

審議結果報告書

平成 26 年 5 月 28 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] イーケプラ点滴静注 500 mg
[一 般 名] レベチラセタム
[申 請 者 名] ユーシービージャパン株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 25 年 6 月 28 日

[審 議 結 果]

平成 26 年 4 月 25 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 6 年、製剤は毒薬及び劇薬に該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

審査報告書

平成 26 年 4 月 3 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	イーケブラ点滴静注 500 mg
[一 般 名]	レベチラセタム
[申 請 者 名]	ユーシービージャパン株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 6 月 28 日
[剤形・含量]	1 バイアル (5.0 mL) 中にレベチラセタム 500 mg を含有する注射剤
[申請区分]	(3) 新投与経路医薬品
[特記事項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第三部

審査結果

平成 26 年 4 月 3 日

[販 売 名] イーケブラ点滴静注 500 mg
[一 般 名] レベチラセタム
[申 請 者 名] ユーシービージャパン株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 6 月 28 日
[審査結果]

提出された資料から、一時的に経口投与ができない患者に対するレベチラセタム経口製剤の代替療法における本剤の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、中枢神経系有害事象及び投与部位反応の発現状況、小児患者及び本剤から投与を開始した患者における有効性及び安全性並びに本剤を長期間反復投与された患者の安全性等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 一時的に経口投与ができない患者における、下記の治療に対するレベチラセタム経口製剤の代替療法

他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法

[用法・用量] レベチラセタムの経口投与から本剤に切り替える場合：

通常、レベチラセタム経口投与と同じ 1 日用量及び投与回数にて、1 回量を 15 分かけて静脈内投与する。

レベチラセタムの経口投与に先立ち本剤を投与する場合：

成人：通常、成人にはレベチラセタムとして 1 日 1000 mg を 1 日 2 回に分け、1 回量を 15 分かけて静脈内投与する。

小児：通常、4 歳以上の小児にはレベチラセタムとして 1 日 20 mg/kg を 1 日 2 回に分け、1 回量を 15 分かけて静脈内投与する。ただし、体重 50 kg 以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。

いずれの場合においても、症状により適宜増減できるが、1 日最高投与量及び増量方法は以下のとおりとすること。

成人：成人では 1 日最高投与量は 3000 mg を超えないこととし、増量は 2 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 1000 mg 以下ずつ行う。

小児：4 歳以上の小児では 1 日最高投与量は 60 mg/kg を超えないこととし、増量は 2 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 20 mg/kg 以下ずつ

つ行う。ただし、体重 50 kg 以上の小児では、成人と同じ投与量を用いること。

審査報告 (1)

平成 26 年 2 月 14 日

I. 申請品目

[販売名]	イーケプラ静注用 500 mg
[一般名]	レベチラセタム
[申請者名]	ユーシービージャパン株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 6 月 28 日
[剤形・含量]	1 バイアル (5.0 mL) 中にレベチラセタム 500 mg を含有する注射剤
[申請時効能・効果]	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作 (二次性全般化発作を含む) に対する抗てんかん薬との併用療法
[申請時用法・用量]	成人：通常、成人にはレベチラセタムとして 1 日 1000 mg を 1 日 2 回に分けて静脈内投与する。なお、症状により 1 日 3000 mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 2 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 1000 mg 以下ずつ行うこと。 小児：通常、4 歳以上の小児にはレベチラセタムとして 1 日 20 mg/kg を 1 日 2 回に分けて静脈内投与する。なお、症状により 1 日 60 mg/kg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 2 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 20 mg/kg 以下ずつ行うこと。ただし、体重 50 kg 以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。 《投与方法》 本剤は、生理食塩液、乳酸リンゲル液、5%ブドウ糖注射液などの輸液 100mL で希釈し、15 分かけて静脈内投与すること。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

なお、本申請は新投与経路（静脈内投与）に係るものであるが、本剤投与時の薬物動態がレベチラセタム（以下、「本薬」）経口剤投与時と大きく異なること、本薬経口剤に係る初回承認申請時にラット及びイヌを用いた静脈内反復投与毒性試験成績が提出されており、本薬経口剤投与時と比較して静脈内投与時における安全性上の特段の問題は認められなかったことから、本申請にあたり「非臨床に関する資料」は提出されていない。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本薬は、ユーシービー社（ベルギー）で開発された光学活性を有するピロリドン誘導体であり、本邦においては錠剤が 2010 年 7 月に「他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法」の効能・効果で承認されており、2013 年 5 月に小児に対する用法・用量が、2013 年 6 月にドライシロップ剤が追加されている。

本剤は、本薬を有効成分とする注射剤であり、海外では、■■■■年■月から臨床試験が開始され、2013年1月現在、米国、欧州等46の国又は地域で承認されている。本邦では、■■■■年■月から臨床試験が開始され、今般申請者は、てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する他の抗てんかん薬との併用において、本薬経口製剤と同様の有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認申請を行った。

なお、販売名「イーケプラ静注用 500 mg」について、本剤は点滴静注にて使用される製剤であること、「注射用剤」には該当しないこと等を踏まえ、変更するよう指示したところ、申請者より「イーケプラ点滴静注 500 mg」に変更する旨の説明がなされ、機構は了承した。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

本剤の原薬であるレベチラセタムは、既承認製剤「イーケプラ錠 250 mg、同錠 500 mg 及び同ドライシロップ 50 %」の原薬と同一であるが、本剤向け原薬では■■■■及び■■■■が規格及び試験方法として追加設定されている。二重の■■■■袋に包装された■■■■スケール及び■■■■スケール製造品（3及び2ロット）を用いた長期保存試験（25℃、60 % RH）の結果、明確な品質の変化は認められず、リテスト期間は■年と設定された。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、原薬濃度が 100 mg/mL の注射液が 1 バイアル中に 5.0 mL 充てんされており、酢酸ナトリウム水和物、氷酢酸、塩化ナトリウム及び注射用水が添加剤として含まれる。

2) 製造方法

製剤の製造工程は溶解、■■■■ろ過、■■■■ろ過、充てん、キャップ装着、■■■■、■■■■及び包装・表示・保管からなる。溶解、■■■■ろ過、■■■■ろ過、充てん、キャップ装着及び■■■■工程が重要工程とされ、溶解、■■■■ろ過、■■■■ろ過、充てん及びキャップ装着工程に工程管理が設定されている。

