

ラコサミド PK 特徴づけシート

医薬品名: ビムパット錠 100mg

参照資料:①IF(2016年8月第2版) ②審査報告書(平成28年6月1日)③申請資料

【PKパラメータ】

- 健常人を対象として実臨床での投与量を投与したデータ、もしくはそれに準じたデータを基本とする
- 体重は60kg、体表面積は1.6 m²を標準的値として、/kg、/m²のパラメータ値は絶対値にして考察を進める

パラメータ	値	情報源
F	0.97(≒1.0)	<p>①P44</p> <p>(3) バイオアベイラビリティ</p> <p>ラコサミドは経口投与後速やかに完全に吸収され、初回通過効果はごくわずかであり、経口バイオアベイラビリティは約100%と高く、食事の影響は受けない。</p> <p>②P33 6.1.1 BA</p> <p>日本人健康成人（薬物動態評価例数24例）を対象に、本剤（申請製剤）200 mg を単回経口投与又は本薬注射剤200 mg を単回静脈内投与（投与時間：30 又は60 分間）し、交叉比較法にて両製剤の薬物動態を比較したとき、静脈内投与時及び経口投与時における血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表17 のとおりであり、本剤投与時の本薬注射剤30 分間投与時に対するBA は97.0±8.6%であった（CTD 5.3.1.1.4: EP0036 試験）。</p> <p>6.1.1.2 外国人における成績</p> <p>外国人健康成人男性（薬物動態評価例数16例）を対象に、本剤（海外臨床試験用製剤）200 mg を単回経口投与又は本薬注射剤200 mg を単回静脈内投与（投与時間：15 分間）し、交叉比較法にて両製剤の薬物動態を比較したとき、経口投与時及び静脈内投与時における血漿中未変化体のC_{max} はそれぞれ4.88±1.10 及び6.07±2.30 μg/mL、AUC_{0-∞}はそれぞれ77.73 ±14.79 及び76.46±13.93 μg·h/mL であった（参考CTD 5.3.1.1.2: SP645 試験）。</p>
Ae(%)	43 (0-168h)	<p>① P50 尿中排泄率 37.6%</p> <p>② P36 静脈内投与時の変化体が37.6%</p> <p>③ 2.7.6 個々の試験のまとめ P96</p> <p>SP619 試験 [14C-ラコサミドを用いた経口及び静脈内投与時のマスバランスの検討] (5.3.3.1.6: 参考資料): 回収期間 0-168h まで</p> <p>経口投与後に、14C-ラコサミドは完全に吸収され、尿中回収率の平均値は94%、糞中回収率の平均値は0.5%未満であった。</p> <p>経口及び静脈内投与後の尿中の主要な放射活性物質はラコサミドであり、投与量の約43%に達した。尿中の主要な代謝物はO-脱メチル体で、投与量の18.8%~39.8%であった。</p> <p>経口及び静脈内投与後の血漿中の主要な放射活性物質もラコサミドであった。経口投与後ではO-脱メチル体及び脱アセチル体も認められたが、静脈内投与後では定量限界未満であった。</p> <p>① ②は③への変換時の間違えによる可能性があり、③のデータを使用。</p>

CLtot(mL/min)	29.7	①P44 (5)クリアランス 日本人健康成人24 例にラコサミド200mg を30 分間で単回点滴静脈内投与したとき、全身クリアランス (CL) は1.78L/h であり、ラコサミド200mg を単回経口投与したとき、見かけの全身クリアランス (CL/F) は1.84L/h であった。 $1.78 \times 1000 / 60 = 29.7 \text{ ml/min}$
Vd(L)	31.1	①P44 (6)分布容積 日本人健康成人24 例にラコサミド200mg を30 分間で単回点滴静脈内投与したとき、分布容積 (Vd) は31.1Lであり、ラコサミド200mg を単回経口投与したとき、見かけの分布容積 (Vd/F) は32.8L であった。
fuB	0.94	①P45 (7)血漿蛋白結合率 in vitro 試験 ヒト血漿を用い、[14C]-ラコサミドの血漿蛋白結合率を[14C]-ラコサミド1.5~60 $\mu\text{g/mL}$ の濃度範囲で平衡透析法により測定したところ、[14C]-ラコサミドの血漿蛋白結合率の全体平均値は6.1%であった。
B/P	0.98	①P45 (7)血漿蛋白結合率 in vitro 試験 [14C]-ラコサミドの血球分配率の平均値は54%であり、対応する血中-血漿中濃度比は0.98 であった。本検討で、濃度依存性の傾向は認められなかった。

※主要活性代謝物 O-脱メチル体に、薬理活性なし

【特徴付け】

パラメータ*	計算値**	基準	分類
Ae	43%	30-70%	肝・腎混合型
Vd'	$31.1 / 0.98 = 31.7$	20-50L	中間型
EH'	Ae=43% CLtot=29.7ml/min $29.7 \times (1 - 0.43) / 0.98 / 1600 = 0.011$	≤ 0.3	消失能依存型
ER'	$29.7 \times 0.43 / 0.98 / 1200 = 0.011$	≤ 0.3	消失能依存型
fuB	0.94	0.2-1.0	蛋白結合非依存型

* : B/P、もしくは B/P=0.5 で補正を行った場合は各パラメータに「'」をつけて記載

** : 各パラメータの計算は信頼性の最も高い値が算出できる方法で検討を行う(下記参考資料を参照)

注) 分類の基準については目安であり、明確にパラメータを分類するものではない。

【各パラメータの決定因子】

fuB > 0.2 のため、fuB の変動への影響力は小さい

総濃度	パラメータ	決定因子	遊離形濃度	パラメータ	決定因子
	Vd	Vd		Vdf	Vdf
CLtot	fuB*(CLintH+CLintR)	CLtotf	CLintH+CLintR		
CLpo	fuB*(CLintH+CLintR)/Fa	CLpof	(CLintH+CLintR)/Fa		
AUC	D/fuB*(CLintH+CLintR)	AUCf	D/(CLintH+CLintR)		
AUCpo	D/fuB*(CLintH+CLintR)/Fa	AUCpof	D/(CLintH+CLintR)/Fa		
Cpssave	D/τ /{fuB*(CLintH+CLintR)/Fa}	Cpssavef	D/τ /{(CLintH+CLintR)/Fa}		
t1/2	0.693*Vd/fuB*(CLintH+CLintR)	t1/2	0.693*Vd/fuB*(CLintH+CLintR)		

【各パラメータの変動因子による変化】

fuB > 0.2 のため、fuB の変動への影響力は小さい

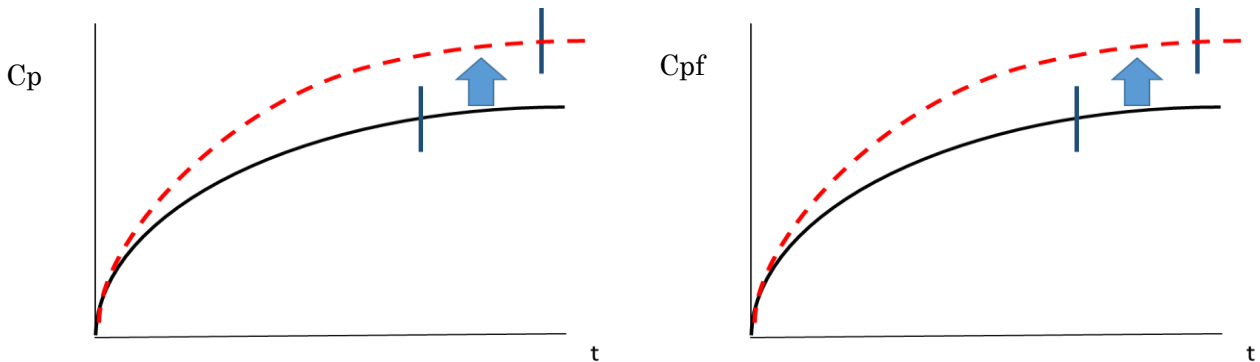
総濃度	パラメータ	変動因子の影響 * (変化を↓、↑、⇔で 記載)
		ClintX ↓
Vd		⇔
CLtot		↓
CLpo		↓
AUC		↑
AUCpo		↑
Cpssavepo		↑
T1/2		↑
遊離形濃度	Vdf	⇔
	CLtotf	↓
	CLpof	↓
	AUCf	↑
	AUCpof	↑
	Cpsspoavef	↑
	T1/2	↑

* 決定因子に応じて変動因子や変化の方向については変えていくこと

【薬物動態のグラフ】

$f_uB > 0.2$ のため、 f_uB の変動への影響力は小さく、 f_uB の変化の検討は必要とせず。

① $CL_{intH} \cdot CL_{intR}$ の低下



【蓄積率】

投与間隔 $\tau = 12h$

$k_{el} = CL/V_d$ or $T_{1/2}$ の値を使用して算出 $\Rightarrow k_{el} = 1.78/31.1 = 0.057$ $T_{1/2} = 12h$

$\tau = n \cdot T_{1/2}$ より $n = 1$

蓄積係数 $= 1 / \{1 - (1/2)^n\} = 2$

<上記の結果と、実データとの比較について検討>

① P31 2) 反復投与(外国人データ) 20)

健康成人男性6例(1例中止)にラコサミド200mg/回を1日2回7日間反復経口投与したとき、血漿中ラコサミド濃度は投与開始から3日後に定常状態に到達した。AUC_{0-12h}の累積係数は2.4であった。

