

審議結果報告書

平成 28 年 2 月 24 日
医薬・生活衛生局審査管理課

[販 売 名] イーケプラ錠250 mg、同錠500 mg、同ドライシロップ50%、
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] 平成 27 年 3 月 26 日

[審議結果]

平成 28 年 2 月 5 日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請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本薬経口製剤では 4 年、本薬注射剤ではてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に係る効能・効果を承認した際の再審査期間（6 年）の残余期間（平成 32 年 7 月 3 日まで）とされた。

[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。

審査報告書

平成 28 年 1 月 18 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]	平成 27 年 3 月 26 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 mL) 中にレベチラセタム 500 mg を含有する注射剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第三部

審査結果

平成 28 年 1 月 18 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] 平成 27 年 3 月 26 日
[審査結果]

提出された資料から、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強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用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、強直間代発作を有する小児てんかん患者における併用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:
○てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）
○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強直間代発作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
○てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）
○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強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法

(下線部今回追加)

[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。

(変更なし)

[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 27 年 11 月 6 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]	平成 27 年 3 月 26 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 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: <u>○てんかん患者の部分発作 (二次性全般化発作を含む)</u> <u>○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強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法</u> 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 <u>○てんかん患者の部分発作 (二次性全般化発作を含む)</u> <u>○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強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法</u> <p style="text-align: right;">(下線部今回追加)</p>
[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。

(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、強直間代発作を含めた全般発作の疾患動物モデルを用いた薬理試験は初回承認申請時に提出されていることから、「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、本申請において注射剤の「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、UCB 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・効果で錠剤が承認されており、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、2015年2月に部分発作（二次性全般化発作を含む）の単剤療法に係る効能・効果が追加で承認されている。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本薬経口製剤の代替療法として承認されている。

海外では、2015年10月現在、104の国又は地域で本薬が承認されており、強直間代発作の併用療法については、米国、欧州等82の国又は地域で承認されている。

本邦では、2010年10月から申請効能に係る臨床試験が開始され、今般申請者は、「他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法」に対す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承認申請を行った。なお、本薬の「6歳以上の特発性全般てんかん患者における強直間代発作に対する併用療法」に係る開発については、「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、2010年5月21日付で申請者に対し開発要請が行われている（医政研発0521第1号、薬食審査発0521第1号）。

本邦では、てんかん患者の強直間代発作に係る効能・効果を有する類薬として、経口製剤ではラモトリギン、クロバザム、ゾニサミド、バルプロ酸ナトリウム、フェノバルビタール、カルバマゼピン、アセチルフェネトライド、エトイン、プリミドン及びフェニトインが、非経口製剤ではホスフェニトインナトリウム水和物、フェニトイン、アセタゾラミドナトリウム及びフェノバルビタールがそれぞれ承認されている。

2. 臨床に関する資料

（i）臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、日本人及び中国人を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: N01159試験）の成績が提出された。血漿中未変化体濃度は、高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法（定量下限: 100 ng/mL）により測定された。

患者における検討

日本人及び中国人の強直間代発作を有するてんかん患者（薬物動態評価例数: 日本人20例、中国人100例）を対象とした反復投与試験において、本薬（錠剤）1000～3000mg/日を1日2回反復経口投与したとき、投与量で調整した血漿中未変化体濃度は表1のとおりであり、日本人と中国人で大きな差異は認められなかった（5.3.5.1.1: N01159試験）。

表1 日本人及び中国人の強直間代発作を有するてんかん患者における、投与量で調整した血漿中未変化体濃度

	0～1 h	1～2 h	2～4 h	4～8 h	8～12 h	12～26 h
日本人	11.2±7.4 (2, 8)	19.5±5.4 (7, 28)	18.1±4.4 (13, 73)	13.1±4.0 (7, 21)	11.0±1.4 (2, 7)	-
中国人	11.3±6.0 (40, 72)	14.7±6.8 (56, 137)	15.6±6.3 (68, 221)	15.4±4.9 (28, 62)	10.3±3.8 (11, 23)	5.9±3.0 (21, 76)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数, 全測定時点数)

<審査の概略>

機構は、提示された臨床試験成績について特段の問題はないと考える。

(ii) 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、16歳以上の患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(5.3.5.1.1: N01159試験)及び4歳以上16歳未満の小児患者を対象とした国内第Ⅲ相試験(5.3.5.2.1: N01363試験)並びに両試験の長期継続投与試験(5.3.5.2.2: N01361試験)の成績が提出された。また、参考資料として、海外で実施された臨床試験の成績が提出された。

(1) 成人患者対象の国際共同第Ⅲ相試験(5.3.5.1.1: N01159試験<2010年10月～2014年5月>)

既存の抗てんかん薬で十分な効果が認められず、併用抗てんかん薬が1剤又は2剤の強直間代発作を有する16歳以上の日本人及び中国人のてんかん患者(目標症例数232例:各群116例)を対象に、本薬(錠剤)を他の抗てんかん薬と併用したときの有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が115施設(日本95施設、中国20施設)で実施された。

用法・用量は、単盲検下でプラセボを1日2回4週間朝夕に経口投与した後¹⁾、二重盲検下でプラセボ又は本薬1000mg/日を12週間経口投与(0～8週に強直間代発作が認められなかった患者では1000mg/日のまま維持され、0～4週又は5～8週に強直間代発作が認められた患者では、5又は9週目から2週間隔で1000mg/日ずつ3000mg/日まで増量された²⁾;用量調整期間)し、さらにプラセボ又は本薬(選択された用量)を16週間経口投与する(評価期間)と設定され、いずれも錠剤を用いて1日2回朝夕に投与することとされた(用量調整期間及び評価期間を合わせた28週間が治療期間とされた)。また、評価期間終了後は、移行期間を経て長期継続投与試験(5.3.5.2.2: N01361試験)又はNamed Patient Programへ移行する³⁾か、2～4週間かけて漸減中止することと設定された。

無作為化症例251例(プラセボ群125例、本薬群126例)全例が安全性解析対象集団であり、安全性解析対象集団のうち、盲検性担保に関わる問題⁴⁾が発生していた期間中に無作為化された16例(プラセボ群8例、本薬群8例)、強直間代発作を有していなかった1例(プラセボ群)、割付け後の発

1) 4週間(-8週～-4週)のレトロスペクティブな発作頻度観察期間と次の4週間(-4週～0週:単盲検下プラセボ投与(N01159試験)、治験薬の投与なし(N01363試験))のプロスペクティブな発作頻度観察期間が設定された(合わせて、併合観察期間と定義された)。なお、前者の期間(4週間)に強直間代発作の記録がない患者については、後者の期間は8週間とされた。

2) 3000mg/日の投与開始から2週間以内に忍容性に問題が認められた場合は、2000mg/日への減量が可能とされた。減量を行った症例において再度3000mg/日に増量することは不可とされた。

3) N01159試験の評価期間を完了した日本人被験者は長期継続投与試験(N01361試験)へ移行し、中国人被験者で継続投与する場合は、Named Patient Programで投与可能とされた。

4) 治験薬の割付け内容に関する[]、問題判明後、被験者の組入れを中止して試験開始から問題判明([]年[]月から[]年[]月)までに登録された被験者をFASから除外し、再発防止策を講じた上で、組入れを再開した。

作データが収集されなかった 8 例（プラセボ群 7 例、本薬群 1 例）を除いた 226 例（プラセボ群 109 例、本薬群 117 例）が有効性解析集団の Full Analysis Set（以下、「FAS」）であった。安全性解析対象集団における中止例は 110 例（プラセボ群 65 例、本薬群 45 例）であり、主な中止理由は効果不十分 67 例（プラセボ群 40 例、本薬群 27 例）、有害事象 12 例（プラセボ群 8 例、本薬群 4 例）、治験実施計画書からの逸脱 11 例（プラセボ群 6 例、本薬群 5 例）等であった。

本薬群の最終投与量の分布は、1000 mg/日 45/114 例（39.5%）、2000 mg/日 2/114 例（1.8%）、3000 mg/日 67/114 例（58.8%）であった。

主要評価項目である、FAS での治療期間における併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率⁵⁾ は表 2 のとおりであり、プラセボ群と本薬群の間に統計学的な有意差が認められた。

表 2 治療期間における併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率（FAS）

	評価例数	週あたりの強直間代発作回数		減少率 (%)	プラセボ群との比較 ^{a)}	
		併合観察期間	治療期間		群間差 ^{b)}	p 値
プラセボ群	109	1.25 ± 1.96 0.83 (0.34, 16.16)	1.16 ± 2.67 0.65 (0.00, 25.29)	13.19 ± 55.54 19.64 (-165.54, 100.00)	56.13 [44.02, 68.24]	< 0.0001
本薬群	117	1.81 ± 3.00 0.89 (0.34, 22.53)	0.75 ± 1.72 0.16 (0.00, 12.44)	68.22 ± 34.95 76.98 (-65.69, 100.00)		

