

審査報告書

平成 27 年 1 月 8 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]	①イーケプラ錠 250 mg、②同錠 500 mg、③同ドライシロップ 50%、④同点滴静注 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]	①～③: 平成 26 年 3 月 7 日、④: 平成 26 年 7 月 17 日
[剤形・含量]	①、②: 1 錠中にレベチラセタム 250 又は 500 mg を含有する錠剤 ③: 1 g 中にレベチラセタム 500 mg を含有するドライシロップ剤 ④: 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]	①～③: 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品 ④: 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品及び (6) 新用量医薬品
[特記事項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第三部

審査結果

平成 27 年 1 月 8 日

[販 売 名] ①イーケプラ錠 250 mg、②同錠 500 mg、③同ドライシロップ 50%、④同点滴
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] ①～③: 平成 26 年 3 月 7 日、④: 平成 26 年 7 月 17 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する単剤療法に関す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、投与開始時の安全性、小児患者における単剤療法の安全性及び有効性等については、製造販売後調査において引き続き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、下記の承認条件を付した上で、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] ①～③:
~~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~~

④:
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~~
(取消し線部今回削除)

[用法・用量] ①、②:
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 回に分けて経口投与する。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 回に分けて経口投与する。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。

(変更なし)

③:

成人：通常、成人にはレベチラセタムとして1日1000 mg（ドライシロップとして2 g）を1日2回に分けて用時溶解して経口投与する。なお、症状により1日3000 mg（ドライシロップとして6 g）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（ドライシロップとして2 g）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（ドライシロップとして40 mg/kg）を1日2回に分けて用時溶解して経口投与する。なお、症状により1日60 mg/kg（ドライシロップとして120 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（ドライシロップとして40 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。

（変更なし）

④:

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分かけて点滴静脈内投与する。

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分かけて点滴静脈内投与する。

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分かけて点滴静脈内投与する。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。

（下線部今回追加）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

平成 26 年 11 月 18 日

I. 申請品目

[販 売 名]	①イーケプラ錠 250 mg、②同錠 500 mg、③同ドライシロップ 50%、④同点滴静注 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]	①～③: 平成 26 年 3 月 7 日、④: 平成 26 年 7 月 17 日
[剤形・含量]	①、②: 1 錠中にレベチラセタム 250 又は 500 mg を含有する錠剤 ③: 1 g 中にレベチラセタム 500 mg を含有するドライシロップ剤 ④: 1 パリアル (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]	①～③: 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 ④: 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 (取消し線部今回削除)
[申請時用法・用量]	①、②: 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 回に分けて経口投与する。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 回に分けて経口投与する。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。 ③: 成人: 通常、成人にはレベチラセタムとして 1 日 1000 mg (ドライシロップとして 2 g) を 1 日 2 回に分けて用時溶解して経口投与する。なお、症状により 1 日 3000 mg (ドライシロップとして 6 g) 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 (ドライシロップとして 2 g) 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 (ドラ

イシロップとして 40 mg/kg) を 1 日 2 回に分けて用時溶解して経口投与する。なお、症状により 1 日 60 mg/kg (ドライシロップとして 120 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 (ドライシロップとして 40 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。

④:

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。

(変更なし)

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、本申請は新効能の追加に係るものであるが、既承認のてんかん部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する併用療法と同様の薬理作用による治療効果が単剤療法においても示されると考えられることから、「非臨床に関する資料」は提出されていない。また、レベチラセタム（以下、「本薬」）注射剤は本薬経口製剤と薬物動態が類似した製剤として開発されており、本薬経口製剤の代替療法として承認されていることから、本薬注射剤の新効能の追加に係る「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。また、2014年7月には注射剤が、一時的に経口投与ができない患者におけるレベチラセタム経口製剤の代替療法について承認されている。

海外で本薬は、2014年11月現在、104の国又は地域で承認されている。また、てんかん患者の部分発作に対する単剤療法については、欧州等83の国又は地域で承認されている

本邦では、年 月 から部分発作（二次性全般化発作を含む）を有するてんかん患者を対象に本薬経口剤の単剤療法の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）に対する単剤療法における有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認事項一部変更申請を行った。なお、本薬の成人てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する単剤療法に対する適応については、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」における検討結果を踏まえ、2012年4月6日付で申請者に対し開発要請が行われている（医政研発0406第1号、薬食審査発0406第1号）。

なお、本邦においては、てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する単剤療法の効能・効果を有する薬剤として、バルプロ酸ナトリウム、カルバマゼピン、ゾニサミド及びラモトリギンが承認されている。

2. 臨床に関する資料

(i) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、部分発作を有するてんかん患者を対象とした国内第Ⅲ相試験(5.3.5.2.2: N01375 試験)の成績が提出された。また、参考資料として、海外第Ⅲ相試験(参考5.3.5.1.1: N01061 試験)の成績が提出された。なお、N01061 試験(参考5.3.5.1.1)については、本薬の有効性及び安全性を評価する上で参考となる試験成績であったことから、試験成績の概略、死亡及びその他の重篤な有害事象について以下に記載し、その他の主な有害事象については「<審査の概略>(3) 本薬の安全性について」の項に記載する。

(1) 国内第Ⅲ相試験(5.3.5.2.2: N01375 試験<2011年12月～継続中 年 月データカットオフ>)

部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する新たに又は最近診断を受けた16歳以上のてんかん患者¹⁾を対象に、本薬の単剤療法の有効性及び安全性を検討するために、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、1000～2000mg/日群（以下、「LD群」）では1000mg/日から開始し、1週間の安定化期間及び26週間の評価期間中1000mg/日を投与すること、評価期間中に発作が発現した場合には2000mg/日に増量した上で、改めて1週間の安定化期間及び26週間の評価期間中、2000mg/日を投与することと設定された。また、3000mg/日群（以下、「HD群」）では1000mg/日から開始し、2週ごとに1000mg/日

¹⁾ 患者登録前6ヶ月間に抗てんかん薬によるてんかん治療を受けていない患者。ただし、急性又は亜急性の発作に対する2週間以内の治療であり、登録1週間前（フェノバルビタール又はフェノバルビタール誘導体の場合は4週間前）までに治療を中止している患者は組み入れ可能とされた。

ずつ、3000 mg/日まで増量し（増量期間 4 週間）、1 週間の安定化期間及び 26 週間の評価期間中 3000 mg/日を投与することと設定された（Part 1）。両群ともに 26 週間の評価期間中に発作が認められなかった症例については、維持期間として評価期間と同量の本剤をさらに 26 週間投与すると設定された（Part 2）²⁾。LD 群では 2000 mg/日²⁾、HD 群では 3000 mg/日²⁾ が投与されている評価期間及び 1000～3000 mg/日が投与されている維持期間に発作が認められた症例並びに維持期間を完了した症例は、継続投与期間へ移行するか、2～4 週間かけて漸減中止することと設定された。

継続投与期間の用法・用量は、維持期間と同量から投与を開始し、1000～3000 mg/日の範囲で投与量を調整（2 週間ごとに 1000 mg/日以下ずつ増減）することと設定されたが、LD 群で発作発現により継続投与期に移行した症例では、評価期間又は維持期間の最終投与量から 1000 mg/日増量して投与を開始することと設定された（Part 3）。

なお、Part 1～3 のいずれにおいても、本薬錠剤を 1 日 2 回に分けて経口投与すると設定された。

Part 1 では、総投与症例 71 例（LD 群 61 例、HD 群 10 例）全例が安全性解析対象であり、増量期間中に治験を中止し、評価期間における有効性データが収集されていない HD 群の 1 例を除く 70 例（LD 群 61 例、HD 群 9 例）が有効性解析対象集団の FAS（Full Analysis Set）であった。Part 1 における中止例は 6 例（LD 群 3 例、HD 群 3 例）であり、主な中止理由は有害事象（LD 群 3 例、HD 群 1 例）等であった。また、Part 1 の評価期間中に発作が認められず、Part 2 に移行した症例（総投与症例）は 46 例（LD 群 44 例、HD 群 2 例）であり、Part 2 における安全性解析対象及び有効性解析対象の FAS であった。Part 2 における中止例は 4 例（LD 群 3 例、HD 群 1 例）であり、主な中止理由は有害事象（LD 群 2 例）等であった。

Part 3 では、総投与症例 61 例全例が安全性解析対象及び有効性解析対象の FAS であった。Part 3 における中止例は 12 例³⁾ であり、主な中止理由は効果不十分 7 例等であった。

Part 1 の LD 群における最終投与量の分布⁴⁾ は、1000 mg/日が 50.8%（31/61 例）、1500 mg/日が 3.3%（2/61 例）、2000 mg/日が 45.9%（28/61 例）であった。また、Part 2 の LD 群及び Part 3 における平均投与量（平均値 ± 標準偏差）は 1283 ± 437 及び 1819 ± 849 mg/日であった。

主要評価項目である Part 1 の LD 群における FAS での評価期間（増量が行われた患者では、増量後の評価期間）における 6 ヶ月間発作消失被験者の割合及び副次評価項目である Part 1 の HD 群における FAS での評価期間における 6 ヶ月間発作消失被験者の割合は表 1 のとおりであり、LD 群における 6 ヶ月間発作消失被験者の割合の 95%信頼区間の下限値（60.9%）が事前に設定した有効性評価基準値⁵⁾（40%）を上回ることが確認された。また、Part 1 及び 2 における FAS での 1 年間発作消失被験者の割合（%）[95%信頼区間] は、LD 群で 59.0 [45.7, 71.4]、HD 群で 11.1 [0.3, 48.2]であった。

表 1 評価期間における 6 ヶ月間発作消失被験者の割合（FAS）

投与群	評価例数	発作消失被験者数	発作消失被験者の割合 (%) [95%信頼区間] ^{a)}
LD 群	61	45	73.8 [60.9, 84.2]
HD 群	9	2	22.2 [2.8, 60.0]

a) F 分布に基づく正確な信頼区間

Part 1 及び 2 において有害事象（臨床検査値異常含む）は、LD 群 93.4%（57/61 例）及び HD 群 90.0%

²⁾ 安定化期間、評価期間及び維持期間において、LD 群では 2000 mg/日、HD 群では 3000 mg/日投与時に有害事象が発現した場合、それぞれ 1500 mg/日及び 2500 mg/日への減量が 1 回だけ許容された（減量を行った場合の再増量は不可とされた）。