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（液体クロマトグラフィー<HPLC>）、pH、純度試験（類縁物質<HPLC>、■■■■<HPLC>）、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、エンドトキシン、無菌及び定量法（HPLC）が設定されている。

4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 1 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	■■■■ 3 ロット	25℃	60 % RH	ガラスバイアル ■■■■ ゴム栓 /フリップオフキャップ	24 ヶ月
	■■■■ 3 ロット			ガラスバイアル ■■■■ ゴム栓 /フリップオフキャップ	24 ヶ月
加速試験	■■■■ 3 ロット	40℃	75 % RH	ガラスバイアル ■■■■ ゴム栓 /フリップオフキャップ	6 ヶ月
	■■■■ 3 ロット			ガラスバイアル ■■■■ ゴム栓 /フリップオフキャップ	6 ヶ月

以上より、製剤の有効期間は、XXXXXXXXXX又はXXXXXXXXXX製ゴム栓及びフリップオフキャップにより施栓されたガラスバイアルに充てんして室温保存するとき 24 ヶ月と設定された。

<審査の概略>

機構は、提出された資料より、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 臨床に関する資料

(i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、日本人健康成人を対象とした本剤及び本薬錠剤投与時の薬物動態比較試験 (5.3.1.1.1: N01377 試験)、日本人及び白人健康成人を対象とした本剤投与時の薬物動態比較試験 (5.3.3.3.1: EP0038 試験)、日本人成人てんかん患者を対象とした本剤及び本薬錠剤の薬物動態比較試験 (5.3.5.2.1: N01378 試験) の成績が提出され、参考資料として、外国人健康成人を対象とした本剤及び本薬錠剤投与時の薬物動態比較試験 (参考 5.3.1.1.2: N01077 試験) 並びに本剤の単回静脈内投与試験 (参考 5.3.3.1.1: N01165 試験) の成績、外国人小児てんかん患者の母集団薬物動態 (PPK) 解析に関する資料 (参考 5.3.3.5.1: CL0010 解析) が提出された。

血漿中未変化体濃度は、液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法 (定量下限: 0.05~0.1 µg/mL) 又はガスクロマトグラフィー/窒素リン検出法 (定量下限: 0.5 µg/mL) により測定された。また、血漿中 L057¹⁾ 濃度は、LC/MS 法 (定量下限: 0.02 µg/mL) により測定された。特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値 ± 標準偏差で示されている。

なお、本剤の QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用のリスクについては、本薬経口製剤に係る初回承認申請時に QT/QTc 評価試験 (参考 5.3.4.1.1: N01230 試験) 成績が提出されており、本剤 1500 mg を静脈内投与したときの最高血漿中濃度 (C_{max}) 及び血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) を上回る曝露量において、本薬が QT/QTc 間隔に対して影響を及ぼさないことが確認されている。

(1) 健康成人における検討

<日本人における成績>

英国在住の日本人健康成人 (薬物動態評価例数 25 例) を対象に、本剤 1500 mg を単回静脈内投与 (投与時間: 15 分間) 又は本薬錠剤 500 mg 錠 3 錠を単回経口投与し、交叉比較法にて両製剤の薬物動態を比較したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 2 のとおりであった。経口投与時に対する静脈内投与時の C_{max} 及び AUC_{0-t} の幾何平均値の比とその 90% 信頼区間は、それぞれ 1.64 [1.47, 1.83] 及び 0.97 [0.95, 0.99] であり、経口投与時と比較して静脈内投与時の C_{max} は高値を示した。また、経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティ (BA) は 104% であった (5.3.1.1.1)。

表 2 日本人健康成人に本剤又は本薬錠剤を単回投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-t} (µg·h/mL)	AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	Vd (L)
本剤 (静脈内投与)	100.18 ± 24.22	0.25 (0.17, 0.27)	7.15 ± 0.82	477.62 ± 73.81	491.86 ± 76.91	31.80 ± 5.70
本薬錠剤 (経口投与)	62.88 ± 24.39	0.75 (0.50, 3.00)	7.29 ± 0.93	493.29 ± 79.28	509.91 ± 84.16	31.60 ± 5.97

平均値 ± 標準偏差

a) 中央値 (最小値, 最大値)

日本人及び白人の健康成人男性各 16 例を対象に、本剤 1500 mg を単回及び 1 日 2 回 5 日間 (5 日

¹⁾ S(-)-α-ethyl-2-oxo-1-pyrrolidine acetic acid (本薬の代謝物)。

目は朝のみ投与) 反復静脈内投与 (投与時間: 15 分間) したとき、日本人及び白人における血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 3 のとおりであった (5.3.3.3.1)。

表 3 日本人及び白人の健康成人男性に本剤を単回及び反復静脈内投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

		C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-t} (µg·h/mL)	AUC _{0-∞} (µg·h/mL)
単回投与	日本人	110.21 ± 18.19	0.25 (0.25, 0.25)	7.26 ± 0.79	426.34 ± 46.05	439.99 ± 50.02
	白人	84.56 ± 17.09	0.25 (0.25, 0.27)	8.02 ± 0.90	404.31 ± 48.32	422.46 ± 54.62
反復投与	日本人	110.43 ± 18.09	0.25 (0.25, 0.25)	-	392.62 ± 39.05	-
	白人	99.55 ± 11.89	0.25 (0.25, 0.25)	-	402.81 ± 32.87	-

平均値 ± 標準偏差

a) 中央値 (最小値, 最大値)

<外国人における成績>

外国人健康成人 (薬物動態評価例数 17 例) を対象に、本剤 1500 mg を単回静脈内投与 (投与時間: 15 分間) 又は本薬錠剤 500 mg 錠 3 錠を単回経口投与し、交叉比較法にて両製剤の薬物動態を比較したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 4 のとおりであった。経口投与時に対する静脈内投与時の C_{max} 及び AUC_{0-t} の幾何平均値の比とその 90%信頼区間は、それぞれ 1.04 [0.92, 1.17] 及び 0.92 [0.88, 0.95] であり、本剤を静脈内投与した時の薬物動態は本薬錠剤を経口投与した時と類似していた。また、当該被験者 (薬物動態評価例数 12 例) を対象に、本剤 1500 mg を 1 日 2 回 5 日間 (5 日目は朝のみ投与) 反復投与 (投与時間 15 分間) したとき、最終投与日における血漿中未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-12h} はそれぞれ 71.73 ± 21.29 µg/mL 及び 371.86 ± 80.89 µg·h/mL であった (参考 5.3.1.1.2)。