\Rightarrow おおよそ算出した値と一致する

【定常状態到達時間】

定常状態到達時間 $= (4 \sim 5) \times T_{1/2} = (4 \sim 5) \times 12 = 48 \sim 60h = 2 \sim 2.5days$

<実データとの比較について検討を行う>

(上記)ラコサミド濃度は投与開始から3日後に定常状態に到達した。 \Rightarrow 算出した値と一致する。

【病態の変化に伴う薬物動態の変化】

<肝機能低下患者での薬物動態>

審査報告書 P39

表 26 外国人の健康成人及び中等度肝機能障害被験者に本剤を反復経口投与したときの
血漿中未変化体及びO-脱メチル体の薬物動態パラメータ

	評価 例数	未変化体				O-脱メチル体			
		C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-12h} (µg·h/mL)	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-12h} (µg·h/mL)
健康成人	8	5.87±0.76	1.5	15.05±2.99	53.93±9.01	0.46±0.23	6.0	18.75±3.43	5.19±2.65
中等度肝機能障害被験者	8	8.89±1.85	1.5	24.69±5.96	87.77±21.01	0.31±0.21	5.0	31.21±13.50	3.39±2.30

平均値±標準偏差

a) 中央値

<実データから推測される肝機能変化に応じた各パラメータの変化率>

項目 データがあるもので 検討	決定因子	肝機能に応じた変化率		推測される変化 ↓、↑、⇔
		中等度/正常	重度/正常	
AUC _{0-12po}	D/fuB*(CLintH+CLintR)/Fa	1.62	—	↑
T1/2	0.693*Vd/fuB*(CLintH+CLintR)	1.64	—	↑

<肝機能に応じた実データの変化から推測される変動因子の変化(↓、↑、⇔で評価)>

項目	中等度低下	重度低下
CLH/F	↓	—

<添付文書での肝機能変化時の用量調節について>

・軽度又は中等度の肝機能障害のある患者 (Child-Pugh分類A及びB) には、1日最高用量を300mgとするなど慎重に投与すること。

・【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

2. 重度の肝機能障害のある患者 [使用経験がなく、ラコサミドの血中濃度が上昇するおそれがある。]

<考察>

肝機能低下時にはCLintHの低下からAUC(AUCf)が上昇する。

上記の測定結果を用いたAUC(AUCf)増加率から、軽度又は中程度の肝機能障害のある患者(Child-Pugh分類A及びB)において1日最高投与量を300mgにするなど慎重に投与するのは妥当。重度の肝機能障害のある患者には使用経験がなく、推定AUCfは中程度肝機能低下患者よりもさらに上昇することが考えられることから、禁忌とすることは妥当。

肝機能低下と腎機能低下も同時に生じた患者については投与量を300mgまで増量をしないことを検討してもよいと考えられる。

参考資料:②P45 6.R.4 肝機能障害患者における用量調節の必要性について

申請者の主張:ラコサミドの消失には腎臓が関与するため、腎機能が正常であれば肝機能悪化によるリスクは高くない。海外(欧州)では、重度肝機能障害患者に禁忌とされていない。

中等度肝機能障害患者への400mg→300mgの根拠:投与5日目のCL_{cr}が正常値であった患者の薬物動態パラメータを用いて、①肝機能正常患者に本剤400mg/日、中等度肝機能障害患者に②本剤400mg/日、③本剤300mg/日を1日2

回に分けて反復経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータを推定したところ、定常状態における C_{max} 及び AUC_{0-12h} の比は1.41 及び1.51(②/①)、1.13 及び1.21(③/①)であり、中等度肝機能障害患者に本剤300 mg/日を投与したときの曝露量は肝機能正常患者に本剤400 mg/日を投与したときの曝露量と大きな差異は認められなかった

機構: SP642 試験において中等度肝機能障害患者の血漿中未変化体の AUC_{0-12h} が増加した要因について、腎機能の低下が影響した被験者も認められるものの、腎機能が正常である被験者において未変化体の腎外クリアランス及び総クリアランスの低下が認められることを踏まえると、肝機能の低下も AUC_{0-12h} の増加に寄与していると考えられる。その上で機構は、軽度及び中等度の肝機能障害患者では減量を考慮するとともに、最高用量を300 mg/日とすることに大きな問題はないと考える。また機構は、重度肝機能障害患者について、本剤の経口クリアランスに対する腎外クリアランスの寄与率は低いこと、重度肝機能障害患者における本剤の薬物動態は検討されておらず、海外における投与経験についても不明であることを踏まえると、禁忌に設定する必要があると考える。専門協議における議論をもとに結論を出すこととする。

審査報告書P46

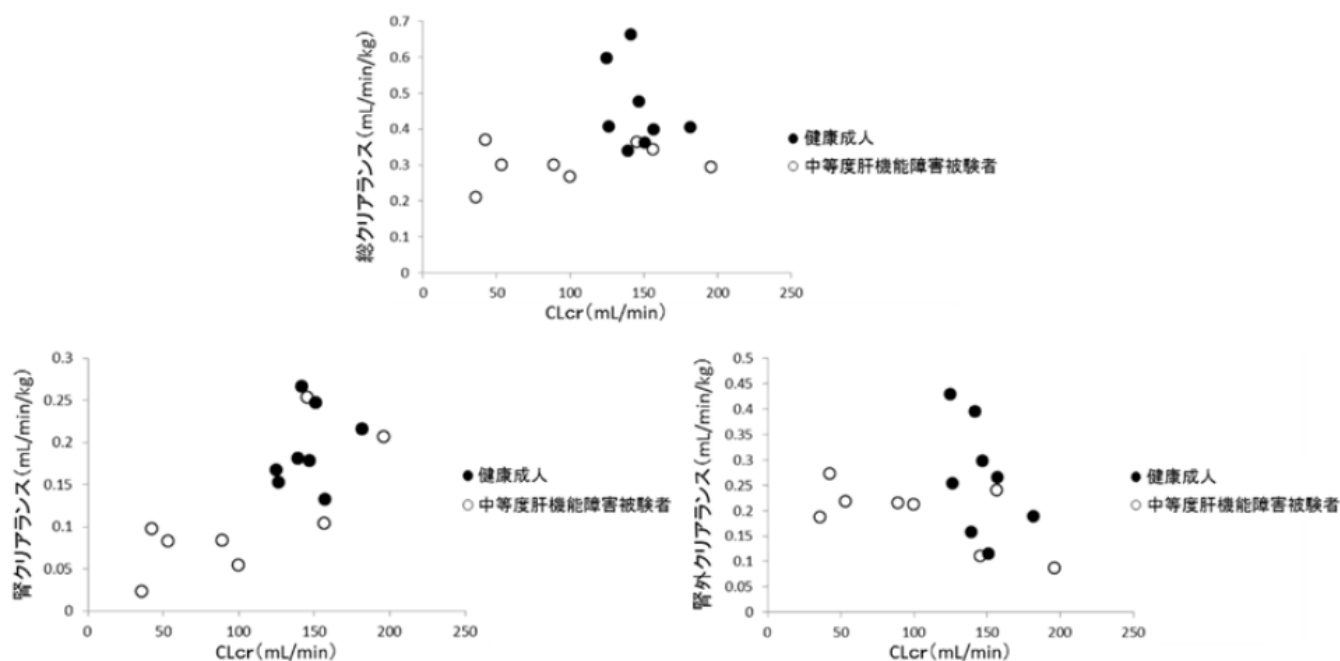


図5 中等度肝機能障害被験者及び健康成人における CLcr 及び血漿中未変化体の体重あたりのクリアランス

<腎機能低下患者における薬物動態>

審査報告書 P39

表 25 外国人の健康成人及び腎機能障害被験者に本剤を単回経口投与したときの血漿中未変化体及びO-脱メチル体の薬物動態パラメータ

	評価例数	未変化体				O-脱メチル体			
		C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max} (h) ^{a)}	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-96h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max} (h) ^{a)}	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-96h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)
健康成人	8	2.84 ± 1.03	1.0	13.39 ± 2.27	47.92 ± 10.45	0.22 ± 0.12	12	15.97 ± 3.06	8.56 ± 3.96
軽度腎機能障害被験者	8	3.00 ± 0.57	0.5	18.45 ± 3.42	60.40 ± 10.42	0.21 ± 0.07	24	30.50 ± 11.44	12.96 ± 5.27
中等度腎機能障害被験者	8	3.07 ± 0.30	0.5	15.62 ± 2.81	58.40 ± 9.76	0.46 ± 0.09	24	31.24 ± 11.04	27.98 ± 5.99
重度腎機能障害被験者	8	3.09 ± 0.71	1.0	18.90 ± 5.11	77.15 ± 21.33	0.54 ± 0.24	36	59.61 ± 21.92	38.62 ± 15.29
末期腎機能障害被験者 (透析非実施)	8	3.26 ± 0.76	0.5	19.86 ± 3.79	44.03 ± 10.30 ^{b)}	0.55 ± 0.25	24	- ^{c)}	7.80 ± 4.08 ^{b)}
末期腎機能障害被験者 (透析実施)	8	2.85 ± 0.71	0.75	19.87 ± 5.78	23.44 ± 4.01 ^{b)}	0.25 ± 0.11	24	- ^{c)}	3.92 ± 1.75 ^{b)}

