

薬機発第 1127020 号
令和元年 11 月 27 日

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長 殿

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
理事長 藤原 康弘

調査結果報告書

令和元年 7 月 31 日付け薬生薬審発 0731 第 2 号により依頼のありました下記治験について、調査を行い、結果を取りまとめましたので、以下のとおり報告いたします。

記

治験成分記号：E2082
実施計画書識別記号：E2082-J081-001
治験依頼者名：エーザイ株式会社
治験実施医療機関名：医療法人相生会 墨田病院
調査担当部：新薬審査第三部、信頼性保証部

[目 次]

1. 調査に至った経緯.....	2
2. 調査内容	2
3 機構における調査結果.....	24

1. 調査に至った経緯

E2082（以下、「本薬」）は、エーザイ株式会社により創製された α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid（以下、「AMPA」）型グルタミン酸受容体（以下、「AMPA 受容体」）に対する非競合的な拮抗作用を有する薬剤であり、同様の作用機序を有する医薬品としてペランパネル水和物（以下、「ペランパネル」）が平成 28 年 3 月に本邦において抗てんかん薬として承認されている。

本邦では、平成 29 年 11 月から本薬の健康成人男性を対象としたヒト初回投与試験である国内第 I 相試験（実施計画書識別番号 E2082-J081-001、以下、「本試験」）が開始されたが、治験中に被験者 1 名が死亡したことが治験依頼者から独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）へ令和元年 7 月 3 日に治験副作用報告として報告された。

当該報告を受けて、当該報告内容の詳細について聴取を開始するとともに、複数回にわたり機構から治験依頼者に、死亡例の薬物動態を含めた詳細、本試験の他の被験者の有害事象の発現状況及び安全性の状況等について照会事項を送付し、回答を受領した。

その後、厚生労働省から機構に対して、治験依頼者、実施医療機関及び治験責任医師等が保健衛生上の危害の発生の防止をするために取った具体的な措置、当該治験の実施計画及び治験実施体制等が医薬品、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（昭和 35 年法律第 145 号、以下、「医薬品医療機器法」）及び関連法令で定める基準に基づき適切であったか、医薬品医療機器法第 80 条の 4 及び第 80 条の 5 に基づき調査し、報告するよう依頼（令和元年 7 月 31 日付け薬生薬審発 0731 第 2 号）が発出された。

機構は、治験依頼者及び治験実施医療機関に対し、厚生労働省とともに立入検査及び質問（以下、「立入検査等」）を行い、本報告書を取りまとめた。

2. 調査内容

本試験は、平成 29 年 10 月 17 日に初回治験計画届出が行われ、平成 30 年 6 月 14 日及び平成 31 年 4 月 11 日に治験計画変更届出が行われた。届出時に治験依頼者より提出された資料及び治験依頼者への照会事項回答に基づき、機構が行った調査結果は、2.1～2.2 のとおりであった。

その後、令和元年 7 月 3 日に、本試験の治験中に被験者 1 例が死亡したことが治験依頼者より治験副作用報告として報告されたことから、機構は、調査を行った。そのうち、治験依頼者からの治験副作用報告と照会事項回答に基づく調査結果は 2.3、治験依頼者から報告された事項以外の本被験者に関する情報は 2.4、治験実施医療機関及び治験依頼者に対する立入検査等の調査結果は 2.5 のとおりであった。

なお、初回治験計画届出から立入検査等までの概要は表 1 のとおりであった。

表 1 初回治験計画届出から立入検査等までの概要

日付	イベント
平成 29 年 10 月 17 日	治験依頼者から初回治験計画届の提出
平成 30 年 6 月 14 日	治験依頼者から Part B（反復投与）の投与期間を変更する治験計画変更届の提出
平成 31 年 4 月 11 日	治験依頼者から Part B（反復投与）にコホート 4 を追加する治験計画変更届の提出
令和元年 6 月 25 日	治験依頼者がラット 26 週間反復投与毒性試験の網膜への所見に関する情報入手
令和元年 6 月 26 日	<ul style="list-style-type: none">警察が治験実施医療機関に被験者の死亡を連絡治験実施医療機関が治験依頼者に被験者の死亡を報告治験依頼者が本薬のすべての治験中断を決定し、治験実施医療機関に連絡
令和元年 7 月 3 日	治験依頼者が治験副作用報告により機構に死亡例を報告
令和元年 8 月 22 日	治験実施医療機関に対する立入検査等
令和元年 9 月 3 日	治験依頼者に対する立入検査等

2.1 非臨床試験について

平成 29 年 10 月 17 日の初回治験計画届出時に提出された資料及び照会事項回答における概略は以下のとおりであった。

2.1.1 非臨床薬理試験の概略

2.1.1.1 効力を裏付ける試験

AMPA 受容体に対する結合親和性（解離定数（以下、「Kd 値」））について、ラット脳シナプトソーム膜画分を用いた開口状態及び閉口状態の AMPA 受容体に対する Kd 値は、本薬は開口状態及び閉口状態のいずれも 100 nmol/L、ペランパネルはそれぞれ 270 nmol/L 及び 57 nmol/L であり、本薬は AMPA 受容体が開口状態及び閉口状態のいずれの状態でも同程度の結合親和性を有するものの、ペランパネルは開口状態より閉口状態に高い結合親和性が示された。なお、てんかん発作時には開口状態の AMPA 受容体の割合が増加し、定常状態では閉口状態の受容体が多いことが知られており、開口状態の AMPA 受容体阻害が抗けいれん作用の指標に、閉口状態の AMPA 受容体阻害が協調運動機能抑制（鎮静等の副作用）の指標になると想定されていることから、本薬はペランパネルと比較して協調運動機能抑制が弱い可能性が考えられる旨が治験依頼者より説明された。

AMPA 受容体に対する本薬及びペランパネルの阻害作用を検討した *in vitro* 試験¹⁾の結果、本薬は AMPA 受容体を阻害し、50%阻害濃度（以下、「IC₅₀」）値にペランパネルと大きな差異は認められなかった。

てんかんモデルを用いた *in vivo* 試験として、精神運動発作モデルマウスにおいて、本薬（1、2、4 及び 8 mg/kg）及びペランパネル（0.5、1、2 及び 4 mg/kg）の作用が検討された結果、本薬の抗けいれん作用が認められ、ペランパネルと大きな差異は認められなかった（50%有効用量（以下、「ED₅₀」）は本薬 1.6 mg/kg、ペランパネル 1.2 mg/kg）。

2.1.1.2 副次的薬理試験

86 種²⁾の生体内機能分子について、各特異的リガンドに対する本薬又はペランパネルの結合抑制作用が検討された結果、本薬は 1 µmol/L 以上でアデノシン A3 受容体及び末梢性ベンゾジアゼピン受容体に 50%以上の阻害活性を示した一方、ペランパネルにおいて 50%以上の阻害活性を示した受容体はなかった。

本薬又はペランパネルを用いた *in vivo* 試験として、ラットにおける薬剤誘発振戦に対する影響、糖尿病モデルラットにおけるアロディニアへの影響及び協調運動（マウス及びラット）に対する影響が検討された結果、本薬により薬剤誘発振戦、アロディニア及び協調運動の抑制が認められ、ペランパネルにより薬剤誘発振戦及び協調運動の抑制が認められた。薬剤誘発振戦の抑制作用について、本薬とペランパネルで大きな差異は認められなかった。一方、協調運動の抑制作用について、マウス及びラットのいずれにおいても本薬はペランパネルより弱かった。

2.1.1.3 安全性薬理試験

1) AMPA 誘発細胞内カルシウム濃度上昇に対する作用、hGRIA1 発現細胞における AMPA 誘発電流に対する作用、hGRIA1/hGRIA2^R 発現細胞における AMPA 誘発電流に対する作用及び hGRIA2^Q 発現細胞における AMPA 誘発電流に対する作用

2) GABA_A 受容体、グルタミン酸受容体、GABA トランスポーター、アセチルコリン受容体、カンナビノイド受容体、オピオイド受容体、セロトニン及びドパミンのトランスポーター並びに受容体等。なお、ペランパネルの検討では末梢性ベンゾジアゼピン受容体は含まれていない。

表 2 に示す試験成績が示された。中枢神経系への影響として、ラットにおいてよろめき歩行、筋緊張低下等、心血管系への影響として、覚醒カニクイザルにおいて投与直後から血圧上昇及び体温低下、夜間において血圧、心拍数及び体温低下の抑制、呼吸系への影響として呼吸数及び分時換気量の低下が認められた。

表 2 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目	投与経路	主な所見 (mg/kg)
中枢神経系に及ぼす影響	雄性ラット	機能観察総合評価 (Functional observation battery)	経口	0.5、1.5：異常なし 20 ^{mg/kg} ：神経系機能（後肢筋緊張の低下）、動作緩慢、よろめき歩行、低覚醒状態、接触反応の低下、後肢着地開脚足幅の増加、聴覚反応の低下、立ち上がり回数の減少、体温低下
心血管系に及ぼす影響	HEK293 細胞	hERG チャネル電流	—	IC ₅₀ ：2.3 μmol/L
	覚醒カニクイザル (雄)	血圧、心拍、ECG、体温、一般状態観察	経口	1：夜間体温低下の抑制、よろめき歩行 (1/4 例 ^{b)}) 3：血圧上昇、夜間体温低下の抑制、よろめき歩行 (4/4 例)、筋緊張低下 6：夜間血圧低下の抑制、夜間心拍数低下の抑制、夜間体温低下の抑制、体温低下、よろめき歩行 (4/4 例)、筋緊張低下、夜間不眠、腹臥位、自発運動低下、発声 (1/4 例)
呼吸系に及ぼす影響	雄性ラット	呼吸機能測定 (Whole-Body Plethysmograph 法)	経口	0.5、1.5：異常なし 20 ^{mg/kg} ：呼吸数、分時換気量の低下

- a) 主な所見は投与 7.5 時間に正常レベルに回復
b) 1 mg/kg 群でふらつき歩行を示した 1 個体の最大血中濃度は 556 ng/mL、ふらつき歩行が認められなかった同 1 mg/kg 群の他の 3 個体の最大血中濃度はそれぞれ 243、254、310 ng/mL であり、特に血中濃度が高い個体でふらつき歩行が認められた
c) 主な所見は投与 7 時間に正常レベルに回復

2.1.2 毒性試験の概略

2.1.2.1 反復投与毒性試験

表 3 に示す試験成績が示された。ラット (7 日、4 週)、サル (7 日、4 週) の反復経口投与毒性試験において認められた主な所見は中枢神経症状 (よろめき歩行、活動性低下等) であり、組織学的変化は認められなかった。また、認められた所見に雌雄差は認められなかった。

治験依頼者は、これらの所見について、本薬と類似した薬理作用を有する既承認の抗てんかん薬であるペランパネルの非臨床安全性試験で認められている所見と一致し、薬理作用に基づく所見と考えられる旨を説明した。また、ラットにおいて認められた外傷性の所見について、行動観察の結果、これらの所見は引っかき行動、被毛なめ、甘噛みなどの身繕い時間の増加に起因する旨を説明した。

なお、ラット (4 週) 及びサル (4 週) の無毒性量 (ラット：6 mg/kg、サル：1 mg/kg) は、体表面積換算によるヒト等価用量として 58.1 mg 及び 19.4 mg に相当する。

表3 反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)
雌雄ラット ^{a)} (SD)	経口	7日間	0、30、 100、300	≥30：よろめき歩行、餌こぼしの増加、体重増加抑制 ≥100：活動性の低下、後足の腫脹 300：腹臥位、側臥位、外傷性変化（四肢の腫脹及び出血、顔の腫脹、皮膚の潰瘍、限局性の炎症）、体重及び摂餌量の減少	—
雌雄ラット (SD)	経口	4週間	0、6、 20、100	≥20：よろめき歩行 100：摂餌量及び体重減少、外傷性変化（腫脹、外傷、痲痺形成、限局性炎症、潰瘍）、骨髄で造血亢進	6 ^{b)}
雌雄 カニクイザル ^{a)}	経口	7日間	1、5	≥1：よろめき歩行、嘔吐、活動性の低下 5：側臥位、傾眠、嗜眠、皮下出血、擦過傷、摂餌量の低下、CK上昇、AST、ALT、総ビリルビンの上昇、皮下及び筋肉に出血及び炎症反応	—
雌雄 カニクイザル	経口	4週間	0、0.3、 1、3	3：よろめき歩行、傾眠、活動性低下、嘔吐、軟便、体重減少	1 ^{b)}