表 4 外国人健康成人に本剤又は本薬錠剤を単回投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-t} (µg·h/mL)
本剤 (静脈内投与)	50.49 ± 18.80	0.25 (0.2, 2.0)	7.16 ± 1.13	378.55 ± 73.18
本薬錠剤 (経口投与)	47.69 ± 13.47	0.75 (0.5, 2.0)	7.22 ± 1.16	414.74 ± 88.61

平均値 ± 標準偏差

a) 中央値 (最小値, 最大値)

外国人健康成人 (薬物動態評価例数: 各群 6 例、4000 mg/15 分間投与群のみ 5 例) を対象に、本剤 1500、2000 及び 2500 mg を 5 分間の投与時間で、本剤 2000、3000 及び 4000 mg を 15 分間の投与時間でそれぞれ単回静脈内投与したとき、血漿中未変化体の C_{max} はそれぞれ 47.53 ± 8.32、64.52 ± 25.94 及び 99.96 ± 42.37 µg/mL 並びに 57.21 ± 16.01、87.51 ± 36.39 及び 148.87 ± 37.29 µg/mL であり、用量に比例して増加した。また、本剤 2000 mg を 5 分間で静脈内投与したときの C_{max} は、15 分間で静脈内投与したときと比較して約 13%高値を示した。(参考 5.3.3.1.1)。

(2) 患者における検討

<日本人における成績>

本薬錠剤及び他の抗てんかん薬 (1~3 剤) を 4 週間以上継続して服用している日本人成人てんかん患者 16 例を対象に、本薬錠剤と同一の用量の本剤を 1 日 2 回 4 日間反復静脈内投与 (投与時間: 15 分間) したとき、本薬錠剤投与時及び本剤投与時の血漿中未変化体濃度のトラフ値 (本剤投与時については最終投与 12 時間後の血漿中未変化体濃度) はそれぞれ 13.66 ± 7.72 及び 13.35 ± 7.09 µg/mL であった (5.3.5.2.1)。

(3) PPK 解析

外国人小児てんかん患者を対象とした本剤の海外臨床試験 (5.3.5.2.3: N01274 試験 (4 歳以上 16 歳未満)、5.4.19: N01275 試験 (生後 1 ヶ月以上 4 歳未満)) から得られた血漿中未変化体濃度データ 49

例 280 時点を用いて、PPK 解析が実施された。その結果、 $CL = 1.90 \times (\text{体重}/21)^{0.53} \times \{ \text{年齢}^{1.56} / (0.181^{1.56} + \text{年齢}^{1.56}) \}$ 、 $V = 11.9 \times (\text{体重}/21)^{0.776}$ という PPK モデルが構築され、本剤の薬物動態に影響を与える因子として、クリアランスに対して体重及び腎機能成熟度²⁾ が、分布容積に対して体重がそれぞれ同定された（参考 5.3.3.5.1）。

< 審査の概略 >

(1) 本剤と本薬経口剤の薬物動態について

機構は、本剤と本薬経口剤の薬物動態について比較を行った日本人健康成人対象の試験（5.3.1.1.1: N01377 試験）及び外国人健康成人対象の試験（参考 5.3.1.1.2: N01077 試験）を踏まえて、本剤と本薬経口剤の薬物動態の異同について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、N01077 試験（参考 5.3.1.1.2）では本薬錠剤投与時に対する本剤投与時の C_{max} 及び AUC_{0-t} の幾何平均値の比の 90% 信頼区間が同等性に関する基準（80~125%）の範囲内であったのに対し、N01377 試験（5.3.1.1.1）では C_{max} の幾何平均値の比の 90% 信頼区間の上限値が同等性に関する基準の上限を上回っており、試験間で一貫した成績が得られなかったことを説明した。その上で申請者は、これらの試験成績について、以下のように説明した。

- ① 日本人及び外国人健康成人対象の薬物動態比較試験（5.3.3.3.1: EP0038 試験）は、体重 70 kg に正規化した場合の単回投与時の C_{max} はそれぞれ 103.99 ± 16.71 及び $86.69 \pm 16.02 \mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{0-t} はそれぞれ 402.90 ± 46.52 及び $415.96 \pm 50.67 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であり、日本人において C_{max} が高くなる傾向が認められたが、本薬については経口剤投与時の薬物動態に大きな民族差は認められないことが確認されており、本剤の投与経路・投与方法を考慮すると本剤の薬物動態の本質的な民族差はないと考えられた。
- ② N01377 試験（5.3.1.1.1）及び N01077 試験（参考 5.3.1.1.2）の被験者背景は類似し、投与方法についても、ラインフラッシュの方法がわずかに異なったのみで、両試験とも輸液ポンプを用いて正確に投与を行う点は共通しており、一貫した成績が得られなかった詳細な原因は明確ではない。なお、N01077 試験（参考 5.3.1.1.2）では 18 例中 7 例の被験者で t_{max} が本剤の投与時間（0.25 時間）を超え（0.5~2 時間）、 C_{max} （ $39.0 \pm 10.0 \mu\text{g/mL}$ ）が全体集団と比較して低値を示したことによって、 C_{max} が同等性の判断基準を満たしたと考えられ、一方で、N01377 試験（5.3.1.1.1）では t_{max} の最大値は 0.27 時間（16 分）であり、本剤の投与方法に大きく矛盾しない結果が得られていると考えられた。
- ③ N01377 試験（5.3.1.1.1）の成績を踏まえると、本剤投与時には本薬経口剤投与時と比較して C_{max} が高くなる可能性が想定されるものの、製剤間で本薬のバイオアベイラビリティ（いずれもほぼ 100%）及び C_{max} 以降の血漿中未変化体の濃度推移は類似しており、薬物動態が大きく異なる可能性は低いと考えられる。

機構は、N01377 試験（5.3.1.1.1）及び N01077 試験（参考 5.3.1.1.2）成績から、本剤投与時の C_{max} 以降の血漿中未変化体の濃度推移は本薬経口剤投与時と概ね類似しており、日本人てんかん患者を対象とした国内第 II 相試験（5.3.5.2.1: N01378 試験）の成績（表 5）からも本剤投与時の有効性に臨床大きな問題はないものとする。ただし、提示された試験成績をもとに本剤及び本薬経口剤の薬物動態が同等であると判断することはできず、本剤投与時には本薬経口剤投与時と比較して C_{max} が