³⁾ データカットオフ日（■■■■年■月■日）以降に、■■■■年■月■日に同意撤回により試験を中止した症例 1 例が報告されている。

⁴⁾ Part 1 では、LD 群（2000 mg/日投与）の 2 例及び HD 群の 1 例において、500 mg/日の減量が行われている。

⁵⁾ 設定根拠については「<審査の概略>（2）1）国内第Ⅲ相試験の試験デザイン及び有効性評価について」の項参照。

(9/10 例) に認められたが、死亡例は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、LD 群 5 例 (易刺激性・発作後精神病、腎盂腎炎・カポジ水痘様発疹、自殺企図、発作後状態・てんかん重積状態、アルコール離脱症候群・発作後状態・てんかん重積状態各 1 例)、HD 群 1 例 (半月板除去) に認められ、LD 群における易刺激性・発作後精神病 1 例については、本薬との因果関係が否定されていない。

本薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、LD 群 57.4% (35/61 例) 及び HD 群 40.0% (4/10 例) (以下同順) に認められ、主な事象は傾眠 (21 例及び 2 例)、倦怠感 (3 例及び 0 例)、浮動性めまい (3 例及び 0 例)、易刺激性 (2 例及び 0 例)、感覚鈍麻 (2 例及び 0 例)、湿疹 (1 例及び 1 例) 等であった。

バイタルサイン (血圧及び脈拍数) について、LD 群で収縮期血圧低値 3 例、拡張期血圧低値 4 例、脈拍数高値 2 例が認められた。また、心電図について、治験薬投与開始後に新たに発現した臨床的に重要な異常は認められなかった。

また、Part 3 において有害事象 (臨床検査値異常含む) は 75.4% (46/61 例) に認められたが、死亡例は認められなかった。その他の重篤な有害事象は 2 例 (失神・膀胱炎・痙攣、てんかん各 1 例) に認められたが、いずれも本薬との因果関係は否定されている。

本薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、18.0% (11/61 例) において、傾眠、倦怠感、抑うつ気分等の事象が各 1 例で認められた。

バイタルサイン (血圧及び脈拍数) について、拡張期血圧高値 1 例及び拡張期血圧低値 1 例が認められた。また、心電図について、治験薬投与開始後に新たに発現した臨床的に重要な異常は認められなかった。

以上より申請者は、部分発作を有する成人てんかん患者において本薬 1000~2000 mg/日の有効性が確認され、本剤の安全性プロファイルに大きな影響を与える新たな有害事象の発現は認められていないと考えることを説明した。

(2) 海外第Ⅲ相試験 (参考 5.3.5.1.1: N01061 試験< 年 月 ~ 年 月 >)

部分発作 (二次性全般化発作を含む) 又は強直間代発作 (焦点が明確でないもの) を有する新たに又は最近診断を受けた 16 歳以上のてんかん患者¹⁾ を対象に、本薬の単剤療法の有効性及び安全性を検討するために、カルバマゼピン徐放性剤 (以下、「CBZ」) を対照薬とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本薬 500 mg/日又は CBZ 200 mg/日から開始し、2 週間後に本薬 1000 mg/日又は CBZ 400 mg/日に増量した後、1 週間の安定化期間及び 26 週間の評価期間中同用量を投与すること、評価期間中に発作が発現した場合には、本薬 1500 mg/日又は CBZ 600 mg/日を 2 週間投与した後、本薬 2000 mg/日又は CBZ 800 mg/日に増量し、1 週間の安定化期間及び 26 週間の評価期間中同用量を投与することと設定された。さらに、本薬 2000 mg/日又は CBZ 800mg/日が投与されている評価期間中に発作が発現した場合には、本薬 2500 mg/日又は CBZ 1000 mg/日を 2 週間投与した後、本薬 3000 mg/日又は CBZ 1200 mg/日に増量し、1 週間の安定化期間及び 26 週間の評価期間中同用量を投与することと設定された。なお、両群ともに 26 週間の評価期間中に発作が認められなかった症例については、維持期間として評価期間と同量の本薬をさらに 26 週間投与すると設定された。本薬 3000 mg/日又は CBZ 1200 mg/日が投与されている評価期間及び維持期間に発作が認められた症例並びに維持期間を完了した症例は、継続投与と試験に移行するか、3~7 週間かけて漸減中止することと設定された。なお、本薬又は CBZ はい

ずれも1日2回に分けて経口投与すると設定された。

総投与症例576例（本薬群285例、CBZ群291例）全例がITT（Intent-to-treat）集団であり、安全性解析対象であった。そのうち、治験実施計画書からの逸脱が認められた症例（本薬群48例、CBZ群56例）⁶⁾を除外した472例（本薬群237例、CBZ群235例）がPP（Per Protocol）集団であり、有効性解析対象であった。ITT集団のうち中止例は266例（本薬群131例、CBZ群135例）であり、主な中止理由は有害事象（本薬群42例、CBZ群56例）、効果不十分（本薬群50例、CBZ群29例）等であった。

評価期間における最終投与量の分布は、本薬群について500mg/日が4.2%（12/285例）、1000mg/日が67.0%（191/285例）、2000mg/日が13.0%（37/285例）、3000mg/日が15.8%（45/285例）、CBZ群について200mg/日が4.8%（14/291例）、400mg/日が76.3%（222/291例）、600mg/日が10.7%（31/291例）、800mg/日が8.2%（24/291例）であった。

主要評価項目であるPP集団での評価期間（増量が行われた患者では、増量後の評価期間）における6ヶ月間発作消失被験者の割合は本薬群で73.0%（173/237例）、CBZ群で72.8%（171/235例）、群間差（%）とその95%信頼区間は0.2[-7.8, 8.2]であり、95%信頼区間の下限值は予め設定された非劣性限界値（-15%）⁷⁾を上回ったことから、本薬のCBZに対する非劣性が検証された。

有害事象（臨床検査値異常含む）は本薬群81.1%（231/285例）及びCBZ群82.5%（240/291例）に認められた。死亡は、CBZ群2例（肺新生物及び銃創各1例）に認められており、肺新生物については治験薬との因果関係が否定されていない。その他の重篤な有害事象は、本薬群19例（転換性障害2例、自殺企図、脳血管発作・歩行障害・てんかん重積状態、不安定狭心症・下痢・出血性胃炎、膵腺癌、尿路感染、喘息、手骨折、うつ病、胃腸炎、完全房室ブロック・誤嚥性肺炎、滑液包炎、失神、頭部損傷・二次性全般化を伴う部分発作、不正子宮出血、意識レベルの低下・てんかん、発作後麻痺・てんかん重積状態及びてんかん各1例）、CBZ群27例（過敏症、精巣上体感染、自殺企図、腎仙痛、尿路感染・前立腺炎、大発作痙攣、スティーブンス・ジョンソン症候群、背部痛、虹彩毛様体炎、末梢性虚血・乳癌、痙攣、関節腫脹・貧血・消化性潰瘍・変色便、各種物質毒性、心不全・急性気管支炎・肺炎・慢性閉塞性肺疾患、不安・大発作痙攣、胆嚢炎、喘息、急性呼吸窮迫症候群、妊娠・人工流産、経口避妊薬服用中の妊娠・人工流産、回転性めまい、転換性障害、顎の骨折・硬膜下血腫・痙攣、部分発作、脳新生物、てんかん、肝炎各1例）に認められ、本薬群における自殺企図、歩行障害・てんかん重積状態、下痢・出血性胃炎、膵腺癌、喘息、手骨折、うつ病、完全房室ブロック、滑液包炎、転換性障害、失神、頭部損傷・二次性全般化を伴う部分発作、不正子宮出血、意識レベルの低下・てんかん及び発作後麻痺・てんかん重積状態（各1例）並びにCBZ群における過敏症、腎仙痛、スティーブンス・ジョンソン症候群、背部痛、虹彩毛様体炎、末梢性虚血・乳癌、痙攣、関節腫脹・貧血・消化性潰瘍・変色便、各種物質毒性、心不全・急性気管支炎・肺炎・慢性閉塞性肺疾患、胆嚢炎、経口避妊薬服用中の妊娠・人工流産、回転性めまい、転換性障害、顎の骨折・硬膜下血腫・痙攣、部分発作、脳新生物、てんかん、肝炎（各1例）については、治験薬との因果関係が否定されていない。

その他の主な有害事象については「<審査の概略>（3）本薬の安全性について」の項に記載する。

以上より申請者は、部分発作を有する外国人成人てんかん患者において本薬1000～3000mg/日の有効

⁶⁾ 服薬不遵守（本薬群18例、CBZ群22例）、選択・除外基準不適格（本薬群17例、CBZ群20例）、盲検解除（本薬群7例、CBZ群15例）等

⁷⁾ 公表文献を参考にカルバマゼピン投与で期待される無発作症例の割合45%と海外で実施されたoxcarbazepineの単剤療法に係るプラセボ対照試験のプラセボ群における無発作症例の割合11.5%；（米国承認審査概要（http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/99/21-014_Tripleptal.cfm）の差の半分以下として保守的に15%と設定された。

性が確認され、本剤の安全性プロファイルに大きな影響を与える新たな有害事象の発現は認められていないと考えることを説明した。

<審査の概略>

(1) 本薬の臨床的位置付けについて

機構は、てんかん治療における本薬の臨床的位置付けについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、日本で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)において、本薬の単剤療法は成人及び小児の部分発作に対して推奨度B⁸⁾として位置付けられていることを説明した。さらに申請者は、英国のガイドライン(National Institute for Health and Clinical Excellence, *The Epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care*, 2012)では、本薬は成人及び小児の新たに診断された部分発作に対し、カルバマゼピン及びラモトリギンが適切ではない患者に対して推奨されていること、米国におけるてんかん専門医を対象とした調査(Expert Opinion)(Karceski S et al, *Epilepsy Behav*, 7: S1-S64, 2005、Wheless JW et al, *J Child Neurol*, 20: S1-S56, 2005)では、本薬は成人及び小児の部分発作の単剤療法に対して第一選択薬の1つとされていることを説明した。その上で申請者は、国内第Ⅲ相試験(5.3.5.2.2: N01375試験)において本薬の有効性が確認され、安全性にも大きな問題は認められなかったことから、本薬の単剤療法は日本人てんかん患者の部分発作に対して、新たな治療の選択肢を提供するものと考えられることを説明した。