- a) 用量設定試験として実施されている。なお、よろめき歩行、活動性低下等の中枢神経症状が投与初日より認められ、腹臥位、側臥位等の重篤な症状が認められたため、ラットでは300 mg/kg 群の雄1例が投与4日、雌全例が投与2日に動物愛護の観点から安楽殺された。サルでも同様の所見が認められ、5 mg/kg 群の雄全例が投与2日、雌全例が投与3日に動物愛護の観点から安楽殺された。
- b) トキシコキネティクス測定の結果、ラットの無毒性量6 mg/kgにおける曝露量はC_{max}として雄771 ± 64 ng/mL及び雌1250 ± 230 ng/mL、AUC_{0-24h}として雄5860 ± 660 ng/mL及び雌9310 ± 1670 ng/mL、サルの無毒性量1 mg/kgにおける曝露量はC_{max}として雄262 ± 35 ng/mL及び雌290 ± 143 ng/mL、AUC_{0-24h}として雄4000 ± 300 ng/mL及び雌3550 ± 920 ng/mLであった。なお、本薬の血漿蛋白結合率は、サルで75%、ヒトで96%であり、総濃度が同じであるとした場合のヒトの非結合型濃度はサルの約6分の1以下となると説明されている。

反復投与毒性試験におけるトキシコキネティクス測定結果は表4のとおりであった。また、カニクイザルにおける最大投与量である本薬5 mg/kgの曝露量と臨床試験（本試験）のPart A（単回投与）での最大用量である40 mg投与時の想定される曝露量比は、表5のとおりであった。

表4 反復投与毒性試験におけるトキシコキネティクス測定結果

用量 (mg/kg)	評価時点	C _{max} (ng/mL)	AUC _(0-24h) (ng・h/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC _(0-24h) (ng・h/mL)
ラットにおける4週間反復投与毒性試験					
		雄		雌	
6	1日目	754±29	4640±580	951±137	9100±400
	28日目	771±64	5860±660	1250±230	9310±1670
20	1日目	1420±320	9480±1670	1310±300	16700±5600
	28日目	1530±260	12900±2100	2440±280	21000±3100
100	1日目	2000±350	29300±6600	2310±470	40900±8900
	28日目	2990±420	38400±2600	3770±390	61900±9300
サルにおける4週間反復投与毒性試験					
		雄		雌	
0.3	1日目	29.4±5.0	458±127	31.5±6.7	518±62
	28日目	59.4±2.5	861±127	63.8±3.1	928±68
1	1日目	109±28	2100±780	105±8	1650±250
	28日目	262±35	4000±300	290±143	3550±920
3	1日目	240±32	4490±350	254±152	5030±2900
	28日目	448±70	6920±1440	516±265	7860±4890

表5 ヒト単回投与で推定される本薬濃度及びサル毒性試験（5mg/kg）の曝露量の比

臨床用量 (mg)	PBPKに基づくヒト推定曝露量 ^{a)}		サル毒性試験5mg/kgにおける曝露量		サル曝露量 ^{c)} /ヒト曝露量の比	
	推定C _{max} (ng/mL)	推定AUC _(0-inf) (ng・h/mL)	血漿中濃度 ^{b)} (ng/mL)	AUC _(0-24h) (ng・h/mL)	血漿中濃度 ^{b)}	AUC
40	992	78800	雄 2640 雌 1080	雄 18400 雌 8990	1.1 (6.8) ^{d)}	0.1 (0.7) ^{d)}

- a) 半減期が長い（66時間）場合のPBPKに基づき推定された値
b) サルの7日間反復投与毒性試験における安楽殺前の測定値
c) 雌雄間で曝露量の低い、雌の曝露量を用い算出された
d) 括弧内の数値は非結合型濃度に基づき算出された値

2.1.2.2 その他の毒性試験

遺伝毒性及び光毒性を示唆する結果は認められなかった。

2.1.3 非臨床試験の概要

提出された非臨床試験の概要を纏めると、以下の内容のとおりである。

- 本薬はペランパネルと同様に AMPA 受容体へ作用し抗けいれん作用が期待される。
- 本薬はペランパネルと比較して、主に鎮静や協調運動に関与する閉口状態の AMPA 受容体への結合親和性が弱い。
- 副次的薬理試験において、ペランパネルと異なり本薬は *in vitro* 結合試験において中枢神経系の組織や細胞にも発現しているアデノシン A3 受容体や末梢性ベンゾジアゼピン受容体に対し結合阻害を示す。
- 安全性薬理試験において、一過性かつ回復性はあるものの心血管系、中枢神経系、呼吸系において薬理作用に関連する抑制性の作用が認められている。
- 毒性試験において、ラット及びサルを用いた 7 日間の反復投与毒性試験（用量設定試験）の高用量群で、薬理作用に関連すると考えられる重篤な中枢症状による一般状態の悪化が認められている。
- 本薬の薬効用量は、以下の非臨床薬理試験成績やペランパネルの臨床試験成績等から、最低薬効用量及び至適用量はそれぞれ 2~5 mg/日、10~15 mg/日と推定された。
 - ペランパネルのヒトにおける最小有効用量と考えられる 4 mg/日投与時の血漿中非結合型濃度は、精神運動発作モデルマウスにおける ED₅₀ 値の脳脊髄液中濃度の 0.3 倍であった。この結果を本薬に適用し、本薬の血漿中非結合型最低濃度は精神運動発作モデルマウスにおける ED₅₀ 値の脳脊髄液中濃度の 0.3 倍と推定された。
 - ヒトの最低薬効用量を決定するため、生理学的薬物動態（以下、「PBPK」）モデルが構築された。血漿中の最低薬効濃度は、非臨床モデルから推定された定常状態における最低濃度（C_{ss,min} = 80 ng/mL）とされ、至適濃度は非臨床試験で認められた中枢神経系の所見が発現しないレベルの最高濃度（C_{ss,max} = 1067 ng/mL）とされた。
 - ヒトでの反復投与における用量検討に際し、吸収は PBPK モデルにより *in vitro* の膜透過性に基づき推定され、肝細胞の固有クリアランス算出にスケーリングファクターを考慮するモデル及び考慮しないモデルの 2 つのモデルを用いて、ヒトの半減期が推定された。肝細胞の固有クリアランスにスケーリングファクターを乗じた肝クリアランスに基づき、PBPK モデルを用いて算出した場合（最短の半減期が約 27 時間）、最低薬効用量は 5 mg、至適用量は 15 mg と推定された。また、肝細胞の固有クリアランスにスケーリングファクターを考慮しない肝クリアランスに基づき、PBPK モデルを用いて算出した場合（最長の半減期が約 66 時間）、最低薬効用量は 2 mg、至適用量は 10 mg と推定された。
- 非臨床試験成績データから推定されたヒトの半減期が 27~66 時間であったことから、血漿中濃度は Day 6~Day 14（1 日 1 回投与）で定常状態に達すると想定された。

2.2 本試験について

平成 29 年 10 月 17 日に、Part A（単回投与：0.2 mg~40 mg）及び Part B（反復投与：2.5、5 及び 10 mg）のすべてのコホートの治験計画に関する初回治験計画届が提出された。

その後、平成 31 年 4 月 11 日に 15 mg を反復投与する Part B（反復投与）のコホートの追加に関する治験計画変更届が治験依頼者より提出された。

治験計画届出時に提出された資料及び照会事項回答における概略は以下のとおりであった。

2.2.1 初回治験計画届について

平成 29 年 10 月 17 日に初回治験計画届が治験依頼者により提出された。

2.2.1.1 初回治験計画届出時における試験計画の概略

日本人及び白人健康成人並びに日本人高齢者（目標被験者数 110 例）を対象に、本薬含有製剤（以下、「本剤」）を単回又は反復経口投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態を検討するため、用量漸増プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が計画された。

初回治験計画届出時の各コホートにおける用法及び用量は表 6 のとおりであった。

表 6 本試験計画の概要

Part	コホート	対象被験者	目標被験者数	用法	用量
Part A (単回投与)	1	日本人健康成人	各コホート 8 例（プラセボ群 2 例、本剤群 6 例）	10 時間以上の夜間絶食後に単回経口投与	プラセボ又は本剤 0.2 mg
	2				プラセボ又は本剤 0.5 mg
	3				プラセボ又は本剤 1 mg
	4				プラセボ又は本剤 2.5 mg
	5	日本人健康成人		10 時間以上の夜間絶食又は朝食開始 30 分後に単回経口投与	プラセボ又は本剤 5 mg
	6				プラセボ又は本剤 10 mg
	7				プラセボ又は本剤 15 mg
	8				プラセボ又は本剤 25 mg
	9				プラセボ又は本剤 40 mg
	10				日本人高齢者
Part B (反復投与)	1	日本人健康成人	8 例（プラセボ群 2 例、本剤群 6 例）	Day 1 及び Day 14 は 10 時間以上の夜間絶食後、Day 2～13 は朝食開始 30 分後に、1 日 1 回反復経口投与 ^{a)}	プラセボ又は本剤 2.5 mg
	2	日本人健康成人			プラセボ又は本剤 5 mg
	3	日本人健康成人 白人健康成人			プラセボ又は本剤 10 mg

a) Part A の結果を踏まえ、Part B 開始前に、Part B の治験薬投与期間が 14 日間から 10 日間に変更された。

Part A（単回投与）及び Part B（反復投与）のすべてのコホートにおいて、治験薬の投与は先行する被験者 2 例（本剤 1 例、プラセボ 1 例）から開始し、残りの被験者（Part A 及び Part B の日本人は 6 例（本剤 5 例、プラセボ 1 例）、Part B の白人は 4 例（本剤 3 例、プラセボ 1 例））への投与は先行する被験者の安全性及び忍容性を治験責任医師又は治験分担医師が確認した後に開始する計画とされた。

【治験の全般的デザイン】

Part A（単回投与）について、スクリーニング後、被験者はベースライン評価のため実施医療機関に Day-2（治験薬投与 2 日前）に入院し、Day 5（治験薬投与 4 日後）に退院することとされた。食事の影響を検討するコホート 5 を除き、被験者は検査のために Day 8（すべてのコホート）、Day 11（コホート 4、6～10）、Day 15（コホート 4、6～10）に来院し、最終フォローアップは Day 8（コホート 1～3）及び Day 15（コホート 4、6～10）とするが、コホート 2 及びコホート 3 については先行するコホートの薬物動態（以下、「PK」）データにより、それ以降のフォローアップを Day 11 又は Day 15 へ変更するとされた。

Part B（反復投与）について、スクリーニング後、被験者はベースライン評価のため実施医療機関に Day-2（治験薬投与 2 日前）に入院し、Day 18（治験薬最終投与 4 日後）に退院することとされた。被験者は検査のために Day 21、Day 24 及び Day 28 に来院し、最終フォローアップは Day 28 とされた。

中枢神経系に対する検査としては、以下の検査を実施することとされた。

- 中枢神経系の副作用の指標として Bond & Lader Visual Analogue Scale（以下、「VAS」）³⁾の評価を、Day 1（Part A 及び Part B）、Day 7（Part B のみ）、Day 14（Part B のみ）の投与前、投与後 2、4、8、12、24 時間に実施する⁴⁾。
- 鎮静作用の指標となる断続的眼球運動（Saccadic Eye Movements、以下、「SEM」）の測定は、可能な限り VAS の評価時点に合わせて実施する。
- 精神運動機能の指標となる気分状態のプロファイル（Profile of Mood States、以下、「POMS」⁵⁾）評価は Part B の Day 1、Day 7、Day 14 及び Day 21 の投与前に実施する⁶⁾。
- 自殺念慮の評価として、Part B ではコロンビア自殺評価スケール（Columbia Suicide Severity Rating Scale、以下、「C-SSRS」）の評価を、スクリーニング、ベースライン（Day-2）、Day 3、Day 8、Day 15 及びフォローアップ/中止時に実施する⁷⁾。