²⁾ 本薬では $\{ \text{年齢}^{1.56} / (0.181^{1.56} + \text{年齢}^{1.56}) \}$ で表される（Tod M et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 45: 150-157, 2001）。

高値を示すと考えられることを踏まえ、本剤の安全性については臨床試験成績を踏まえて判断する必要があると考える（「(ii) <審査の概略> (2) 安全性について」の項参照）。

(ii) 有効性及び安全性試験成績の概略

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、日本人てんかん患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（5.3.5.2.1: N01378 試験）の成績が、安全性に関する評価資料として、英国在住の日本人健康成人を対象とした第Ⅰ相試験（5.3.1.1.1: N01377 試験）並びに日本人及び外国人健康成人を対象とした第Ⅰ相試験（5.3.3.3.1: EP0038 試験）の成績が提出された。また、参考資料として、外国人健康成人を対象とした第Ⅰ相試験（参考 5.3.1.1.2: N01077 試験、参考 5.3.3.1.1: N01165 試験）、外国人成人てんかん患者を対象とした第Ⅱ相試験（参考 5.3.5.2.2: N01166 試験）及び外国人小児てんかん患者を対象とした第Ⅱ相試験（参考 5.3.5.2.3: N01274 試験）の成績が提出された。

(1) 第Ⅰ相試験

1) バイオアベイラビリティ比較試験（5.3.1.1.1: N01377 試験<●●年●●月～●●年●●月>）

英国在住の日本人健康成人（目標症例数: 26 例）を対象に、本剤を単回静脈内投与又は本薬経口剤を単回経口投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、無作為化非盲検交叉比較試験が実施された。（薬物動態は「(i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項参照）。

用法・用量は、本剤 1500 mg を単回静脈内投与（投与時間: 15 分間）又は本薬錠剤 1500 mg を単回経口投与すると設定され、休薬期間は 7 日間以上と設定された。

総投与症例 27 例全例が安全性解析対象集団であった。本試験の中止例は 1 例であり、中止理由は妊娠検査陽性であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤投与時及び本薬錠剤投与時にそれぞれ 53.8 %（14/26 例）及び 66.7 %（18/27 例）に認められたが、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

本薬との因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、それぞれ 46.2 %（12/26 例）及び 51.9 %（14/27 例）に認められ、主な事象は傾眠（10 例及び 9 例）、浮動性めまい（5 例及び 6 例）等であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数及び呼吸数）並びに心電図について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、日本人健康成人に本剤 1500 mg を単回静脈内投与したときの安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

2) 日本人及び外国人を対象とした反復投与試験（5.3.3.3.1: EP0038 試験<●●年●●月～●●年●●月>）

日本人及び外国人健康成人男性（目標症例数 32 例: 日本人及び白人各 16 例）を対象に、本剤を単回及び反復静脈内投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検試験が実施された。（薬物動態は「(i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項参照）。

用法・用量は、投与 1 日目は本剤 1500 mg を午前中に、投与 3～7 日目は本剤 1500 mg を 12 時間間隔で 1 日 2 回反復静脈内投与（投与時間: 15 分間、7 日目は午前中のみ投与）すると設定された。

総投与症例 32 例（各群 16 例）全例が安全性解析対象集団であり、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、日本人及び外国人にそれぞれ 68.8 %（11/16 例）及び 56.3 %

(9/16例)認められたが、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。認められた事象は浮動性めまい(9例及び5例)並びに傾眠(6例及び5例)であり、いずれも因果関係は否定されなかった。

バイタルサイン(血圧、脈拍数及び呼吸数)並びに心電図について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、日本人及び外国人健康成人男性に本剤 1500 mg を単回及び反復静脈内投与したときの安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

(2) 国内第Ⅱ相試験 (5.3.5.2.1: N01378 試験<●●●●年●●月～●●●●年●●月>)

本薬経口剤及び他の抗てんかん薬 1~3 剤を併用している、部分発作(二次性全般化発作を含む)を有するてんかん患者(16歳以上、目標症例数 10 例以上)を対象に、本剤を静脈内投与したときの有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された(薬物動態は「(i)臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項参照)。

用法・用量は、本薬経口剤を投与する前観察期間(投与期間:本剤投与開始前の3~14日間)の後、本薬経口剤を休薬し、本薬経口剤の1回投与量と同用量(500~1500 mg)の本剤を1日2回、4日間静脈内投与(投与時間:15分間)する(評価期間)と設定され、評価期間終了後に本薬経口剤を再開する(後観察期間:最終投与後の3~14日間)と設定された。

総投与症例 16 例全例が安全性解析対象集団であり、有効性解析対象集団の FAS (Full Analysis Set) であった。中止例は認められなかった。

評価期間における投与量分布は、1000 mg/日 3 例、1500 mg/日 1 例、2000 mg/日 3 例、2500 mg/日 2 例及び 3000 mg/日 7 例であった。

有効性評価項目である FAS での 1 日あたりの部分発作回数は表 5 のとおりであった。また、患者毎の部分発作回数の推移は図 1 のとおりであり、評価期間に部分発作回数が大きく増加した患者は認められなかった。

表 5 1日あたりの部分発作回数 (FAS)

	評価例数	1日あたりの部分発作回数
前観察期間 (経口剤投与)	16	0.59 (0.0, 3.4)
評価期間 (本剤投与)	16	0.38 (0.0, 3.8)
後観察期間 (経口剤投与)	16	0.38 (0.0, 5.3)

中央値 (最小値, 最大値)

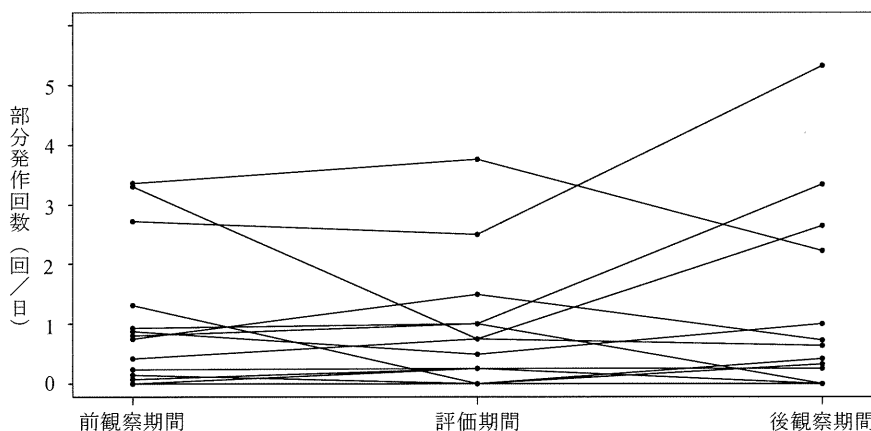


図 1 患者毎の 1 日あたりの部分発作回数 (FAS)