機構は、以上について了承し、本薬の単剤療法は部分発作を有するてんかん患者に対する治療法として、新たな選択肢を提供するものとする。

(2) 本剤の有効性について

1) 国内第Ⅲ相試験の試験デザイン及び有効性評価について

機構は、国内第Ⅲ相試験(5.3.5.2.2: N01375試験)を非盲検非対照試験として実施した理由及び試験デザイン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、国内第Ⅲ相試験(5.3.5.2.2: N01375試験)の試験計画立案に際し、①国内外ガイドラインにおける本薬の臨床的位置付けを考慮すると、本薬の投与対象となるのは他剤で十分な効果が認められなかった難治症例ではなく、新たに又は最近診断を受けた患者であると考えられたこと、②本邦では、初発時にはてんかん専門医ではなく近隣の病院を受診する医療実態があり、治験を実施可能な専門医に対して行った聞き取り調査からは、新たに又は最近診断を受けた患者を対象とした大規模な群間比較試験の実施は困難と考えられたことから、当該患者集団を対象とした非盲検非対照試験として試験計画を立案したことを説明した。また、申請者は、(i)本薬経口製剤及び注射剤の薬物動態が外国人と日本人で大きく異ならないと想定されたこと、(ii)新たに又は最近診断を受けたてんかん患者を対象に実施された海外第Ⅲ相試験(参考5.3.5.1.1: N01061試験)において、本薬1000~3000 mg/日のCBZ 400~1200 mg/日に対する非劣性が検証されていたことから、N01375試験(5.3.5.2.2)ではN01061試験(参考5.3.5.1.1)の成績と同程度の有効性を日本人患者で確認することを目的として、N01061試験(参考5.3.5.1.1)と同

⁸⁾ 勧告(推奨度)の強さの分類は以下のとおり。

A: 行うよう強く勧められる、B: 行うよう勧められる、C: 行うよう勧めるだけの根拠が明確でない、D: 行わないよう勧められる

様の選択基準、投与期間等を設定することが適切と考えたことを説明した。一方で申請者は、N01061 試験（参考 5.3.5.1.1）と同様に本薬 1000～3000 mg/日群を設定した場合、最終評価用量における 6 ヶ月間発作消失を確認するためには最大で 82 週間の観察期間が必要となり試験が長期化すること、N01061 試験（参考 5.3.5.1.1）の ITT（Intent-to-treat）2 集団⁹⁾では、6 ヶ月間の発作消失が認められた症例のうち 3000 mg/日への増量を必要とした患者は 7.3%（12/165 例）とわずかであったことから、N01375 試験（5.3.5.2.2）では主要評価項目を本薬 LD（1000～2000 mg/日）群の 6 ヶ月発作消失被験者の割合とし、本薬 3000 mg/日については別途 HD（3000 mg/日）群として設定し、投与時の忍容性に問題がないことを確認する計画としたことを説明した。

その上で申請者は、本剤の有効性については一定の精度を担保した上で評価する必要があると考え、N01061 試験（参考 5.3.5.1.1）の ITT2 集団⁹⁾における 1000～2000 mg/日投与時までの 6 ヶ月発作消失被験者の割合（61.0%（153/251 例））及び他剤のてんかん部分発作に対する単剤療法に関する公表文献¹⁰⁾から、本薬による治療効果の期待値を 6 ヶ月発作消失被験者の割合として 50%と見積もったことを説明した。そして申請者は、国際てんかん連盟による治療ガイドライン（Glaser T et al, *Epilepsia*, 47: 1094-1120, 2006）では実薬対照群との比較における非劣性マージンとして相対的に 20%の差を超えなければ臨床的に許容可能とされていることから 6 ヶ月発作消失被験者の割合の閾値を 40%と考え、N01375 試験（5.3.5.2.2）では LD 群の 6 ヶ月発作消失被験者の割合の 95%信頼区間の下限值が閾値を上回ることを確認する計画としたことを説明した。

機構は、部分発作回数に関する評価の一貫性を高めるために実施した方策について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、N01375 試験（5.3.5.2.2）の対象となる患者本人及び観察者はてんかん発作症状の識別に慣れていないと想定されたことから、治験責任（分担）医師から患者本人又は観察者に対して、補助資料を用いててんかん発作の症状や徴候を詳細に説明する規定としたことを説明した。また申請者は、発作発現状況を記録する日誌には、患者本人又は観察者が発作や普段と異なる症状が認められた場合にその様子を記録すること、また、当該記録内容を確認した上で治験責任（分担）医師が発作の有無と種類を記録することと設定したことを説明した。以上を踏まえ申請者は、N01375 試験（5.3.5.2.2）において、てんかん発作症状は被験者間及び被験者内で一貫した評価が行われたものと考えていることを説明した。

機構は、海外においては本薬単剤療法の部分発作に対する有効性が確認され、臨床的位置付けが確立されていること、国内では組入れ可能な症例数が限られており群間比較試験の実施が困難であると想定されたことを考慮すると、N01375 試験（5.3.5.2.2）を非盲検非対照試験として実施したことは理解できるものと考えている。また機構は、N01375 試験（5.3.5.2.2）において有効性評価の一貫性を高めるための方策が講じられていることを踏まえると、N01375 試験（5.3.5.2.2）に基づき本剤の有効性を評価することは可能と考える。

2) 本薬の有効性に影響を及ぼす因子について

機構は、本薬の有効性に影響を及ぼす可能性がある因子について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2.2: N01375 試験）の Part 1 における LD 群の患者背景別の 6 ヶ月間

⁹⁾ ITT 集団から強直間代発作（焦点が明確でないもの）を有する症例を除外した部分発作のみの部分集団。

¹⁰⁾ Chadwick D et al, *Lancet*, 354: 17-26, 1999（42.6 及び 54.0%）、Arroyo S et al, *Acta Neurol Scand*, 112: 214-222, 2005（67 及び 82%）、Mikheleson B et al, *Epilepsia*, 22: 415-435, 1981（46 及び 49%）、Heller AJ et al, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 58: 44-50, 1995（49～56%）

発作消失被験者の割合（表2）を提示し、試験開始前3ヶ月間の発作回数が10回以上の患者で、発作消失被験者の割合が低い傾向が認められたこと、また、海外第Ⅲ相試験（参考5.3.5.1.1: N01061試験）のITT2集団⁹⁾における本薬1000~2000 mg/日投与時及びCBZ400~800 mg/日投与時においても、試験開始前3ヶ月間の発作回数が多い集団において発作消失被験者の割合が低下する傾向が認められたことを説明した。その上で申請者は、N01375試験（5.3.5.2.2）のLD群における試験開始前3ヶ月間の発作回数別の発作回数減少率¹¹⁾（表3）を提示し、いずれの患者集団においても発作回数の減少が認められたことから、ベースラインの発作回数が多い患者集団においても一定の有効性は期待できるものと考えられることを説明した。

表2 国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2.2: N01375試験）のLD群における患者背景別の6ヶ月間発作消失被験者の割合（FAS）

		評価例数	発作消失被験者数	発作消失被験者の割合 (%) [95%信頼区間] ^{a)}
性別	男性	27	21	77.8 [57.7, 91.4]
	女性	34	24	70.6 [52.5, 84.9]
年齢 ^{b)}	28.5歳以下	29	23	79.3 [60.3, 92.0]
	28.5歳超	32	22	68.8 [50.0, 83.9]
体重 ^{b)}	57.9 kg以下	32	22	68.8 [50.0, 83.9]
	57.9 kg超	29	23	79.3 [60.3, 92.0]
試験開始前3ヶ月間の発作回数	4回未満	32	29	90.6 [75.0, 98.0]
	4回以上10回未満	17	13	76.5 [50.1, 93.2]
	10回以上	12	3	25.0 [5.5, 57.2]
発作型	単純部分発作	29	20	69.0 [49.2, 84.7]
	複雑部分発作	39	24	61.5 [44.6, 76.6]
	二次性全般化発作	33	27	81.8 [64.5, 93.0]

a) F分布に基づく正確な信頼区間

b) 中央値で層別

表3 国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2.2: N01375試験）における試験開始前3ヶ月間の発作回数別の発作回数減少率（FAS）

試験開始前3ヶ月間の発作回数	評価例数	発作回数（回/12週）			発作回数減少率（%）	
		試験開始前	評価期間	継続投与期間 ^{a)}	評価期間	継続投与期間 ^{a)}
全体	61	3.00 (2.00, 7.00)	0.44 (0.00, 2.32)	0.00 (0.00, 0.00)	93.26 (52.27, 100)	100 (100, 100)
4回未満	32	2.00 (1.00, 2.00)	0.00 (0.00, 0.47)	0.00 (0.00, 0.00)	100 (54.59, 100)	100 (100, 100)
4回以上10回未満	17	6.00 (4.00, 7.00)	0.45 (0.00, 1.77)	0.00 (0.00, 0.00)	93.26 (55.79, 100)	100 (100, 100)
10回以上	12	16.50 (12.00, 43.50)	21.00 (1.16, 45.82)	0.00 (0.00, 6.71)	44.34 (-96.21, 93.55)	100 (73.41, 100)

中央値（第1四分位点, 第3四分位点）

a) 3000 mg/日までの増量が可能

次に申請者は、国内外第Ⅲ相試験では抗うつ薬¹²⁾の併用が許容されていたことを説明した上で、N01375試験（5.3.5.2.2）において抗うつ薬を併用した患者は1例であり、有効性への影響に関する検討が困難であったこと、N01061試験（参考5.3.5.1.1）のITT2集団⁹⁾における1000~2000 mg/日投与時までの6ヶ月発作消失被験者の割合（%）[95%信頼区間]は、抗うつ薬を併用した患者（21例）で61.9 [38.4, 81.9]、併用していない患者（224例）で61.2 [54.4, 67.6]であり、本薬の有効性に大きな影響は認められなかったことを説明した。

機構は、提示された臨床試験成績からは、試験開始前3ヶ月間の発作回数が本薬の有効性に影響する可能性は否定されていないものと考えられるが、発作消失被験者の割合については、N01061試験（参考5.3.5.1.1）のCBZ投与時（実薬対照群）においてもN01375試験（5.3.5.2.2）のLD群と同様の傾向が認められていること、発作回数が多い集団においても本薬投与後に発作回数の減少が認められていること

¹¹⁾ 発作回数減少率（%）：{(試験開始前の発作回数) - (当該期間の発作回数)} / (試験開始前の発作回数) × 100

¹²⁾ 抗うつ薬（アミトリプチリン、ミアンセリン及びマプロチリンを除く）は、患者登録時の6ヶ月以上前から用法・用量の変更がなく、治験期間中を通じて変更する予定がない場合にのみ併用可能と設定された。