平均値 ± 標準偏差

a) 中央値

b) AUC_{0-24h}

c) 経時的な増加が認められるため算出せず

表 2.7.6.4.4-5 ラコサミド 100 mg を単回経口投与した時のラコサミドの薬物動態パラメータ
(パート 1) : 薬物動態解析対象集団

薬物動態パラメータ	健康被験者 N=8	軽度腎機能低下者 N=8	中等度腎機能低下者 N=8	重度腎機能低下者 N=8
AUC(0-t) (µg/mL·h)	47.01 (20.8)	59.62 (17.5)	57.57 (19.0)	74.76 (26.9)
AUC(0-t) _{BW} (µg/mL·h·kg)	3525 (15.4)	4916 (24.0)	4085 (20.0)	5196 (27.4)
C _{max} (µg/mL)	2.69 (35.0)	2.95 (20.7)	3.06 (10.0)	3.02 (23.3)
C _{max,BW} (µg/mL·kg)	202 (22.2)	243 (16.7)	217 (10.3)	210 (17.4)
t _{max} (h) ^{a)}	1.00 (0.5 – 2.0)	0.50 (0.5 – 1.0)	0.50 (0.5 – 1.0)	1.00 (0.5 – 1.5)
t _{1/2} (h)	13.22 (17.6)	18.17 (18.7)	15.39 (18.9)	18.30 (27.8)
t _{1/2,w} (h)	13.94 (3.1)	13.92 (1.5)	14.09 (3.6) ^{c)}	14.33 (5.2)
CL/F (L/h)	2.13 (20.8)	1.68 (17.5)	1.74 (19.0)	1.34 (26.9)
CL _R (L/h)	0.5897 (37.9)	0.3544 (51.3)	0.2766 (24.4) ^{c)}	0.1428 (31.8)
Ae(0-48) (mg) ^{b)}	28.86 ± 7.72	22.89 ± 8.29	15.93 ± 3.10 ^{c)}	11.35 ± 2.70

幾何平均値 (変動係数%)

a) 中央値 (最小値 – 最大値)

b) 平均値 ± 標準偏差

c) 1例の採尿が不完全であったため尿中薬物動態パラメータが測定できず、7例で集計した

SP641 試験総括報告書 (5.3.3.3.4) Table 3.2.1.1、Table 3.3.1.1

表 2.7.6.4.4-6 健康被験者に対する腎機能低下者のラコサミドの薬物動態パラメータの比較
(パート 1) : 薬物動態解析対象集団

薬物動態パラメータ		幾何平均の比	90%信頼区間
AUC(0-t)	軽度腎機能低下者/健康被験者	1.2682	1.0601, 1.5172
	中等度腎機能低下者/健康被験者	1.2247	1.0237, 1.4651
	重度腎機能低下者/健康被験者	1.5903	1.3293, 1.9025
AUC(0-t) _{BW}	軽度腎機能低下者/健康被験者	1.3946	1.1581, 1.6794
	中等度腎機能低下者/健康被験者	1.1591	0.9625, 1.3958
	重度腎機能低下者/健康被験者	1.4741	1.2241, 1.7751
C _{max}	軽度腎機能低下者/健康被験者	1.0955	0.8972, 1.3375
	中等度腎機能低下者/健康被験者	1.1356	0.9301, 1.3866
	重度腎機能低下者/健康被験者	1.1223	0.9192, 1.3703
C _{max,BW}	軽度腎機能低下者/健康被験者	1.2047	1.0422, 1.3924
	中等度腎機能低下者/健康被験者	1.0748	0.9299, 1.2423
	重度腎機能低下者/健康被験者	1.0403	0.9000, 1.2024

SP641 試験総括報告書 (5.3.3.3.4) Table 3.5.1.1

<実データから推測される腎機能変化に応じた各パラメータの変化率> 表 25

項目 データがあるもので 検討	決定因子	腎機能変化に応じた変化率			推測される変化 (↓、↑、⇔)
		軽度/正常	中等度/正常	重度/正常	
AUC _{0-96po}	D/fuB*(CLintH+CLintR)/Fa	1.26	1.21	1.61	↑
T1/2	0.693*Vd/fuB*(CLint+CLintR)	1.38	1.17	1.41	↑

表2. 7. 6. 4. 4-5

項目 データがあるもので検討	決定因子	腎機能変化に応じた変化率			推測される 変化 (↓、↑、⇔)
		軽度/正常	中等度/正常	重度/正常	
Vd or Vd/F Cmax 変化で予測 *	Vd	0.91	0.88	0.89	⇔
CLtot or CLtot/F	fuB*(CLintR+ CLintH)/Fa	0.79	0.82	0.62	↓
CLR or CLR/F	fuB*CLintR	0.6	0.47	0.24	↓
AUC _{0-tpo}	D/(CLH+CLR)/Fa	1.27	1.22	1.59	↑
T1/2	0.693*Vd/(CLH+CLR)	1.37	1.16	1.38	↑
fuB					

* Tmax<1/6T1/2 であることから、blous モデルを想定して予測。

<腎機能変化に応じた変化から fuB の変化を予測>

項目	腎機能			予測変化 (↓、↑、⇔)
	軽度低下 (50-80ml/min)	中等度低下 (30-50ml/min)	重度低下 (10-30ml/min)	
①GFR 低下率(平均値) GFR、CLcr=100ml/min を正常と仮定	0.65	0.4	0.2	
②実測 CLR 変化率 実測 CLR/実測正常 CLR	0.6	0.47	0.24	
③fuB 予測変動率 (②/①) CLintR∝CLcr と仮定	0.92	1.17	1.21	⇔

* CLR の変化に応じて fuB に大きな変化がないことについて特徴づけと矛盾しない。

<腎機能に応じた肝機能の変化の予測>表 2.7.6.4.4-5,6 より CLtot≡CL/F として検討

CLtot=CLR/Ae として検討

項目	腎機能			予測変化 (↓、↑、⇔)
	軽度低下	中等度低下	重度低下	
①(CLH+CLR)/予測正常 CLtot CLR:各腎機能での実データ 予測正常 CLtot:正常 CLR/Ae 正常 CLtot0.5897/0.43	(CLH+0.3544)/1.37	(CLH+0.2766)/1.37	(CLH+0.1428)/1.37	↓
②腎機能変化時の AUC 変化度 (各実測 AUC/実測正常 AUC)	1.27	1.22	1.59	↑
③推定 CLH (L/hr) (①=1/②より CLH を推定)	0.73	0.84	0.72	⇔

項目	腎機能			予測変化 (↓、↑、↔)
	軽度低下	中等度低下	重度低下	
①(CLH+CLR)/予測正常 CLtot CLR:各腎機能での実データ 予測正常 CLtot=正常 CLR/Ae 正常 CLR; 0.5897(L/h)=9.83(mL/min) 正常 CLtot=9.83/0.43=22.86(mL/min)	(CLH+5.91)/22.86	(CLH+4.61)/22.86	(CLH+2.38)/22.86	
②腎機能変化時の CLpo 変化度 (各 CLpo/正常 CLpo)	0.79	0.82	0.62	↓
③推定 CLH (mL/min)	12.15	14.14	11.79	↔

<添付文書での腎機能変化時の用量調節についての記載>

《用法・用量に関連する使用上の注意》

2. クレアチニンクリアランスが30mL/min以下の重度及び末期腎機能障害のある患者には、1日最高用量を300mgとするなど慎重に投与すること。また、血液透析を受けている患者では、1日用量に加えて、血液透析後に最大で1回用量の半量の追加投与を考慮すること。

<考察>

腎機能障害に応じた CLintR の低下は認められたが、CLintH については、明らかな低下傾向は認められない。また、腎機能軽度から中等度低下時には AUC に対する影響が小さいことから投与量の調節は行わなくても投与が可能であることが予測される。しかし、重度及び末期腎機能障害時には AUC の増加が 1.5 倍以上になってくることから本薬剤の1日最高用量は 300mg 程度とすることは妥当と考えられる。ただし、AUC に顕著な増加を認めなかった中程度低下している患者においても腎機能正常者と比較して腎クリアランスが低下することから AUC の増加に留意する必要があると考えられる。実測データから、透析施行患者において透析後に最大で1回投与量の半量を追加投与を考慮するのは妥当と考えられる。

参考:欧州の添付文書には、軽度・中程度腎機能低下患者には 200mg、重度腎機能低下患者には 100mgの負荷投与量とその後の維持量設定の方法について記載されている。最高投与量の設定が本邦よりも少ない。(本邦の最高投与量設定の根拠を下記の参照資料に記載する。)

参考資料:①P44 6.R.3 腎機能障害患者における用量調節の必要性について

申請者:

・SP641試験では、重度腎機能障害被験者に本剤を単回経口投与したとき、血漿中未変化体のAUC_{0-96h}が健康成人の約1.6倍となったことを説明した上で、本剤の欧州及び米国の添付文書において重度腎機能障害患者に対する本剤の最高用量はそれぞれ250 mg/日及び300 mg/日とされている。

・重度腎機能障害患者への400mg→300mgの根拠:本剤を①腎機能正常患者に対して400 mg/日、②重度腎機能障害患者に対して400 mg/日、③重度腎機能障害患者に対して300 mg/日、④重度腎機能障害患者に対して250 mg/日をそれぞれ1日2回に分けて反復経口投与したときの定常状態における血漿中未変化体の薬物動態パラメータの推定値について、C_{max} 及びAUC_{0-12h} の比は1.36 及び1.43(②/①)、1.03 及び1.08(③/①)、0.85 及び0.89(④/①)であり、重度腎機能障害患者に対して本剤300 mg/日を反復経口投与したときの曝露量は、腎機能正常患者に本剤400 mg/日を反復経口投与したときと同程度であった。

機構:SP641 試験成績を踏まえると、軽度及び中等度の腎機能障害患者では用量調節は不要とすることに大きな問題

はないと考える。また機構は、SP641 試験成績及び当該試験に基づいたシミュレーション結果を踏まえると、重度及び末期の腎機能障害患者では減量を考慮するとともに、最高用量を 300 mg/日とすること、末期腎機能障害患者における血液透析後の補充用量として最大で 1 回投与量の半量を追加投与することに大きな問題はないと考える。

文献評価シート

論文名：Efficacy and safety of adjunctive lacosamide for the treatment of partial-onset seizures in Chinese and Japanese adults: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsy Research* 2012; 127: 267-275.