評価期間において、有害事象（臨床検査値異常を含む）は31.3%（5/16例）に認められたが、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

本剤との因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は18.8%（3/16例：注射部位炎症、注射部位疼痛及び注射部位腫脹各1例）に認められた。

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）並びに心電図について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

また、後観察期間において認められた有害事象（臨床検査値異常を含む）は歯肉炎・挫傷1例及び関節痛1例であった。

以上より申請者は、他の抗てんかん薬と本薬経口剤を併用している、部分発作（二次性全般化発作を含む）を有するてんかん患者に本剤を投与したとき、安全性に関して大きな問題は認められず、本薬経口剤と同程度の有効性が示唆されたと考えることを説明した。

<審査の概略>

(1) 本剤の開発の経緯と臨床的位置づけについて

機構は、本剤のてんかん治療における臨床的位置づけについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、日本てんかん学会が作成した「新規抗てんかん薬を用いた薬物療法ガイドライン」（藤原建樹，てんかん研究，28: 48-65, 2010）をはじめとする国内外のガイドラインにおいて、部分発作に対する併用療法として本薬の使用が推奨されていることを説明した上で、てんかん患者では一般的に長期間にわたって薬物治療の継続が必要となるが、一部の患者では手術時、消化管障害時、意識消失時等に一時的に経口投与ができない状況が想定されることから、当該患者に対し経口投与以外の代替経路で投与可能な剤形を提供することは有益であると考え、本薬経口剤の代替製剤として、本剤の開発を開始したことを説明した。そして申請者は、本薬経口剤と本剤との薬物動態を比較する健康成人対象の臨床薬理試験（N01077 試験：参考 5.3.1.1.2、N01165 試験：参考 5.3.3.1.1）及びてんかん患者対象の第Ⅱ相試験（N01166 試験：参考 5.3.5.2.2）の成績等に基づき、欧州及び米国において本剤は「一時的に経口投与ができない患者への代替療法」としての承認を取得していることを説明した。その上で申請者は、本剤及び本薬経口剤のバイオアベイラビリティは類似していること、 C_{max} の差異を除けば血漿中未変化体の濃度推移は概ね類似していること（「3. (i) <審査の概略> (1) 本剤と本薬経口剤の薬物動態について」の項参照）、有効性及び安全性についても投与部位反応の発現を除いて大きく異ならなかったこと（表5、図1及び「(2) 安全性について」の項参照）から、本邦においても本剤を「一時的に経口投与ができない患者への代替療法」と位置づけることは可能であり、部分発作に対する効能を有する抗てんかん薬のうち経口投与以外の経路で投与可能なものはフェニトイン、ホスフェニトイン、フェノバルビタール等に限定されていることを考慮すると、一時的に経口投与ができない部分発作を有するてんかん患者に継続的な治療を行うための新たな選択肢を提供すると考えることを説明した。

機構は、以上について了承し、本剤はてんかん患者の部分発作に対する併用療法における、一時的に経口投与ができない場合の代替製剤として新たな選択肢を与えるものとする。

(2) 安全性について

1) 中枢神経系有害事象について

機構は、中枢神経系有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、日本人を含む健康成人を対象とした臨床試験（5.3.1.1.1: N01377 試験、5.3.3.3.1: EP0038 試験）及びてんかん患者を対象とした国内外第Ⅱ相試験（5.3.5.2.1: N01378 試験、参考 5.3.5.2.2: N01166 試験）において認められた中枢神経系有害事象³⁾の発現割合（表 6）を提示し、健康成人では製剤間で中枢神経系有害事象の発現割合は大きく異ならなかったことを説明した。また申請者は、てんかん患者においては、本剤投与時に中枢神経系有害事象の発現割合が高くなる傾向が認められているが、有害事象の発現が投与直後に偏る傾向は認められておらず（投与後 2 時間未満: 2 件、2 時間以降: 3 件、不明: 3 件）、有害事象発現に製剤間の C_{max}の差異が影響した可能性は低いと考えられること、認められた事象はいずれも軽度又は中等度の事象であったことから、臨床上大きな問題となる可能性は低く、本剤で新たな注意喚起を行う必要はないと考えることを説明した。

表 6 中枢神経系有害事象の発現割合

	健康成人		てんかん患者	
	本剤	本薬経口剤	本剤	本薬経口剤 ^{a)}
評価例数	58	27	41	41
中枢神経系有害事象	58.6 (34)	55.6 (15)	17.1 (7)	2.4 (1)
傾眠	36.2 (21)	33.3 (9)	0	0
浮動性めまい	32.8 (19)	25.9 (7)	2.4 (1)	0
頭痛	5.2 (3)	11.1 (3)	12.2 (5)	2.4 (1)
注意力障害	0	0	2.4 (1)	0

発現割合 (%) (発現例数)

a) 前観察期間及び後観察期間

機構は、以上について了承するが、中枢神経系有害事象の発現状況については製造販売後調査においても引き続き情報収集する必要があると考える。

2) 投与部位反応について

機構は、投与部位反応の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、日本人を含む健康成人を対象とした臨床試験（5.3.1.1.1: N01377 試験、5.3.3.3.1: EP0038 試験）及びてんかん患者を対象とした国内外第Ⅱ相試験（5.3.5.2.1: N01378 試験、参考 5.3.5.2.2: N01166 試験）において本剤投与時に認められた投与部位反応に関連する有害事象⁴⁾の発現割合（表 7）を提示し、認められた事象はいずれも軽度であったこと、持続期間が 1 日未満であったことから、臨床上大きな問題となる可能性は低いと考えることを説明した。

表 7 投与部位反応に関連する有害事象の発現割合

	健康成人	てんかん患者
評価例数	58	41
投与部位反応に関連する有害事象	0	7.3 (3)
注射部位炎症	0	2.4 (1)
注射部位疼痛	0	2.4 (1)
注射部位腫脹	0	2.4 (1)

発現割合 (%) (発現例数)