から、投与前の発作回数が多い患者に対しても本薬の有効性は期待できるものとする。なお機構は、その他の因子については本薬の有効性に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

(3) 本薬の安全性について

1) 単剤療法と併用療法における安全性プロファイルの異同について

機構は、本薬の単剤療法と併用療法における安全性プロファイルに差異が認められないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬のてんかん部分発作に対する単剤療法及び併用療法に係る国内外短期投与試験¹³⁾において認められた主な有害事象の発現割合（表 4）を提示し、単剤療法に係る国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2.2: N01375 試験）では併用療法に係る国内臨床試験と比較して傾眠及び倦怠感の発現割合が高くなる傾向が認められたこと、その他の有害事象については単剤療法と併用療法で発現状況に大きな差異は認められなかったことを説明した。また申請者は、N01375 試験（5.3.5.2.2）において、併用療法に係る国内臨床試験と比較して倦怠感の発現割合が高くなる傾向が認められたことについて、N01375 試験（5.3.5.2.2）において認められた倦怠感はいずれも軽度の事象であり、臨床上問題となる可能性は低いと考えることを説明した。

表 4 国内外短期投与試験における主な有害事象の発現状況

	国内			海外			
	単剤療法 本薬	併用療法		単剤療法		併用療法	
		プラセボ	本薬	本薬	CBZ	プラセボ	本薬
評価例数	71	140	424	251	252	312	592
有害事象	85.9 (61)	88.6 (124)	87.0 (369)	67.7 (170)	68.7 (173)	73.1 (228)	74.3 (440)
重篤な有害事象	2.8 (2)	4.3 (6)	6.6 (28)	4.0 (10)	6.3 (16)	8.7 (27)	9.6 (57)
傾眠	35.2 (25)	15.0 (21)	15.6 (66)	10.4 (26)	8.7 (22)	5.4 (17)	10.3 (61)
鼻咽頭炎	33.8 (24)	33.6 (47)	34.2 (145)	5.6 (14)	6.0 (15)	4.8 (15)	10.5 (62)
倦怠感	9.9 (7)	2.1 (3)	2.1 (9)	0	0	0	0.3 (2)
浮動性めまい	8.5 (6)	7.1 (10)	8.5 (36)	8.0 (20)	10.7 (27)	3.8 (12)	9.3 (55)
悪心	5.6 (4)	7.1 (10)	1.2 (5)	6.8 (17)	7.9 (20)	4.8 (15)	3.9 (23)
頭痛	4.2 (3)	12.1 (17)	6.6 (28)	12.4 (31)	20.6 (52)	14.1 (44)	12.5 (74)
下痢	4.2 (3)	7.9 (11)	5.7 (24)	4.8 (12)	7.1 (18)	5.1 (16)	3.5 (21)
うつ病	2.8 (2)	0	0.9 (4)	5.6 (14)	1.2 (3)	1.9 (6)	2.9 (17)
挫傷	2.8 (2)	5.0 (7)	9.0 (38)	0	0	1.6 (5)	1.9 (11)
好中球数減少	2.8 (2)	3.6 (5)	5.9 (25)	0	0	0	0.2 (1)
上気道の炎症	0	6.4 (9)	6.4 (27)	0	0	0	0
痙攣	0	1.4 (2)	0.5 (2)	0.8 (2)	1.6 (4)	6.4 (20)	5.9 (35)
疲労	0	0.7 (1)	0.2 (1)	14.3 (36)	12.7 (32)	8.0 (25)	11.0 (65)

発現割合 (%) (発現例数)

その上で申請者は、個別の有害事象として、中枢神経系有害事象、血液障害に関連する有害事象、皮膚粘膜眼症候群に関連する有害事象並びに自殺関連有害事象及び敵意・攻撃性関連の有害事象の発現状況について、以下のように説明した。

① 中枢神経系有害事象について

申請者は、本薬のてんかん部分発作に対する単剤療法及び併用療法に係る国内外短期投与試験¹³⁾において主に認められた神経系障害に関連する有害事象¹⁴⁾である傾眠、浮動性めまい、頭痛及び痙攣の発

¹³⁾ 国内・単剤療法: 国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2.2: N01375 試験）の治験薬投与開始後 112 日目までに認められた事象。

国内・併用療法: N165 試験及び N01221 試験（初回承認申請時資料 5.3.5.1.1 及び 5.3.5.1.2）を併合。

海外・単剤療法: 海外第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1.1: N01061 試験）の ITT2 集団⁹⁾の治験薬投与開始後 112 日目までに認められた事象。

海外・併用療法: N051 試験、N132 試験及び N138 試験（初回承認申請時資料 参考 5.3.5.1.3、参考 5.3.5.1.4 及び参考 5.3.5.1.5）の治験薬投与開始後 112 日目までに認められた事象。

¹⁴⁾ MedDRA SOC「神経系障害」に該当する事象。

現状は表 4 のとおりであり、単剤療法に係る国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2.2: N01375 試験）では傾眠の発現割合が高くなる傾向が認められたことを説明した上で、傾眠の発現は投与 1～2 週目に偏って認められており、ほとんどが軽度の事象であったこと、また、2 例を除き投与を継続可能であったことを説明し、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。さらに申請者は、N01375 試験（5.3.5.2.2）では単剤療法に係る海外第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1.1: N01061 試験、ITT2 集団⁹⁾）と比較しても傾眠の発現割合が高くなる傾向が認められている（表 4）ものの、N01061 試験（参考 5.3.5.1.1）では中等度及び高度の事象が 10/26 例で認められていることを考慮すると、日本人患者における安全性プロファイルが外国人患者と比較して大きく異なる可能性は低いと考えることを説明した。

次に申請者は、国内外短期投与試験¹³⁾における精神障害に関連する有害事象¹⁵⁾の発現状況（表 5）を提示し、単剤療法に係る臨床試験では併用療法に係る臨床試験と比較してうつ病の発現割合が高い傾向が認められたこと、また、N01061 試験（参考 5.3.5.1.1）では、高度のうつ病が CBZ 群で 0%、本剤群で 2.4%（6/251 例）に認められたことを説明した。さらに申請者は、他の抗てんかん薬（CBZ、バルプロ酸ナトリウム及びラモトリギン）と比較して本薬の単剤療法ではうつ病の発現リスクが 1.6～2.1 倍高くなるとの報告があること（Trinka E et al, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 84: 1138-1147, 2013、Rosenow F et al, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 83: 1093-1098, 2012）を説明した。その上で申請者は、本薬の国内外製造販売後安全性情報（経口製剤: 1999 年 11 月 30 日～2013 年 12 月 31 日、注射剤: 2006 年 3 月 29 日～2013 年 12 月 31 日、推定曝露患者数 6,866,755 人年¹⁶⁾）における神経系障害に関連する有害事象¹⁴⁾、精神障害に関連する有害事象¹⁵⁾及びうつ病に関連する有害事象¹⁷⁾の報告状況（表 6）を提示し、うつ病の発現リスクが併用療法と単剤療法とで大きく異なる可能性は低く、更なる注意喚起の必要はないと考えることを説明した。なお申請者は、本薬注射剤については報告件数が限られているものの、現時点で本薬経口剤を大きく上回るリスクは示唆されていないことを説明した。

表 5 国内外短期投与試験における主な精神障害に関連する有害事象の発現状況

	国内			海外			
	単剤療法	併用療法		単剤療法		併用療法	
	本薬	プラセボ	本薬	本薬	CBZ	プラセボ	本薬
評価例数	71	140	424	251	252	312	592
精神障害	4.2 (3)	6.4 (9)	4.2 (18)	13.1 (33)	6.0 (15)	8.3 (26)	14.4 (85)
うつ病	2.8 (2)	0	0.9 (4)	5.6 (14)	1.2 (3)	1.9 (6)	2.9 (17)
神経過敏	0	0	0	2.8 (7)	1.2 (3)	0.3 (1)	0.8 (5)
不眠症	0	1.4 (2)	1.2 (5)	0	0	2.2 (7)	1.5 (9)

発現割合 (%) (発現例数)

¹⁵⁾ MedDRA SOC「精神障害」に該当する事象。

¹⁶⁾ 経口製剤（1999 年 11 月 30 日～2013 年 11 月 30 日）及び注射剤（2006 年 3 月 29 日～2013 年 11 月 30 日）の推定曝露患者数

¹⁷⁾ MedDRA SMQ「うつ病（自殺/自傷を除く）」に該当する事象。

表6 国内外製造販売後安全性情報における主な中枢神経系有害事象の報告状況

	単剤療法 ^{a)}	併用療法 ^{a)}
全有害事象報告件数 ^{b)}	10114	13039
神経系障害に関連する有害事象	22.8 (2301)	28.8 (3753)
精神障害に関連する有害事象	22.0 (2225)	27.3 (3558)
うつ病に関連する有害事象	3.52 (356)	4.23 (552)
痙攣	4.03 (408)	3.94 (514)
傾眠	2.11 (213)	3.25 (424)
攻撃性	1.59 (161)	2.39 (312)
浮動性めまい	1.25 (126)	1.63 (213)
うつ病	1.17 (118)	1.40 (183)
易刺激性	1.17 (118)	1.17 (152)
頭痛	0.88 (89)	1.20 (156)
激越	0.88 (89)	1.14 (148)
てんかん重積状態	0.42 (42)	1.04 (135)

全報告件数に占める割合 (%) (報告件数)

a) 2013年の欧米6ヶ国における処方情報から、単剤療法の処方割合は55.8%と推定されている。

b) 注射剤の単剤療法に関する報告件数は596件、併用療法に関する報告件数は490件であった。

以上を踏まえ申請者は、傾眠については投与初期に発現割合が高くなる傾向が認められたものの、発現状況からは十分にコントロール可能な有害事象であると考えられ、傾眠を含め中枢神経系有害事象については既に添付文書において注意喚起を行っていることから、更なる注意喚起の必要はないと考えることを説明した。

② 血液障害について

申請者は、本薬のてんかん部分発作に対する単剤療法及び併用療法に係る国内短期投与試験¹³⁾及び長期投与試験¹⁸⁾における血液障害に関連する有害事象¹⁹⁾の発現状況(表7)を提示し、単剤療法と併用療法で発現割合に大きな差異は認められなかったことを説明した。

