mgを1日3回毎食後1時間後投与) 反復経口投与時の忍容性は良好であり、安全性に問題は無いと考えることを説明した。

4) 本剤 (カプセル製剤) 2400 mg 反復経口投与時の安全性と薬物体内動態の検討 (5.3.3.1.4: 945-06J <19■■年■■月~19■■年■■月>)

健康成人男性 (目標症例数8例) を対象に本剤 (国内開発用カプセル製剤: 200 mg 含有製剤) 2400 mg/日の反復経口投与時の安全性と薬物体内動態を検討するため、単盲検プラセボ対照試験が実施された。用法・用量は、1日目に800 mgを単回経口投与、3日目から7日目まで、1回800 mgを1日3回毎食後反復経口投与 (2400 mg/日)、8日目は朝1回800 mg単回経口投与と設定された (薬物動態に関しては「(ii) 臨床薬理の概略」の項参照)。

総投与症例8例 (本剤群6例、プラセボ群2例) 全例が安全性解析対象であり、本剤投与群6例が薬物動態解析対象であった。有害事象による投与中止例は認められなかった。

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は本剤群で100% (6/6例)、プラセボ群で100% (2/2例) で認められたが、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。全例で因果関係が否定できなかった有害事

象が認められ、本剤群での主な事象は、傾眠、運動失調、不眠（症）、EEG異常、酩酊感、温度感覚変化等であった。

臨床検査値、バイタルサイン、精神作業検査、精神平衡機能検査、心電図、聴覚検査及び眼科学的検査において、臨床上問題となる変化は認められなかった。脳波検査では2例に境界域への変化（基礎波に徐波混入）が認められたが、追跡調査で回復が確認された。

以上より申請者は、本剤2400 mg/日（800 mg 1日3回）反復経口投与時の忍容性は良好であり、安全性に問題はないと考えることを説明した。

5) 本剤（錠剤）を単回及び反復経口投与した時の安全性と薬物動態の検討（5.3.3.1.5: 945-10J<20●●年●●月～20●●年●●月>）

健康成人男性（目標症例数12例）を対象に本剤（国内開発用錠剤: 400 mg含有錠剤）1200 mgを単回経口投与及び3600 mg/日を反復経口投与した時の安全性と薬物動態を検討するため、プラセボ対照二重盲検群間比較試験が実施された。用法・用量は1日目に1200 mgを単回経口投与（空腹時）、4日目から8日目まで、1回1200 mgを1日3回（8時間毎）反復経口投与（3600 mg/日）、9日目は朝1回1200 mgを単回経口投与と設定された（薬物動態に関しては「(ii) 臨床薬理の概略」の項参照）。

総投与症例12例（本剤群9例、プラセボ群3例）のうち、本剤未服用の1例を除く11例（本剤群8例、プラセボ群3例）が安全性解析対象であり、本剤群8例が薬物動態解析対象であった。有害事象による投与中止例は認められなかった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤群で75 %（6/8例）に認められたが、死亡及び重篤な有害事象は認められず、プラセボ群で有害事象は認められなかった。有害事象が認められた全例で因果関係は否定されておらず、本剤群での事象は、浮動性めまい5例及び傾眠1例であった。

臨床検査値、バイタルサイン、心電図、脳波、眼科学的検査及び精密平衡機能検査で臨床上問題となる変化は認められなかった。

以上より申請者は、本剤3600 mg/日（1200 mg1日3回）反復投与時の忍容性は良好であり、安全性に問題はないと考えることを説明した。

(2) 第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験

1) 前期第Ⅱ相試験（5.3.5.2.1: 945-04J<19●●年●●月～19●●年●●月>）

既存の抗てんかん薬治療ではてんかん部分発作の抑制が不十分な難治てんかん患者（目標症例数60例）を対象に、本剤（国内開発用カプセル製剤: 200 mg及び300 mg含有製剤）600～1800 mg/日を他の抗てんかん薬と併用したときの安全性及び有効性等を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。服用前観察期間は8週間で、用法・用量は、治験開始前の抗てんかん薬の用法・用量を変えずに服用し、用量調節期（最長12週間）に本剤を600 mg/日（1日3回に分服）の用量で投与を開始し、維持用量の決定まで徐々に増量（最高1800 mg/日）して、維持用量期間として4～12 週間投与し、その後長期服用試験（5.3.5.2.2: 945-05J）へ移行するか、減量期（1～6週間）を経て投与を終了すると設定された。なお期間中、原則として併用抗てんかん薬の種類及び用法・用量は変更せず、併用された抗てんかん薬の血中濃度に影響を与える薬剤の併用も行わないこととし、やむをえず併用する場合は、抗てんかん薬の血中濃度を測定した上で用量の増減等を行うことと設定された。