上段：平均値 ± 標準偏差、下段：中央値（最小値、最大値）

a) 投与群及び国を因子、併合観察期間における週あたりの強直間代発作回数を共変量とする共分散分析モデルに基づく

b) 減少率の平均値の群間差 [95%信頼区間]

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群 65/125 例（52.0%）、本薬群 72/126 例（57.1%）に認められた。死亡はプラセボ群で 3 例（溺死 2 例、てんかんにおける原因不明の突然死 1 例）に認められ、てんかんにおける原因不明の突然死 1 例（プラセボ群）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、プラセボ群 1 例（てんかん）、本薬群 2 例（肺炎、人工流産各 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。

治験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、プラセボ群 17/125 例（13.6%）、本薬群 30/126 例（23.8%）に認められ、主な事象は尿中蛋白陽性（プラセボ群 1 例、本薬群 9 例；以下同順）、血小板数減少（2 例、5 例）、好中球数減少（0 例、4 例）等であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数及び体温）について、収縮期血圧の低値（0 例、1 例）、拡張期血圧の低値（1 例、0 例）及び体温の高値（1 例、0 例）が認められた。心電図について、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、強直間代発作を有する 16 歳以上のてんかん患者において、本薬 1000～3000 mg/日を他の抗てんかん薬と併用投与したときの有効性が認められ、本薬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) 小児患者対象の国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.2.1: N01363 試験<2011年2月～2013年6月>)

既存の抗てんかん薬で十分な効果が認められず、併用抗てんかん薬が 1 剤又は 2 剤の強直間代発作を有する 4 歳以上 16 歳未満の日本人てんかん患者（目標症例数 15 例）を対象に、本薬（ドライシロップ剤）を他の抗てんかん薬と併用したときの有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本薬 20 mg/kg/日（体重 50 kg 以上の場合は 1000 mg/日）から投与を開始し、2 週間ごとに 20 mg/kg/日（体重 50 kg 以上の場合は 1000 mg/日）ずつ 60 mg/kg/日（体重 50 kg 以上の場合

5) (併合観察期間の週あたりの発作回数－治療期間の週あたりの発作回数) / 併合観察期間の週あたりの発作回数 × 100

は 3000 mg/日) まで増量した後 (増量期間)、本薬 60 mg/kg/日 (体重 50 kg 以上の場合は 3000 mg/日) を 20 週間経口投与する⁶⁾ と設定され (評価期間)、いずれもドライシロップ剤を用いて 1 日 2 回朝夕に投与することとされた (増量期間及び評価期間合わせた 24 週間が治療期間とされた)。また、評価期間終了後は、長期継続投与試験 (5.3.5.2.2: N01361 試験) へ移行するか、4 週間かけて漸減中止することと設定された。

総投与症例 13 例の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 であった。本試験の中止例は 2 例であり、中止理由は有害事象及びその他 (抗てんかん薬の追加投与) 各 1 例であった。

本薬の最終投与量は全症例で 60 mg/kg/日 (体重 50 kg 以上の被験者は 3000 mg/日) であった。

有効性評価項目である、FAS での治療期間における併合観察期間¹⁾ からの週あたりの強直間代発作回数減少率 (%) の平均値 ± 標準偏差及び中央値 (最小値, 最大値) は、 45.47 ± 50.34 及び 56.52 (-45.4, 100.0) であった。

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は 100% (13/13 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 5/13 例 (38.5%) に認められ、主な事象は傾眠 (3 例) 等であった。

バイタルサイン (血圧、脈拍数及び体温) について、収縮期血圧の低値 (1 例) 及び高値 (1 例)、拡張期血圧の低値 (6 例) 及び高値 (2 例)、脈拍数の高値 (1 例) が認められた。また、心電図について、QT 間隔の延長が 1 例で認められ、本薬との因果関係は否定されなかったが、投与継続中に消失したことが確認されている。

以上より申請者は、強直間代発作を有する 4 歳以上 16 歳未満の小児てんかん患者において、本薬 60 mg/kg/日 (体重 50 kg 以上の場合は 3000 mg/日) を他の抗てんかん薬と併用投与したときの有効性が認められ、本薬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。

(3) 長期継続投与試験 (5.3.5.2.2: N01361 試験 <2011 年 6 月 ~ 継続中 (年 月 日データカットオフ) >)

第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: N01159 試験、5.3.5.2.1: N01363 試験) を完了した日本人患者及び投与 20 週以降に N01159 試験を効果不十分のために早期中止した日本人患者を対象として、本薬 (錠剤又はドライシロップ剤) を長期投与したときの安全性及び有効性について検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本薬 (錠剤又はドライシロップ剤) 1000~3000 mg/日⁷⁾ (4 歳以上 16 歳未満で体重 50 kg 未満の患者は 20~60 mg/kg/日) を 1 日 2 回朝夕に経口投与すると設定され、投与を中止する場合は 2 週間ごとに 1000 mg/日 (4 歳以上 16 歳未満で体重 50 kg 未満の患者は 20 mg/kg/日) ずつ減量

6) 評価期間中に忍容性に問題が認められた場合は、40 mg/kg/日 (体重 50 kg 以上の場合は 2000 mg/kg/日) への減量が可能とされた。減量を行った症例において再度 60 mg/kg/日 (体重 50 kg 以上の場合は 3000 mg/kg/日) に増量することは不可とされた。

7) 初回用量は先行試験の評価期間完了時の用量とされたが、治験期間中の用量は治験責任医師又は治験分担医師の判断により変更を可とし、2 週間以上の間隔を開けて 20 mg/kg/日又は 1000 mg/日を超えない範囲で調整した。

することと設定された⁸⁾。

総投与症例 44 例 (N01159 試験からの継続例: 33 例、N01363 試験からの継続例: 11 例) 全例が安全性解析対象集団であり、安全性解析対象集団のうち、強直間代発作を有していなかった 1 例 (N01159 試験からの継続例) を除いた 43 例が有効性解析対象集団の FAS であった。

評価期間⁹⁾における平均投与量 (平均値 ± 標準偏差) は、N01159 試験からの継続例では 2232.2 ± 880.2 mg/日、N01363 試験からの継続例では体重 50 kg 未満の患者 (9 例) で 57.5 ± 6.7 mg/kg/日、体重 50 kg 以上の患者 (2 例) で 2705.8 ± 291.0 mg/日であった。

有効性評価項目である、FAS での評価期間における先行試験の併合観察期間¹⁾からの週あたりの強直間代発作回数減少率 (%) の平均値 ± 標準偏差及び中央値 (最小値, 最大値) は 68.71 ± 39.91 及び 90.31 (-43.26, 100.0) であった。

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、41/44 例 (93.2%) に認められたが、死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象は 9 例 (斜頸、乳腺腺腫、てんかん・前立腺炎、大腿骨頸部骨折、インフルエンザ・RS ウィルス肺炎、人工流産、頸椎骨折、咽頭扁桃炎・睡眠時無呼吸症候群、気管支炎・インフルエンザ・喘息発作重積各 1 例) に認められ、乳腺腺腫 (1 例) は本薬との因果関係は否定されなかった。

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、17/44 例 (38.6%) に認められ、主な事象は傾眠 (5 例)、心電図 QT 延長、攻撃性 (各 2 例) 等であった。

バイタルサイン (血圧、脈拍数及び体温) について、収縮期血圧の低値 (6 例)、拡張期血圧の低値 (6 例) 及び高値 (1 例)、脈拍数の高値 (1 例) が認められた。心電図について、心電図 QT 延長が 2 例で認められ、本薬との因果関係は否定されなかったが、投与継続中に消失したことが確認されている。

以上より申請者は、強直間代発作を有する日本人成人てんかん患者及び 4 歳以上の小児てんかん患者において、本薬 1000~3000 mg/日 (4 歳以上 16 歳未満で体重 50 kg 未満の患者は 20~60 mg/kg/日) を他の抗てんかん薬と併用して長期投与したときの安全性に新たな問題は認められず、有効性も維持されると考えることを説明した。

< 審査の概略 >

(1) 国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: N01159 試験) による評価について

1) 内因性及び外因性の民族的要因について

機構は、国際共同試験として実施された N01159 試験 (5.3.5.1.1) について、本薬の有効性及び安全性に及ぼす内因性及び外因性の民族的要因をどのように考慮したのか説明するよう申請者に求めた。