表7 国内臨床試験における主な血液障害に関連する有害事象の発現状況

	短期投与試験			長期投与試験	
	単剤療法		併用療法	単剤療法	併用療法
	本薬	プラセボ	本薬	本薬	本薬
評価例数	71	140	424	67	549
血液障害に関連する有害事象	4.2 (3)	10.0 (14)	8.5 (36)	0	9.3 (51)
好中球数減少	2.8 (2)	3.6 (5)	5.9 (25)	0	4.0 (22)
白血球数減少	1.4 (1)	3.6 (5)	2.6 (11)	0	3.1 (17)
貧血	1.4 (1)	0	0	0	1.5 (8)
血小板数減少	0	1.4 (2)	0.7 (3)	0	1.1 (6)

発現割合 (%) (発現例数)

また申請者は、本薬の国内外製造販売後安全性情報(経口製剤: 1999年11月30日~2013年12月31日、注射剤: 2006年3月29日~2013年12月31日、推定曝露患者数6,866,755人年¹⁶⁾)における血液障害に関連する有害事象¹⁹⁾の報告状況(表8)を提示し、単剤療法と併用療法で血液障害に関連する有害事象の発現リスクが大きく異なる可能性は示唆されていないことを説明した。なお申請者は、本薬注射剤については、報告件数が限られているものの、単剤療法及び併用療法でそれぞれ全有害事象の9.06%(54/596件)及び4.90%(24/490件)が血液障害に関連する有害事象であったことを説明した上で、報告件数の傾向に違いが認められた理由としては、本薬注射剤の投与患者では重篤な基礎疾患を有する患者や化学療法剤等を併用している患者が多く認められたことが想定され、認められた有害事象の種類に

¹⁸⁾ 国内・単剤療法: 国内第Ⅲ相試験(5.3.5.2.2: N01375試験)の治験薬投与開始後113日目からデータカットオフ日までに認められた事象。

国内・併用療法: N01020試験及びN01222試験(初回承認申請時資料5.3.5.2.1及び5.3.5.4.4)を併合。

¹⁹⁾ MedDRA SMQ「造血障害による血球減少症」に該当する事象。

大きな差異はなかったことを考慮すると、注射剤を用いた単剤療法における安全性に大きな問題はないものと考えられることを説明した。

表 8 国内外製造販売後安全性情報における主な血液障害に関連する有害事象の報告状況

	単剤療法 ^{a)}	併用療法 ^{a)}
全有害事象報告件数 ^{b)}	10114	13039
血液障害に関連する有害事象	4.47 (452)	3.67 (479)
血小板減少症	1.21 (122)	0.96 (125)
白血球減少症	0.57 (58)	0.44 (57)
汎血球減少症	0.44 (45)	0.29 (38)
好中球減少症	0.43 (43)	0.31 (41)
貧血	0.35 (35)	0.30 (39)
血小板数減少	0.33 (33)	0.35 (45)
白血球数減少	0.27 (27)	0.33 (43)
骨髄機能不全	0.11 (11)	0.06 (8)

全報告件数に占める割合 (%) (報告件数)

a) 2013 年の欧米 6 ヶ国における処方情報から、単剤療法の処方割合は 55.8%と推定されている。

b) 注射剤の単剤療法に関する報告件数は 596 件、併用療法に関する報告件数は 490 件であった。

以上を踏まえ申請者は、併用療法と単剤療法では血液障害に関連する有害事象の発現リスクが大きく異なることはなく、血液障害については既に添付文書において注意喚起を行っていることから、更なる注意喚起の必要はないと考えることを説明した。

③ 皮膚粘膜眼症候群に関連する有害事象について

申請者は、本薬のてんかん部分発作に対する単剤療法及び併用療法に係る国内短期投与試験¹³⁾及び長期投与試験¹⁸⁾における皮膚粘膜眼症候群に関連する有害事象²⁰⁾の発現状況(表 9)を提示し、単剤療法と併用療法で発現割合に大きな差異は認められなかったことを説明した。

表 9 国内臨床試験における主な皮膚粘膜眼症候群に関連する有害事象の発現状況

	短期投与試験			長期投与試験	
	単剤療法	併用療法		単剤療法	併用療法
	本薬	プラセボ	本薬	本薬	本薬
評価例数	71	140	424	67	549
皮膚粘膜眼症候群に関連する有害事象	4.2 (3)	4.3 (6)	3.1 (13)	6.0 (4)	13.7 (75)
口内炎	2.8 (2)	2.9 (4)	2.4 (10)	3.0 (2)	9.7 (53)
結膜炎	1.4 (1)	0	0.5 (2)	0	3.6 (20)
皮膚剥脱	0	0	0	1.5 (1)	0.7 (4)
薬疹	0	0	0	1.5 (1)	0.2 (1)

発現割合 (%) (発現例数)

また申請者は、本薬の国内外製造販売後安全性情報(経口製剤: 1999 年 11 月 30 日～2013 年 12 月 31 日、注射剤: 2006 年 3 月 29 日～2013 年 12 月 31 日、推定曝露患者数 6,866,755 人年¹⁶⁾)における皮膚粘膜眼症候群に関連する有害事象²⁰⁾の報告状況(表 10)を提示し、単剤療法と併用療法で皮膚粘膜眼症候群に関連する有害事象の発現リスクが大きく異なる可能性は示唆されていないことを説明した。なお申請者は、本薬注射剤については報告件数が限られているものの、現時点で本薬経口剤を大きく上回るリスクは示唆されていないことを説明した。

²⁰⁾ MedDRA SMQ「重篤皮膚副作用」及びHGLT「眼障害」並びにPTで発熱、そう痒及び倦怠感に該当する事象。

表 10 国内外製造販売後安全性情報における主な皮膚粘膜眼症候群に関連する有害事象の報告状況

	単剤療法 ^{a)}	併用療法 ^{a)}
全有害事象報告件数 ^{b)}	10114	13039
皮膚粘膜眼症候群に関連する有害事象	1.24 (125)	1.47 (192)
好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	0.16 (16)	0.15 (20)
薬疹	0.14 (14)	0.28 (37)
中毒性皮膚疹	0.14 (14)	0.08 (11)
口内炎	0.10 (10)	0.08 (11)
中毒性表皮壊死融解症	0.08 (8)	0.16 (21)
スティーブンス・ジョンソン症候群	0.07 (7)	0.18 (23)

全報告件数に占める割合 (%) (報告件数)

a) 2013 年の欧米 6 ヶ国における処方情報から、単剤療法の処方割合は 55.8%と推定されている。

b) 注射剤の単剤療法に関する報告件数は 596 件、併用療法に関する報告件数は 490 件であった。

以上を踏まえ申請者は、併用療法と単剤療法では皮膚粘膜眼症候群に関連する有害事象の発現リスクが大きく異なることはなく、皮膚粘膜眼症候群については既に添付文書において注意喚起を行っていることから、更なる注意喚起の必要はないと考えることを説明した。

④ 自殺関連事象及び敵意・攻撃性関連の有害事象について

申請者は、本薬のてんかん部分発作に対する単剤療法に係る国内外短期投与試験¹⁸⁾における自殺関連有害事象²¹⁾の発現状況について、本薬投与時に認められた事象は国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.2.2: N01375 試験)における自殺企図 1 例のみであり、当該事象について本薬との因果関係は否定されていることを説明した。また申請者は、国内外製造販売後安全性情報 (経口製剤: 1999 年 11 月 30 日～2013 年 12 月 31 日、注射剤: 2006 年 3 月 29 日～2013 年 12 月 31 日、推定曝露患者数 6,866,755 人年¹⁶⁾)における自殺関連有害事象²¹⁾の報告状況 (表 11) を提示し、単剤療法と併用療法で自殺関連有害事象の発現リスクが大きく異なる可能性は示唆されていないことを説明した。なお申請者は、本薬注射剤については報告件数が限られているものの、現時点で本薬経口剤を大きく上回るリスクは示唆されていないことを説明した。

表 11 国内外製造販売後安全性情報における自殺関連有害事象の報告状況

	単剤療法 ^{a)}	併用療法 ^{a)}
全有害事象報告件数 ^{b)}	10114	13039
自殺関連有害事象	2.12 (214)	2.53 (330)
自殺企図	0.85 (86)	0.97 (127)
自殺念慮	0.74 (75)	0.83 (108)
企図的過量投与	0.25 (25)	0.31 (40)
自殺既遂	0.08 (8)	0.17 (22)
自傷念慮	0.07 (7)	0.03 (4)
自殺行為	0.06 (6)	0.02 (3)
故意の自傷行為	0.05 (5)	0.08 (11)
自傷行動	0.02 (2)	0.06 (8)
希死念慮を有するうつ病	0	0.05 (6)
故意の中毒	0	0.01 (1)

全報告件数に占める割合 (%) (報告件数)

a) 2013 年の欧米 6 ヶ国における処方情報から、単剤療法の処方割合は 55.8%と推定されている。

b) 注射剤の単剤療法に関する報告件数は 596 件、併用療法に関する報告件数は 490 件であった。

²¹⁾ MedDRA SMQ 「自殺/自傷」に該当する事象。

次に申請者は、本薬のてんかん部分発作に対する単剤療法及び併用療法に係る国内外短期投与試験¹³⁾における敵意・攻撃性関連の有害事象²²⁾の発現状況(表12)を提示し、単剤療法と併用療法で発現割合に大きな差異は認められなかったことを説明した。

表12 国内外短期投与試験における主な敵意・攻撃性関連の有害事象の発現状況

	国内			海外			
	単剤療法	併用療法		単剤療法		併用療法	
	本薬	プラセボ	本薬	本薬	CBZ	プラセボ	本薬
評価例数	71	140	424	251	252	312	592
敵意・攻撃性関連の有害事象	4.2 (3)	5.7 (8)	6.4 (27)	8.0 (20)	6.7 (17)	6.7 (21)	10.8 (64)
易刺激性	2.8 (2)	0	0.9 (4)	1.6 (4)	1.6 (4)	1.3 (4)	3.2 (19)
不安	1.4 (1)	0	0.2 (1)	1.6 (4)	1.6 (4)	1.0 (3)	1.5 (9)
不眠症	0	1.4 (2)	1.2 (5)	4.0 (10)	2.0 (5)	2.2 (7)	1.5 (9)
攻撃性	0	0.7 (1)	0.2 (1)	0.4 (1)	1.2 (3)	0.6 (2)	1.7 (10)
裂傷	0	2.1 (3)	2.1 (9)	0	0	2.6 (8)	1.4 (8)
損傷	0	0.7 (1)	1.9 (8)	0	0	0	0.3 (2)