(臨床試験の結果に影響を与えるかの有無に基づき総合評価を判定してください。)

N、NA となった項目が潜在的な研究の限界点である

項目	総合評価	記載場所・評価理由・疑義点など
Introduction		
<p>1. 研究目的の記載があるか。</p> <p>研究の背景に筆者の先入観が入っていないか。 引用された文献の質や、引用元の論文の主旨と引用内容に整合性はあるかなども確認</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>1. Introduction</p> <p>中国と日本において、新薬申請・承認にあたり、適切に計画されたプラセボ比較・ダブルブラインド試験の結果が必要だった。</p> <p>背景：すでに、ヨーロッパ、米国等においてはランダム化、ダブルブラインド、プラセボ比較の3つの試験の結果でPOSにおける他剤との併用で承認されている。また、米国では単剤療法でも承認されている。</p>
<p>Introduction の限界点</p> <ul style="list-style-type: none"> 既存の治療法での問題点などが不明。 文献では米国、欧州での先行研究でアジア人集団が少なく今回の試験を実施した流れであるが、海外試験で検討された600mgの群が設定されていない理由の記載がない。 審議結果報告からは600mgでは400mgと比較して十分な有効性が認められなかったこと、また、副作用の出現頻度が高いなど安全性上の問題が認められたことから600mgは試験に組み込まれていないことの記述がみられた。 		

Method		
<p>1. 試験デザインの記載があるか。割り付け比を含む。 (例) ランダム化、オープンダブルブラインド、ダブルダミーパラレル、クロスオーバー、要因、漸増、固定用量プラセボ対照、実薬対照 (active-controlled)、無処置対照、多施設</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>2. Methods</p> <p>2.1. Study design に記載あり ランダム化、ダブルブラインド、プラセボ比較、並行比較試験</p> <p>Fig1 8W 準備期間、4 週間の漸増期間、12 週間の試験期間および2 週間の移行期間または3 週間の漸減期間</p> <p>割り付け比 1 : 1 : 1 Placebo:Lacosamide200mg/d: Lacosamide400mg/d</p>
<p>2. 参加者の適格基準について、組み入れ基準 (inclusion criteria) や除外基準 (exclusion criteria) の記載があるか。</p> <p>組み入れ基準： 以下のすべてを満たす</p> <ul style="list-style-type: none"> 年齢 16-70 歳 <p>※ILAE の分類・用語 1981 を使用</p> <ul style="list-style-type: none"> EEG と脳CTスキャンまたはMRIにててんかんと診断されている 全般化の有無に関係なく、コントロール不十分な POS 準備期間導入前 4W 以上、1～3つの他の抗てんかん薬を定時内服している (迷走神経刺激治療はカウントしない) 2 剤以上の抗てんかん薬併用または使用にも関わらず過去2年間に POS を経験 28 日間あたり 4 回以上の痙攣症状を有する発作がある 	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>2. Methods</p> <p>2.2. Patients に記載</p> <ul style="list-style-type: none"> 自殺企図の既往の除外 ⇒近年の臨床試験では除外がされるようになってきている。同時期に承認された抗てんかん薬のパネルの臨床試験においても除外がされていた。 心機異常の除外 ⇒添付文書では慎重投与とされている。臨床試験において除外されていることから実臨床で投与にあたり有効性と安全性の両方の懸念

<ul style="list-style-type: none"> ・8Wの準備期間に3Wを超える痙攣なしの期間がない <p>除外基準： 以下のいずれかに該当する</p> <ul style="list-style-type: none"> ・8W以内に未承認薬剤または、ラコサミドを使用した臨床試験に参加している ・自殺企図の既往がある ・スクリーニング前6ヶ月間に自殺念慮あり ・準備期間の最初の検査時に肝機能異常がある (t-bil 2×UNL または ALP 3×UNL) ・重度の腎機能低下 (CCr30ml/min 未満) ・心機能異常を有する (ナトリウムチャンネルパチー) ・非てんかん性痙攣疾患またはその既往 ・スクリーニング12ヶ月以内の初回の全般化あるいは群発発作、または痙攣重責発作 ・組み入れ前2年未満のてんかん <p>外科手術</p> <ul style="list-style-type: none"> ・スクリーニング6ヶ月以内の felbamate または vigabatrin 治療歴 ・準備期間前4W以内の ketogenic diet 療法 		<p>があると考えられる。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・カルバマゼピンを併用療法として認めているようだが、過去の薬疹の発症や、薬疹の発症が高い遺伝子異常 (HLA-B*1502、中国人に多い) が副作用の発現に影響を与えないか懸念される。
<p>3. 再現可能となるような詳細な各群の介入 (治療やプロトコール) についての記載があるか。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・用法用量記載あり スケジュールは Fig. 1 増量期間終了時に減量した場合には、メンテナンス期間用量変更許可しない。 ・剤型の詳細な記述がないが、試験薬のキットが準備されており、ブラインド化されている記述あり。 ・コンプライアンス確認、データの収集および測定方法 準備期間最初から最終の来診まで痙攣と内服日誌を被験者がつける。 記載内容： 痙攣の度合い、種類、回数、試験薬剤の内服時間、併用抗痙攣薬使用状況 (迷走神経刺激含む)、副作用 試験者が記録と記載状況を確認する。 <ul style="list-style-type: none"> ・併用薬：Table1 患者背景に記載あり、用量が不明 ・食事：記載はないが、ketogenic diet ではない ・生活状況：記載なし ・効果期間：試験期間は短い ・wash-out 期間：該当しない。ラコサミド上乗せ。 	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>1. Study design 2.3. Efficacy assessments に記載されている。</p> <p>プラセボを使用しているが、実薬かそうでないか抗てんかん薬は明らかにできる (傾眠や倦怠感など) 印象がある。ラコサミドの副作用を確認してみる必要がある。副作用で明らかに違いが出ているものがあれば、ブラインドが担保できていないかもしれない。</p>
<p>4. 事前に特定され明確に定義された主要 (副次的) 評価項目 (primary endpoint、secondary endpoints) について記載があるか</p> <p>主要評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・28日あたりの POS の回数の変化 (準備期間 VS メンテナンス期間) <p>副次的評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・50%以上のレスポンス率 (準備期間 VS メンテナンス期間 28日あたりの POS 回数が50%減少) ・28日あたりの POS 回数変化率% (準備期間 VS メンテナンス期間) ・28日あたりの POS の回数の変化 (準備期間 VS 増減期間+メンテナンス期間) <p>その他：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・PK 評価 	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>主要評価項目： 2.3. Efficacy assessments に記載あり</p> <ul style="list-style-type: none"> ・主要評価項目の設定が他の試験ではレスポンス率などが設定されているにも関わらず、本試験では POS の回数変化とした理由が不明である。 ・28日あたりの発作頻度は患者申告であることいから、客観性が保てる?
<p>5. 疾患の重症度の判定は客観的な方法、基準であるか。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<ul style="list-style-type: none"> ・薬剤の効果に影響のある因子 (抗てんかん薬の併用数：再発の頻度や難治性の代替指標) が報告されていることからこれを重症度判定とも考えられる
<p>6. 試験開始後のアウトカムの変更がある場合、変更内容と理由の記載があるか。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P269 75%の数値を追加</p>
<p>7. どのように目標症例数が決められたかの記載があるか。 α、検出力、事前に設定した差などの必要な数値、両側 (片側) 検定についての記載を含む。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・過去の3つのダブルブラインド、プラセボ比較の試験から検出力 93%で必要被験者は540名と算出。 αは、はっきり記述されていないが、5%のもよう。 	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<ul style="list-style-type: none"> ・α、両側 (片側) の記載なし ・αとして記載はないが、effect size について記載がされている。しかし、具体的な値は不明。
<p>8. 事前に設定した差について、その根拠の記載があるか、またそれは臨床的に意味があるものか。</p>	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>事前設定について明確な数値はなし。 P269 2.6. The sample size</p>

		was ... 先行研究の結果を参考にしたとの記載があるが、その差の臨床的差異について検討した記載はなし。
9. 中間解析が行われた場合、中止基準についての記載があるか。	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA	
10. ブラインドについての記載があるか（患者、介入者、アウトカム評価者、データ解析者）。ブラインドの方法を含む。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	2.1.Study design
11. 主要・副次的アウトカムの群間比較に用いられた統計学的手法の記載があるか。適切な方法が選択されているか。 主要評価項目：FAS ANCOVA を使用 (共変量) 治療薬・国・準備期間の対数変換した平均痙攣回数 ・28日あたりの対数変換後の POS 回数の比較（最小二乗平均値比較） ・ラコサミド 400mg 群 VS プラセボ P 値が 5%未満（両側）であれば、200mg 群 VS プラセボ群を比較していく方法 副次評価項目： 記述統計 安全性・耐用性評価：SS 記述統計 PK 評価：PK-PPS(PK Per Protocol set) 記述統計	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	・脱落による欠損値の扱い：LOCF →400mg での脱落例が他の群と比較して 2 倍程度多いことから、求められた差が真の値を繁栄していない可能性が考えられる。 →治療効果が初期に出やすい場合に、LOCF で補正を行うと過大評価を行うことになることに注意
12. 資金提供者と他の支援者（薬剤の供給者など）の記載があるか。資金提供者の役割の記載を含む。 UCB Pharma が資金提供し、試験デザイン、データ収集・解析・評価、論文作成の謝礼提供	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Disclosures of conflict of interest Acknowledgments に記載あり