機構は、以上について了承するが、投与部位反応の発現状況については製造販売後調査においても引き続き情報収集する必要があると考える。

(3) 小児患者への使用について

機構は、本邦では成人を対象とする臨床試験のみが実施されていることを踏まえ、小児てんかん患者における有効性及び安全性について説明するよう申請者に求めた。

³⁾ MedDRA SOC 「神経系障害」及び「精神障害」に該当する事象。

⁴⁾ MedDRA HLT 「注射部位反応」「注入部位反応」及び「投与部位反応 NEC」に該当する事象。

申請者は、4～16 歳の外国人小児てんかん患者に本剤を投与した臨床試験⁵⁾ (N01274 試験: 参考 5.3.5.2.3) において測定された本剤投与時の本薬未変化体の血漿中濃度は、経口剤投与時及び外国人成人てんかん患者に本剤を投与したときと比較して大きく異ならなかったことを説明した。その上で申請者は、小児患者における安全性について、当該試験で認められた主な有害事象の発現割合は表 8 のとおりであり、外国人小児てんかん患者に本薬経口剤を投与した臨床試験⁶⁾ と比較して認められた有害事象が異なる傾向は認められなかったこと、また、各年齢層の間で有害事象の発現割合が大きく異なる傾向は認められなかったこと (4 歳以上 8 歳未満: 54.5 % (6/11 例)、8 歳以上 12 歳未満: 75.0 % (9/12 例)、12 歳以上 16 歳未満: 60.0 % (6/10 例)) を説明した。さらに申請者は、口内乾燥及び低血圧については本剤投与時のみに認められたが、いずれも軽度又は中等度の事象であり、本剤投与期間中又は投与終了後に回復が認められていることから、臨床上大きな問題とはならないと考えることを説明した。また申請者は、本剤の小児患者における有効性について、N01274 試験 (参考 5.3.5.2.3) では有効性評価を実施していないものの、本剤及び本薬経口剤の薬物動態の類似性 (「3. (i) <審査の概略> (1) 本剤と本薬経口剤の薬物動態について」の項参照)、成人てんかん患者において本剤の有効性に臨床上大きな問題は認められていないことを考慮すると、小児てんかん患者においても本薬経口剤と同様の有効性が得られるものとするを説明した。

表 8 本剤及び本薬経口剤の小児対象臨床試験において認められた主な有害事象

	本剤	本薬経口剤
評価例数	33	476
全有害事象	63.6 (21)	93.3 (444)
痙攣	12.1 (4)	9.9 (47)
嘔吐	9.1 (3)	16.6 (79)
悪心	9.1 (3)	5.3 (25)
口内乾燥	9.1 (3)	0
発熱	9.1 (3)	19.5 (93)
低血圧	9.1 (3)	0
傾眠	6.1 (2)	11.8 (56)

発現割合 (%) (発現例数)

機構は、以上について了承し、本剤の対象に、本薬経口剤と同様 4 歳以上の小児てんかん患者を含めることは可能と考えるが、日本人小児てんかん患者における有効性及び安全性については、製造販売後調査において情報収集する必要があると考える。

(4) 効能・効果について

機構は、欧州及び米国の添付文書では本剤の効能・効果として「一時的に経口投与ができない患者への代替療法」である旨が明記されていることを踏まえ、本邦での効能・効果を「他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作 (二次性全般化発作を含む) に対する抗てんかん薬との併用療法」とした理由を説明するように申請者に求めた。

申請者は、本邦での申請効能・効果の設定にあたり、本剤は本薬経口剤の代替製剤であり、効能・効果は本薬経口剤に準じることが適切と考えたことから、本薬経口剤と同一の効能・効果を設定した

⁵⁾ 用法・用量は、本薬経口剤が投与されていた患者については、本薬経口剤の 1 回投与量と同用量の本剤を 1 日 2 回静脈内投与、本薬経口剤が投与されなかった患者については、20 mg/kg/日 (体重 50 kg 未満) 又は 1000 mg/日 (体重 50 kg 以上) の本剤を 1 日 2 回静脈内投与することと設定され、投与期間は最長 4 日間 (単回投与も許容) と設定されていた。

⁶⁾ N159 試験 (小児用量の追加に係る承認申請時資料 (以下、「一部変更承認申請時資料」) 参考 5.3.5.1.1)、N01103 試験 (一部変更承認申請時資料 参考 5.3.5.1.2)、N157 試験 (一部変更承認申請時資料 参考 5.3.5.2.3) 及び N01148 試験 (一部変更承認申請時資料 参考 5.3.5.2.4)

ことを説明した。その上で申請者は、① 本剤の臨床試験における投与期間は最大 4 日間であり、より長期間投与した場合の安全性及び有効性については検討していないこと、② 本剤投与時には、本薬経口剤投与時に認められる有害事象に加え、投与部位反応が発現するリスクがあること（「(2) 2) 投与部位反応について」の項参照）を踏まえて再考した結果、効能・効果において、「一時的に経口投与ができない患者への代替療法」である旨を明示することが適切と考えることを説明した。

機構は、申請効能・効果及び用法・用量では、本薬による治療を本剤から開始することが許容されているが、当該患者を対象に含めることの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、成人てんかん患者を対象とした国内外臨床試験において、本剤から投与を開始した場合の有効性及び安全性に関する検討は行っていないが、本剤及び本薬経口剤の薬物動態の類似性（「3. (i) <審査の概略> (1) 本剤と本薬経口剤の薬物動態について」の項参照）を踏まえると、本剤から投与を開始した場合であっても、本薬経口剤から投与を開始した場合と比較して有効性は大きく異ならないと考えられることを説明した。その上で申請者は、① 本剤投与時には本薬経口剤投与時と比較して投与部位反応が発現するリスクがあるものの（「(2) 2) 投与部位反応について」の項参照）、海外では本剤から投与を開始することについて特に制限は設けられていないこと、② 米国の ICU における本剤の使用状況に関する調査では、本剤が投与された患者の 37.3 % (19/51 例) で本剤から投与が開始されていたこと (Nau KM et al, *Neurocrit Care*, 11: 34-37, 2009)、③ 国内の医学専門家に対する調査においても、経口投与が可能な状態になり次第、本薬経口剤の投与開始が予定されている患者で、本薬による発作コントロールを可能な限り早期に達成したいときには、本剤を用いて本薬による治療が開始される場合があると想定されたことから、医療現場において必要と判断された患者については、本剤からの投与を可能とすることが適切と考えることを説明した。