発現割合(%) (発現例数)

また申請者は、本薬の国内外製造販売後安全性情報(経口製剤:1999年11月30日~2013年12月31日、注射剤:2006年3月29日~2013年12月31日、推定曝露患者数6,866,755人年¹⁶⁾)における敵意・攻撃性関連の有害事象²²⁾の報告状況(表13)を提示し、単剤療法と併用療法で敵意・攻撃性関連の有害事象の発現リスクが大きく異なる可能性は示唆されていないことを説明した。なお申請者は、本薬注射剤については報告件数が限られているものの、現時点で本薬経口剤を大きく上回るリスクは示唆されていないことを説明した。

表13 国内外製造販売後安全性情報における主な敵意・攻撃性関連の有害事象の報告状況

	単剤療法 ^{a)}	併用療法 ^{a)}
全有害事象報告件数 ^{b)}	10114	13039
敵意・攻撃性関連の有害事象	7.74 (783)	10.22 (1333)
攻撃性	1.59 (161)	2.39 (312)
易刺激性	1.17 (118)	1.17 (152)
激越	0.88 (89)	1.14 (148)
異常行動	0.83 (84)	0.97 (127)
不眠症	0.56 (57)	0.78 (102)
不安	0.52 (53)	0.61 (80)
精神病性障害	0.49 (50)	0.63 (82)

全報告件数に占める割合(%) (報告件数)

a) 2013年の欧米6ヶ国における処方情報から、単剤療法の処方割合は55.8%と推定されている。

b) 注射剤の単剤療法に関する報告件数は596件、併用療法に関する報告件数は490件であった。

以上を踏まえ申請者は、併用療法と単剤療法では自殺関連有害事象及び敵意・攻撃性関連の有害事象の発現リスクが大きく異なることはなく、いずれも添付文書において既に注意喚起を行っていることから、更なる注意喚起の必要はないと考えることを説明した。

機構は、単剤療法に係る国内第Ⅲ相試験(5.3.5.2.2: N01375試験)において、特に投与開始時の傾眠の発現割合が高くなる傾向が認められたことについて、投与開始時の有害事象発現に関する情報提供(「(5) 2) 開始用量及び漸増方法について」の項参照)を行うことが適切と考える。また機構は、その他の有害事象について、現在提示されているデータからは、本薬の単剤療法における発現リスクが併用療法を大きく上回る可能性は低く、現時点で添付文書において更なる注意喚起を行う必要はないと考える。

²²⁾ MedDRA SMQで「敵意/攻撃性(狭域)」に含まれる事象及びFDA Talk Paper (FDA Issues Public Health Advisory on Cautions for Use of Antidepressants in Adults and Children, (issued 3/22/2004))に記載されている事象。

(4) 効能・効果について

機構は、既存薬における効能・効果の記載内容も踏まえ、本薬経口製剤及び本薬注射剤の効能・効果を以下のように整備することが適切と考える。

[効能・効果]

イーケプラ錠 250 mg、同錠 500 mg 及び同ドライシロップ 50%:

てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）

イーケプラ点滴静注 500 mg:

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

てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）

(5) 用法・用量について

1) 推奨用量及び最大用量について

機構は、てんかん部分発作に対する単剤療法における推奨用量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、本薬については成人のてんかん部分発作に対する併用療法に対して 1000～3000 mg/日の用量で有効性が確認されていたことから、本薬のてんかん部分発作に対する単剤療法に係る海外開発においては、併用療法と同様の用量範囲で本薬の有効性が期待できるものと考え、海外第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1.1: N01061 試験）において本薬 1000～3000 mg/日と CBZ 400～1200 mg/日との非劣性を検証する計画とした結果、本薬 1000～3000 mg/日の有効性が確認されたことを説明した。そして申請者は、日本人と外国人で本薬経口製剤及び本薬注射剤の薬物動態は大きく異ならないと考えられたこと、本薬はてんかん部分発作に対する併用療法に対して国内外ともに 1000～3000 mg/日の用量で承認されていることから、日本人のてんかん部分発作に対する単剤療法についても、本薬 1000～3000 mg/日の用量で有効性が期待できるものと考え、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2.2: N01375 試験）を立案したことを説明した。

その上で申請者は、N01375 試験（5.3.5.2.2）では、LD（1000～2000 mg/日）群の 1000 mg/日投与時に 49.2%（30/61 例）の患者で 6 ヶ月間の発作消失が確認されており、N01061 試験（参考 5.3.5.1.1、51.8%（130/251 例））及び他の抗てんかん薬¹⁰⁾と同程度の有効性が認められたこと、本薬群において安全性上の大きな問題は認められなかったこと（「(3) 本剤の安全性について」の項参照）から、本薬のてんかん部分発作に対する単剤療法の推奨用量を 1000 mg/日と設定することは適切と考えることを説明した。

機構は、てんかん部分発作に対する単剤療法における最大用量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、N01375 試験（5.3.5.2.2）において主として忍容性確認の目的で設定した HD（3000 mg/日）群で 6 ヶ月間発作消失被験者の割合が低くなる傾向が認められたこと（表 1）を説明した上で、その理由について、①試験開始前 3 ヶ月間の発作回数が 10 回以上の被験者が HD 群で多く認められたこと（LD 群及び HD 群でそれぞれ 19.7%（12/61 例）及び 33.3%（3/9 例））、②HD 群において中止例が多く（4/10

例) 発生したことが影響したものと考えられることを説明した。その上で申請者は、N01375 試験 (5.3.5.2.2) の LD 群に割り付けられ、Part 1 及び 2 における最終投与量が 2000 mg/日であった患者のうち、発作発現によって Part 3 に移行するとき 3000 mg/日に増量した患者における 6 ヶ月間発作消失被験者の割合は 21.4% (3/14 例) であり、一部の患者では発作のコントロールのために 3000 mg/日までの増量が必要と考えられたこと、また、その効果は N01061 試験 (参考 5.3.5.1.1、ITT2 集団⁹⁾) における本薬 3000 mg/日投与時 (30.0% (12/40 例)) 及び CBZ 1200 mg/日投与時 (30.4% (7/23 例)) と大きく異ならなかったことを説明した。

次に申請者は、N01375 試験 (5.3.5.2.2) 及び N01061 試験 (参考 5.3.5.1.1) における本薬投与時の発現時用量別の有害事象発現状況 (表 14) を提示し、N01375 試験 (5.3.5.2.2) では本薬 3000 mg/日投与時にのみ体重増加が 2 例で認められているものの、いずれも軽度の事象であり、本薬との因果関係は否定されていることから、臨床的大きな問題となる可能性は小さいと考えること、その他の有害事象について、3000 mg/日への増量による安全性上の問題は認められなかったことを説明した。

表 14 N01375 試験 (5.3.5.2.2) 及び N01061 試験 (参考 5.3.5.1.1) における発現時用量別の有害事象発現状況

	N01375 試験 ^{a)}			N01061 試験 ^{a)}		
	1000 mg/日	2000 mg/日	3000 mg/日	1000 mg/日	2000 mg/日	3000 mg/日
評価例数	71	39	9	251	74	40
有害事象	73.2 (52)	51.3 (20)	88.9 (8)	56.6 (142)	52.7 (39)	42.5 (17)
高度の有害事象	1.4 (1)	7.7 (3)	0	5.6 (14)	6.8 (5)	5.0 (2)
鼻咽頭炎	32.4 (23)	28.2 (11)	22.2 (2)	7.6 (19)	5.4 (4)	2.5 (1)
体重増加	0	0	22.2 (2)	1.6 (4)	2.7 (2)	0
頭痛	2.8 (2)	7.7 (3)	11.1 (1)	12.7 (32)	6.8 (5)	10.0 (4)
下痢	4.2 (3)	2.6 (1)	11.1 (1)	2.8 (7)	1.4 (1)	5.0 (2)
浮動性めまい	7.0 (5)	5.1 (2)	11.1 (1)	4.4 (11)	2.7 (2)	2.5 (1)
傾眠	31.0 (22)	10.3 (4)	11.1 (1)	1.2 (3)	1.4 (1)	2.5 (1)
歯肉炎	0	0	11.1 (1)	0	0	0
腹部不快感	2.8 (2)	0	11.1 (1)	0	0	0
口腔内損傷	0	0	11.1 (1)	0	0	0
湿疹	1.4 (1)	0	11.1 (1)	1.2 (3)	0	0
半月板除去	0	0	11.1 (1)	0	0	0
体位性めまい	0	0	11.1 (1)	0	0	0
節足動物刺傷	0	0	11.1 (1)	0.8 (2)	0	0
背部痛	2.8 (2)	0	0	2.0 (5)	2.7 (2)	5.0 (2)
気分変化	0	0	0	0	0	5.0 (2)
悪心	2.8 (2)	5.1 (2)	0	3.2 (8)	0	2.5 (1)
インフルエンザ	0	0	0	6.4 (16)	0	0
腹痛	2.8 (2)	5.1 (2)	0	1.2 (3)	0	0
上腹部痛	1.4 (1)	5.1 (2)	0	1.6 (4)	0	0
関節痛	0	5.1 (2)	0	0.4 (1)	0	0
倦怠感	8.5 (6)	2.6 (1)	0	0	0	0

発現割合 (%) (発現例数)

a) Part 1 及び Part 2

以上を踏まえ申請者は、本薬のてんかん部分発作に対する単剤療法の最大用量を 3000 mg/日と設定することは適切と考えることを説明した。

2) 開始用量及び漸増方法について

機構は、本薬の単剤療法に係る用法・用量において、併用療法と同一の開始用量及び漸増方法を設定す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、本薬の単剤療法に対する開発計画において、新たに又は最近診断を受けた患者を対象として CBZ に対する非劣性を検証する海外第Ⅲ相試験 (参考 5.3.5.1.1: N01061 試験) を計画したことを説明

した上で、当該試験ではCBZの英国における用法・用量²³⁾を参考にCBZ群の開始用量を200 mg/日と設定したため、本薬群の開始用量も併せて500 mg/日と設定されたこと、また、漸増方法についても、CBZの増量時の安全性に配慮し緩徐に増量する計画とした結果、本薬群も併せて2週間毎に500 mg/日ずつ増量すると設定されたことを説明した。そして申請者は、欧州においては、N01061試験（参考5.3.5.1.1）成績に基づき、併用療法より低用量の開始用量（500 mg/日）と、緩徐な漸増方法（2週間毎に500 mgを超えない範囲で増量する）が設定されたことを説明した。