Method の限界

- ・けいれん日誌の記録が被験者本人の評価に依存するため信頼性に欠ける可能性がある。自分でけいれんの程度が判断できない可能性あり。
- ・ラコサミド群の自覚できる副作用発現率は高く（めまい 22.9%など）、盲検化が保たれない可能性がある。
- ・試験薬剤の内服確認が日誌の確認のみ。
- ・欠損値が LOCF: 短い期間で脱落する患者が多い場合は結果の信頼性が低下するため実臨床で使えない結果になる恐れ。
- ・感度解析をしているとは書かれていない。ITT と PP 両方の結果を比較して差がないことの検証を行う必要があったのではないか。
- ・各群の設定人数は脱落数を予測して設定されたものか記述が明確ではない。
- ・試験期間中に併用 AEDs の用量調整についての記載がないことから、併用薬剤の影響について十分に検証できない。
- ・UCB(ビムパット)の開発企業が研究に参与している。
- ・試験は申請・承認のためにメーカー主導で行われたもの。客観的な結果解釈を要する

Results

13. 各群について、ランダム化割付けされた人数、意図された治療を受けた人数、主要アウトカムの解析に用いられた人数の記載があるか。フローチャートの図示を含む	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P270 Fig.2 3.1.Patient disposition
<p>Fig. 2. Patient disposition (safety set). AE = adverse event; LCM = lacosamide.</p>		
14. 各群について、試験に登録したが最後まで治療を終了しなかった参加者（脱落者）や追跡不能者が理由とともに記載されているか。その人数は結果に影響をあたえるものではないか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P270 Fig.2 3.1.Patient disposition 400mg 群で AE による脱落が多い titration period での脱

		落は25/544、維持期での脱落は34/519
15. 参加者の募集期間と追跡期間を特定する日付の記載があるか。	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	募集期間は明確な記載はなし。本試験では維持期でのPOS発現をみているため、追跡期間は維持期終了時点 下記に試験期間の記載あり P268 2. Methods 2.1. Study design 2012.7~2014.8
16. 試験が終了した日付、または中止した場合にはその日付と理由の記載があるか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	上記より大まかな試験期間は推測可能
17. 各群のベースラインにおける人口統計学(demographic)の記載があるか。臨床的特徴を示す表を含む。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	・中国人>日本人 ・使用可能薬剤の違いあり。 P271 Table 1 Age, ave 32.5±12(SD)、発症から16年以上 2SDの範囲を考慮すると高齢者はほとんど含まれていないことがわかる。
18. 有効性・安全性の各解析における解析集団(分母となる数)の記載があるか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	上述： efficacy P271 Fig.4 FAS Safety P272 table 2 1回でも服用した患者 解析集団の選択→P269 2.6.
19. 主要・副次エンドポイントのそれぞれについて、各群の結果と介入による効果-リスク比(ハザード比)が信頼区間とともに記載されているか。	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	主要評価項目 P270 3.4 論文中には記載があるが、fig4には記載なし。
20. 解析で得られるP値が記載されているか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	
21. 治療によって発生した可能性のある、各群の重要な有害作用の記載があるか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Table2
Resultの限界点 <ul style="list-style-type: none"> ・症候性てんかんなどの推測のためにも合併症の有無についての情報が必要であると考えられ、合併症の数や内容について情報が含まれない。若年者が含まれているため、てんかんの発症に生活背景などの影響してくることが予測される。 ・てんかんの発症に影響を与える併用薬についての情報がない。本剤は酵素誘導の抗てんかん薬による影響は少ないことが報告されていることからその影響は少ないと予想される。 ・ベースラインの発作頻度に幅があると考えられる。ベースラインの発作回数による効果の差があるのではないか。 ・中国人は薬疹の発症率が異なることが考えられるため、薬疹の発生頻度についての評価は注意が必要。 ・治療関連の副作用の発現と脱落率が400mgで多くなっている。海外試験との差はどうであったか。PKはアジア人が欧米人と比較して高めにしていることから、アジア人における400mgの使用は注意が必要と考えられる。 ・プライマリーエンドポイントの治療発作回数では有意差が認められていないことから、本試験のプライマリーについては有意差が見られないと解釈ができる。 ・ラコサミド400mg群の脱落が多い。 ・高齢発症のPOSは対象とならない。(平均年齢32.5歳、平均罹病期間17.7年)複雑部分発作部分発作を有する症例が多く(67.5%)、患者の自覚できていない発作が記録されていない可能性がある。 ・副次評価項目が主要評価項目よりも先に結果が示されている。 通常 Fig3→Fig4で示すところ、Fig4→Fig3になっている上に、安全性の記述 table2の後に配置しており注意が必要。 ・Methodで記載のある治療期間(titration + maintenance)でのベースラインからの変化については記載がない。 <p>→意図的に見栄えの良いデータを目立つようにした可能性がある。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・申請がスムーズに行えるように工夫された試験デザインと論文。 ・併用薬の用法用量変更の有無不明。(プロトコールにあるのか?) 		

Discussion		
22. 臨床的重要性と統計的有意差の違いを区別しているか 統計的な有意差あり（なし）の判定と共に、試験結果は事前に設定した差を確保しているか。得られた差に対する臨床的意義について考察されているか。	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<ul style="list-style-type: none"> 文脈からは他地域の先行研究と同等の差を見込んでいたと思われる。 75%以上のレスポンス率、痙攣なし率は試験計画にない。痙攣なし率の結果解釈が偏っている。 脱落者の値をLOCFで補完しており、注意が必要。
23. 試験結果の一般化について、外的妥当性や適用性の記載があるか。 試験に組み込まれた集団の背景を考慮して、どのような集団に対して治療が適用可能かなど。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<ul style="list-style-type: none"> 類似の過去の試験との結果の相違点についての解釈が記載されている。 (罹患期間・投薬歴の違い) 維持期が短期間であったこと、組み入れ基準が厳しいこと、一定の増量法であったことなどを限界点とし、実臨床で外れる症例への適応が困難な可能性を述べている。
24. 試験の限界について記載があるか。 バイアスの可能性、試験精度の問題、解析上での問題、今回のデザインでは明確にできない内容の問題など	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>上述</p> <p>試験精度、解析上での問題には触れていない</p>
25. 結論は目的と合致しているか。研究結果で得られたことから結論が導かれているか。 今回の研究結果のみに基づいて導かれるべきで、他の試験結果を引用して結論を導くのは不適。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<ul style="list-style-type: none"> 先行研究を参考にしているからか、その結果との比較についての考察が多い。結論は今回の研究結果からのものとなっている 申請用の資料としての目的は果たしている。
Discussion の限界点 <ul style="list-style-type: none"> 本研究の限界点について、本研究の対象ではないが、実臨床で多いと想定される高齢発祥の POS に関する考察がない。 PK データから今回の有効性、安全性の結果についての考察があっても良かったのではないかな。 患者の記録に基づく研究であり、コントロール不良の複雑部分発作の症例が 67.5%ことや、自覚できる有害事象発現率が高く、盲検化がうまくいかなかった可能性があるなど、データの信頼度に関わる事象についての考察がない。 脱落者の値を LOCF で補完しており、解釈に注意が必要。 短期間の治療法かであることから、長期にわたる効果について実臨床に外挿できない可能性。 短期間に自殺企図、皮膚症状（発疹・紅斑・かゆみ）の出現がみられることから注意が必要。 プライマリーの結果ではなく、secondary の 50%、75%の比較に議論を行っているが、発作回数では差がみられていない。 てんかんの臨床試験を行う際プライマリーとしては何をエンドポイントとして設定すべきか決まっているのではないかな。本試験のプライマリーはそれに準拠したエンドポイントとなっているか注意が必要。 		

Y：はい、N：いいえ、NA：Not Applicable 該当しない

<試験結果>

- 治療薬において若年の難治性てんかんの発作頻度を低下させる一定の効果があることが推測される。
- ただし、400mg については副作用の発現頻度が高く、それにとまなう脱落率が高いことから、アジア人における安全性は十分に示されてはいないと考えられる。

審査報告書評価シート

医薬品名： ラコサミド

参考資料：

審査報告書(ビムパット錠 審議結果報告書 平成 28 年 6 月 1 日)、
添付文書(ビムパット錠 2016 年 8 月 第 2 版)、
パンフレット(JP/V1/1608/0130 2016 年 8 月印刷)、
医薬品リスク管理計画書(ビムパット錠 2016 年 12 月 19 日提出)