機構は、以上について了承するが、本剤から投与を開始した場合の有効性及び安全性については現時点では明確になっていないことから、適切に情報提供を行った上で、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考える。また、本剤の効能・効果については以下のように設定することが適切と考えるが、最終的な効能・効果については、専門協議における検討を踏まえて判断することとしたい。

[効能・効果] 一時的に経口投与ができない患者における、下記の治療に対するレベチラセタム経口製剤の代替療法
他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法

(5) 用法・用量について

1) 投与速度、1 日投与量及び投与回数について

機構は、本剤の投与時間、1 日投与量及び投与回数の設定根拠について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤の投与時間について、海外で本剤の開発初期に実施した臨床試験（申請処方 2 倍濃度の本薬注射剤を 2 分間で投与）の血漿中未変化体濃度推移データを用いたシミュレーションに基づき、本薬経口剤投与時と C_{max} 及び AUC がほぼ同等になるよう検討し、本剤の投与時間を 15 分間と設定したことを説明した上で、外国人健康成人を対象に実施した臨床試験（参考 5.3.1.1.2: N01077 試験）において本剤静脈内投与時（投与時間: 15 分間）と本薬経口剤投与時の血漿中未変化体濃度推

移が類似していたことから、海外において本剤の投与時間は 15 分間と設定されたこと、また、1 日投与量及び投与回数は本薬経口剤に準じて設定されたことを説明した。その上で申請者は、日本人健康成人を対象に実施した第 I 相試験（5.3.1.1.1: N01377 試験）の結果等から、本剤投与時には本薬経口剤投与時と比較して C_{max} が高くなる可能性が示唆されているものの、国内外臨床試験（投与時間: 15 分間）において本剤投与時に本薬経口剤投与時と比較して投与部位反応以外の有害事象発現割合が高くなる傾向は認められていないこと（「(2) 安全性について」の項参照）、また、海外で一定の使用実績を有することを考慮すると、本剤の投与時間を 15 分間とし、1 日投与量及び投与回数を本薬経口剤に準じて設定することは適切と考えることを説明した。

なお申請者は、本剤が使用される状況としては、本薬経口剤による治療を受けている患者で、一時的に経口剤の投与ができなくなった場合が主であると想定されることから、本薬経口剤から切り替える場合の用法・用量についても明示することが適切であり、本薬経口剤の 1 回投与量と同用量の本剤を投与する旨の記載を追加したいと説明した。

2) 連続投与日数について

機構は、健康成人及びてんかん患者を対象とした国内外臨床試験における本剤投与期間が最大で 4 日間であることを踏まえ、本剤の連続投与に関する制限又は注意喚起の必要性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、① 本剤が使用されると想定している主な状況として、消化管手術時のスケジュールを本邦の医療施設における公開情報から調査したところ、絶飲食期間は概ね 3~4 日とされていたこと、嘔吐・下痢を呈するノロウイルスの感染症において嘔吐により内服ができない期間は 2 日程度とされていること（<http://www.mhlw.go.jp/topics/syokuchu/kanren/yobou/dl/040204-1.pdf>）から、本剤の投与が必要な期間は多くの場合 4 日以内であると考えられたこと、② 本薬の血漿中未変化体濃度推移は反復投与 2 日目以降で定常状態に達すること、③ 本剤の本来の投与対象である「他の非経口抗てんかん薬が投与されている経口投与ができない患者」を対象に臨床試験を実施することは困難であったため、てんかん患者対象の臨床試験は本剤の投与が必ずしも必要ではない患者を対象にせざるをえず、本薬経口剤と比較して侵襲性の高い本剤の投与期間は必要最小限にとどめることが適切と考えられたことから、日本人てんかん患者を対象とした第 II 相試験（N01378 試験: 5.3.5.2.1）では評価期間を 4 日間と設定したことを説明した。その上で申請者は、本邦で本剤が使用される患者の大部分では 4 日を超えて本剤が連続投与されることはないと考えられるものの、米国の ICU における本剤の使用状況に関する調査では、本剤の投与期間（平均値 ± 標準偏差）は 13.6 ± 12.7 日であり（Nau KM et al, *Neurocrit Care*, 11: 34-37, 2009）、てんかん患者で手術後の全身状態が悪い場合等には、より長期間にわたって本剤が使用される可能性が想定されること、本剤の製造販売後安全性情報（販売開始（2006 年 4 月）～2013 年 10 月 17 日⁷⁾）では、報告された有害事象のうち少なくとも 4.4 %（27/611 例）で 2 週間以上本剤が投与されていたことから、本邦においても一部の患者では 2 週間以上本剤が連続投与される可能性を否定できないと考えることを説明した。そして申請者は、本剤の製造販売後安全性情報（販売開始（2006 年 4 月）～2013 年 10 月 17 日⁷⁾）において、本剤を 2 週間以上連続して投与した場合に報告されている主な有害事象は敗血症性ショック 4 件（本剤全体: 8 件）、好中球減少症、血小板減少症及び急性腎不全各 3 件（本剤全体: 7、21 及び 7 件）等であり、本剤全体の報告状況と

⁷⁾ 当該期間の推定曝露患者数については集計されていないが、直近の集計（販売開始（2006 年 4 月）～2012 年 12 月 31 日）の推定曝露患者数は 19,684 人年とされている。

比較しても偏りが認められたが、本剤の長期投与が必要となる患者では一般状態が悪いと考えられること、これらの事象は本薬経口剤投与時にも報告されていることから、本剤を連続投与した場合の安全性に特に大きな臨床上的問題はなく、本剤の投与期間について制限を設定する必要はないと考えることを説明した。

機構は、以上について了承するが、本剤を長期間反復して投与した場合の安全性については必ずしも明確にはなっていないことから、本剤の臨床的位置づけを踏まえ、本剤が「一時的に経口投与ができない患者への代替療法」であることについて臨床現場に十分に情報提供を行った上で、製造販売後に本剤が長期間反復投与された患者が認められた場合には、当該患者での安全性等について情報収集する必要があると考える。また機構は、製剤の調製方法については用法・用量に含めずに別途注意喚起することが適切と考えることも踏まえ、本剤の用法・用量については以下のように整備することが適切と考える。なお、最終的な用法・用量については、専門協議における検討を踏まえて判断することとしたい。

[用法・用量] レベチラセタムの経口投与から本剤に切り替える場合：
通常、レベチラセタム経口投与と同じ1日用量及び投与回数にて、1回量を15分かけて静脈内投与する。