8) N01159 試験の本薬群であった被験者は、N01159 試験の評価期間の後、4 週間の移行期間において評価期間完了時の用量を継続投与し、N01361 試験に移行した。N01159 試験のプラセボ群であった被験者は、4 週間の移行期間において本薬の投与を開始した。評価期間中に本薬 3000 mg/日に対応するプラセボを服用していた場合は、移行期間の最初の 2 週間は本薬 1000 mg/日を、その後の 2 週間は本薬 2000 mg/日を服用し、N01361 試験では本薬 3000 mg/日から投与を開始した。評価期間中に本薬 2000 mg/日に対応するプラセボを服用していた場合は、移行期間の最初の 2 週間はプラセボを、その後の 2 週間は本薬 1000 mg/日を服用し、N01361 試験では本薬 2000 mg/日から投与を開始した。評価期間中に本薬 1000 mg/日に対応するプラセボを服用していた場合は、移行期間の 4 週間を通じてプラセボのみを服用し、N01361 試験では本薬 1000 mg/日から投与を開始した。N01363 試験から移行した被験者は、N01363 試験の評価期間完了時の用量を継続投与し、N01361 試験に移行した。

9) 本試験での投与開始時点から強直間代発作に係る効能・効果の承認が得られるまで又は開発が中止されるまでを評価期間とし、投与を継続することとされた。本項の評価期間の成績は投与開始からデータカットオフ時点までの結果を示している。

申請者は、内因性の民族的要因について、本薬は腎排泄型の薬剤であり、現在までに本薬の薬物動態に民族差の存在は知られていないこと、N01159 試験において日本人と中国人の血漿中未変化体濃度の分布は重複しており、大きな差異は認められなかったこと（「(i) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）を説明した。また申請者は、強直間代発作の病態の日本人と中国人の類似性に関する公表文献等は見当たらないものの、部分発作の病態については大きな民族差がないことが知られており、N01159 試験において、患者背景及びてんかん病歴が日本人と中国人で類似していたことを説明した。

次に申請者は、外因性の民族的要因については、日本及び中国ではてんかんの診断及び発作の分類に International League Against Epilepsy の基準が用いられていること¹⁰⁾、診断や治療内容の統一化をはかるための講習会を実施したことを説明した。また申請者は、N01159 試験開始時に強直間代発作に関連する適応を有していた薬剤の承認状況について、両国で承認されていた薬剤はバルプロ酸ナトリウム、カルバマゼピン、ラモトリギン、プリミドン及びゾニサミド、日本のみで承認されていた薬剤はフェノバルビタール、フェニトイン、アセチルフェネトライド、クロバザム及びエトイン、中国のみで承認されていた薬剤はクロナゼパム及び Oxcarbazepine であり、承認薬剤には一部で差異が認められたものの、両国のてんかん治療ガイドライン¹⁰⁾を踏まえると、治療実態に大きな差異はないと考えたことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本薬の有効性及び安全性に及ぼす内因性及び外因性の民族的要因に日本及び中国の間で大きな差異はないと考えることを説明した。

2) 有効性及び安全性の評価について

機構は、N01159 試験における日本人症例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、N01159 試験における日本人症例数について、全体集団と日本人集団で一貫した傾向¹¹⁾を確認できる確率が 86%となる日本人症例数として 78 例（各群 39 例）を目標として設定したものの、実施医療機関の選定時から該当する患者がいない等の理由で参加を辞退する医療機関が多く、日本人症例数の確保に一定の困難を伴うことが予想されたことを説明した。その上で申請者は、(i) N01159 試験で盲検性担保に関わる問題⁴⁾が発生した結果、●●●年●月までに無作為化された 16 例（すべて日本人症例）が FAS から除外されたこと、(ii) 国内では最終的に 95 の医療機関と契約した上で、被験者募集の広告を行う等の方策をとったものの、症例登録は●月あたり●●例程度と低調であったこと、(iii) ●●●年●月●日時点の組入れ症例数（日本:●●例¹²⁾、中国●●例）からは、日本人症例数を全体集団の約●割（全体集団と日本人集団で一貫した傾向を確認できる確率は約●%）とした場合であっても、日本と中国で登録完了日に●カ月の乖離が生じると予測され、患者集団の均質性に影響が生じる可能性があったことを踏まえ、実施可能性並びに日本及び中国での症例登録終了時期を考慮して日本人目標症例数を 26 例（各群 13 例；全体集団と日本人集団で一貫した傾向を確認できる確率は 71%）¹²⁾に変更したことを説明した。

機構は、N01159 試験における全体集団と各国での有効性及び安全性が異なる可能性について説明するよう申請者に求めた。

10) てんかん治療ガイドライン作成小委員会、日本神経学会治療ガイドライン。てんかん治療ガイドライン 2002, 2002、中華医学会、臨床診療指南 癲癇病分冊, 2007

11) 「国際共同治験に関する基本的考え方について」（平成 19 年 9 月 28 日付 薬食審査発第 0928010 号）に記載された日本人集団と全体集団で一貫した結果が得られていることを定量的に評価する方法の方法 1 を参考に、日本人集団における本薬群とプラセボ群との群間差が全体集団における群間差の 1/2 以上になった場合に全体集団と日本人集団で一貫した傾向が認められると判断することとした。

12) 盲検性担保に関わる問題が発生していた期間中に無作為化された 16 例を含まない。

申請者は、N01159 試験の治療期間における国別の併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率は表 3 のとおりであり、日本人症例数は限られているものの、日本及び中国での結果は試験全体と同様の傾向であったことを説明した。

表 3 治療期間における国別の併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率 (FAS)

	投与群	評価例数	週あたりの強直間代発作回数		減少率 (%)	群間差 ^{a)}
			併合観察期間	治療期間		
全体	プラセボ群	109	1.25 ± 1.96 0.83 (0.34, 16.16)	1.16 ± 2.67 0.65 (0.00, 25.29)	13.19 ± 55.54 19.64 (-165.54, 100.00)	56.13 [44.02, 68.24]
	本薬群	117	1.81 ± 3.00 0.89 (0.34, 22.53)	0.75 ± 1.72 0.16 (0.00, 12.44)	68.22 ± 34.95 76.98 (-65.69, 100.00)	
日本	プラセボ群	12	2.37 ± 4.43 0.63 (0.50, 16.16)	2.88 ± 7.11 0.42 (0.00, 25.29)	21.74 ± 67.67 37.19 (-145.55, 100.00)	49.27 [5.80, 92.74]
	本薬群	14	2.25 ± 5.85 0.51 (0.38, 22.53)	0.86 ± 2.37 0.07 (0.00, 9.00)	71.30 ± 38.05 87.42 (-27.21, 100.00)	
中国	プラセボ群	97	1.11 ± 1.38 0.88 (0.34, 12.85)	0.95 ± 1.34 0.69 (0.00, 11.91)	12.13 ± 54.17 18.85 (-165.54, 100.00)	56.92 [44.16, 69.68]
	本薬群	103	1.75 ± 2.42 0.89 (0.34, 16.41)	0.74 ± 1.63 0.20 (0.00, 12.44)	67.80 ± 34.69 75.20 (-65.69, 100.00)	

上段：平均値 ± 標準偏差、下段：中央値 (最小値, 最大値)

a) 減少率の平均値の群間差 [95%信頼区間]

投与群及び国を因子、併合観察期間における週あたりの強直間代発作回数を共変量とする共分散分析モデルに基づく

また申請者は、N01159 試験の治療期間における国別の主な有害事象の発現割合は表 4 のとおりであり、中国人と比較して日本人で鼻咽頭炎、発熱、胃腸炎の発現割合が高い傾向であったことを説明した上で、いずれも軽度又は中等度の事象であったこと、日本人症例数は限られており、原因について詳細な考察は困難であったことを説明した。さらに申請者は、中国人において尿中蛋白陽性が偏って認められたものの、有害事象が認められた患者において患者背景や併用薬が大きく異なる傾向は認められなかったことから、その理由を明確にすることはできなかったことを説明した。

表 4 治療期間における国別の主な有害事象

	全体		日本		中国	
	プラセボ群	本薬群	プラセボ群	本薬群	プラセボ群	本薬群
評価例数	125	126	21	22	104	104
有害事象	65 (52.0)	72 (57.1)	15 (71.4)	20 (90.9)	50 (48.1)	52 (50.0)
主な事象						
鼻咽頭炎	20 (16.0)	24 (19.0)	6 (28.6)	6 (27.3)	14 (13.5)	18 (17.3)
尿中蛋白陽性	1 (0.8)	10 (7.9)	0	0	1 (1.0)	10 (9.6)
発熱	5 (4.0)	7 (5.6)	0	4 (18.2)	5 (4.8)	3 (2.9)
血小板数減少	4 (3.2)	7 (5.6)	0	1 (4.5)	4 (3.8)	6 (5.8)
頭痛	5 (4.0)	6 (4.8)	1 (4.8)	2 (9.1)	4 (3.8)	4 (3.8)
便秘	1 (0.8)	5 (4.0)	1 (4.8)	3 (13.6)	0	2 (1.9)
傾眠	1 (0.8)	4 (3.2)	1 (4.8)	2 (9.1)	0	2 (1.9)
胃腸炎	1 (0.8)	3 (2.4)	0	3 (13.6)	1 (1.0)	0
痙攣	4 (3.2)	1 (0.8)	3 (14.3)	1 (4.5)	1 (1.0)	0
胃炎	3 (2.4)	0	3 (14.3)	0	0	0