<承認審査の評価>

①審査の概要

1. 有効性 p57～62

申請者 p57

・海外プラセボ対照試験における観察期間に対する維持期間28日あたりの部分発作回数の変化量は表38の通りで、欧米の添付文書における本剤の推奨用量は200～400mg/日と設定されている。
・国際共同P3試験(EP0008試験)において本剤の200～400mg/日の有効性が認められた。
・日本人てんかん患者の部分発作(二次性全般化を含む)に対する本剤200及び400mg/日の有効性は示されていると考える。

機構 p58

・提示された臨床試験成績から、日本人てんかん患者の部分発作(二次性全般化を含む)に対する本剤200及び400mg/日の有効性は示されていると考える。
・有効性に影響を及ぼす因子について
・併用てんかん薬が有効性に及ぼす影響について
→いずれの集団においても本剤投与によりプラセボを上回る改善が認められていることから、併用てんかん薬の種類及び薬剤数は本剤の有効性に大きな影響を及ぼすものではない。
なお、製造販売御調査において引き続き検討する必要がある。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

なし

パンフレットにおける記載(該当箇所があれば抽出)

なし

意見

- 日本人症例は少ないことは留意する必要あり。
- 600mgまでの用量の増量については必要ないことには同意できる。
- 200mg、400mgそれぞれについて有効性を示す結果となっているが海外臨床試験(SP667,SP755)の結果を併せて見ても、有効性について200—400mgの範囲で用量反応性があるかどうかについては疑義が残る(表30、表38参照)。有害事象発現率には用量依存性が認める傾向にあることに注意をする必要がある。
- 有効性に関与する因子として併用薬剤の影響も少ないことが示されている。
- 承認時に有効性と安全性のバランスを考慮して検討する必要があると考えられるが、そのバランスについてどのように検討が行われたのか記載がみられない。
- 長期試験が実施されており有効性については大きな変化が見られないことが報告されているが、非盲験非対象試験であることから有効性については十分に検討されているとは考えられる。長期の有効性については注意する必要があると考えられる。
- 日本人の組み込みが中国人と比較すると小さいが、それについての理由が十分に読み取れない。

有効性に影響を及ぼす因子について： 併用てんかん薬が有効性に及ぼす影響について

審査報告書p58

表 30 国際共同第三相試験における観察期間に対する維持期間 28 日あたりの部分発作回数の変化量 (FAS)

投与群	評価例数	28 日あたりの部分発作回数		観察期間からの 変化量	プラセボとの比較 ^{b)}	
		観察期間	維持期間 ^{a)}		減少率 ^{c)} [95%信頼区間]	p 値 ^{d)}
プラセボ群	183	10.50 (3.6, 707.6)	9.55 (0.3, 633.3)	-1.22 (-93.0, 39.8)		
本剤 200 mg/日群	182	11.00 (3.7, 1118.0)	6.47 (0.0, 363.7)	-3.33 (-754.3, 165.2)	29.4 [18.7, 38.7]	< 0.001
本剤 400 mg/日群	179	10.00 (2.6, 221.0)	4.92 (0.0, 123.5)	-4.50 (-97.5, 28.2)	39.6 [30.5, 47.6]	< 0.001

中央値 (最小値, 最大値)

- a) 増量期間中に中止し、維持期間における有効性データが得られていない被験者 (プラセボ群 8 例、本剤 200 mg/日群 8 例、本剤 400 mg/日群 11 例) では、増量期間における 28 日あたりの部分発作回数を維持期間における部分発作回数として扱った。
- b) 対数変換 ($\ln(x+1)$; x は部分発作回数) した部分発作回数変化量に対する投与群及び実施国を因子、対数変換した観察期間の 28 日あたりの部分発作回数を共変量とした共分散分析モデルに基づく。
- c) プラセボ群に対する減少率 (%) = $100 \times \{1 - \exp(\Delta)\}$
 Δ = (本剤群の対数変換した変化量の調整済み平均値) - (プラセボ群の対数変換した変化量の調整済み平均値)
- d) 本剤 400 mg/日群とプラセボ群との比較を行い、有意差が認められた場合に本剤 200 mg/日群とプラセボ群との比較を検討する閉検定手順により、検定の多重性を考慮した。

表 38 海外プラセボ対照試験における観察期間に対する維持期間 28 日あたりの部分発作回数の変化量 (FAS)

	評価例数	28 日あたりの部分発作回数		観察期間からの 変化量	プラセボとの比較 ^{b)}	
		観察期間	維持期間 ^{a)}		減少率 ^{c)} [95%信頼区間]	p 値 ^{d)}
SP667 試験						
プラセボ群	96	11 (4, 366)	10 (0, 431)	-1 (-92, 103)		
本剤 200 mg/日群	107	13 (3, 1303)	10 (0, 798)	-3 (-505, 245)	14.6 [-3.2, 29.4]	0.1010
本剤 400 mg/日群	107	13 (3, 228)	7 (0, 212)	-3 (121, 59)	28.4 [11.3, 42.2]	0.0023
本剤 600 mg/日群	105	11 (3, 568)	8 (0, 891)	-4 (-385, 421)	21.3 [6.0, 34.1]	0.0084
SP754 試験						
プラセボ群	104	15.0 (3.5, 840.5)	11.8 (0.7, 427.7)	-2.9 (-422.4, 154.0)		
本剤 400 mg/日群	201	11.5 (3.5, 1253.0)	6.9 (0.0, 6951.3)	-3.9 (-426.8, 5698.3)	21.6 [6.3, 34.5]	0.0078
本剤 600 mg/日群	97	16.5 (3.5, 256.7)	9.7 (0.0, 302.4)	-5.3 (-218.7, 239.9)	24.6 [7.8, 38.3]	0.0061
SP755 試験						
プラセボ群	159	9.9 (3.6, 220.0)	7.6 (0.0, 370.5)	-2.6 (-84.8, 218.5)		
本剤 200 mg/日群	160	11.5 (4.0, 8048.7)	7.2 (0.0, 9321.8)	-3.6 (-200.5, 1273.1)	14.4 [2.2, 25.1]	0.0223
本剤 400 mg/日群	158	10.3 (3.1, 2415.8)	6.7 (0.0, 3196.8)	-3.4 (-150.2, 781.0)	15.0 [1.4, 26.8]	0.0325

中央値 (最小値, 最大値)

- a) 増量期間中に中止し、維持期間における有効性データが得られていない被験者は、増量期間における 28 日あたりの部分発作回数を維持期間における部分発作回数として扱った。
- b) 対数変換 ($\ln(x+1)$; x は部分発作回数) した部分発作回数変化量に対する投与群及び地域 (SP667 試験) 又は併合した実施医療機関 (SP754 試験及び SP755 試験) を因子、対数変換した観察期間の 28 日あたりの部分発作回数を共変量とした共分散分析モデルに基づく。
- c) プラセボ群に対する減少率 (%) = $100 \times \{1 - \exp(\Delta)\}$
 Δ = (本剤群の対数変換した変化量の調整済み平均値) - (プラセボ群の対数変換した変化量の調整済み平均値)
- d) プラセボ群と本剤各用量群との比較における検定の多重性は以下の方法で調整された。
 SP667 試験及び SP755 試験: 本剤高用量群からの階層的方法、SP754 試験: 本剤低用量群からの階層的方法

2. 安全性 P62～

申請者

【中枢神経系への影響】 P62

・EP0008試験、及び長期継続投与試験(EP0009試験)において中枢神経系の有害事象発現割合に用量依存性が認められ、多くの事象が軽度又は中等度、投与開始3ヶ月以内に発現した事象が多かった。

・海外プラセボ対照試験(SP667試験、SP754試験、SP755試験)併合成績における中枢神経系の有害事象の発現割合は用量依存的な増加が認められた。

・EP0009試験において中枢神経系の有害事象が認められた患者集団において転倒・外傷関連の有害事象の発現率が高い傾向が認められたものの、そのほとんどが軽度又は中等度

→用量依存的な有害事象の増加は認められるものの、多くが軽度から中等度であり、添付文書において適切な注意喚起を行うことでリスク管理が可能。

【血液障害について】 P63

EP0008試験、EP0009試験において用量依存的に発現割合が上昇する傾向が認められない。発現時期に一定の傾向は認められない。ほとんどの事象が軽度又は中等度で重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められない。海外プラセボ対照試験、海外製造販売後調査の結果を踏まえても、本剤による血液障害のリスクは他の抗てんかん薬を上回るものではなく、臨床上大きな問題となる可能性は低い。

【重篤な皮膚障害について】 P64

EP0008試験、EP0009試験においてプラセボ群と本剤各用量群で発現割合に大きな差異はなく、ほとんどが軽度又は中等度、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められない。海外プラセボ対照試験、海外製造販売後調査の結果を踏まえても、臨床上大きな問題となる可能性は低いと考える。