その他の安全性評価として、重篤及び非重篤を含むすべての有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）、バイタルサイン、体重、心電図検査、身体所見の評価を実施することとされた。Part B では投与前 24 時間（Day-1）から投与後 24 時間（Day 2）、Day 14 の投与前から投与後 24 時間（Day 15）に詳細な 12 誘導心電図を測定し、Fridericia 補正法を用いて補正した QT 間隔（QTcF 間隔）の解析を実施することとされた。心電図データは、中央測定機関にて判読される。Part A 及び Part B では投与前 24 時間（Day-1）から投与後 24 時間（Day 2）、Part B では Day 14 の投与前から投与後 24 時間（Day 15）に連続的な血圧モニタリングを実施することとされた。

【コホート移行基準】

Part A のコホート 1 から順に用量を上げ、Part A 及び Part B におけるコホート移行（増量）手順は、表 7 のように設定された。治験依頼者が治験責任医師とともに、直近に実施したコホートの安全性、忍容性（有害事象、臨床検査、心電図、バイタルサイン等）及び薬物濃度データ（Part A では Day 1（治験薬投与日）の投与後 24 時間まで、Part B では Day 14（治験薬投与 14 日目）の投与後 72 時間まで）を盲検下で評価し、以下の手順に従って、コホート移行の可否が判断された。

なお、PK データ及び安全性データが予測と異なる場合には、計画している投与量を変更する可能性があることとされた。

3) 16 項目に対する VAS（Visual Analogue Scale）の値（mm）を不安、不快感、鎮静の 3 つの尺度別にスコア化する。

4) Part A の結果を踏まえ、Part B（反復投与）の投与期間が 14 日間から 10 日間に変更されたことにより、VAS の評価は Day 1（Part A 及び Part B）、Day 5（Part B のみ）、Day 10（Part B のみ）の投与前、投与後 2、4、8、12、24 時間に実施することと変更された。

5) Profile of Mood States。緊張、怒り、抑うつ、活気、疲労、混乱の 6 つの尺度から気分や感情を測定する指標

6) Part A の結果を踏まえ、Part B（反復投与）の投与期間が 14 日間から 10 日間に変更されたことにより、POMS の評価は Day 1、Day 5、Day 10 及び Day 17 の投与前に実施することと変更された。

7) Part A の結果を踏まえ、Part B（反復投与）の投与期間が 14 日間から 10 日間に変更されたことにより、C-SSRS の評価はスクリーニング、ベースライン（Day-1）、Day 2、Day 5、Day 11 及びフォローアップ/中止時に実施することと変更された。

表7 Part A 及び Part B におけるコホート移行手順

(1) 治験責任医師は、当該コホートの全例の投与が終了し、最終投与から5日目までに得られた有害事象の発現プロファイル等を考慮し、次コホートへの移行の可否を判断する。治験責任医師は、下記(2)の(a)及び(b)のいずれかに該当する場合は緊急キーコードを開鍵し、実薬であった場合〔(b)の場合は全例〕はコホート移行を中止する。ただし、重篤な有害事象が発現した場合、治験責任医師及び治験依頼者は次コホートへの移行の可否について協議する。

(2) ある用量の PK 及び安全性データが予測よりも異なる場合、計画している投与量を変更する可能性がある。データの評価により、これ以上の増量が、a)被験者にとって安全性及び倫理の観点から受け入れられないリスクがあると判断された場合、b)既に得られている PK データから曝露量の増加が見込めない場合、c)その他の理由により治験依頼者が判断した場合、増量を中止する。用量を制限すべき個別の事象については、治験責任医師と治験依頼者の医学専門家と協議の上、特定する。

用量を制限すべき事象としては、以下のものがあげられるが、これに限らないとされた。

(a) 治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象（少なくとも本薬との因果関係が「関連あるかもしれない」と判定）が1例以上の被験者で認められる場合

(b) 治験薬との因果関係が否定できない高度の有害事象（少なくとも本薬との因果関係が「関連あるかもしれない」と判定）が同一コホートで2例以上の被験者で認められる場合であり、器官別大分類において同一事象であるか否かを問わない

(c) 臨床検査項目の経時的変化、又はその他の検査項目の変動が臨床的に問題あると判断される臨床的に重要な臨床検査値異常、又は臨床検査値異常

(d) 臨床上重要なバイタルサイン
 -2回以上の測定により収縮期血圧が160 mmHgを超える場合、又は拡張期血圧が100 mmHgを超える場合
 -2回以上の測定により心拍数が100拍/分を超える場合

(e) 臨床上問題となる心電図異常（QTcF 絶対値の延長が繰り返し500 msを超える、ベースラインからのQTcFの増加が繰り返し60 msを超える）

(f) 治験薬との因果関係が否定できない鎮静に関する Level 2 以上の有害事象（眠気、浮動性めまい、体位性めまい）が合計3日以上認められる。

鎮静性の有害事象（傾眠、浮動性めまい、体位性めまい）の程度に関する規定

程度	定義
レベル1 (軽度)	あまり集中力を要しない活動中（TV鑑賞、読書、乗車中など）に眠ってしまう。あるいは酩酊感（ふわふわした感じ）、疲れなどにより活動が継続できない。社会的、職業的に障害はわずか。
レベル2 (中等度)	多少集中力を要する活動中（コンサート、会議中、発表の聴講中など）に眠ってしまう。あるいは酩酊感（ふわふわした感じ）、疲れなどにより活動が継続できない。社会的、職業的に中等度の障害。
レベル3 (高度)	より集中力を要する活動中（食事中、会話中、歩行中、運転中など）に眠ってしまう。あるいは酩酊感（ふわふわした感じ）、疲れなどにより活動が継続できない。社会的、職業的に著明な障害。

なお、各コホートの投与期において、上記の事象（重篤な有害事象を除く）が盲検下で2例以上の被験者に認められる場合、治験依頼者が当該コホートを開鍵し、次コホートへの移行の妥当性について検討する。

(3) 治験責任医師は、コホート移行の可否の判断、判断理由（上記の(a)、(b)のいずれかに該当するにもかかわらず、コホート移行を可と判断した場合は必須）、有害事象の詳細を記載した確認書を作成し、治験依頼者に提出する。

(4) 治験依頼者は、治験責任医師による確認書をレビューし、必要に応じて医学専門家の助言を得て、次コホートへの移行の可否を確認する（上記の(a)、(b)のいずれかに該当する場合は、必ず医学専門家の助言を得る）

(5) 安全性の観点からコホート移行に問題ないと判断された場合、次コホートへの移行を計画通り実施する。

(6) MTD に到達した場合、増量を中止する。投与を中止した最高用量が治験責任医師により忍容性があると判断された場合、この用量を MTD とする。投与を中止した最高用量では忍容性が低く、これ以上の増量により安全性に懸念がある場合は、安全性に懸念がなく忍容性がある一段低い用量を MTD とする。

(7) コホート移行の中止の判断には治験責任医師及び治験依頼者の合意は必要とせず、いずれかの判断により移行の中止を決定できるものとする。

また、Part A から Part B への移行手順は、表 8 のとおりとされた。

表 8 Part A から Part B への移行手順

治験依頼者（少なくとも治験責任者、医学専門家、又は関係者を含む）は治験責任医師とともに、Part A（単回投与）で完了したすべてのコホートの安全性、忍容性（有害事象、臨床検査、心電図、バイタルサイン等）及び薬物濃度データを盲検下で評価し、Part B（反復投与）への移行の可否を判断する。ただし、場合によっては開鍵する可能性もある。

以下のいずれかに該当する場合、Part B を開始する。

- Part A コホート 8 (25 mg) の増量判断が完了した場合
- 治験依頼者及び治験責任医師がそれ以上の高用量に移行すべきではないと判断された最高用量の安全性評価が完了した場合
- Part B の開始用量において予測される定常状態の平均血漿中濃度 ($C_{ss,av}$) が、忍容性が確認されて完了した Part A の最高用量コホートの最高血漿中濃度 (C_{max}) の 0.5 倍未満の場合

なお、Part B の用量及び/又は投与期間は、Part A 及び先行する Part B コホートの安全性及び PK データに基づき、変更する可能性がある。

【選択・除外基準】

選択・除外基準は表9のとおりとされた。

表9 選択・除外基準

<p>選択基準</p> <p>以下のすべての基準を満たす被験者を対象とする。</p> <p>(1) 非喫煙の男性で、文書同意取得時の年齢が20歳以上55歳未満の者（Part Aのコホート1～9及びPart Bの全てのコホート）又は55歳以上85歳以下の者（Part Aのコホート10のみ）</p> <p>(2) スクリーニング時のBMIが18 kg/m²以上、30 kg/m²未満の者</p> <p>除外基準</p> <p>以下の基準のいずれかに該当する被験者は対象から除外する。</p> <p>(1) 精管切除術を適切に行っていない男性においては、治験に参加する男性本人又はそのパートナーが治験中及び治験薬投与中止から本治験より算出された本薬の半減期の5倍の期間に加えてさらに90日後まで効果の高い避妊方法を継続することに同意しない場合。治験中及び治験薬投与中止から本治験より算出された本薬の半減期の5倍の期間に加えてさらに90日後まで精子提供をしてはならない。</p> <p>(2) 治験薬投与前8週間以内に治療を要するような臨床的問題となる疾病又は治験薬投与前4週間以内に臨床的問題となる感染症の既往がある者</p> <p>(3) 治験薬投与前4週間以内に精神系、消化管、肝臓、腎臓、呼吸器、内分泌系、血液系、神経系、心脈管系の疾患、先天性代謝異常等、薬物の評価に影響を及ぼす可能性のある疾病を有する者</p> <p>(4) 治験薬の薬物動態に影響を与えるような外科的治療歴（例えば肝切除、腎摘出術又は消化管等の切除等）を有する者</p> <p>(5) スクリーニング時における既往歴・合併症、身体所見、バイタルサイン、心電図所見又は臨床検査値から、治療を要する臨床的に異常な症状又は臓器機能障害を有すると疑われる者</p> <p>(6) スクリーニング時又はベースライン時の12誘導心電図測定（3回測定値の平均値）において、450 msを超えるQTcFが繰り返り認められる者。一度目の心電図測定において450 msを超えた場合、さらに、少なくとも1分の間隔をあけて2回測定し、3回の平均を算出する。平均値が450 msを超えた場合、除外する。トルサード・ド・ポワンツ（torsade de pointes）のリスクファクター（例えば心不全、低カリウム血症、QT延長症候群の家族歴）の既往がある者又はQT/QTcを延長させる薬剤を併用している者</p> <p>(7) スクリーニング時又はベースライン時における収縮期血圧が130 mmHg又は拡張期血圧が85 mmHgを持続的に超える者</p> <p>(8) スクリーニング時又はベースライン時の心拍数が45拍/分未満又は100拍/分を超える者</p> <p>(9) 左脚ブロックが認められる者</p> <p>(10) 心筋梗塞又は急性虚血性心疾患の既往がある者</p> <p>(11) 臨床的に問題となる不整脈又はコントロール不能な不整脈の既往がある者</p> <p>(12) スクリーニング時において、薬物アレルギーの既往がある者</p> <p>(13) スクリーニング時において、食物のアレルギーの既往がある者、臨床的問題となる季節性アレルギーの症状が認められる者、臨床的問題となる通年性アレルギーを有する者</p> <p>(14) スクリーニング時のヒト免疫不全ウイルス（HIV）検査で陽性の者</p> <p>(15) スクリーニング時において、A型肝炎ウイルス、B型肝炎ウイルス表面（HBs）抗原、C型肝炎ウイルス（HCV）抗体、梅毒定性反応が陽性の者</p> <p>(16) スクリーニング時又はベースライン時に薬物又はアルコールの依存あるいは乱用の既往がある者。あるいはスクリーニング時又はベースライン時の薬物検査が陽性である者</p> <p>(17) ベースライン時に、コロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）の自殺念慮に関する質問4又は5に「はい」と回答した者。あるいはスクリーニング前6ヵ月以内、ベースライン時に自殺行動の既往がある者。（Part B [MAD]のみ）</p> <p>(18) 他の治験に現在参加している者又は同意取得前28日（又は他治験薬の半減期の5倍のいずれか長い方）以内に他の治験に参加し治験薬又は治験機器を使用した者</p> <p>(19) 治験薬投与前12週間以内に輸血を受けた者、12週間以内に400 mL以上の全血採血又は4週間以内に200 mL以上の全血採血を行った者、あるいは2週間以内に成分献血を行った者</p> <p>(20) 本治験における前治療及び併用治療、あるいは摂食及び摂水に関する禁止・制限事項に抵触している者、又は遵守できない者</p>
--