発現例数 (発現割合 (%))

以上を踏まえ申請者は、N01159 試験における日本人症例数は限られているものの、有効性について、全体集団と日本人集団とで大きく異なる傾向は認められなかったこと、安全性については、一部の事象で日本人と中国人の間に偏りが認められたものの、いずれも軽度又は中等度の事象であり、安全性プロファイルが日本人と中国人の間で大きく異なる可能性は低いと考えることから、N01159 試験に基づき日本人における本薬の有効性及び安全性を評価することは可能と考えることを説明した。

機構は、N01159 試験における計画変更後の日本人症例数は限られているものの、本薬の有効性及び安全性プロファイルが日本人と中国人で大きく異なる可能性は示唆されておらず、被験者登録促

進のための方策が行われたこと、参加国間でデータ取得時期が大幅に異なった場合には国際共同試験の結果解釈が困難になる可能性があることを考慮すると、国際共同第Ⅲ相試験として実施された N01159 試験成績に基づき日本人における本薬の有効性及び安全性を評価することは受け入れ可能と考える。なお機構は、国際共同試験を実施する場合には、日本人集団と全体集団で結果の一貫性を評価する必要があり、そのためには一定数以上の日本人症例を確保する必要があることから、試験計画時に実施可能性も含めて十分な検討を行った上で、試験計画を定めることが重要と考える。

(2) 本薬の有効性について

1) 中止例の有効性評価への影響について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: N01159 試験）では早期中止例が多く、特に本薬群と比較してプラセボ群で中止例の割合が高かったこと（FAS でプラセボ群 46.8% (51/109 例)、本薬群 34.2% (40/117 例)）から、中止例が本薬の有効性評価に影響を与えた可能性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、N01159 試験では「効果不十分」による中止例（プラセボ群 33.9% (37/109 例)、本薬群 23.1% (27/117 例)）が多く認められたことにより、試験の中止例が多くなったと考えることを説明した上で、N01159 試験では無作為化後 20 週以降に「効果不十分」により中止した場合に本薬単群の継続投与試験（日本では長期継続投与試験（5.3.5.2.2: N01361 試験）、中国では Named Patient Program³⁾）に移行できる規定としていたため、無作為化後 20 週以降にプラセボ群 30/109 例、本薬群 24/117 例で「効果不十分」により試験を中止して継続投与試験への移行を希望しており、当該規定が影響した可能性が考えられることを説明した。その上で申請者は、N01159 試験の完了例での治療期間における併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率 (%)（平均値 ± 標準偏差）はプラセボ群で 26.18 ± 45.46 、本薬群で 79.52 ± 24.16 、群間差とその 95%信頼区間は 53.79 [41.68, 65.91]¹³⁾ であり、FAS での解析結果（表 2）と比較してプラセボ群と本薬群の両方で減少率が大きくなる傾向が認められたものの、同程度の群間差が得られていることから、中止例が有効性評価に与えた影響は大きくないと考えることを説明した。

機構は、N01159 試験において、中止例が多く認められた理由について、患者が確実に実薬投与を受けられる臨床試験を志向するのは当然であり、プラセボ対照試験を中止した被験者を継続投与試験に組入れ可能な規定としたことは適切ではなかったと考える。しかしながら機構は、N01159 試験の全体集団と完了例の集団で本薬の有効性の結果に大きな差異がないことを踏まえると、N01159 試験の成績に基づき本薬の強直間代発作に対する有効性は示されたと判断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、N01159 試験（5.3.5.1.1）における主な患者背景別の治療期間における併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率（表 5）を提示し、特定の部分集団で本薬の有効性が大きく減

13) 投与群及び国を因子、併合観察期間における週あたりの強直間代発作回数を共変量とする共分散分析モデルに基づく。

弱する可能性は示唆されなかったこと、てんかん症候群（特発性、症候性）によって本薬の有効性は大きく異ならなかったことを説明した。

表5 N01159 試験における主な患者背景別の治療期間における併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率（FAS）

		週あたりの強直間代発作回数減少率 ^{b)}		群間差 ^{a)} [95%信頼区間]
		プラセボ群	本薬群	
性別	男性	10.19 ± 5.45 (65)	73.16 ± 5.07 (75)	62.98 [48.19, 77.76]
	女性	15.97 ± 7.51 (44)	61.12 ± 7.69 (42)	45.15 [23.73, 66.58]
年齢	28.5 歳 ^{a)} 未満	4.22 ± 6.50 (53)	69.21 ± 6.10 (60)	65.00 [47.19, 82.81]
	28.5 歳 ^{a)} 以上	20.39 ± 5.97 (56)	68.44 ± 5.92 (57)	48.05 [31.35, 64.74]
体重	64.0 kg ^{a)} 未満	-4.09 ± 7.28 (54)	67.17 ± 7.22 (55)	71.26 [50.90, 91.61]
	64.0 kg ^{a)} 以上	29.16 ± 4.71 (55)	70.02 ± 4.43 (62)	40.86 [27.96, 53.75]
発症年齢	14.7 歳 ^{a)} 未満	9.61 ± 6.23 (54)	67.46 ± 6.01 (58)	57.85 [40.69, 75.01]
	14.7 歳 ^{a)} 以上	15.58 ± 6.34 (55)	70.01 ± 6.12 (59)	54.44 [36.80, 72.07]
罹病期間	13.8 年 ^{a)} 未満	8.93 ± 5.96 (54)	75.55 ± 5.69 (59)	66.62 [50.15, 83.08]
	13.8 年 ^{a)} 以上	15.93 ± 6.52 (55)	62.13 ± 6.35 (58)	46.19 [28.14, 64.25]
併合観察期間の週あたりの強直間代発作回数	0.9 回 ^{a)} 未満	10.39 ± 6.59 (56)	80.49 ± 6.59 (56)	70.11 [51.50, 88.71]
	0.9 回 ^{a)} 以上	15.07 ± 5.83 (53)	57.89 ± 5.43 (61)	42.82 [26.91, 58.73]
てんかん症候群	特発性	14.89 ± 6.51 (51)	69.39 ± 6.32 (54)	54.50 [36.40, 72.60]
	症候性	12.73 ± 6.10 (56)	69.31 ± 5.94 (59)	56.58 [39.59, 73.57]
	その他	-73.35 ± 60.95 (2)	64.50 ± 37.00 (4)	137.85 [-223.12, 498.82]
前治療抗てんかん薬数	0 剤	14.09 ± 6.47 (51)	74.78 ± 6.67 (48)	60.68 [42.14, 79.22]
	1 剤	15.57 ± 8.42 (22)	80.03 ± 7.04 (31)	64.46 [41.90, 87.01]
	2 剤	13.64 ± 14.31 (10)	55.88 ± 10.25 (19)	42.24 [5.31, 79.17]
	3 剤	8.30 ± 16.09 (11)	45.33 ± 16.09 (11)	37.03 [-10.99, 85.05]

最小二乗平均値 ± 標準誤差（評価例数）

a) 中央値

b) 投与群及び国を因子、併合観察期間における週あたりの強直間代発作回数を共変量とする共分散分析モデルに基づく

また申請者は、N01159 試験における併用抗てんかん薬の数別及び主な併用抗てんかん薬別の、治療期間における併合観察期間からの強直間代発作回数減少率（表6）を提示し、併用抗てんかん薬数による影響は認められなかったことを説明した。また申請者は、併用抗てんかん薬別では、フェニトインを併用していた患者集団において本薬群とプラセボ群との群間差が小さくなる傾向が認められたものの、プラセボ群における減少率が高かったことによるものであり、本薬群では他の抗てんかん薬併用患者と発作回数減少率が同程度であったことを説明し、併用抗てんかん薬が本薬の有効性に影響を及ぼす可能性は低いと考えることを説明した。なお申請者は、N01159 試験ではベンゾジアゼピン系薬剤及びレスキュー薬の使用を許容していたものの、使用した患者はいずれも5例と少数であり、その影響について考察することは困難であったことを説明した。

表6 N01159 試験における併用抗てんかん薬の数及び主な併用抗てんかん薬別の治療期間における併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率（FAS）