一方申請者は、本邦で単剤療法に係る開発を行うにあたり、①日本人健康成人を対象とした反復投与試験（初回承認申請時資料5.3.3.1.2: N202試験）において、本薬2000又は3000 mg/日を開始用量として投与した場合の忍容性に問題は認められなかったこと、②日本人てんかん患者を対象とした併用療法に係るN01221試験（初回承認申請時資料5.3.5.1.2）における開始用量別の有害事象発現割合は、プラセボ投与時並びに本薬500及び1000 mg/日投与時についてそれぞれ28.6%（20/70例）、31.0%（22/71例）及び25.7%（54/210例）であり、本薬1000 mg/日から投与を開始することに安全性上の懸念は認められなかったこと、③単剤療法と併用療法で開始用量及び漸増方法が異なることは実臨床において治療上の煩雑さが伴うと想定されたことから、N01375試験（5.3.5.2.2）では併用療法と同一の開始用量（1000 mg/日）及び漸増方法（2週間毎に1000 mg/日を超えない範囲で増量する）を設定したことを説明した。

その上で申請者は、本薬の開始用量について、本薬のてんかん部分発作に対する単剤療法及び併用療法に係る国内及び海外短期投与試験¹³⁾における開始用量投与時（投与1～14日）の有害事象発現状況（表15及び表16）を提示し、N01375試験（5.3.5.2.2）ではN01061試験（参考5.3.5.1.1）及びてんかん併用療法に係る国内臨床試験（初回承認申請時資料5.3.5.1.1: N0165試験及び5.3.5.1.2: N01221試験）と比較して傾眠の発現割合が高い傾向が認められたことを説明した上で、N01375試験（5.3.5.2.2）で認められた傾眠については1例を除き全て軽度の事象であったこと、傾眠を理由として投与中止に至った症例は2例であり、多くの症例で投与を継続できていることから、临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。また申請者は、その他の有害事象については、国内外で実施された単剤療法に係る臨床試験と併用療法に係る臨床試験の間で発現状況は大きく異ならなかったことを説明し、てんかん単剤療法において本薬の開始用量を1000 mg/日と設定することは可能と考えることを説明した。

表15 国内短期投与試験における開始用量投与時（1～14日）の主な有害事象発現状況

	単剤療法		併用療法	
	1000 mg/日	プラセボ	500 mg/日	1000 mg/日
評価例数	71	140	71	281
有害事象	50.7 (36)	31.4 (44)	31.0 (22)	32.4 (91)
投与中止に至った有害事象	2.8 (2)	2.1 (3)	1.4 (1)	2.5 (7)
高度の事象	1.4 (1)	0.7 (1)	0	0.4 (1)
傾眠	25.4 (18)	1.4 (2)	5.6 (4)	7.5 (21)
鼻咽頭炎	7.0 (5)	4.3 (6)	8.5 (6)	6.4 (18)
倦怠感	4.2 (3)	0	0	1.4 (4)
浮動性めまい	4.2 (3)	0.7 (1)	1.4 (1)	2.1 (6)
悪心	2.8 (2)	1.4 (2)	0	0
頭痛	0	3.6 (5)	1.4 (1)	0
疲労	0	0	0	0

発現割合 (%) (発現例数)

²³⁾ 1回100又は200 mgを1日1回又は2回から投与を開始し、至適効果が得られるまで、800～1200 mg/日を目安に徐々に増量する。患者によっては、1600又は2000 mg/日が必要となる場合がある。

表 16 海外短期投与試験における開始用量投与時（1～14 日）の主な有害事象発現状況

	単剤療法 ^{a)}		併用療法 ^{b)}		
	500 mg/日	CBZ 200 mg/日	プラセボ	333 mg/日	1000 mg/日
評価例数	251	252	418	98	388
有害事象	40.6 (102)	42.5 (107)	24.9 (104)	43.9 (43)	32.0 (124)
投与中止に至った有害事象	7.2 (18)	4.4 (11)	0.7 (3)	1.0 (1)	1.8 (7)
高度の事象	2.8 (7)	4.8 (12)	1.7 (7)	3.1 (3)	2.6 (10)
疲労	10.8 (27)	8.3 (21)	2.4 (10)	4.1 (4)	5.7 (22)
傾眠	8.8 (22)	6.0 (15)	2.2 (9)	6.1 (6)	5.4 (21)
頭痛	5.2 (13)	8.7 (22)	4.8 (20)	8.2 (8)	2.8 (11)
浮動性めまい	4.8 (12)	6.3 (16)	0.7 (3)	2.0 (2)	3.6 (14)
悪心	4.0 (10)	3.6 (9)	1.0 (4)	2.0 (2)	1.8 (7)
下痢	3.6 (9)	4.0 (10)	1.2 (5)	2.0 (2)	0.8 (3)
頻尿	0.4 (1)	0	0	3.1 (3)	0

発現割合 (%) (発現例数)

a) N01061 試験 (参考 5.3.5.1.1) の ITT2 集団⁹⁾

b) N051 試験、N132 試験及び N138 試験 (初回承認申請時資料 参考 5.3.5.1.3、参考 5.3.5.1.4 及び参考 5.3.5.1.5)

次に申請者は、本薬の漸増方法について、N01375 試験 (5.3.5.2.2) LD 群及び N01061 試験 (参考 5.3.5.1.1) の漸増時 (1000→2000 mg/日、漸増開始後 4 週間) における有害事象発現割合はそれぞれ 26.7% (8/30 例) 及び 26.0% (19/73 例) と類似していたこと、認められた有害事象の種類や重症度が大きく異なる傾向は認められなかったことを説明し、てんかん単剤療法における本薬の漸増方法を、併用療法と同様に 2 週間ごとに 1000 mg/日ずつと設定することは可能と考えることを説明した。

機構は、実施された臨床試験デザインからは本薬の単剤療法における用量反応関係については明確になっていないと考えるものの、本薬による単剤療法では併用療法と同一の用量範囲 (1000～3000 mg/日) における有効性及び安全性が確認されていることから、併用療法における各用量の位置づけも加味して本薬の推奨用量として 1000 mg/日、最大用量として 3000 mg/日を設定することは可能と考える。また機構は、本薬の開始用量について、N01375 試験 (5.3.5.2.2) 成績及び N01061 試験 (参考 5.3.5.1.1) における有害事象の発現状況及び有害事象による投与中止の状況を考慮すると、併用療法と同一の設定 (1000 mg/日) とすることは可能ではないかと考えるが、投与開始直後に傾眠等の中枢神経系有害事象の発現割合が高くなる可能性を否定できないことから、投与開始時には有害事象の発現に特に注意して観察を行うよう情報提供を行うとともに、計画されている製造販売後調査において投与開始時の安全性について引き続き検討することが適切と考える。そして機構は、本薬の漸増方法について、N01375 試験 (5.3.5.2.2) 成績を踏まえると、併用療法と同一の設定とすることに大きな問題はないものとする。さらに機構は、本薬注射剤の用法・用量については、基本的に本薬経口剤と同様の設定とすることで差し支えないと考えることから、本薬注射剤についても既承認の併用療法と同一の設定とすることに大きな問題はないものとする。なお機構は、本薬の単剤療法に係る用法・用量については、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。

なお機構は、本申請に併せて、本薬注射剤の使用方法がより明確になるよう、用法・用量における「静脈内投与」との記載を「点滴静脈内投与」(下線部追記)に記載整備したいとの申請者からの申出について、記載整備の内容に大きな問題はないものとする。

(6) 小児患者への使用について

機構は、小児患者における本薬の単剤療法の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。申請者は、小児てんかん患者のてんかん部分発作に対する単剤療法に係る臨床試験については国内外

で実施されておらず、本薬は欧州及び米国において小児てんかん患者の部分発作に対する単剤療法に係る承認を取得していないこと、また、海外での小児てんかん患者の部分発作に対する単剤療法に関する開発は商業上の理由から今後も行われないうこと、一方で、海外のガイドライン及び Expert Opinion では、小児てんかん患者の部分発作に対する単剤療法への本薬の使用が推奨されていること（「(1) 本薬の臨床的位置付けについて」の項参照）を説明した。また申請者は、日本てんかん学会が作成した治療ガイドラインにおいても、本薬は小児てんかん患者の部分発作に対する単剤療法への使用が推奨されている状況（「(1) 本薬の臨床的位置付けについて」の項参照）も考慮し、国内臨床試験の実施可能性について調査を行ったものの、症例集積が非常に困難であり、臨床試験の実施可能性が乏しいと推定されたことを説明した。

その上で申請者は、①国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2.2: N01375 試験）及び海外第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1.1: N01061 試験）成績から、成人てんかん患者の単剤療法では本薬 1000～3000 mg/日における有効性及び安全性は確認されており、併用療法と同様に使用できるものと考えられること、②小児てんかん患者の併用療法に係る N01223 試験及び N159 試験（併用療法における小児用量の追加に係る申請時資料 5.3.5.2.2 及び参考 5.3.5.1.1）成績及び成人てんかん患者の併用療法に係る N165 試験及び N01221 試験（初回承認申請時資料 5.3.5.1.1 及び参考 5.3.5.1.2）成績から、本薬の併用療法における有効性及び安全性が小児患者と成人患者で大きく異なることが確認されていること、③本薬の小児てんかん患者の部分発作に対する単剤療法への使用に係る公表文献²⁴⁾ では、本薬は多くの症例において 20～60 mg/kg/日の範囲で維持投与されていることを説明し、本薬 20～60 mg/kg/日は小児てんかん患者の部分発作に対する単剤療法においても、併用療法と同様の有効性及び安全性が期待できるものと考えられることを説明した。