被験者における具体的な投与中止基準は設定されず、治験責任医師又は治験分担医師が安全性上の理由又は治験実施上の理由により、時期を問わず被験者の参加を中止することができるとされた。

2.2.1.2 初回治験計画届出調査における調査内容について

機構は、本試験は本薬のヒト初回投与試験であることを踏まえ、『「医薬品開発におけるヒト初回投与試験の安全性を確保するためのガイダンス」について』（平成24年4月2日付け薬食審査発0402第1号）及び『「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」について』（平成22年2月19日付け薬食審査発0219第4号）等に基づき、試験計画立案までに得られていた情報を基に、主に以下の点を確認した。

- 同意説明文書では、「類似薬（ペランパネル）の臨床試験で見られた副作用」についての項で、臨床試験中に確認された主な副作用として、浮動性めまい、傾眠、易刺激性が認められている旨、及び重大な副作用として易刺激性、攻撃性、不安及び怒り等の精神症状が認められている旨が記載されていること。
- ペランパネルの添付文書では、精神神経系の副作用（浮動性めまい、傾眠等）、易刺激性、攻撃性・敵意、自殺企図等の副作用について注意喚起されており、本薬の非臨床試験やペランパネルにおいて報告されている中枢神経系や心血管系の事象のリスクが高い被験者が適切に除外されているかを含め、被験者の安全性確保及び試験の目的達成のために必要な選択基準及び除外基準が設定されていること。
- 非臨床試験において、ラット及びサルを用いた7日間の反復投与毒性試験（用量設定試験）の高用量群で、薬理作用に関連すると考えられる中枢神経症状（よろめき歩行、活動性低下等）を伴う一般状態の悪化が認められていることを踏まえると、中枢神経症状の発現については適切な管理が必要であり、ヒトにおいて毒性試験の無毒性量における曝露量を大きく超えることが想定される場合にはより一層の注意が必要と考えられること。
- 類薬であるペランパネルの安全性プロファイル、非臨床安全性試験で認められた主な所見（中枢神経系、心血管系等）を踏まえ、安全性の評価項目として通常のバイタルサインに加えて、24時間血圧モニターや心電図検査、ペランパネル開発時にも使用された鎮静作用の指標となる評価（Bond & Lader VAS 及び SEM）が設定されていること。
- Part A（単回投与）における初回用量（0.2 mg）は、心血管系への影響を評価する安全性薬理試験でよろめき歩行がみられなかった 0.3 mg/kg（体表面積換算によるヒト等価用量 5.8 mg）に安全係数 10 倍を適用し、得られた 0.5 mg より低い値として設定されていること。
- サルを用いた 7 日間反復経口投与用量設定毒性試験において鎮静作用の発現が認められた 5 mg/kg の血漿中濃度は、Part A（単回投与）における最大用量（40 mg）の C_{max} より、総濃度として 1.1 倍、非結合型濃度として 6.8 倍高いことが想定されていること（最大用量（40 mg）において、一定の安全域が確保されている）。
- Part A（単回投与）及び Part B（反復投与）のすべてのコホートにおいて、治験薬の投与は先行する被験者 2 例（本剤 1 例、プラセボ 1 例）から開始し、残りの被験者への投与は先行する被験者の安全性及び忍容性を治験責任医師又は治験分担医師が確認した後に開始される計画となっていること。
- Part B（反復投与）の投与期間（14 日間）は、動物データから推定されたヒトの半減期（27～66 時間）に基づき設定されていること。
- Part A の用量並びに Part B の用量及び投与期間は、先行して実施されるコホートの安全性及び薬物動態データに基づき変更する可能性がある旨が予め規定されていること。
- Part A 及び Part B におけるコホート移行（増量）並びに Part A から Part B への移行に対し、具体的な判断手順が予め設定されていること。

また、機構は、調査の過程において、治験計画届及び添付資料について主に以下の指摘を行い、治験依頼者は適切な対応を行った。

- 毒性試験においてよろめき歩行等の中枢神経症状が認められていたものの（2.1.3.1 項）、本試験での安全性モニタリングとしては SEM のみであったことを踏まえ、安全性の評価項目として神経学的所見を追加すること。

- 12誘導心電図での評価はPart A（単回投与）ではスクリーニング時、Day -2、Day 5（投与後96時間）及びフォローアップ/中止時（コホート5のみ第1期のDay 15（投与後336時間）を追加）に設定されていたが、QT間隔の延長は用量を制限すべき事象のひとつであると説明されていること及び安全性薬理試験結果を踏まえて、治験薬投与日にも12誘導心電図を評価すること。
- 本薬の依存・乱用リスクについて同意説明文書に記載すること。

以上を踏まえ、機構は、治験計画届書及び添付資料について、保健衛生上の危害の発生防止の観点から調査を実施した結果、特に問題は認められないと判断した。

2.2.2 治験計画変更届について

平成30年6月14日に治験計画変更届が提出され、Part A（単回投与）の結果、血漿中濃度は7日間で定常状態に達することが想定されたことから、Part B（反復投与）の投与期間が14日から10日に変更された。

その後、平成31年4月11日に治験計画変更届が提出され、Part B（反復投与）にコホート4が追加された。コホート4の試験計画の詳細は2.2.2.1のとおりである。

2.2.2.1 治験計画変更届出時における試験計画の概略

以下の理由から、15 mgを反復投与するPart B（反復投与）のコホート4の追加が計画された（表10）。

- 非臨床試験結果及びPBPKモデルに基づくシミュレーションより、本薬の至適用量は10～15 mg/日と推定されたこと
- 一般的に抗てんかん薬は早期に至適用量に到達させることが望ましいと考えられており、本試験Part B（反復投与）コホート3（10 mg/日）において本薬の初回用量として良好な忍容性を示したことから15 mg/日の安全性及び忍容性を確認する必要があると考えたこと

表10 追加する試験計画の概要

Part	コホート	対象被験者	目標被験者数	用法	用量
Part B	4	日本人健康成人 白人健康成人	日本人5例及び白人3例 (プラセボ2例、本剤6例)	Day 1及びDay 10は絶食下 Day 2～9は摂食下 1日1回10日間 反復経口投与	プラセボ又は本剤15 mg

Part Bのコホート4（15 mg/日）に組み入れられる被験者は、治験薬の投与は先行する日本人被験者2例（本剤1例、プラセボ1例）から開始し、残りの被験者6例（日本人3例及び白人3例（5例に本剤、1例にプラセボ））への投与は、先行する被験者の安全性及び忍容性を治験責任医師又は治験分担医師が確認した後に開始する計画とされた。

なお、Part Bコホート3までの各コホートの速報解析結果から最終投与後4日目（96時間）には、 C_{max} の約10%程度まで血漿中濃度が低下すると予想されたこと、各コホートにおいて有害事象は C_{max} 付近で発現していたこと、曝露量が同程度となると予想された単回投与40 mgにおいて有害事象が最終投与の3日目の朝までには消失していたこと等を踏まえ、入院期間の変更は不要とされた。

2.2.2.2 治験計画変更届出時における調査内容について

治験依頼者は、Part B（反復投与）コホート4を追加する試験計画の変更にあたり、既存の試験計画から得られた結果から、以下の点を説明した。

- 40 mg/日までの単回投与において薬物動態は用量比例性（線形性）を示し、10 mg/日の10日間反復投与時の薬物動態も単回投与時と同様であったこと。
- 単回投与時のデータを用いた生理学的薬物速度論モデル解析から、15 mgを1日1回10日間反復投与したときの定常状態における C_{max} は約1300 ng/mLになると予測され、40 mg単回投与の C_{max} の最大値（1640 ng/mL）を超えないと推定されたこと。
- Part A（単回投与）について、40 mgまでの用量において発現した有害事象は、浮動性めまい（14例）、傾眠（6例）、悪心（2例）、食欲減退（2例）及び背部痛（1例）であり、重症度は軽度から中等度で治療せずに回復していること。
- Part B（反復投与）について、10 mg/日までの用量において重篤な有害事象や投与中止に至った有害事象はみられず、有害事象の発現例数は2.5、5、10 mg（日本人）群及び10 mg（白人）群でそれぞれ0例、0例、5例及び2例、有害事象の内訳は、浮動性めまい7例、傾眠2例であり、いずれも重症度は軽度で、治療を要することなく、有害事象の発現日に回復していること。コホート3（10 mg）は盲検下であるが、有害事象を発現した被験者がすべて本剤群に割り付けられていたと仮定した場合、10 mg群の有害事象の発現割合は日本人で83.3%（5/6例）、白人で50.0%（2/4例）であり、Part Aの単回投与コホートの15~25 mgと同程度（50.0% [15 mg]、83.3% [25 mg]）であると考えられたこと。
- 他の臨床検査値、心電図パラメータ及びバイタルサインに臨床的な問題は認められなかったこと。
- これまで認められた有害事象はいずれも t_{max} 近辺で発現することが想定される中枢神経系に関連する有害事象であったこと。
- 実際の血漿中濃度が予測濃度の90%信頼区間の上限付近を推移した場合であっても安全性を慎重に観察することにより、何らかの問題が起きた場合には速やかに投与を中止し、必要な処置を施すことが可能と考えること。

機構は、以上の説明及び以下の観点から、本薬15 mg/日の10日間反復投与は許容可能と判断した。

- 追加されるコホート4の用量（15 mg）はラット及びサル4週間反復投与時の無毒性量のヒト等価用量未満であること。
- 反復投与時の推定曝露量（ C_{max} ）は、ラット4週間反復投与毒性試験における無毒性量（6 mg/kg）又はサル4週間反復投与毒性試験における無毒性量（1 mg/kg）の曝露量（ C_{max} ）と比べ、非結合型濃度を考慮した場合に大きく超えるものではないと推定されること。

2.3 治験依頼者より報告された死亡例及び本薬の臨床試験の詳細について

治験依頼者から機構に提出された治験副作用報告及び機構からの照会事項回答に基づく死亡例に関する調査結果は以下のとおりであった。

2.3.1 死亡例の詳細及び経過の概略について

死亡例はPart B（反復投与）コホート4（15 mg/日）に参加した20歳代日本人男性（以下、「本被験者」）であり、治験依頼者から異常行動による死亡と報告された。

機構は、本被験者の経過の詳細について説明するよう治験依頼者に求めた。

治験依頼者は、以下のように説明した。

本被験者における臨床経過は、表11のとおりであった。

表 11 本被験者の臨床経過

日付 (令和 元年)	Day	イベント	有害事象 (重症度)	所見・転帰等
5月16日		同意取得。スクリーニング		精神科的な既往を含めて異常を認めなかった。
6月11日	Day 1	治験薬 15 mg/日投与開始		
6月12日 ～ 6月20日	Day 2 ～ Day 10	Day 10 に全期間の投与を完了した。	眠気 (中等度 (Day 2)、軽度 (Day 3以降)) 浮動性めまい (中等度 (Day 3)、軽度 (Day 2、Day 6、Day 7))	左記事象は朝の被験薬投与後に発現し、いずれも発現の同日夜までに回復した。
6月21日	Day 11		悪心 (軽度) 眠気 (軽度) 浮動性めまい (軽度)	同日回復し、以後鎮静に関連する有害事象は認められなかった。
6月22日	Day 12		幻聴 (中等度) 注) 幻視 (中等度) 注) 注) 入院中に訴えはなく、退院後に被験者が自主的に来院した時 (6月24日 PM) に訴えがあった	
6月23日	Day 13		不眠 (中等度) 注) 注) 入院中に訴えはなく、退院後に被験者が自主的に来院した時 (6月24日 PM) に訴えがあった	
6月24日	Day 14 AM	午前中 (11:00 頃) に診察を受け、予定どおり退院	幻聴 (中等度) 注) 幻視 (中等度) 注) 不眠 (中等度) 注) 注) 入院中に訴えはなく、退院後に被験者が自主的に来院した時 (6月24日 PM) に訴えがあった	11:00 頃の診察 (入院中最後) において、有害事象の症状の訴えはなく、他覚的所見も認められなかった。
	Day 14 PM	15:00 頃、被験者が有害事象発現のため、自主的に来院。治験責任医師が診察の上、被験者を帰宅させた。	幻聴 (中等度) 幻視 (中等度) 不眠 (中等度)	Day 14 の退院後に、自主的に被験者が来院し、Day12 より幻聴、幻視、Day13 より不眠があること、来院時まで継続していた旨の訴えがあった。
6月25日	Day 15 AM	9:10 死亡確認	異常行動 (高度)	8:25 電柱から男性が飛び降りたとの110 番通報