		週あたりの強直間代発作回数減少率 ^{a)}		群間差 ^{a)} [95%信頼区間]
		プラセボ群	本薬群	
併用抗てんかん薬数	1 剤	11.36 ± 6.45 (49)	67.76 ± 5.63 (64)	56.39 [39.25, 73.54]
	2 剤	14.38 ± 6.19 (60)	68.52 ± 6.65 (52)	54.15 [36.09, 72.21]
主な併用抗てんかん薬	カルバマゼピン	5.19 ± 8.35 (34)	68.09 ± 8.22 (35)	62.90 [39.29, 86.52]
	ラモトリギン	12.45 ± 12.38 (16)	64.71 ± 10.54 (22)	52.26 [19.00, 85.51]
	Oxcarbazepine	-9.85 ± 15.14 (16)	72.87 ± 17.49 (12)	82.72 [34.98, 130.45]
	フェノバルビタール	24.56 ± 10.83 (15)	73.07 ± 11.22 (14)	48.51 [16.18, 80.85]
	フェニトイン	51.11 ± 10.02 (9)	79.37 ± 11.69 (7)	28.26 [-8.85, 65.36]
	トピラマート	14.55 ± 14.03 (14)	62.17 ± 12.28 (18)	47.61 [8.34, 86.89]
	バルプロ酸ナトリウム	13.42 ± 7.05 (43)	68.93 ± 7.23 (41)	55.51 [35.18, 75.83]

最小二乗平均値 ± 標準誤差（評価例数）

a) 投与群及び国を因子、併合観察期間の週あたりの強直間代発作回数を共変量とする共分散分析モデルに基づく

機構は、以上について了承し、患者背景や併用抗てんかん薬が本薬の有効性に大きな影響を与える可能性は低いと考える。

(3) 本薬の安全性について

機構は、強直間代発作を有するてんかん患者と部分発作を有するてんかん患者における本薬の安全性プロファイルが異なる可能性について説明するように申請者に求めた。

申請者は、成人及び小児てんかん患者における強直間代発作と部分発作を対象とした短期投与試験¹⁴⁾ 及び長期投与試験¹⁵⁾ において認められた主な有害事象の発現割合（表 7 及び表 8）を提示し、強直間代発作を有するてんかん患者と部分発作を有するてんかん患者で認められた有害事象の種類は類似していたことを説明した。また申請者は、強直間代発作を有するてんかん患者では痙攣の発現割合が高い傾向が認められたものの、いずれも軽度又は中等度の事象であり、本薬群又は本薬投与時に認められた事象については本薬との因果関係が否定されていることから、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 短期投与試験における主な有害事象の発現割合

	成人				小児	
	強直間代発作 ^{a)}		部分発作 ^{b)}		強直間代発作 ^{c)}	部分発作 ^{d)}
	プラセボ	本薬	プラセボ	本薬	本薬	本薬
評価例数	125	126	140	424	13	73
有害事象	66 (52.8)	72 (57.1)	119 (85.0)	357 (84.2)	13 (100)	60 (82.2)
主な事象						
鼻咽頭炎	21 (16.8)	24 (19.0)	38 (27.1)	136 (32.1)	3 (23.1)	27 (37.0)
尿中蛋白陽性	1 (0.8)	10 (7.9)	3 (2.1)	1 (0.2)	0	0
発熱	5 (4.0)	7 (5.6)	5 (3.6)	11 (2.6)	1 (7.7)	5 (6.8)
血小板数減少	4 (3.2)	7 (5.6)	2 (1.4)	1 (0.2)	0	0
頭痛	5 (4.0)	6 (4.8)	16 (11.4)	26 (6.1)	1 (7.7)	2 (2.7)
下痢	3 (2.4)	6 (4.8)	10 (7.1)	22 (5.2)	2 (15.4)	2 (2.7)
好中球数減少	0	5 (4.0)	4 (2.9)	24 (5.7)	0	0
傾眠	1 (0.8)	4 (3.2)	13 (9.3)	61 (14.4)	3 (23.1)	32 (43.8)
浮動性めまい	9 (7.2)	4 (3.2)	7 (5.0)	33 (7.8)	0	0
上気道感染	5 (4.0)	5 (4.0)	0	0	0	6 (8.2)
挫傷	2 (1.6)	2 (1.6)	6 (4.3)	34 (8.0)	1 (7.7)	1 (1.4)
悪心	1 (0.8)	2 (1.6)	7 (5.0)	2 (0.5)	0	2 (2.7)
痙攣	4 (3.2)	1 (0.8)	1 (0.7)	2 (0.5)	3 (23.1)	1 (1.4)

発現例数（発現割合（%））

a) N01159 試験、b) N165 試験、N01221 試験、c) N01363 試験、d) N01223 試験 第 1 期

14) 強直間代発作を有する成人てんかん患者: N01159 試験 (5.3.5.1.1)、部分発作を有する成人てんかん患者: 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)、強直間代発作を有する小児てんかん患者: N01363 試験 (5.3.5.2.1)、部分発作を有する小児てんかん患者: N01223 試験 第 1 期 (小児用量の追加に係る承認申請時資料 5.3.5.2.2)

15) 強直間代発作を有する成人てんかん患者: N01361 試験 成人集団 (5.3.5.2.2)、部分発作を有する成人てんかん患者: 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)、強直間代発作を有する小児てんかん患者: N01361 試験 小児集団 (5.3.5.2.2)、部分発作を有する小児てんかん患者: N01223 試験 第 2 期 (小児用量の追加に係る承認申請時資料 5.3.5.2.2)

表 8 長期投与試験における主な有害事象の発現割合

	成人		小児	
	強直間代発作 ^{a)}	部分発作 ^{b)}	強直間代発作 ^{c)}	部分発作 ^{d)}
評価例数	33	464	11	55
有害事象	32 (97.0)	442 (95.3)	11 (100)	53 (96.4)
主な事象				
鼻咽頭炎	24 (72.7)	351 (75.6)	10 (90.9)	42 (76.4)
傾眠	8 (24.2)	187 (40.3)	1 (9.1)	7 (12.7)
挫傷	7 (21.2)	142 (30.6)	0	8 (14.5)
頭痛	7 (21.2)	128 (27.6)	2 (18.2)	9 (16.4)
下痢	6 (18.2)	94 (20.3)	0	7 (12.7)
齲歯	6 (18.2)	57 (12.3)	4 (36.4)	4 (7.3)
擦過傷	5 (15.2)	70 (15.1)	1 (9.1)	6 (10.9)
便秘	5 (15.2)	66 (14.2)	1 (9.1)	5 (9.1)
痙攣	5 (15.2)	17 (3.7)	8 (72.7)	6 (10.9)
発熱	2 (6.1)	74 (15.9)	2 (18.2)	14 (25.5)
悪心	2 (6.1)	62 (13.4)	2 (18.2)	3 (5.5)
浮動性めまい	1 (3.0)	92 (19.8)	1 (9.1)	1 (1.8)
嘔吐	1 (3.0)	53 (11.4)	3 (27.3)	2 (3.6)
インフルエンザ	3 (9.1)	41 (8.8)	4 (36.4)	20 (36.4)
副鼻腔炎	0	4 (0.9)	2 (18.2)	1 (1.8)
心電図 QT 延長	0	0	2 (18.2)	0
上気道感染	1 (3.0)	1 (0.2)	0	9 (16.4)

発現例数 (発現割合 (%))

a) N01361 試験 成人集団、b) N01020 試験、N01222 試験、c) N01361 試験 小児集団、d) N01223 試験 第 2 期

また申請者は、個別の有害事象として、中枢神経系の有害事象、血液障害、皮膚粘膜眼症候群、自殺関連事象及び敵意・攻撃性関連の有害事象の発現状況並びに小児の成長に対する影響について、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、成人及び小児てんかん患者における強直間代発作と部分発作を対象とした短期投与試験¹⁴⁾及び長期投与試験¹⁵⁾において認められた主な中枢神経系の有害事象¹⁶⁾である頭痛、傾眠及び浮動性めまいの発現割合は表 7 及び表 8 のとおりであり、強直間代発作を有するてんかん患者において発現割合が高い傾向は認められず、その他の中枢神経系の有害事象についても同様であったことを説明した。また申請者は、強直間代発作を有する小児てんかん患者では痙攣の発現割合が高い傾向が認められたものの、限られた症例数での検討結果であり、認められた有害事象の種類と重症度が成人てんかん患者及び部分発作を有する小児てんかん患者と大きく異なる傾向は認められなかったことを説明した。さらに申請者は、傾眠を含めた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、新たな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、成人てんかん患者における強直間代発作と部分発作を対象とした短期投与試験¹⁴⁾及び長期投与試験¹⁵⁾における主な血液障害関連の有害事象¹⁷⁾の発現状況 (表 9) を提示し、血小板数減少は強直間代発作を対象とした短期投与試験において発現割合が高い傾向であったことを説明した上で、強直間代発作を対象とした海外第Ⅲ相試験 (参考 5.3.5.1.2: N01057 試験) では、部分発作を対象とした海外短期投与試験¹⁸⁾と比較して、特定の事象の発現割合が高い傾向は認められていないことを説明した。また申請者は、長期投与試験については強直間代発作を対象とした試験で発現割合が

16) MedDRA SOC 「神経系障害」及び「精神障害」に含まれる事象

17) MedDRA SMQ 「造血障害による血球減少症」に含まれる事象

18) N051 試験、N132 試験、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、参考 5.3.5.1.5)