【RR間隔の延長について】 P65

- ・海外QT/QTc評価試験において用量依存的なPR間隔の延長が認められた。
- ・EP0008試験における各心電図パラメータのベースラインからの変化量はいずれのパラメータも臨床的に問題となるような変化はなく、プラセボ群と本剤群で変化量に大きな差異は認められなかった。
- ・海外プラセボ対照試験 (SP667試験、SP754試験、SP755試験) 併合成績における発現割合は、P:0.5%(2/364)、200mg:1.1%(3/270)、400mg: 0.8%(4/471)、600: 0.5%(1/203)であった。
- ・本剤の欧州添付文書では第二度または第三度房室ブロックの既往のある患者は禁忌とされている一方、米国では禁忌とされておらず、心伝導障害やNaチャンネル異常、PR間隔延長作用のある薬剤併用など(P67参照)においては、本剤開始前及び維持用量まで漸増後の心電図検査実施を推奨するよう注意喚起されている。

→EP0008試験結果からPR間隔延長作用はわずかであり、第二度または第三度房室ブロックの既往のある患者は禁忌とする必要性は低いと考える。本剤開始前及び維持用量まで漸増後の心電図検査実施を推奨するよう注意喚起する必要性も低いと考える(根拠はP67)。

本剤投与によりPR間隔が延長する可能性があることから、第二度以上の房室ブロック等の症状の発現に注意し、そのような症状が認められた場合は医師の診察を受けるよう患者等に指導すること、心伝導障害や重度の心疾患の既往のある患者、PR間隔延長を起こすおそれのある薬剤またはクラス1抗不整脈薬を併用する患者では注意して本剤を投与することを添付文書に記載し注意喚起する

【自殺関連及び敵意・攻撃性関連の有害事象について】 P68

自殺関連: 他のてんかん薬と同様に添付文書において注意喚起を行う

敵意・攻撃性: 本剤によるリスクは他の抗てんかん薬を上回るものではない。

【投与中止時の離脱症状について】 P69

EP0008試験、EP0009試験、海外プラセボ対照試験では減量幅200mg/日及び減量間隔1週間で漸減して中止を規定していた。減量方法と離脱症状の発現に明確な関連性は見出せなかったものの、一般的に抗てんかん薬は急激な減量又は中止により離脱症状が出現するとされていることを踏まえ、添付文書において投与中止の際には1週間以上かけて徐々に減量するよう注意喚起する。

【眼関連の有害事象】 P74 表52参照 専門委員から示された意見より

EP0008試験において、用量依存的に複視及び霧視の発現割合が増加した。同試験において400mg群の複視5例、霧視2例は投与中止に至った。

機構

【中枢神経系への影響】 P63

中枢神経系の有害事象の発現が重大な事故につながる可能性は否定できないことから、本剤の投与にあたっては中枢神経系の有害事象に注意する必要あり。適切な注意喚起と、製造販売後調査において引き続き検討する必要がある。

【血液障害について】 P64

現時点では、臨床上大きな問題となる可能性は低いと考える。
製造販売後調査において引き続き検討必要。

【重篤な皮膚障害について】 P65

現時点では、臨床上大きな問題となる可能性は低いと考える。
製造販売後調査において引き続き検討必要。

【RR間隔の延長について】 P68

PR間隔が延長する恐れがあることについては、添付文書で注意喚起するとともに患者及びその家族に適切に情報提供する必要があると考える。EP0008試験の結果から第二度または第三度房室ブロックの既往のある患者は禁忌とする必要性は低いと考えるが、PR間隔の延長に関する注意喚起の内容の適切性については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断する。

【自殺関連及び敵意・攻撃性関連の有害事象について】 P68

自殺関連及び敵意・攻撃性関連の有害事象の発現リスクが他の抗てんかん薬を大きく上回る可能性は低い。既存の抗てんかん薬と同様、添付文書において注意喚起を行うことは適切と考えられる。

【投与中止時の離脱症状について】 P70

投与中止の際には1週間以上かけて徐々に減量するよう注意喚起することは適切と考える。

【眼関連の有害事象】 P74

本剤投与による眼障害のリスクは否定できないと考える。添付文書における注意喚起は適切と考える。製造販売後調査において引き続き検討必要。

添付文書における記載（該当箇所があれば抽出）

【中枢神経系への影響】 重要な基本的注意 2)

2. 浮動性めまい、霧視、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。

【血液障害について】

重篤な副作用の項目に頻度不明で無顆粒球症について記載あり。

【重篤な皮膚障害について】

重篤な副作用の項目に頻度不明でTEN、SJS、薬剤過敏症症候群について記載あり。

【RR間隔の延長について】 重要な基本的注意 3)

3. PR 間隔の延長があらわれることがあるので、本剤の投与中は第二度以上の房室ブロック等に関連する症状（頻脈、脈拍数減少、脈拍不整、頭部ふらふら感、失神、動悸、息切れ等）の発現に注意すること。本剤の投与中にそのような症状があらわれた場合には、医師の診察を受けるよう患者及びその家族等に指導すること。心伝導障害や重度の心疾患（心筋梗塞又は心不全等）の既往のある患者、ナトリウムチャンネル異常（ブルガダ症候群等）のある患者、PR 間隔の延長を起こすおそれのある薬剤を併用している患者等では、本剤投与開始時及び本剤投与中は心電図検査を行うなど、患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。

【自殺関連及び敵意・攻撃性関連の有害事象について】 重要な基本的注意 4) 5)

4. 易刺激性、興奮、攻撃性等の精神症状があらわれ、自殺企図に至ることもあるので、本剤投与中は患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。
5. 患者及びその家族等に攻撃性、自殺企図等の精神症状発現の可能性について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。

【投与中止時の離脱症状について】 重要な基本的注意 1)

1. 連用中における投与量の急激な減量ないし投与中止により、てんかん発作の増悪又はてんかん重積状態があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、少なくとも1週間以上かけて徐々に減量するなど慎重に行うこと。

【眼関連の有害事象】 重要な基本的注意 6)

6. 複視、霧視等の眼障害が生じる可能性があるため、診察時に、眼障害について問診を行う等注意し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。（「その他の注意」の項参照）

パンフレットにおける記載(該当箇所があれば抽出)

ビムパットの特徴(P2)で主な副作用を記載しているが、眼障害についての記載なし。

意見

PR間隔延長について

- 臨床試験において心機能異常を除外としていたことから、欧州のように第二度または第三度房室ブロックの既往のある患者について本薬剤を投与禁忌とすることの検討も必要だったとも考えられる。
- 一方ではPR延長についてもわずかであり、重篤な心伝導障害の出現が臨床試験において認められていないことから、添付文書において注意喚起を行えば禁忌とする必要はないとも考えられる。
- 欧州で房室ブロックが禁忌になった理由は何か？臨床試験で除外されていたためか。他の抗てんかん薬で禁忌になっていない、さらに臨床試験において明らかに影響が見られないにもかかわらず禁忌とするのは適切なのか。

不足点

- EP0008試験においても、海外プラセボ対照試験においても、攻撃性の発現割合に用量依存的な傾向が認められているが、その点については議論されていない。

3. その他

特になし

4. 審査医薬品はどのような臨床的位置づけになっているか

申請者 P52

- ・海外ガイドラインにおける成人てんかん患者の部分発作に対する併用療法の標準的な治療薬のうち、本邦で承認されているものが4種類と選択肢が少ない
- ・米国の調査で30%を超えるてんかん患者が抗てんかん薬の副作用により活動が制限されており、新たな治療の選択肢が求められている。
- ・Naチャンネルに作用する既存の抗てんかん薬がNaチャンネルの急速な不活性化を促進するのに対し、本剤は緩徐な不活性化を促進するため、既存の抗てんかん薬と作用機序が異なる
- ・EP0008試験結果から想定される副作用については添付文書の注意喚起でリスク管理可能。

→本邦における部分発作(二次性全般化を含む)に対する併用療法に新たな選択肢を提供するもの

機構 P52

本邦における部分発作(二次性全般化を含む)に対する併用療法に新たな選択肢を提供するものとする。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

位置付けについては特に記載なし

パンフレットにおける記載(該当箇所があれば抽出)

表紙「てんかん治療に新しいNaチャンネルブロッカー」

意見

- 既存の抗てんかん薬と作用機序が異なることは理解できるが、既存薬との併用で使用する薬剤のどのような問題点が改善できる可能性があるのか不透明。
- 部分発作(二次性全般化を含む)に対する併用療法に新たな選択肢を提供するものとする点は妥当と考えるが既存薬の併用で使用する薬剤との優劣は不明。
- 他の抗てんかん薬と比較して安全性についてもあまり大きな差が感じられないことから本剤を選択するメリットが明確ではない。
- 新規作用機序が新たな作用を示す点ではメリットと考えられるが、新規という点では副作用が十分に予測できない点ではデメリットと考えられる。
- 臨床試験に組み込まれた患者の治療歴の治療薬剤数に幅があり、実臨床において使用する場合に実際にどの時点で本剤を使用開始すべきか明確な指針がないことが問題と考えられる。

②医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項における評価

1. 重要な特定されたリスク

項目(心電図 PR 延長関連事象・TEN、SJS・薬剤過敏症症候群・無顆粒球症)

評価(企業とPMDAでのやりから適切に評価されているかなどを検討)

心電図 PR 延長関連事象に関して

- 臨床試験において心機能異常の患者などが除外されていたことについては記載なし。
- 臨床試験においてリスクの高い高齢者がほとんど含まれていなかったことも考慮する必要があると考えられる。

2. 重要な潜在的リスク

項目(自殺行動、自殺念慮)

追記をする必要がある内容

眼の副作用

肝機能、腎機能低下時の血中濃度上昇

評価(企業とPMDAでのやりから適切に評価されているかなどを検討)