本被験者について、スクリーニング時に治験実施計画書に定められた除外基準 (表 9) に抵触しておらず、また、既往歴及び合併症等はなく、精神・神経系の薬物評価に及ぼす可能性のある臨床情報は認められなかった。

本被験者に対して実施された主な中枢神経系に対する検査結果は以下のとおりであった。

- VAS : ベースライン時点では、同一コホートの他の被験者と比べて不安が高く、投与開始後はいずれもベースラインより低下した。投与開始後のスコアで比較した場合、投与日数が経過するに伴って不安が増加する傾向がみられた。不快感は Day 10 の治験薬投与後 12 時間から 24 時間にかけてスコアの増加がみられた。鎮静は Day 1 では投与 24 時間後に投与前値に回復しているのに対し、Day 5 及び Day 10 では投与 24 時間後も持続していた。それぞれのスコアの変化量は他コホートの被験者での変化の範囲内であった。同一コホート内ではベースラインでの不安スコアが最も高い被験者であった。スコアの変化量は他の被験者と大きく異なることはなかった。
- SEM : ベースラインからの変化量は最大で -226 deg/sec (Day 5 投与 4 時間後) であり、同一コホートの被験者と比較して大きく、40 mg 単回投与時の投与 4 時間後 (最高血漿中濃度到達時間) と類似した値であった。そのため、治験依頼者は強い鎮静効果がみられていたと考えると考察している。
- POMS : ベースライン時点では、同一コホートの他の被験者と比べて混乱、疲労、緊張のスコアが高い傾向であり、Day 10 では混乱、疲労、緊張に加えて怒りのスコアが高値を示したものの、同年代健康男性の分布の範囲内であった。また、Day 10 において活気のスコアは低下したが、他のコホー

トの被験者でも示した値であった。その他、各尺度の変化量については、同一コホートの他の被験者と大きく異なる傾向はなかった。

- C-SSRS：評価時点（スクリーニング、ベースライン、Day 2、Day 5 及び Day 11）のいずれにおいても自殺念慮及び自殺行動は示唆されなかった。

本被験者に発現したすべての有害事象は、治験責任医師により治験薬との関連ありと判断された。入院期間中に被験者から報告された有害事象のうち眠気、浮動性めまい及び悪心はいずれも発現したその日のうちに症状が消失し、当該事象に対し治験薬の投与中止や薬剤治療などの処置は必要としなかった。

Day 14 の退院以降の経緯は以下のとおりであった。

- 本被験者は、令和元年 6 月 24 日（Day 14）午前中に治験実施計画の規定どおり退院したが、同日午後規定外で自主的に来院（以下、「規定外来院」）し、令和元年 6 月 22 日（Day 12）から幻視・幻聴が発現していること及び令和元年 6 月 23 日（Day 13）から眠れていないことを訴えた。規定外来院時の治験責任医師による本被験者の診察において、入院期間中にこれらの症状を申告しなかった理由について、「病院では様々な音が不快で、早く家に帰りたいかったため、入院期間中には症状を訴えなかった」と本被験者は説明した。
- 治験責任医師は、規定外来院時に本被験者に心療内科の受診を勧めたが、被験者本人が心療内科の受診を希望しなかったこと、治験責任医師は入院や治験の検査によるストレスが症状の要因になっている可能性があると考えたことから、症状が続く場合は心療内科の受診を検討することを本被験者に伝達した。その上で、治験責任医師は、本被験者が幻視・幻聴について理路整然と説明する等、その言動に異常は認められないこと、眼振等の症状も認められなかったことから、有害事象の程度や状況に鑑みても入院を要する程度ではないと判断し、本被験者に翌日に医療従事者が連絡することや次回来院日を確認して、本被験者を帰宅させた。
- 本被験者は令和元年 6 月 25 日（Day 15）の午前 8 時に電柱から飛び降り死亡したことが、6 月 26 日（Day 16）午前中に警察から治験実施医療機関に連絡され、治験実施医療機関から治験依頼者に報告された。当該事象は異常行動として報告された。警察による捜査の結果、本被験者の死亡は脳挫滅によるものであった。また、退院後に他の薬物を使用した形跡は発見されず、剖検時に採取された血液及び尿検体のいずれからも覚せい剤や睡眠薬等の異常行動を誘発すると考えられる薬物は検出されなかった。
- 以上より、治験責任医師及び治験依頼者は、本被験者における死亡は異常行動によるものであり、治験薬との因果関係は否定できないと判断している。

2.3.2 本試験の経過及び他の被験者（本試験及び同時進行の本薬の他の治験）の概略について

本試験の治験中断までの経過について、治験依頼者は以下のように説明している。

令和元年 6 月 25 日、治験依頼者は、臨床試験と並行して実施されていたラット 26 週間反復投与毒性試験において視神経乳頭近傍の視細胞数減少を特徴とする網膜萎縮が認められたとの情報を入手した。治験依頼者は、当該所見は不可逆的変化である視覚の質に影響するものと考え、実施中であった本試験 Part B（反復投与）コホート 4 の中断を決定し、令和元年 6 月 26 日午前 8 時 55 分頃、翌日以降の投与を中止することを治験実施医療機関に伝達した。

また、同日午前には警察から治験実施医療機関に本被験者死亡の連絡があり、同午前中、治験実施医療機関は治験依頼者に本被験者の死亡を報告した。同日午後、当該死亡例の報告を受けた治験依頼者は、米国で実施中の E2082-A001-201 試験（以下、「海外 201 試験」）⁸⁾についても中断を決定した。

本被験者の死亡の報告を受け、機構は、実施中であった臨床試験の他の被験者（本試験及び同時進行の海外 201 試験）の安全性について、説明するよう治験依頼者に求めた。

治験依頼者は、以下のように説明した。

令和元年 6 月 27 日に、死亡例（以下、「本被験者」）を除く、本試験 Part B（反復投与）コホート 4（以下、「同コホート」）の日本人被験者 4 例に対して、規定来院（先行群 2 例：Day 24、後行群 2 例：Day 17）が実施され、バイタルサイン等の診察が行われた結果、いずれの被験者においても有害事象の発現は認められなかった。また、同日、同コホートの白人被験者に対しては、非臨床所見の発生を受け中止時検査が行われた結果、いずれの被験者においても有害事象の発現は認められなかった。その後も同コホートの日本人被験者後行群及び白人被験者の規定来院において、来院時の追加の診察、POMS 及び神経学的所見等の検査が行われた結果、いずれの被験者も異常は認められなかった。

本試験 Part B（反復投与）同コホートに組み入れられた 8 例のうち、本被験者を含む本剤群の日本人 2 例に有害事象が認められた。本被験者以外で認められた有害事象は眠気及び浮動性めまいで軽度の事象であり、治験薬との因果関係は否定されなかった。なお、有害事象はいずれも投与翌日までには消失した。

海外 201 試験について、令和元年 7 月 3 日までに治験薬が投与された 5 例の被験者のうち、4 例が二重盲検期を完了した。5/5 例（100%）に有害事象が認められ、発現割合が高い有害事象は傾眠（3/5 例）、上気道感染（2/5 例）であった。1 例は 2 回目の治験薬投与終了後に、重篤及び非重篤な有害事象により試験への参加が中止された。

海外 201 試験の中止例の詳細は、以下のとおりであった。

- 42 歳女性であり、中止までに盲検下 2 回の治験薬投与（本剤 2.5 mg の単回投与 [Visit 2] 及びプラセボ [Visit 3]）を受けた。当該被験者に関して報告された 9 件の有害事象うち、3 件の重篤な有害事象（発話困難、集中力低下、眼球回旋）及び 2 件の非重篤な有害事象（激しい怒り及び暴力的衝動）により、当該被験者は令和元年 3 月 8 日に試験への参加を中止した。
- 中止の原因となったこれら 5 件の有害事象は、治験薬（プラセボ）投与当日から投与後 2 日に発現した（本剤 2.5 mg の投与後 17～19 日）。当該海外 201 試験での中止例において認められたその他の有害事象は本剤 2.5 mg 投与日に発現した傾眠（1 件）、浮動性めまい（1 件）、プラセボ投与日（本剤 2.5 mg の投与後 15 日）に発現した傾眠（1 件）、頭痛（1 件）であった。
- 当該中止例に対し、スクリーニング/ベースラインに実施した C-SSRS は自殺念慮/自殺行動の既往は「なし」であった。また、Visit 2 の本剤 2.5 mg 投与前、Visit 3 のプラセボ投与前及び早期中止来院時の C-SSRS による評価の結果もすべて陰性であった。
- 治験実施計画書では、治験薬投与間のウォッシュアウト期間として 14±3 日間が設定されており、当該中止例のウォッシュアウト期間は 17 日間で、プラセボ投与前の薬物動態用のサンプルに本薬は検出されなかった（0 ng/mL）。

8) 成人の光線過敏性でんかん患者を対象とした本薬の薬理学効果を評価する、第Ⅱ相二重盲検無作為化クロスオーバー（三期）試験。治療期は 3 つの二重盲検投与期とそれに続くオープンラベル投与期から構成され、二重盲検投与期（無作為化クロスオーバー）の間、被験者は二重盲検下で治験薬（プラセボ、本剤 2.5 mg 又は 25 mg）を単回投与することと設定された。オープンラベル投与期では、本剤（40 mg 又は 10 mg）を単回投与することと設定された。各二重盲検投与期の間には 2 週間の休薬期間が設定された。6 例の評価可能例を得るために約 9 例が目標症例数とされ、治験薬投与中止時点で、5 例が組み入れられた。

- 当該中止例は合併症としてパニック発作やうつ病などの精神症状を有していた。また、以前にも別の開発品の治験に参加し、重篤な有害事象（背景脳波の悪化及び頻回な全般性鋭波並びに顔のミオクローヌス）を発現し試験を中止したとの記録があった。
- したがって、当該中止例で発現した有害事象は、精神症状を発現しやすい素因を有していたことに起因して発現した可能性があること、201 試験で認められた重篤な有害事象は治療を要さずに回復したことも踏まえ、201 試験の継続は問題ないと治験依頼者は判断した。
- 当該中止例の情報について、治験依頼者は治験実施医療機関に平成 31 年 4 月 10 日に報告したが、試験継続可能、治験実施計画書改訂不要、同意説明文書改訂不要と判断していたため、この治験依頼者の見解を報告した以外は、治験実施医療機関に特段の追加説明はしなかった。