高くなる傾向は認められなかったことを説明した。さらに申請者は、強直間代発作を有する小児てんかん患者を対象とした短期投与試験¹⁴⁾及び長期投与試験¹⁵⁾における血液障害関連の有害事象は、短期投与試験では認められず、長期投与試験では白血球数減少 1/11 例 (9.1%) のみであり、強直間代発作を有する小児てんかん患者において血液障害のリスクが高くなる可能性は示唆されなかったことを説明した。

表9 短期投与試験及び長期投与試験における主な血液障害関連の有害事象の発現割合

	短期投与試験				長期投与試験	
	強直間代発作 ^{a)}		部分発作 ^{b)}		強直間代発作 ^{c)}	部分発作 ^{d)}
	プラセボ	本薬	プラセボ	本薬	本薬	本薬
評価例数	125	126	140	424	33	464
血液障害関連有害事象	4 (3.2)	12 (9.5)	10 (7.1)	30 (7.1)	2 (6.1)	50 (10.8)
主な事象						
貧血	0	2 (1.6)	0	0	2 (6.1)	8 (1.7)
血小板数減少	4 (3.2)	7 (5.6)	2 (1.4)	1 (0.2)	0	6 (1.3)
好中球数減少	0	5 (4.0)	4 (2.9)	24 (5.7)	0	24 (5.2)
白血球数減少	1 (0.8)	4 (3.2)	3 (2.1)	9 (2.1)	0	16 (3.4)

発現例数 (発現割合 (%))

a) N01159 試験、b) N165 試験、N01221 試験、c) N01361 試験 成人集団、d) N01020 試験、N01222 試験

以上を踏まえ申請者は、強直間代発作を有するてんかん患者における本薬の血液障害のリスクが部分発作を有するてんかん患者と比較して有害事象の発現割合が大きく異なる可能性は低く、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、新たな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、強直間代発作を有する成人又は小児てんかん患者を対象とした短期投与試験¹⁴⁾及び長期投与試験¹⁵⁾において認められた皮膚粘膜眼症候群関連の有害事象¹⁹⁾は、口腔内潰瘍形成、皮膚びらん、口内炎、結膜炎、眼乾燥及び皮膚剥奪のみであり、いずれも軽度の事象として少数例で認められたのみであったことから、部分発作を有するてんかん患者を対象とした短期投与試験及び長期投与試験を上回るリスクは示唆されなかったと考えることを説明した。また申請者は、強直間代発作を有する小児てんかん患者における皮膚粘膜眼症候群のリスクが成人患者及び部分発作を有する小児てんかん患者と比較して高い傾向は示唆されなかったことを説明した。さらに申請者は、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、新たな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、強直間代発作を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (N01159 試験)、国内臨床試験 (5.3.5.2.1: N01363 試験、5.3.5.2.2: N01361 試験) 及び海外臨床試験 (参考 5.3.5.1.2: N01057 試験) における自殺関連有害事象²⁰⁾ は、N01159 試験の本薬群において自殺念慮が 1/126 例 (0.8%) に認められたのみであったことを説明し、部分発作を対象とした臨床試験 (短期投与試験¹⁴⁾ 1/424 例 (0.2%: 故意の自傷行為)、海外短期投与試験¹⁸⁾ 2/486 例 (0.4%: 自殺念慮、自殺既遂各 1 例)) と比較して発現割合が高くなる傾向は認められなかったことを説明した。また申請者は、小児の強直間代発作を対象とした試験^{14, 15)} において自殺関連有害事象は認められなかったことを説明した。さらに申請者は、強直間代発作を有するてんかん患者において、本薬又は他の抗てんかん薬の自殺リスクが異なる可能性が

19) MedDRA SMQ 「重篤皮膚副作用」及びHLGT 「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

20) MedDRA SMQ 「自殺/自傷」に含まれる事象

あるとする公表文献は見当たらないことから、本薬による自殺リスクが部分発作を有するてんかん患者と比較して強直間代発作を有するてんかん患者で高く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、成人及び小児てんかん患者における強直間代発作と部分発作を対象とした短期投与試験¹⁴⁾において認められた主な敵意・攻撃性関連の有害事象²¹⁾の発現割合(表10)を提示し、部分発作を対象とした試験と比較して強直間代発作を対象とした試験で発現割合が高くなる傾向は認められなかったこと、長期投与試験¹⁵⁾についても同様であったことを説明した。さらに申請者は、強直間代発作を有する小児てんかん患者における敵意・攻撃性関連の有害事象の発現割合が成人てんかん患者及び部分発作を有する小児てんかん患者と比較して高い傾向は示唆されなかったことを説明した。

表10 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割合

	成人				小児	
	強直間代発作 ^{a)}		部分発作 ^{b)}		強直間代発作 ^{c)}	部分発作 ^{d)}
	プラセボ	本薬	プラセボ	本薬	本薬	本薬
評価例数	125	126	140	424	13	73
敵意・攻撃性関連有害事象	6 (4.8)	8 (6.3)	8 (5.7)	27 (6.4)	1 (7.7)	4 (5.5)
主な事象						
不眠症	2 (1.6)	2 (1.6)	2 (1.4)	5 (1.2)	0	0
易刺激性	0	2 (1.6)	0	4 (0.9)	0	2 (2.7)
裂傷	0	1 (0.8)	3 (2.1)	9 (2.1)	1 (7.7)	0
損傷	0	1 (0.8)	1 (0.7)	8 (1.9)	0	0
不安	1 (0.8)	0	0	1 (0.2)	0	0
攻撃性	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)	0	1 (1.4)
溺死	2 (1.6)	0	0	0	0	0

発現例数(発現割合(%))

a) N01159 試験、b) N165 試験、N01221 試験、c) N01363 試験、d) N01223 試験 第1期

以上を踏まえ申請者は、本薬による自殺関連事象及び敵意・攻撃性関連の有害事象のリスクが強直間代発作を有するてんかん患者において特に高くなる可能性は低く、自殺関連事象及び敵意・攻撃性関連の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、新たな注意喚起の必要はないと考えることを説明した。

5) 小児の成長に対する影響について

申請者は、小児てんかん患者における強直間代発作と部分発作を対象とした国内臨床試験²²⁾における身長及び体重の変化について、国内の標準成長曲線(日本小児内分泌学会: 横断的成長曲線(<http://jspe.umin.jp/medical/taikaku.html> (2015年10月15日)))に対するパーセンタイル値の経時推移は表11のとおりであり、強直間代発作を有する小児てんかん患者ではベースライン時及び各評価時点でのパーセンタイル値が部分発作を有する小児てんかん患者と比較して低い傾向が認められたことを説明した。その上で申請者は、強直間代発作を有する小児てんかん患者においてベースライン時のパーセンタイル値が小さい症例が数例認められたこと、ベースラインのパーセンタイル値が高い患者で中止例が認められたことが影響した可能性が考えられることを説明した。

21) MedDRA SMQで「敵意/攻撃性(広域)」に含まれる事象(MedDRA PTで「ワクチン接種後の易刺激性」に該当する事象を除く)及びMedDRA PTで不安、パニック発作、不眠症及びアカンジアに該当する事象

22) 強直間代発作: 5.3.5.2.1: N01363 試験、5.3.5.2.2: N01361 試験 小児集団、部分発作: N01223 試験(小児用量の追加に係る承認申請時資料 5.3.5.2.2)

表 11 国内臨床試験における身長及び体重の標準成長曲線に対するパーセンタイル値の経時推移

	体重		身長	
	強直間代発作 ^{a)}	部分発作 ^{b)}	強直間代発作 ^{a)}	部分発作 ^{b)}
ベースライン	32.1 ± 28.8 (13)	34.0 ± 29.7 (73)	23.2 ± 26.9 (13)	29.6 ± 26.9 (73)
24 週以下	33.9 ± 30.6 (13)	34.1 ± 30.5 (73)	46.4 ± 26.1 (3)	29.1 ± 26.7 (55)
48 週以下	28.6 ± 32.1 (11)	33.8 ± 30.1 (54)	20.4 ± 24.5 (11)	28.1 ± 26.7 (54)
72 週以下	23.3 ± 31.8 (10)	32.3 ± 29.5 (52)	19.7 ± 20.6 (7)	27.6 ± 27.1 (47)
96 週以下	19.0 ± 27.8 (10)	30.4 ± 28.0 (46)	18.7 ± 23.7 (9)	28.1 ± 27.3 (40)
96 週超	20.8 ± 25.9 (9)	26.6 ± 25.8 (39)	16.2 ± 25.2 (9)	28.0 ± 28.2 (34)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) N01363 試験、N01361 試験 小児集団、b) N01223 試験

機構は、以上について了承し、強直間代発作を有するてんかん患者において本薬の安全性に関する新たな問題は認められていないものと考えますが、N01159 試験及び N01363 試験に組入れられた日本人症例数は少数例であることを踏まえ、強直間代発作を有するてんかん患者における安全性及び強直間代発作と部分発作における安全性プロファイルが大きく異なることについては、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。