- 他の抗てんかん薬と比較して突出して多くなる傾向にはない。
- 眼の障害について、眼への本剤の蓄積が危惧されていることから、潜在的リスクに記載を行ってよいと考えられる。特に高齢者への投与にあたっては眼の副作用の出現が転倒のリスクやQOL低下につながるとも考えられる。
- 肝機能、腎機能低下時の用量調整についての検討について記載がされていない。

3. 重要な不足情報

項目(なし)

追記をする必要がある内容

高齢者への投与

評価(

- 臨床試験でほとんど組み込まれていなかった高齢者については情報が不足していると考えられる。
- 本薬は転倒リスクに寄与しうる中枢神経系の有害事象や、PR間隔延長、視覚障害などを有しており、高齢患者に投与した際のリスクが不明と考えられる。

③ コスト面の評価(既存薬との治療費の比較)

薬価:100mg錠 352円 推奨用量 200mg 704円 最大 400mg 1408円

開始前、漸増時の心電図検査

ラミクタール:100mg錠 232.7円 最大 930.8円

イーケプラ:500mg錠 202円 最大 3000mg 1212円

フィコンパ:4mg錠 310.2円 推奨用量 4~8mg 310.2~620.4円 最大 12mg 930.6円

<評価のまとめ>

機構と申請者で行われた審議の内容を受けて医薬品の承認は適切に評価され承認されたと考えられるか。不適切とする場合はその理由。

眼障害の発現率が高いことに専門委員からの指摘があるまで触れられていなかったことなど、やや機構の審査に疑問が残る点がある。

本薬の副作用は中枢神経系の有害事象をはじめとし、PR間隔延長や、視覚障害など特徴的な有害事象を有しそれらは転倒リスクに寄与しうると考えられる。

添付文書上では薬物動態の変動(曝露量増加)のみ触れているが、筋肉量低下など加齢に伴い有害事象を重篤化

させる要因が存在すると考えられる。国際共同 P3 試験では高齢患者はほとんど組み入れられていなかったことからその点の評価はできていないと考えられるため、高齢者への投与に関してはもう少し注意喚起をするべきではなかったか。

臨床試験における日本人の組み込みが少ないことに注意が必要であると考えられる。

新規作用機序を主張しているが、その部分でのメリットについてさらに検討が必要と考えられる。

TDM の測定について企業が体制整備を訴えていたがその部分の議論について行われていない。本剤の特徴から特別な状況を除いてはルーチンな測定については必要ないと考えられる。

(ラコサミド) パンフレット評価

引用：JP/V1/1608/0130 2016年8月印刷

企業パンフレットの記述において PMDA が作成する審議結果報告書と日本製薬工業協会作成するプロモーションコード（以下、PC）をもとに記載内容を評価する。PC に逸脱する内容があるときには PC の逸脱する項目（番号）についてもあげること。

医療用医薬品 PC 用印刷物および広告等の作成と使用より

- (1) 効能・効果、用法・用量等は承認を受けた範囲を逸脱して記載しない。
- (2) 有効性、安全性については、虚偽、誇大な表現または誤解を招く表示・レイアウト、表現を用いない。とくに「副作用が少ない」等安全性を特徴（特性）のひとつとする場合には、限定条件なしには用いず、その根拠となるデータの要約を付記する。
- (3) 有効性に偏ることなく、副作用等の安全性に関する情報も公平に記載する。
- (4) 他剤との比較は、客観性のあるデータに基づき原則として一般的名称をもって行う。
- (5) 他社および他社品を中傷・誹謗した記載をしない。
- (6) 例外的なデータを取り上げ、それが一般的事実であるかのような印象を与える表現はしない
- (7) 誤解を招いたり、医薬品としての品位を損なうような写真・イラスト等を用いない。
- (8) 品名のみを主体とする広告では、記載事項は名称（販売名）、薬効分類名（製品タイトル）、規制区分、一般的名称、薬価基準収載の有無とし、併せて当該製品に関する資料請求先を明示する。
- (9) プロモーション用印刷物および広告等は、会員会社内に医療用医薬品製品情報概要管理責任者等を中心とする管理体制を確立し、その審査を経たもののみを使用する。

パンフレットの 記載内容（ページ）	意見・評価 (審査結果報告書の内容、PC から検討)
P1	(-)
P2	(-) 新幾序の薬剤であることをうたっているが、副作用や効果の点では従来の薬剤とは決して大きな差がないことをふまえると、このことは必ずしも治療上のメリットとなっていないとも考えられる。
P3	(-)
P4	・ 先行3試験は、痙攣回数の変化（主要評価項目）を%減少率として記載している。国際共同第3相試験は主要評価項目の痙攣回数の変化を回数としている一方で、統計処理は%減少率を先行試験同様に行われている。 ・ 「28日当たりの部分発作の回数の変化量は・・・プラセボ群に比べて有意に減少しました」との記述されているが、有意に減少しているのは減少率であり、発作回数の変化量ではない。 →PC(2)を逸脱 ・ 主要評価項目は部分発作回数の変化量であり、パンフレットの棒グラフの図に示される、発作回数の絶対差が本来の試験結果で

	<p>あり、表に示されているプラセボ群に対する減少率は比率に変換されていることから、改善度が誇大表現にもなりかねない。</p> <p>また、棒グラフについては中央値のみでなくレンジの記載も必要。</p>
P5	(-)
P6	<p>PC (2) を逸脱している</p> <p>審査報告書 P61 表 40 と記載が異なる</p> <ul style="list-style-type: none"> ・日本人を除いている。日本人を除いた理由の記載もない ・グラフがプラセボ比較になっていないため、痙攣回数減少率は高い数字になる。 ・審査報告書 P61 表 40 では全患者集団での解析であり、p62 の機構の見解も併用抗てんかん薬の種類及び薬剤数は本剤の有効性に大きな影響を及ぼすものではないとあることから、日本人を除いた結果をパンフレットに掲載するのは不適切ではないか？
P7	<p>PC (2) を逸脱する可能性あり</p> <ul style="list-style-type: none"> ・グラフに中央値の変化のみ記載 ・欠損値は LOCF で補完していることについて記載がない ・2W の増量期間中の発作減少について早期の有効性をうたっているが、他剤と比較しても早いのか疑問があり、特記する事項とは必ずしも言えないと考えられる。
P8	<p>PC (2) を逸脱する可能性あり</p> <p>痙攣 free の結果は、副次評価結果を切り分けたデータ。複数ある副次評価結果のうち一部のみが報告されていることに注意する必要がある。しかも欠損値は LOCF で補完されているがそのことについては記載がない。</p>
P9	<p>PC (2) を逸脱する可能性あり</p> <p>併用抗けいれん薬の数と痙攣回数減少率との関係の傾向は示された通りであるが、数字が審査報告書 P61 と異なる。</p> <p>「ビムパット併用による発作回数の減少率は併用する抗てんかん薬の薬剤数が少ない患者でより高い傾向が示されました」と記載があるが、審査時においても申請者は同様の主張をしている（審査報告書 p61）。しかし機構の見解は、てんかん部分発作回数の減少率がやや小さい集団があるものの、いずれの集団についても本剤投与によりプラセボを上回る改善が認められていることから、併用抗てんかん薬の種類及び薬剤数は本剤の有効性に大きな影響を及ぼすものではない(審査報告書 p62)としており、記載内容に食い違いが認められる。</p>

P10	<p>PC(3)を逸脱する可能性あり</p> <p>■治療期間における有害事象発現例数の概要</p> <p>審査報告書：治験薬と因果関係が否定されていない有害事象 200mg（自殺企図 1 例）、400mg（上部消化管出血、薬物性肝障害、肺炎、浮動性めまい各 1 例）</p> <p>→肺炎が記載されているにも関わらず、その他の事象が文章で記載されておらず、報告の内訳が不明瞭。特に 400mg 群での重篤な有害事象 9 例の事象名を記載しても良かったのではないか？</p>
P11	<p>PC(3)を逸脱する可能性あり</p> <p>P11 と P12 の間に、長期継続試験中に認められた重篤な有害事象の記載がない。薬剤の使用は、長期にわたるため記載すべき。</p> <p>審査報告書：本剤と因果関係が否定されていない有害事象</p> <ul style="list-style-type: none"> ・死亡 2 例（脳梗塞・てんかん重責状態各 1 例） ・てんかん（2 例）、胃潰瘍・萎縮性胃炎・胃炎、食欲減退・頭痛・自殺念慮、十二指腸炎・逆流性胃炎・脳出血・てんかん重責状態、精神障害、各種物質毒性、てんかん精神病（各 1 例）
P12	<p>PC(3)を逸脱する可能性あり</p> <ul style="list-style-type: none"> ・代表的な副作用中、複視・霧視が文章に記載されておらず、「等」にまとめられている。 <p>治験の副作用集積報告をただ掲載したような内容で読み手にわかりづらい。注目すべき副作用を捉えにくい。</p>
P13	<p>上述</p>
P14	<p>排泄経路：腎として記載されている。特徴づけでは中間型と特徴づけされるはずである。</p> <p>あえて論文から引用。（PK の記載はごく一部）</p> <p>An Efficacy and tolerability of add-on Lacosamide treatment in adults with Lennox-Gastaut syndrome: observational study（欄外の参考資料）</p>
P15	<p>(-)</p>
P16	<p>(-)</p>