機構は、初回治験計画届出以降に行われた非臨床試験等から、異常行動を示唆する所見がなかったか説明するよう治験依頼者に求めた。

治験依頼者は、以下のように説明した。

- AMPA 受容体阻害と幻聴、幻視、不眠、異常行動との関係について、AMPA 受容体 GluR1 又は GluR4 ノックアウトマウスでは幻視、幻覚等を主症状とする統合失調症の動物モデルでみられるプレパルスインヒビションの障害が認められるとの報告や、GluR1 における一塩基多型と統合失調症や幻覚との関連を示唆する報告がある。
- 本薬を用いた非臨床試験の結果からは、サルにおける夜間不眠がヒトにおける不眠を示唆する可能性があることを除き、ヒトにおける幻視、幻覚、異常行動と関連性のある行動変化はなかった。
- 実施中の本薬を用いたラット（26 週）及びサル（39 週）の反復投与毒性試験において、よろめき歩行等、薬理作用に基づく中枢神経症状の他、ラットで自発運動の亢進（100 mg/kg 群、175 日以降）、サルで振戦（1 mg/kg 以上の群、83～201 日）が認められた。本薬投与による死亡はなかった。
- 実施中のサル（39 週）の反復投与毒性試験（0.3、1、3 mg/kg）において、投与初期から認められるよろめき歩行（歩行失調）については、1 mg/kg では投与開始から 1 週間以内に、3 mg/kg では投与 23 週までに消失した。中枢抑制作用が反復投与により減弱する現象は薬剤のメカニズムによらず中枢薬で観察される一般的な現象であるが、耐性が生じた可能性は否定できない。また、投与 12～29 週にみられた振戦は血漿中濃度の最も低い投与前の時間帯に発現していることから、退薬症候の兆候である可能性も考えられるが、投与継続にもかかわらず投与 30 週以降は認められていないため、現時点で退薬症候を示す所見とは断定できない。
- 現在、幻聴、幻視、不眠の認められた被験者の血漿中濃度と同等以上の曝露量が 24 時間維持することが見込まれる用量（30、100 mg/kg）をラットに 2 週間反復投与し、その後 1 週間休薬する試験を実施中である。当該試験において、脳内の AMPA 受容体量を測定し反復投与による中枢作用の減弱と AMPA 受容体量との関連について確認する予定である（令和元年 12 月試験終了予定）。なお、本試験において、現時点で退薬症候を示唆する症状や体重及び摂餌量の減少は認められていない。

機構は、ラット 26 週間反復投与毒性試験で認められた網膜萎縮を踏まえ、臨床試験の被験者の安全性及び網膜萎縮の作用機序について説明するよう治験依頼者に求めた。

治験依頼者は、追加検査の結果も含め以下のように説明した。

臨床試験の被験者の安全性について、Part B（反復投与）コホート 1～4 で本剤投与を受けた被験者に眼科の追加検査を行い、本被験者を除く同コホートの本剤群の 5 例の被験者のうち、令和元年 8 月 21 日時点で 4 例に対して検査を行った結果、いずれの被験者においても明らかな異常は認められなかった。

また、網膜萎縮の安全性評価の検討を継続中であるが、網膜萎縮の作用機序について、以下のように考える。

- AMPA レセプターは網膜内層の外網状層から神経線維層の神経網膜細胞のシナプス終末に分布しており、AMPA レセプター阻害薬であるファナパネル（Schering AG、Berlin、Germany）では網膜内層細胞の機能障害に関連する視覚への影響や、ペランパネルの臨床試験においても 1~5%未満の頻度で視覚障害（霧視、複視）が報告されていること等、AMPA レセプター阻害薬で認められる視覚障害が薬理作用に関連する可能性は否定できない。一方で、今回、ラットで認められた病変は網膜外層に対する影響であること、網膜全域へのびまん性の影響ではなく限局性の影響であったことから、薬理作用を介して影響を与えた可能性は低い。
- サルの 39 週間反復投与毒性試験において先行して実施した眼の病理組織学的検査では網膜を含め変化は認められていないことから、アルビノラットに特異的な光網膜障害に関連している可能性がある。

2.3.3 薬物動態の概略について

機構は、本被験者及び本試験の薬物動態パラメータを踏まえ、本被験者で曝露量が高くなっていないか説明するよう、治験依頼者に求めた。

治験依頼者は、以下のように説明した。

本被験者及び同コホートのその他の日本人被験者における薬物動態パラメータは表 12、投与 10 日目以降の血漿中薬物濃度推移は図 1 のとおりであった。本被験者における薬物動態パラメータは同コホートの他の被験者における薬物動態パラメータと大きな差があるとは認められず、本被験者において曝露量が特に大きくなる傾向は認められなかった。

表 12 Part B（反復投与）コホート 4（15 mg/日）における薬物動態パラメータ

対象	評価時点	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	t _{max} (h)
本被験者 以外の日本人	1 日目	3	701 ± 99.2	12500 ± 371	—	4.0 [3.0, 4.0]
	10 日目	3	1190 ± 127	21300 ± 3960	35.0 [20.0, 37.8]	2.5 [2.0, 4.0]
本被験者 (死亡例)	1 日目	1	529	9370	—	2.5
	10 日目	1	1170	23000	57.0 ^{a)}	4.0

平均値 ± 標準偏差、t_{1/2} 及び t_{max} は中央値 [最小値, 最大値]

a) 本被験者は最終投与後 96 時間までのデータ、本被験者以外は最終投与後 240 時間までのデータにより t_{1/2} が算出された。

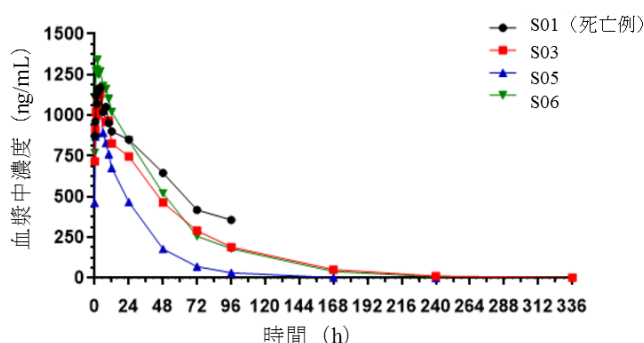


図 1 反復投与パートコホート 4 における投与 10 日目以降の各被験者の血漿中薬物濃度推移

また、Part A（単回投与）及び Part B（反復投与）の他のコホートにおける薬物動態パラメータは表 13 のとおりであった。本剤 15 mg 反復投与時の定常状態における C_{max} は本剤 40 mg 単回投与時の C_{max} の範囲内であった。

表 13 本試験の単回投与及び反復投与のコホートにおける薬物動態パラメータ

用量	評価時点	例数	C_{max} (ng/mL)	AUC ^{a)} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	t_{max} (h)
Part A (単回投与)						
0.2 mg	1 日目	6	16.1 ± 5.18	506 ± 305	30.0 [22.0, 35.8]	0.5 [0.5, 1.0]
0.5 mg	1 日目	6	25.0 ± 3.08	859 ± 258	33.0 [18.2, 41.4]	1.25 [0.5, 3.0]
1 mg	1 日目	6	51.0 ± 12.2	1570 ± 491	26.6 [21.4, 33.1]	1.0 [0.5, 2.5]
2.5 mg	1 日目	6	121 ± 20.2	4270 ± 1430	31.2 [23.2, 40.9]	1.0 [0.5, 2.0]
5 mg (空腹時)	1 日目	6	229 ± 47.8	9370 ± 1380	29.5 [27.2, 41.4]	1.5 [1.0, 2.5]
5 mg (食後)	1 日目	6	224 ± 33.8	10500 ± 2920	30.1 [24.5, 43.5]	2.0 [1.0, 4.0]
10 mg	1 日目	6	400 ± 54.5	17600 ± 2440	45.4 [29.3, 54.1]	2.5 [1.0, 6.0]
10 mg (高齢者)	1 日目	6	410 ± 71.8	25000 ± 7070	31.3 [28.0, 47.9]	3.0 [1.5, 6.0]
15 mg	1 日目	6	636 ± 134	30000 ± 8860	30.4 [22.0, 39.2]	2.75 [1.0, 4.0]
25 mg	1 日目	6	850 ± 175	43200 ± 20600	31.3 [25.4, 49.4]	3.5 [2.0, 6.0]
40 mg	1 日目	6	1180 ± 254	61000 ± 12300	33.3 [25.9, 41.6]	4.0 [4.0, 8.0]
Part B (反復投与)						
2.5 mg	1 日目	6	117 ± 27.0	1980 ± 508	—	2.0 [1.0, 4.0]
	10 日目	6	255 ± 41.1	4290 ± 1090	26.4 [20.3, 34.7]	1.75 [0.5, 4.0]
5 mg	1 日目	6	227 ± 34.3	3890 ± 492	—	2.5 [0.5, 4.0]
	10 日目	6	469 ± 98.1	8580 ± 2110	32.9 [25.6, 50.0]	2.0 [1.5, 3.0]
10 mg (日本人)	1 日目	6	363 ± 58.8	6480 ± 1630	—	2.5 [1.0, 4.0]
	10 日目	6	904 ± 289	16600 ± 6800	34.6 ^{b)} [24.4, 53.8]	2.0 [1.0, 4.0]
10 mg (白人)	1 日目	4	357 ± 40.3	6300 ± 969	—	3.25 [2.5, 4.0]
	10 日目	4	711 ± 186	13100 ± 4960	35.8 [23.4, 47.9]	1.0 [1.0, 2.5]

平均値 ± 標準偏差、 $t_{1/2}$ 及び t_{max} は中央値 [最小値, 最大値]

a) Part B (反復投与) は AUC_{0-24h}

b) 最終投与後 2 日目に中止した 1 例は除外された。当該中止例は、自己都合による中止であり、脱落理由について、治験依頼者は「当該中止例は該当するコホートで同時に入院していた他の被験者に対し不満を募らせており、辞退の数日前から辞退当日まで治験実施医療機関の医療関係者に相談していたが、中止例の被験者自身がこれ以上の参加は困難と判断し最終的に辞退の申し出に至った。」と説明している。

2.3.4 治験薬の品質の概略について

機構は、臨床試験で用いられた治験薬の品質について、治験依頼者に説明を求めた。

治験依頼者は、以下のように説明した。

本試験では、本薬含有製剤として、0.2 mg 液剤調製用原薬、0.5 mg 錠及び 5 mg 錠が使用され、本試験では、Part A のコホート 1 において 0.2 mg 液剤調製用原薬が、Part A のコホート 2~4 及び Part B のコホート 1 において 0.5 mg 錠が、他のコホートでは 5 mg 錠が使用され、海外 201 試験では、0.5 mg 錠及び 5 mg 錠が使用された。すべての製剤製造に使用された原薬ロットは同一の 1 ロットであった。0.2 mg 調製用原薬は、原薬が治験実施医療機関に供給され、医療機関で液剤の調製が行われた。0.5 mg 錠及び 5 mg 錠については本試験及び海外 201 試験で同一の処方箋の製剤が使用され、添加剤として乳糖水和物、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、オパドライレッド 03F45063 が含まれている。

原薬及び製剤は、「治験薬の製造管理、品質管理等に関する基準（治験薬 GMP）について」（平成 20 年 7 月 9 日付け薬食発第 0709002 号）に従い、製造管理及び品質管理が行われた。

原薬及び製剤のロット分析及び安定性試験成績より、「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」（平成 14 年 12 月 16 日付け医薬審発第 1216001 号）及び「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について」（平成 15 年 6 月 24 日付け

医薬審発第 0624001 号)における安全性確認の必要な閾値を超えて含有する不純物は存在しないことが確認されている。

以上より、治験薬の品質に大きな問題は認められなかった。

2.3.5 死亡例を踏まえた治験依頼者の今後の方針について

機構は、First in Human 試験で死亡例が発生したことから、今後実施する臨床試験における安全対策の方針について説明するよう治験依頼者に求めた。

治験依頼者は、今後は以下の方策をとることを検討中であることを説明した。

- 中枢神経系への作用を有しており、精神症状に関連する有害事象の発現が想定される治験薬等の治験を実施する場合には、原則、精神科医及び／又は神経内科医が所属している医療機関でのみ治験を実施する。
- 治験責任（分担）医師の専門の診療科外の有害事象の発現が想定される場合には、想定される有害事象を試験開始前に的確に評価した上で、対処可能な専門医（例えば、精神科医、神経内科医、眼科医、皮膚科医）による診察が可能であり、緊急時の対応（例えば ICU）が可能であることが確認された医療機関でのみ治験を実施する。

2.4 治験依頼者から報告された事項以外の本被験者に関する情報

治験依頼者から報告された事項以外に機構は以下の情報を得た。

本被験者の死亡後に本被験者の手記が自宅から発見された。手記は Day 14 の夜から Day 15 の朝までの間に記されたものと考えられ、筆跡は乱れ誤字も多く混乱した様子が伺われた。精神症状について以下の記述があった。

- 治験薬の投与を受けるまではうつになったこともなく、精神症状はなかった。
- 聞いたことのある音が脳内で複数重なり合う幻聴がある。
- 他の形が漫画の一場面や絵画、キャラクターのロゴ等様々に見える。
- 夜が来ても眠れない。体が眠っても意識が起きている感覚がある。
- 次々と考えが浮かび上がり、思考が瞬時に入れ替わるなど頭が極めて冴える感覚がある。
- 一方自分は支離滅裂であり、壊れている感覚がある。
- 自分が障害者になってしまったと感じる。
- 自分がなくなる恐怖がある。殺してほしい。
- この状態なら自殺する。