(4) 効能・効果について

機構は、本薬の効能・効果が欧米では特発性全般てんかん患者における強直間代発作に限定されていることを踏まえ、本邦においててんかん症候群を限定しない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、本薬の欧米における強直間代発作に対する開発においては、患者集団を均一化するために特発性全般てんかん患者に限定して第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1.2: N01057 試験）を実施したため、最終的な効能・効果における対象患者が特発性全般てんかん患者に限定されたことを説明した。その上で申請者は、本邦における強直間代発作に対する開発を開始する際に実施可能性について調査を行ったところ、特発性全般てんかん患者の強直間代発作は既存の治療で十分なコントロールを得られる場合が多いため、特発性全般てんかん患者に限定して第Ⅲ相試験を実施することは困難と考えられたこと、特発性全般てんかんと症候性全般てんかんにおける強直間代発作に対する本薬の反応性が大きく異ならなかったとする学会発表（Kkolou E et al, *J Neurol*, 254 suppl.3: 50 Abs.0196, 2007、Martland T et al, *The Effectiveness Of Levetiracetam In Children With Complex Epilepsy*, 5th European Congress Of Epileptology, 2002）が存在したことから、日本人が参加する国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: N01159 試験、5.3.5.2.1: N01363 試験）及び国内長期継続投与試験（5.3.5.2.2: N01361 試験）については、てんかん症候群を限定せずに実施したことを説明した。そして申請者は、N01159 試験におけるてんかん症候群別の治療期間における併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率は表 5 のとおりであり、特発性てんかんと症候性てんかんにおける強直間代発作に対する本薬の有効性が大きく異なる傾向は認められなかったことから、本邦における強直間代発作に関する効能・効果において、てんかん症候群を限定する必要はないと考えることを説明した。

機構は、以上について了承し、効能・効果においててんかん症候群を限定する必要はないと考えるが、てんかん症候群別の有効性については、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。

(5) 用法・用量について

1) 成人における用法・用量について

機構は、本薬の強直間代発作を有する成人てんかん患者における用量探索試験を実施しなかった理由を説明した上で、成人における申請用法・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、海外第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1.2: N01057 試験）の実施に際し、以下の点から部分発作と強直間代発作で本薬の用量範囲が大きく異なる可能性は低いと考え、強直間代発作を有するてんかん患者における用量探索試験を実施しなかったことを説明した。

- ・ 部分発作は脳の局所にてんかん発射が発生して生じるのに対し、強直間代発作を含めた全般発作では発作開始時から両側大脳半球全般の発作放電が生じる点で違いが認められるものの、両発作型ではてんかん発射がニューロンの過剰な放電に起因していること（日本てんかん学会用語事典編集委員会編、てんかん学用語事典、日本てんかん学会、2006: 64-119）
- ・ T 型 Ca^{2+} チャンネルを抑制するエトスクシミドの添付文書では強直間代発作を増悪させる可能性について注意喚起が行われており、一部の抗てんかん薬では部分発作と強直間代発作に対する反応性が異なる可能性がある。しかしながら、本薬はシナプス小胞タンパク質 2A に結合して、前シナプス終末の神経伝達物質の放出を抑制することでてんかん発作を抑制すると考えられており、全般発作のモデル動物と部分発作のモデル動物において同程度の ED_{50} で、てんかん抑制作用を示したこと（初回承認申請時資料 4.2.1.1.1～4.2.1.1.7）
- ・ 英国国立医療技術評価機構（以下、「NICE」）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）において、強直間代発作の治療に対して推奨されている抗てんかん薬（カルバマゼピン、クロバザム、トピラマート、バルプロ酸ナトリウム、ラモトリギン、Oxcarbazepine）の欧米における用法・用量は、部分発作と強直間代発作で用量範囲が重複しており、両発作型の間で反応性が大きく異なる可能性は低いと考えられること

また申請者は、N01057 試験において本薬 3000 mg/日群における強直間代発作に対する有効性が確認されたことから、部分発作と強直間代発作で本薬の用量範囲は重複していると判断し、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: N01159 試験）では 1000 mg/日から投与を開始し、1000 mg/日投与時に強直間代発作が認められた被験者では 3000 mg/日まで増量するとの用法・用量を設定し、試験を実施したことを説明した。

その上で申請者は、N01159 試験における評価期間の投与量別の、FAS での治療期間における併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率（表 12）を提示し、41.9%（49/117 例）の患者では 1000 mg/日のまま投与が継続されていたこと、評価期間における投与量によらず、本薬投与によって強直間代発作の抑制効果が認められたことを説明した。また申請者は、評価期間における投与量が 3000 mg/日の被験者集団は、本薬 1000 mg/日で発作がコントロールできず増量された被験者であるため、発作回数減少率が小さくなる傾向が認められたことを説明した上で、3000 mg/日に増量された被験者集団における治療期間での強直間代発作回数減少率が 50%以上の被験者の割合は 66.2%（45/68 例）、評価期間では 12.1%（8/66 例）であり、3000 mg/日まで増量することで発作頻度の減少が認められたことを説明した。

表 12 N01159 試験の投与量別の治療期間における併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率 (FAS)

	評価例数	週あたりの強直間代発作回数		減少率 (%)	プラセボ群との群間差 ^{a)}
		併合観察期間	治療期間		
プラセボ群	109	1.25 ± 1.96 0.83 (0.34, 16.16)	1.16 ± 2.67 0.65 (0.00, 25.29)	13.19 ± 55.54 19.64 (-165.54, 100.00)	-
本薬群 ^{b)}	1000 mg/日	1.09 ± 3.15 0.51 (0.34, 22.53)	0.27 ± 1.29 0.00 (0.00, 9.00)	88.35 ± 18.77 100.00 (33.66, 100.00)	74.83 [59.61, 90.04]
	3000 mg/日	2.33 ± 2.80 1.35 (0.36, 16.41)	1.10 ± 1.91 0.52 (0.03, 12.44)	53.72 ± 36.78 66.42 (-65.69, 99.03)	41.92 [28.06, 55.78]

上段：平均値 ± 標準偏差、下段：中央値（最小値，最大値）

a) 減少率の平均値の群間差 [95%信頼区間]

投与群及び国を因子、併合観察期間における週あたりの強直間代発作回数を共変量とする共分散分析モデルに基づく

b) 評価期間における投与量

さらに申請者は、N01159 試験の評価期間における投与量別の主な有害事象の発現状況（表 13）を提示し、本薬 1000 mg/日で継続された被験者と 3000 mg/日に増量された被験者で発現した有害事象の種類及びその発現割合に大きな差異はなく、本薬の増量に伴う安全性上のリスクは低いと考えることを説明した。

表 13 N01159 試験の評価期間における投与量別の主な有害事象の発現状況

	プラセボ	本薬	
		1000 mg/日	3000 mg/日
例数	125	53	73
有害事象	66 (52.8)	29 (54.7)	43 (58.9)
主な事象			
鼻咽頭炎	21 (16.8)	11 (20.8)	13 (17.8)
尿中蛋白陽性	1 (0.8)	3 (5.7)	7 (9.6)
発熱	5 (4.0)	5 (5.7)	4 (5.5)
血小板数減少	4 (3.2)	3 (5.7)	4 (5.5)
下痢	3 (2.4)	3 (5.7)	3 (4.1)
頭痛	5 (4.0)	2 (3.8)	4 (5.5)
浮動性めまい	9 (7.2)	2 (3.8)	2 (2.7)
体重減少	3 (2.4)	1 (1.9)	4 (5.5)
好中球数減少	0	1 (1.9)	4 (5.5)

発現例数（発現割合 (%)）

以上を踏まえ申請者は、強直間代発作を有する成人てんかん患者において本薬 1000～3000 mg/日投与による有効性が確認され、3000 mg/日投与時の安全性に大きな問題は認められなかったことから、強直間代発作に対する併用療法に係る用法・用量は、部分発作に対する併用療法と同様に開始用量及び維持用量を 1000 mg/日、最高用量を 3000 mg/日と設定することが適切と考えることを説明した。

2) 小児患者に対する使用及び小児患者における用法・用量について

機構は、強直間代発作を有する小児てんかん患者における本薬の有効性及び安全性について説明した上で、小児てんかん患者における申請用法・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、本邦における強直間代発作を有する小児てんかん患者に対する開発について、① 海外第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1.2: N01057 試験）において、成人てんかん患者と小児てんかん患者で同程度の有効性が認められていたこと²³⁾、② N01057 試験の経験から強直間代発作を有する小児てんかん患者の登録可能症例数は成人てんかん患者の 10%程度と想定され、十分な規模の臨床試験の実施は困難と考えたことから、有効性判断基準等は設定せずに本薬投与時の安全性及び有効性を確認する