また申請者は、小児てんかん患者における単剤療法の開始用量について、海外では成人てんかん患者における単剤療法の開始用量として併用療法の半量が開始用量として設定されていること（「(5) 2) 開始用量及び漸増方法について」の項参照）から、本薬の小児てんかん患者における単剤療法の使用実態を報告した公表文献²⁴⁾ では 10 mg/kg/日（一部の公表文献では 5 mg/kg/日又は 250 mg/日）から投与が開始されていたことを説明した。その上で申請者は、海外の医学専門家に対し小児てんかん患者における単剤療法の開始用量について聞き取り調査を行ったところ、単剤療法と併用療法で区別することなく、低用量（5～10 mg/kg/日）から慎重に投与を開始しているとの見解が得られたものの、成人てんかん患者に対する単剤療法においては 1000 mg /日から投与を開始した場合の安全性に臨床特特に大きな問題は認められていないこと、小児てんかん患者に対する併用療法において 20 mg/kg/日から投与を開始した場合の安全性が確認されていることから、小児てんかん患者における単剤療法の開始用量として、併用療法と同一の開始用量（20 mg/kg/日）を設定することは可能と考えることを説明した。

なお申請者は、小児てんかん患者の部分発作に対する単剤療法に係る臨床試験がこれまでに実施されていないこと及び海外における使用実態については十分に情報提供し、慎重に投与するよう注意喚起を行う計画であること、また、小児てんかん患者における単剤療法については、製造販売後調査において重点的に安全性及び有効性に関する確認を行う計画であることを説明した。

²⁴⁾ Coppola G et al, *Brain Dev*, 29: 281-284, 2007、Garcia C et al, *Epilepsy Res*, 85: 318-320, 2009、Kossoff EH et al, *Epilepsy*, 11: 514-517, 2007、Perry S et al, *J Child Neurol*, 23: 515-519, 2008、Verrotti A et al, *Seizure*, 16: 271-275, 2007、Verrotti A et al, *Acta Neurol Scand*, 120: 342-346, 2009、Koukkari MW et al, *J Child Neurol*, 19: 944-947, 2004、Khurana DS et al, *Pediatr Neurol*, 36: 227-230, 2007、von Stülpnagel C et al, *Epilepsy Behav*, 17: 193-198, 2010、Bertsche A et al, *Eur J Pediatr*, 173: 87-92, 2014

機構は、てんかんの成因及び病態が単剤療法の患者と併用療法の患者で大きく異なるとは考えられず、小児てんかん患者の部分発作に対する単剤療法に係る臨床試験の実施が困難な状況であることを考慮すると、成人患者の部分発作に対する単剤療法及び併用療法並びに小児患者の部分発作に対する併用療法における臨床試験成績、そして海外における使用実態から、小児患者の部分発作に対する単剤療法における有効性及び安全性について考察することはやむを得ず、現時点で本薬の有効性及び安全性が小児てんかん患者の部分発作に対する単剤療法においてのみ大きく異なる可能性は低いと考えられることから、製造販売後調査において当該患者集団における安全性及び有効性に関する検討が十分かつ迅速に行われ、関連する情報が医療現場に対して早急にフィードバックされること及び当該患者集団に対する慎重な観察の必要性について医療現場に十分に情報提供され、注意喚起が行われることを前提とすれば、小児患者の部分発作に対する単剤療法に対し、併用療法と同一の用法・用量で本薬を使用することは許容可能ではないかと考えるが、最終的には専門協議での検討を踏まえて判断したいと考える。

(7) 製造販売後における検討事項について

申請者は、てんかん単剤療法に係る製造販売後調査として、目標症例数を 300 例、1 例あたりの観察期間を 25 週間とする使用成績調査を実施することを説明した。

機構は、上記の調査計画に大きな問題はないと考えるが、小児てんかん患者の部分発作に対する単剤療法での安全性及び有効性については、特に十分な調査が必要と考える。また機構は、これまでに実施された本薬の臨床試験成績、国内外製造販売後安全性情報等を踏まえると、製造販売後調査においては、投与開始時の安全性、攻撃性、自殺行動・自殺念慮、皮膚粘膜眼症候群・中毒性表皮壊死症、薬剤性過敏症候群、血液障害、肝不全・肝炎、膵炎、離脱症状・反跳現象、生殖発生毒性に関連する有害事象の発現状況、腎機能障害患者への投与について、引き続き検討を行う必要があると考える。なお機構は、製造販売後における検討事項の適切性については、専門協議における議論を踏まえ最終的に判断したいと考える。

Ⅲ. 機構による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、5.3.5.2.2) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、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。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- ・原資料（電子カルテの印刷物に治験責任医師が署名したものの一部）の保存不備

IV. 総合評価

提出された資料から、本薬のてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する単剤療法に関する有効性は示され、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考える。本薬による単剤療法は、てんかん治療に新たな選択肢を与えるものであり、臨床的意義はあると考える。なお、本薬の用法・用量及び小児患者に対する使用については、専門協議においてさらに検討する必要があると考える。

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、本申請を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 27 年 1 月 5 日

I. 申請品目

[販 売 名]	①イーケプラ錠 250 mg、②同錠 500 mg、③同ドライシロップ 50%、④同点滴 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]	①～③: 平成 26 年 3 月 7 日、④: 平成 26 年 7 月 17 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、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) 用法・用量及び投与開始時の安全性について

レベチラセタム（以下、「本薬」）の開始用量について、N01375 試験 (5.3.5.2.2) 及び N01061 試験 (参考 5.3.5.1.1) における有害事象の発現状況及び有害事象による投与中止の状況を考慮し、投与開始時の有害事象発現に関連する情報提供の実施及び製造販売後調査において投与開始時の安全性について引き続き検討することを前提として、本薬経口剤及び本薬注射剤の開始用量を 1000 mg/日と設定するとの機構の考えは、専門協議においても支持された。また、本薬経口剤及び本薬注射剤の漸増方法、推奨用量、最大用量等についての機構の考えも、専門協議において支持された。なお、一部の専門委員より、予定されている製造販売後調査における成人患者の目標症例数 (100 例) について、投与初期の安全性と開始用量の関係性について十分に検討できるよう、より多くの症例を対象に製造販売後調査を実施できないかとの意見が出されたことから、機構は申請者に対し検討を指示したところ、申請者は目標症例数を 300 例に変更した。

(2) 小児患者への使用について

小児患者の部分発作に対する単剤療法に対し、当該患者集団に対する慎重な観察の必要性について十分に注意喚起を行った上で、併用療法と同一の用法・用量で本薬を使用することを許容することについての機構の考えは、専門協議においても支持された。また、小児患者のてんかん部分発作に対する単剤療法に係る臨床試験が国内外で実施されていないことを踏まえ、小児患者における本剤の安全性及び有効性、用法・用量（「(1) 用法・用量及び投与開始時の安全性について」の項参照）について検討するための製造販売後調査を実施し、関連する情報を医療現場に対して早急にフィードバックする必要がある

るとの機構の考えも専門協議において支持されたことから、機構は小児患者を対象とした製造販売後調査の適切かつ迅速な実施と医療現場への情報のフィードバックについて申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

(3) 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. 2. (i) <審査の概略>（7）製造販売後における検討事項について」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、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 17 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 18 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 17 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死融解症 (Lyell 症候群) 薬剤性過敏症症候群 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) 肝不全・肝炎 膵炎 	<ul style="list-style-type: none"> 離脱症状・反跳現象 生殖発生毒性 単剤療法の投与開始時の安全性 	<ul style="list-style-type: none"> 腎機能障害患者への投与 小児てんかん患者の部分発作に対する単剤療法の安全性
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 使用実態下における有効性 小児てんかん患者の部分発作に対する単剤療法の有効性 		

表 18 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【注射剤】 使用成績調査【注射剤】（成人及び小児） 使用成績調査（てんかん患者の部分発作に対する単剤療法）【経口剤】 	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供【注射剤】^{b)}

a) 本効能に関連する安全性監視活動のみ記載

b) イーケブラ点滴静注 500 mg については、2014 年 7 月 4 日付で承認されているが、現時点で発売に至っていないことから、市販直後調査についても開始されていない。なお、本承認申請の承認に併せて、てんかん部分発作の単剤療法に関連する市販直後調査も併せて実施する予定である。

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、本薬経口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 19 に示す使用成績調査を実施するとともに、本薬注射剤に係る製造販売後調査計画を改定し、200 例の予定症例数のうち半数を単剤療法の患者とすることを説明した。

表 19 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	本薬経口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	てんかん患者の部分発作に対する単剤療法として、新たに本剤の投与を開始した4歳以上の患者
観察期間	25週間
予定症例数	成人（16歳以上）：300例 小児（4歳以上16歳未満）：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） 本薬経口剤の投与量、投与回数、剤形、投与量変更理由等 併用薬剤 臨床検査 てんかん発作発現状況、改善度評価 有害事象の発現状況

(4) 現在継続中の国内第Ⅲ相試験の最新の状況について

機構は、現在継続中の国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2.2: N01375 試験）における有害事象の発現状況について、最新の状況を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、■■■■年●月●日のデータカットオフ以降■■■■年●月●日までに収集された有害事象として、死亡は認められなかったこと、その他の重篤な有害事象は3例（激越、アナフィラキシー反応及びてんかん重積状態各1例）に認められたが、いずれも本薬との因果関係は否定されていることを説明した。

機構は、本剤を長期投与した際の安全性について、新たに懸念される問題はないと考える。

Ⅲ. 審査報告(1)の訂正事項

審査報告(1)の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告(1)の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
9	9	600 mg/日が 10.7% (31/291 例)、800 mg/日が 8.2% (24/291 例)であった。	800 mg/日が 10.7% (31/291 例)、1200 mg/日が 8.2% (24/291 例)であった。

Ⅳ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、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、再審査期間は、本薬錠剤及びドライシロップ剤では成人てんかん患者に係る効能・効果を承認した際の期間（8年間）の残余期間（平成30年7月22日まで）、本薬注射剤では併用療法に係る効能・効果を承認した際の期間（6年間）の残余期間（平成32年7月3日まで）と設定する。

[効能・効果]

①～③:

~~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~~

④:

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~~
(取消し線部今回削除)

[用法・用量]

①、②:

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回に分けて経口投与する。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回に分けて経口投与する。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。
(変更なし)

③:

成人：通常、成人にはレベチラセタムとして1日 1000 mg (ドライシロップとして 2 g) を1日2回に分けて用時溶解して経口投与する。なお、症状により1日 3000 mg (ドライシロップとして 6 g) 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 (ドライシロップとして 2 g) 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 (ドライシロップとして 40 mg/kg) を1日2回に分けて用時溶解して経口投与する。なお、症状により1日 60 mg/kg (ドライシロップとして 120 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 (ドライシロップとして 40 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。

(変更なし)

④:

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分かけて点滴静脈内投与する。

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分かけて点滴静脈内投与する。

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分かけて点滴静脈内投与する。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。

(下線部今回追加)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。