2.5 治験実施医療機関及び治験依頼者に対する立入検査等について

医薬品医療機器法第 80 条の 4 第 2 項及び第 80 条の 5 第 1 項の規定に基づき、治験実施医療機関及び治験依頼者に対し、厚生労働省とともに立入検査等を行った（治験実施医療機関：令和元年 8 月 22 日、治験依頼者：令和元年 9 月 3 日）。治験実施医療機関及び治験依頼者に対する立入検査等の内容は、以下のとおりであった。

2.5.1 治験実施医療機関

治験実施医療機関の治験実施体制及び被験者の管理方法等について、治験実施医療機関に保管されている文書及び記録、並びに治験責任医師その他の関係者への聴取により確認した。

(1) 実施医療機関及び治験責任医師の要件

治験責任医師及び治験分担医師の履歴書、及び治験責任医師その他の関係者の聴取により、以下の事項を確認した。

- 本試験の担当者は、治験責任医師及び複数名の治験分担医師（常勤及び非常勤）、並びに看護師、薬剤師、臨床検査技師、栄養士等から構成され、試験の実施中（被験者入所期間及びフォローアップ来院時）は、試験業務実施に必要な数の医師及びスタッフが常駐していた。
- 治験責任医師は認定内科医の資格を有しているが、精神科・神経内科等の中枢神経領域を専門とする医師ではない。ただし、中枢神経領域の薬剤の第 I 相試験を含む多くの治験実績を有している。
- 治験分担医師 11 名について、認定内科医、臨床薬理学会認定医等の資格を有しているが、精神科・神経内科等の中枢神経領域を専門とする医師ではない。
- 本試験の担当者（治験責任医師、治験分担医師、治験協力者）に中枢神経領域を専門とする医師は含まれていないが、治験依頼者から要望があれば、治験依頼者の求める専門医を治験分担医師等に組み入れることは可能な体制であった。
- 本薬の特徴的なリスクである傾眠とふらつきについては、常に注意を払うとともに、治験分担医師その他の担当者に対しても注意喚起を行っていた。なお、過去の別治験において、治験依頼者からの要望を受けて治験薬の適用領域の専門医を治験分担医師として組み入れた例はあるが、本試験においては特に治験依頼者からそのような要望等はなかった。
- 治験実施計画書上の中止基準には明記されていないものの、ふらつき・眠気等の症状が 2 日間にわたり消失しない場合は治験中止も考慮する運用としていた。
- 緊急時搬送先として、地域の二次救急医療機関、三次救急医療機関の 2 施設を規定している。ただし、実際には被験者の症状に応じて専門的な対応が可能な医療機関を選択し、治験責任医師又は治験分担医師同行の上で対応を依頼する運用としていた。

(2) 治験審査委員会

治験実施医療機関及び治験審査委員会の手順書、治験審査委員会の会議の記録の写し等より、以下の事項を確認した。

- 本試験に関する審査は同一法人のクリニックが設置した治験審査委員会に依頼されており、本試験の開始時、治験実施計画変更時等、治験実施医療機関及び治験審査委員会の手順書に従って必要な時に、審議が行われていたことを確認した。
- 本試験の開始時、及び Part B（反復投与）コホート 4（本剤 15 mg/日又はプラセボ反復投与）追加時の治験審査委員会議事録を確認したところ、特に問題なく承認されていた。
- 本被験者の死亡についても「重篤な有害事象に関する報告」として治験審査委員会に報告され、審議されていた（報告時には既に本試験が中断されていたため、治験継続の可否に関する詳細な議論は確認されなかった）。

(3) 治験薬の管理

温度管理記録を含めた治験薬管理記録及び治験薬保管場所の視察により、本試験に使用された治験薬が、治験依頼者の交付した治験薬管理手順書に従い適切に管理されていたことを確認した。

(4) 被験者の管理方法

同意説明文書、説明会記録、治験実施医療機関内のマニュアル等、並びに治験責任医師その他の関係者の聴取により、以下の事項を確認した。

- 同意説明は、10人程度に対する説明会とその後診察室にて実施する個別の質疑応答・最終意思確認から構成されていた。説明時には、治験の一般的なリスクに加え、本薬の特徴的な副作用である、ふらつき・眠気及びそれに伴う転倒のリスクについて説明を行っていた。
- 類薬であるペランパネルにおいて報告されている自殺企図の副作用情報については、同意説明文書に記載されていないが、本試験の検査項目である C-SSRS の説明の際に、中枢神経系の薬剤において一般的に自殺念慮のリスクがあることについて、口頭にて説明を行っていた。
- 本試験のスクリーニング検査として規定されていた C-SSRS について、治験責任医師及び治験分担医師は十分な経験を有していた。
- 被験者募集は病院のホームページ上で行っていた。被験者の既往歴等はスクリーニング時に被験者から直接有無を聴取し、既往歴等があればスクリーニング記録に記載していた。
- 被験者の選定に当たっては、選択・除外基準の他、臨床検査値や集団生活への適合性等を考慮していた。
- 被験者入所期間中は、日中は医師 4 名程度及び看護師 10 名以上が常駐し、夜間は医師 1 名以上及び各フロアに看護師 1 名以上、必要に応じ事務職員 1 名以上が常駐していた。被験者居室はナースステーションから見渡せる他、定期的に巡視を実施、また医師による診察も必要に応じて追加で実施可能な運用であった。
- 本薬の特徴的な有害事象である傾眠、ふらつき、及びそれに伴う転倒のリスクに備え、移動用の車椅子を設置し、必要に応じて使用可能な体制としていた。
- 有害事象発現時は、治験実施医療機関内のマニュアルに従い対応（院内に救急カート常備、緊急搬送が必要な場合は医師が同行）し、重篤な有害事象発現時は上記対応に加え、速やかに治験依頼者に連絡し、事後の対応を協議することとしていた。

(5) 本被験者の治験参加から死亡までの状況

症状記録シート、診療録、看護記録、医師及び看護師への聴取の結果、2.3.1 項の内容に大きな齟齬はなかったが、以下の内容が新たに判明した。

- 診療録及び看護記録には、既往歴に関する記載は一切なかった。
- 本被験者の診察について、診療録には Day 1～Day 7 及び Day 14 午後の規定外来院は治験責任医師による記載、Day 9 は治験分担医師 A による記載、Day 11 及び Day 12 には治験分担医師 B による記載があった。
- 診療録及び看護記録に、反復投与期間中、本被験者は、治験薬服薬後は食事の時間以外はほとんど寝ており、食事がとれない (Day 2) 又は時間をずらして食事をしてきた (Day 3 以降) 旨が記載されていた。診療録に、Day 3 では眠気及び浮動性めまいが翌日まで持続しており、Day 4 に治験責任医師が治験継続の意思を本人に確認し、本人はまだ続けられると述べていた旨が記載されていた。また、診療録に、Day 4 に治験責任医師は今後有害事象のため治験中止となる可能性について本人に説明し、本人が了解したこと、Day 7 に眠気の程度が軽くなっているとの訴えが本人からあった旨が記載されていた。さらに、診療録に、Day 9 にはめまいが 1 日中持続し、特に立ち上がったときにめまいがするため、ふらついてまっすぐ歩けない感じがあると本人が述べて

いた旨が記載されていた。症状記録シートには、傾眠の持続時間が連日記録され、Day 4 以降は Day 3 より持続時間が短くなっており、悪化することはなかった。その他、症状記録シートに、Day 10 に体動時めまいの記載があった。

- 反復投与終了翌日 (Day 11) の悪心について、診療録に、診察した治験分担医師 B は「反跳のため？」と記載していた。
- Day 13 以降の診療録及び Day 12 以降の看護記録は全く記載がなかった。医師及び看護師への聴取の結果、「臨床的に問題がない場合は記載していない」とのことであった。また、規定外来院時に本人が訴えた Day 13 以降発現したとされる不眠について、看護師は夜間に病棟内を見回り異常がないものと判断していたが、個々の被験者の状態を詳しく確認するものではなかったと説明した。
- 看護師への聴取の結果、Day 14 午後の規定外来院時には、本被験者は顔色が青ざめ、酷く怯えた様子であったこと、退院後帰宅したが、不安感に襲われ再来院したことを対応した看護師に訴えたこと、看護師は待合室で落ち着かせた上で治験責任医師を呼び診察を行ったことを説明した。
- Day 14 午後の規定外来院時に治験責任医師が心療内科受診を勧めたときの状況について、治験責任医師への聴取の結果、被験者が頑なに拒否したことから、今後は次回来院時に相談することとし、次回来院時に心療内科受診を強く勧める予定であったこと、精神科という用語は被験者に与える心理的負担が大きいため、心療内科を勧めたことを説明した。
- Day 14 午後の規定外来院時の状況について、被験者相談窓口の担当者への聴取の結果、治験責任医師による診察終了後、被験者相談窓口の担当者が本被験者に対し緊急連絡先は 24 時間対応をしている旨及び Day 15 (6 月 25 日) に治験実施医療機関から本被験者に連絡をする旨を伝達したことを説明した。また、被験者相談窓口の担当者は、治験実施医療機関から退出する際に本被験者に怯えた様子はなかったことを説明した。

2.5.2 治験依頼者

治験依頼者の治験実施体制及び治験実施医療機関の選定経緯等について、治験依頼者に保管されている文書及び記録、並びに治験関係者への聴取により確認した。

(1) 治験実施体制

- 本試験は、ニューロロジービジネスグループ及びメディスン開発センターの治験担当部門主導で実施された。医学専門家として、国内及び海外の中枢神経領域、臨床薬理の専門家が参画した。
- 治験実施計画書の作成・改訂に当たっては、Clinical Research Advisory Board (以下、「CRAB」) 及び Protocol Review Committee (以下、「PRC」) の 2 つの委員会の審議・承認を必要としていた。CRAB、PRC ともに委員に中枢神経領域の専門家を含んでいた。

(2) 治験実施医療機関の選定経緯

- 本試験の対象被験者である白人及び高齢者の治験実績があること、中枢神経領域の第 I 相試験実績があること及び本試験で規定される眼科検査を実施可能であることを踏まえて選定した。緊急時の対応についても選定時に確認していた。
- 治験実施医療機関における各専門領域の専門家参画の可否については、試験毎に検討されるが、本試験については特に言及していない。
- 選定時に治験実施医療機関に対しては、本薬のリスクについて資料に基づき説明を行っていた。

(3) Part B (反復投与) コホート 4 (本剤 15 mg/日又はプラセボ反復投与) 移行時の対応

- コホート移行に当たっては、治験責任医師の確認結果に基づき、治験依頼者内で神経内科医等の医学専門家を含めて審議を行っていた。
- コホート 4 への移行の検討は、治験実施計画書へのコホート 4 の追加と併せて実施された。当該治験実施計画書へのコホート 4 の追加に当たっては、コホート 3 (本剤 10 mg/日又はプラセボ反復投与) の日本人・白人双方の結果入手後、社内にて神経内科医等の医学専門家を交えて検討を重ね、PRC のレビューを受けた上で (CRAB の Chair が上記社内検討のメンバーであったことから、CRAB は省略) 治験実施計画書の改訂に至った。

3. 機構における調査結果

機構における調査結果の概略は、以下のとおりである。なお、機構は、調査結果をまとめるにあたり専門協議を実施しており、本専門協議の専門委員は、専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達 (平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号) の規定に準じて、指名した。

3.1 有害事象の因果関係について

機構は、以下の点を踏まえると、治験薬と異常行動との因果関係は否定できないと考える。

- 本被験者において既往歴 (精神科既往歴を含む) は特になく、スクリーニング時における自殺念慮評価 (C-SSRS) 及び気分状態のプロファイル (POMS) 結果からも、投与開始前に自殺念慮や自殺のリスクは認められなかった。
- 類薬であるペランパネルにおいても、易刺激性、敵意・攻撃性、不安等の精神症状について注意喚起されており、本薬においても類似の事象が発現する可能性は否定できない。
- 本被験者が治験責任医師に説明した内容及び手記の内容からは、本剤反復投与終了 2 日後 (Day 12) より幻視・幻聴や不眠、また自分が壊れた感覚が出現し、そのことを苦痛とし自殺念慮が出現していると考えられる。中枢神経に作用する薬剤では、投与中の有害事象に加えて、離脱症状など投与中止後に出現又は増悪する有害事象が存在することが知られており、時間的關係を踏まえると本薬と幻視・幻聴、不眠及び異常行動の因果関係は否定できない。