23) 治療期間における併合観察期間¹⁾からの週あたりの強直間代発作回数減少率 (%) の平均値 ± 標準偏差及び中央値（最小値，最大値）は、成人患者ではプラセボ群で 28.55 ± 68.57 及び 45.80 (-363.00, 100.00)、本薬 3000 mg/日（体重 50 kg 未満の小児患者には 60 mg/kg/日）群で 55.53 ± 59.02 及び 77.31 (-147.38, 100.00)、小児患者ではプラセボ群で 25.90 ± 55.21 及び 21.68 (-46.62, 100.00)、本薬 3000 mg/日（体重 50 kg 未満の小児患者には 60 mg/kg/日）群で 62.84 ± 35.92 及び 77.97 (8.01, 100.00) であった。

目的で強直間代発作を有する小児てんかん患者を対象とした国内第Ⅲ相試験(5.3.5.2.1: N01363 試験)を実施したことを説明した。

その上で申請者は、以下の点を踏まえると、強直間代発作を有する小児てんかん患者に対する併用療法について、本薬 20~60 mg/kg/日(体重 50 kg 以上の小児では 1000~3000 mg/日)の有効性は期待でき、安全性について大きな問題はないと考えることを説明した。

- ・ 強直間代発作を有する成人てんかん患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(5.3.5.1.1: N01159 試験)において本薬 1000~3000 mg/日の有効性及び安全性が確認されていること
- ・ 強直間代発作を有する小児てんかん患者には、小児の特発性てんかんである小児欠神てんかん等から発展して強直間代発作が発現するようになった患者や、覚醒時大発作てんかん等の特発性全般てんかんが一定数存在するのに対し、成人てんかん患者では症候性てんかんが主であり、てんかん症候群は異なると考えられる。しかしながら、強直間代発作の病態としては、小児てんかん患者と成人てんかん患者ともに全身性の強直発作に引き続き律動的な間代発作に至るのが特徴であり(日本てんかん学会, てんかん専門医ガイドブック, 診断と治療社, 2014: 67-71)、両側広汎性棘徐波又は鋭徐波を特徴とする脳波が多くの患者で認められる(高橋幸利, 小児てんかん診療マニュアル, 改訂第2版, 診断と治療社, 2012: 57-66)点を踏まえると、成人患者と同様の有効性が期待できると考えられること
- ・ 小児てんかん患者の部分発作に係る N01223 試験及び N159 試験(小児用量の追加に係る承認申請時資料 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部分発作に係る N165 試験及び N01221 試験(初回承認申請時資料 5.3.5.1.1 及び 5.3.5.1.2)成績から、本薬の部分発作における有効性及び安全性が小児てんかん患者と成人てんかん患者で大きく異ならなかったこと
- ・ N01363 試験では、小頭症や脳性麻痺を合併した症例、併合観察期間における週あたりの強直間代発作回数が多かった症例等において強直間代発作回数減少率が低かったため、本薬群での治療期間における併合観察期間¹⁾からの週あたりの強直間代発作回数減少率(%)の平均値 ± 標準偏差及び中央値(最小値, 最大値)は、成人てんかん患者(68.22 ± 34.95 及び 76.98 (-65.69, 100.00); N01159 試験)と比較して小児てんかん患者(45.47 ± 50.34 及び 56.52 (-45.41, 100.00))で低い傾向であった。しかしながら、N01363 試験において治療期間における併合観察期間からの強直間代発作回数減少率が 50%以上の被験者の割合は 53.8% (7/13 例)、評価期間に発作が完全消失した被験者の割合は 16.7% (2/12 例)であり、本薬投与によって一定の発作発現抑制が期待できると考えられること

以上を踏まえ申請者は、強直間代発作を有する小児てんかん患者に対する併用療法について、本薬の有効性及び安全性に大きな問題は認められず、強直間代発作に対する併用療法に係る用法・用量は、部分発作に対する併用療法と同様に開始用量及び維持用量を 20 mg/kg/日(体重 50 kg 以上の小児では 1000 mg/日)、最高用量を 60 mg/kg/日(体重 50 kg 以上の小児では 3000 mg/日)と設定することが適切と考えることを説明した。

機構は、以上について了承し、本薬の強直間代発作を有する成人てんかん患者及び小児てんかん患者に対する用法・用量を部分発作を有するてんかん患者と同様に設定することに大きな問題はないと考える。

(6) 本薬の臨床的位置付けについて

機構は、強直間代発作の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、日本てんかん学会が作成した「新規抗てんかん薬を用いたてんかんの薬物治療ガイドライン」（藤原建樹，*てんかん研究*, 28: 48-65, 2010）において、本薬は特発性全般てんかんの強直間代発作に対して推奨度 B²⁴⁾として位置付けられていること、日本神経学会が作成した「てんかん治療ガイドライン 2010」（日本神経学会てんかん治療ガイドライン作成委員会，*てんかん治療ガイドライン 2010*, 2010）において、本薬は全般てんかんの強直間代発作に対してグレード B²⁵⁾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 NICE 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）において、本薬は強直間代発作を有する成人及び小児における併用療法に推奨されていることを説明した。その上で申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: N01159 試験）において本薬の有効性が確認され、安全性についても大きな問題は認められなかったことから、本薬は日本人てんかん患者の強直間代発作に対する併用療法において、新たな治療の選択肢を提供するものと考えていることを説明した。

機構は、以上について了承し、本薬は強直間代発作を有するてんかん患者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と考えている。

(7) 製造販売後における検討事項について

機構は、これまでに得られた本薬の臨床試験成績、国内外の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、攻撃性、自殺行動・自殺念慮、中毒性表皮壊死症・皮膚粘膜眼症候群、薬剤性過敏症候群、血液障害、肝不全・肝炎、膵炎、横紋筋融解症、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、引き続き検討する必要があると考える。また機構は、てんかん症候群別の有効性、強直間代発作を有するてんかん患者における安全性及び強直間代発作と部分発作における安全性プロファイルが異なる可能性についても併せて情報収集する必要があると考える。

申請者は、本薬経口製剤（錠剤及びドライシロップ剤）の強直間代発作に係る製造販売後調査として、目標症例数を 100 例、1 例あたりの観察期間を 28 週間とする使用成績調査を実施するとともに、計画中の本薬注射剤の製造販売後調査（部分発作を有する患者の目標症例数 200 例）に、強直間代発作を有する患者（目標症例数 80 例）を追加する予定であると説明している。

24) 勧告（推奨）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

25) グレード（推奨）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: 行うことを考慮してもよいが十分な科学的根拠がない、D: 行わないよう勧められる

機構は、これらの製造販売後における検討事項及び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

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、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強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法に対する本薬の有効性は示され、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考える。本薬は、強直間代発作の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。

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 28 年 1 月 15 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]	平成 27 年 3 月 26 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。なお機構は、下記の点について追加で検討し、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. 2. (ii) <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 14 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 15 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 14 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・自殺念慮中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 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・肝炎膵炎横紋筋融解症	<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 15 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（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）【注射剤】（成人及び小児） 妊娠中及び授乳中の薬剤曝露に関する調査 使用成績調査（部分発作に対する単剤及び併用療法、強直間代発作に対する併用療法）【注射剤】（成人及び小児） 使用成績調査（強直間代発作に対する併用療法）【錠剤及びドライシロップ】（成人及び小児） 	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供【注射剤】

a) 本申請効能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、本薬経口製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 16 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、強直間代発作に対する併用療法について 80 例の患者を追加することを説明した。

表 16 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	本薬経口製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られとされる要因を検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	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強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法として、新たに本薬経口製剤の投与を開始した 4 歳以上の患者
観察期間	28 週間
予定症例数	300 例 ^{a)} （うち、小児患者（4 歳以上 16 歳未満）60 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

a) 症候性てんかん患者は少なくとも 10 例組み入れられると考えられている。

（2）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、現在継続中の長期継続投与試験（5.3.5.2.2: N01361 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、2017 年 10 月 31 日のデータカットオフ以降 2018 年 10 月 31 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 7 例（痙攣、骨折の変形治癒、術後創感染、側弯症手術、気管支肺炎、急性散在性脳脊髄炎、急性扁桃炎、医学的観察²⁶⁾ 各 1 例、重複あり）に認められたが、いずれも本薬経口製剤との因果関係は否定されていることを説明した。

機構は、本薬経口製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. 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

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。

26) 医師記載語は「関節症性乾癬の経過観察」

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1.1、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

- ・ 治験の実施に係る業務の一部委託に関する契約書の記載不備

IV. 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
6	10	82の国又は地域	83の国又は地域

V. 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、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する。なお、本申請は新効能医薬品としての申請であることから、本申請に係る効能・効果の再審査期間は、本薬経口製剤では4年、本薬注射剤ではてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に係る効能・効果を承認した際の再審査期間（6年）の残余期間（平成32年7月3日まで）と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]

①～③:

○てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）

○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強直間代発作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

○てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）

○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強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法

(下線部今回追加)

[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。

(変更なし)

[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。