レベチラセタムの経口投与に先立ち本剤を投与する場合：

成人：通常、成人にはレベチラセタムとして1日1000 mgを1日2回に分け、1回量を15分かけて静脈内投与する。

小児：通常、4歳以上の小児にはレベチラセタムとして1日20 mg/kgを1日2回に分け、1回量を15分かけて静脈内投与する。ただし、体重50 kg以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。

いずれの場合においても、症状により適宜増減できるが、1日最高投与量及び増量方法は以下のとおりとすること。

成人：成人では1日最高投与量は3000 mgを超えないこととし、増量は2週間以上の間隔をあけて1日用量として1000 mg以下ずつ行う。

小児：4歳以上の小児では1日最高投与量は60 mg/kgを超えないこととし、増量は2週間以上の間隔をあけて1日用量として20 mg/kg以下ずつ行う。ただし、体重50 kg以上の小児では、成人と同じ投与量を用いること。

(6) 製造販売後調査の計画について

機構は、本剤及び本薬経口製剤の臨床試験成績、製造販売後安全性情報、非臨床試験成績等を踏まえ、製造販売後調査においては、攻撃性、自殺行動・自殺念慮*、血液障害、離脱症状・反跳現象、皮膚粘膜眼症候群・中毒性表皮壊死症、肝不全・肝炎、膵炎、生殖発生毒性に関連する有害事象の発現状況及び腎機能障害患者における安全性について引き続き検討を行う必要があると考える。さらに機構は、製造販売後調査においては、中枢神経系有害事象及び投与部位反応の発現状況、小児患者及び本剤から投与を開始した患者の有効性及び安全性並びに本剤を長期間反復投与された患者の安全

性についても併せて情報収集を行う必要があると考える。

なお申請者からは、目標症例数を 200 例、観察期間を最長 1 ヶ月間とする使用成績調査を実施予定であることが説明されており、調査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したいと考える。

Ⅲ. 承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.2.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、一時的に経口投与ができない患者に対する本薬経口剤の代替療法における本剤の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。本剤は、一時的に経口投与ができないてんかん患者の部分発作に対する併用療法において、新たな選択肢を提供するものであり、臨床的意義はあると考える。なお、本剤の効能・効果及び用法・用量の適切性については、専門協議での検討を踏まえて最終的に判断したいと考える。また、中枢神経系有害事象及び投与部位反応の発現状況、小児患者及び本剤から投与を開始した患者の有効性及び安全性並びに本剤を長期間反復投与された患者の安全性については、製造販売後調査において検討することが必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 26 年 4 月 1 日

I. 申請品目

[販売名] イーケプラ点滴静注 500 mg
[一般名] レベチラセタム
[申請者名] ユーシービージャパン株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 6 月 28 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての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 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した機構の判断は支持されたが、下記の点については追加で検討し、必要な対応を行った。

(1) 医薬品リスク管理計画 (案) について

機構は、審査報告 (1) の「II. 3. (ii) <審査の概略> (6) 製造販売後調査の計画について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画 (案) について、表 9 に示す安全性及び有効性検討事項を設定すること、また、本剤について、表 10 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 9 医薬品リスク管理計画 (案) における安全性及び有効性検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none">攻撃性自殺行動・自殺念慮*血液障害 (汎血球減少症、無顆粒球症、白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症)皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群)肝不全・肝炎膵炎薬剤性過敏症症候群	<ul style="list-style-type: none">離脱症状・反跳現象生殖発生毒性	<ul style="list-style-type: none">腎機能障害患者への投与
有効性検討事項		
<ul style="list-style-type: none">使用実態下における有効性		

表 10 医薬品リスク管理計画 (案) における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動 ^{a)}	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none">市販直後調査使用成績調査	<ul style="list-style-type: none">市販直後調査による情報提供

a) 本剤に関連する安全性監視活動のみ記載

以上を踏まえ機構は、上記の事項を検討するための製造販売後調査を実施するよう申請者に求め

た。

申請者は、本剤が投与された小児及び成人てんかん患者を調査対象として、表 11 に示す使用成績調査を実施することを説明した。

表 11 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	本剤の使用実態下における副作用の発生状況の把握及び安全性、有効性に影響を与えると考えられる要因を検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤が投与された患者
観察期間	本剤投与開始日から投与終了の1週間後まで（最長1ヶ月間） ^{a)} 。
予定症例数	200例
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none">患者背景（性別、体重、年齢、てんかんの病歴及び家族歴、合併症等）投与量、投与回数、点滴時間等本剤投与前のレベチラセタム経口剤投与状況、併用薬剤血中抗てんかん薬濃度（測定された場合）、臨床検査てんかん発作発現状況、改善度評価本剤からレベチラセタム経口剤に切り替えた後のてんかん発作発現状況有害事象の発現状況

a) 投与終了後の観察については、レベチラセタム経口製剤に切り替えられた患者を対象として、調査可能な症例を対象に行う。

機構は、以上について了承するが、本調査を速やかに実施し、本剤のレベチラセタム経口製剤の代替療法としての有効性及び安全性を確認するとともに、得られた結果について、適切に臨床現場に情報提供する必要があると考える。

Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本剤の再審査期間は6年、製剤は毒薬及び劇薬に該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果] 一時的に経口投与ができない患者における、下記の治療に対するレベチラセタム経口製剤の代替療法

他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法

[用法・用量] レベチラセタムの経口投与から本剤に切り替える場合：

通常、レベチラセタム経口投与と同じ1日用量及び投与回数にて、1回量を15分かけて静脈内投与する。

レベチラセタムの経口投与に先立ち本剤を投与する場合：

成人：通常、成人にはレベチラセタムとして1日1000mgを1日2回に分け、1回量を15分かけて静脈内投与する。

小児：通常、4歳以上の小児にはレベチラセタムとして1日20mg/kgを1日2回に分け、1回量を15分かけて静脈内投与する。ただし、体重50kg以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。

いずれの場合においても、症状により適宜増減できるが、1日最高投与量及び

増量方法は以下のとおりとすること。

成人：成人では1日最高投与量は3000 mgを超えないこととし、増量は2週間以上の間隔をあけて1日用量として1000 mg以下ずつ行う。

小児：4歳以上の小児では1日最高投与量は60 mg/kgを超えないこととし、増量は2週間以上の間隔をあけて1日用量として20 mg/kg以下ずつ行う。ただし、体重50 kg以上の小児では、成人と同じ投与量を用いること。