3.2 治験実施医療機関及び治験依頼者の対応について

治験実施医療機関の実施体制、治験審査委員会、治験薬の管理及び被験者の管理方法、治験依頼者の治験管理体制、治験実施計画書作成の経緯、治験実施医療機関の選定経緯について、立入検査等を行った。その結果、治験実施医療機関は、被験者から治験参加の同意を得る際に、治験の概要や予測される副作用について情報提供していた他、緊急搬送先及びその手順を定める等、緊急時に適切な医療を提供するための措置を講じていた。また治験依頼者は、実施医療機関等の選定にあたり、医療機関に多くの治験の実績があること、治験に必要な検査等の実施が可能なこと、緊急時の対応が定められていること、治験責任医師となる者に中枢神経系の第 I 相試験を含めた治験の実績があること等を考慮していた。その他、全般的な治験実施体制等に「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」 (以下、「GCP」) の規定からの重大な逸脱に該当する所見は認められなかった。しかしながら、健康成人を対象とした試

験における被験者の死亡という転帰の重大性を考慮すると、GCP の理念に従い、より配慮を要すると考えられる以下の事項が認められた。それぞれの事項に対する機構の検討結果は以下のとおりである。

3.2.1 被験者の管理について

本被験者は、規定外来院時に酷く怯えた様子であり幻聴及び幻視等の症状を訴えていたにもかかわらず、症状が未回復のまま精神科の医師による診察を受けずに帰宅し、その翌日に異常行動による死亡が確認された。

GCP においては、治験実施医療機関及び治験責任医師等の責務として、被験者に生じた有害事象に対して適切な医療が提供されるよう措置を講ずることが規定されている。治験責任医師は規定外来院時に本被験者に心療内科の受診を勧めてはいるが、被験者本人が受診を希望しなかったことから、翌日の経過確認連絡のみとの措置をとっていた。しかしながら、その後の経緯を考慮すると、治験責任医師は、本被験者に対し、速やかに精神科等の医師による診察を受けさせることが適切であったと考える。

また、専門委員から、被験者本人が自主的に来院した規定外来院時に、治験実施医療機関に入院するよう促し、厳格な監視下におくことが最も現実的な対応であったのではないかと意見が示された。

本被験者は、Day 12 より幻視・幻聴が発現していたが、入院中に訴えはなく、規定外来院時に Day 13 以降には不眠が発現したことを含めて本被験者から説明されているが、看護師は夜間に病棟内を見回り異常がないものと判断し、入院期間中 Day 13 以降の診療録及び Day 12 以降の本被験者の看護記録には、被験者に異常がないことも含め全く記載がなかった。なお、看護師による夜間の見回りについて、個々の被験者の状態を詳しく確認するものではなかったと立入検査等実施時に説明している。しかしながら、中枢神経系に作用する薬剤では投与中だけでなく、投与終了後の血中濃度が低下する時期にも事象が発現する可能性があることを考慮すると、機構は、本剤投与終了後の入院期間においても、医療関係者において、不眠の発現も含め、何らかの異常や所見が発現していないか、被験者の状態をより詳しく観察し、記録することが必要であったと考える。

また、専門委員から、入院期間中 Day 13 以降の診療録及び Day 12 以降の看護記録に全く記載がないことは問題であり、被験者からの申告に加えて、被験者の状態を医療関係者が詳細に観察すべきであった旨の意見が示された。

3.2.2 被験者に対する情報提供について

本被験者は、入院期間中に発現していた幻視・幻聴や不眠について、入院期間中に治験担当医師に伝達することなく、規定外来院時に当該事象が入院期間中から発現していたことを治験責任医師に伝達していた。

治験実施医療機関は、類薬であるペランパネルにおいて自殺企図の副作用が報告されていることに関して、同意説明文書に記載されていなかったが、本試験の同意説明時に、検査項目である C-SSRS の説明に合わせて、中枢神経系の薬剤において一般的に自殺念慮のリスクがあることを、口頭にて説明していた旨を立入検査等実施時に説明している。

GCP には、被験者を治験に参加させるときは、予め治験の内容その他の治験に関する事項について当該者の理解を得るよう、文書により適切な説明をすることが規定されている。

ペランパネルの添付文書の重大な副作用の項に攻撃性（易刺激性、攻撃性、不安及び怒り等の精神症状があらわれることもある（重要な基本的注意の項参照））旨が記載され、重要な基本的注意の項に、「易刺激性、攻撃性・敵意、不安等の精神症状があらわれ、自殺企図に至ることもあることあるので、

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」及び「攻撃性・敵意、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あうように指導すること」と注意喚起されている。当該内容は被験者の生命及び社会生活に影響を与える重大な事象であることを踏まえると、機構は、被験者に対する同意説明時には、当該内容についても文書を用いる等、十分な説明を行い、心身の変調が生じたら速やかに申告するよう被験者に求めることが適切であったと考える。

また、専門委員から、本被験者は Day 12 から幻視・幻聴が発現していたにもかかわらず、入院中に訴えていなかったことから、同意取得時の事前の説明において、リスクが高いことを十分に説明できていたのか疑問であり、機構の見解のとおり、自殺に関連するリスクに対する説明も文書を用いて行うことが適切であった旨の意見が示された。

3.2.3 治験実施医療機関の治験実施体制について

本薬は類薬における知見及び非臨床試験成績より、中枢神経症状の発現に特に注意を要する品目であるが、本試験の治験責任医師・治験分担医師の中に精神科・神経内科等の中枢神経領域を専門とする医師がおらず、治験実施医療機関にも精神科・神経内科等の中枢神経領域を専門とする医師はいなかった。治験実施医療機関では、被験者の症状に応じて専門的な対応が可能な医療機関を選択し、治験責任医師又は治験分担医師同行の上で対応を依頼する運用とされていた。

本被験者について、治験責任医師は規定外来院時に本被験者に心療内科の受診を勧めたが、被験者本人が心療内科の受診を希望しなかったことから、症状が続く場合は心療内科の受診を検討すること及び経過確認のため医療機関から翌日連絡することを本被験者に伝達し、本被験者は帰宅し、翌日に死亡した。

GCP には、治験実施医療機関の要件として、緊急時に被験者に対して必要な措置を講ずることができることが規定されている。

治験責任医師は、最終的に翌日の経過確認連絡のみとの措置をとった。機構は、治験担当医師にとって専門外の有害事象が認められた場合は、結果としてその講じるべき措置をより慎重に判断することが適切であったと考える。

3.2.4 治験依頼者の治験管理体制について

本薬は中枢神経症状の発現に特に注意を要する品目であったが、治験依頼者は精神科を専門とする医師のいない治験実施医療機関に治験を依頼していた。また、治験実施医療機関では対応できないような有害事象が発現した際の対応について、治験実施医療機関と十分な協議をしていなかった。

GCP においては、当該治験を適切に実施する上で求められる要件を満たした治験実施医療機関及び治験責任医師を選定することが規定されている。機構は、治験依頼者は本薬のリスクを踏まえた要件を満たす治験実施医療機関又は治験責任医師・治験分担医師を選定する、あるいは治験実施医療機関が対応困難な有害事象が発現した場合の専門の医師との連携体制についてより具体的な検討を促すことが適切であったと考える。

また、専門委員から、以下の意見が示された。

第 I 相試験の場合は、第 I 相試験専門の治験実施医療機関で行われていることも多く、当該施設が治験に果たしてきた役割は大きいため、すべての品目において、精神科医を専門とする医師を選定すべきとなると今後の影響は大きい。しかしながら、本薬は、中枢神経系に作用することが明らかとなっており、その類薬で自殺企図等が注意喚起されている。そのため、本試験については精神科医や神経内科医

の診察が施設内で可能な治験実施医療機関に依頼をする、若しくは治験責任医師・治験分担医師に精神科医や神経内科医を含めることがより適切であったと考える。また、幻覚・妄想等により被験者が病識がない状態に至る可能性も考慮し、精神保健指定医の資格を有する精神科医を治験責任医師又は治験分担医師に含めるとともに、家族等の保護者の関与も事前に検討することができたのではないかと考える。さらに、本被験者の薬物動態について、 C_{max} は同コホートの他の被験者と大きな違いはないものの、最終投与後の消失半減期は長い傾向にあったことから、血漿中薬物濃度は高値で推移した可能性がある。類薬から想定される事象であったことを踏まえると、用量増加の際には特に慎重に対応すべきであったと考えられる。

3.3 今後の対応について

3.1 及び 3.2 の項並びに専門委員より示された意見を踏まえ、機構は、今後の治験、特に医薬品の忍容性等を評価するための開発初期の臨床試験を実施する際には、治験実施医療機関及び治験依頼者において、以下の対応が必要と考える。

3.3.1 治験依頼者における対応について

治験実施前に得られた情報を精査した上で、以下の対応が必要と考える。

- 開発段階に応じて、被験薬のリスクを十分に勘案した上で治験実施医療機関及び治験責任医師等の満たすべき要件を設定すること。
- 治験実施時までには得られている非臨床、臨床試験成績、作用機序から想定される有害事象、類薬等の添付文書で注意喚起されている事象のうち、重大な転帰につながる可能性のある事象については、治験実施医療機関に対して十分な説明を行うとともに、被験者に文書を用いて適切に情報提供を行うように伝達すること。
- 治験実施前に発現が想定される重大な転帰につながる可能性のある事象について、その事象の重篤性や生じる症状から被験者が被るリスクを想定し、当該リスクに対応する人員が、例えば治験責任医師、治験分担医師として参加可能であるか確認すること。その上で、当該事象に対する臨床の専門医師が、治験責任医師・治験分担医師に含まれない場合は、専門外の事象が生じた場合の対応について事前に治験実施医療機関と専門の医師/施設との連携体制を構築し、即時の対応が可能となるような体制が構築されていることを確認すること。
- ただし、中枢神経症状を来す事象、例えば、幻覚・妄想等により被験者が病識がない状態に至る可能性のある薬剤や、類薬において幻覚・妄想の発現や自殺又は攻撃性・敵意の注意喚起が行われている薬剤については、自殺等の重大な転帰を生じさせるリスクが高いと考えられることから、精神科医や神経内科医の診察が施設内で可能な治験実施医療機関に依頼をする、若しくは治験責任医師・治験分担医師に精神科医や神経内科医を含めること。また、当該薬剤においては、家族等の保護者の関与も事前に検討すること。

3.3.2 治験実施医療機関における対応について

治験依頼者から提供される情報に基づき、以下の対応が必要と考える。

- 治験実施時までには得られている非臨床や臨床試験成績から想定される有害事象や類薬等の添付文書で注意喚起されているような事象のうち、重大な転帰等につながる可能性のある事象については、

文書を用いて十分に情報提供を行い、被験者の安全性確保の観点からも心身の変調が生じたら速やかに申告する必要があることを被験者に伝達すること。

- 上記以外にも重篤な事象が発現する可能性があり、重篤な事象が発現した場合は、治験責任医師の判断により、入院期間の延長や緊急入院等の被験者の保護に必要な措置への協力を依頼する可能性があること、特に中枢神経症状を伴う重大な転帰につながる可能性がある場合には、精神保健指定医の診察への協力を依頼する可能性があること、そのために家族等に連絡する可能性があることを、文書を用いて被験者に十分な説明を行い、同意を得ること。
- 中枢神経系に作用する薬剤では、投与中だけでなく投与終了後の血中濃度が低下する時期にも有害事象が発現する可能性があることを治験実施医療機関の担当者が十分に理解し、治験薬投与終了後も投与中と同様に、被験者の申告に加えて、医療関係者においても被験者の状態を詳しく観察し、発現の有無についても記録すること。
- 重大な転帰につながる可能性のある事象が発現した際には、速やかに当該事象等について臨床経験のある専門の医師の意見を参照する等、適切な連携体制を整備すること。

以上