2.2 緒言

レベチラセタムは1980年代初期にUCB社（ベルギー）で発見された中枢作用物質で、従来の抗てんかん薬とは異なる作用機序を有する抗てんかん薬である。

レベチラセタムの開発は、欧米が先行しており、「成人てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する併用療法」（剤形：錠剤）を最初の適応として、米国では1999年11月に、欧州では2000年9月に承認された。初回承認以降もてんかん領域の適応拡大を進め、部分発作に対しては小児用量（対象年齢：生後1ヵ月以上）の追加及び単剤療法の適応（欧州のみ）を取得し、全般発作に対しては若年ミオクロニーてんかん患者のミオクロニー発作に対する併用療法及び特発性全般てんかん患者の強直間代発作に対する併用療法の適応を取得している。レベチラセタムの剤形としては、初回申請時の錠剤の承認以降、内服液剤、徐放錠（米国のみ）及び注射剤の開発が行われ、それぞれ承認を取得している。

レベチラセタムの「特発性全般てんかん患者の強直間代発作に対する併用療法」は、2007年1月に欧州で、同年3月に米国で承認を得たのち、2014年11月現在、世界80以上の国又は地域で承認されている。

本邦では、レベチラセタムは、成人患者（16歳以上）に対して「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」（剤形：錠剤）の効能・効果で2010年7月に承認を取得した。その後、2013年5月及び6月に錠剤における小児用量追加（4歳以上）及び剤形追加（ドライシロップ剤）に係る承認を、2014年7月に「経口投与ができない場合の一時的な代替製剤」として注射剤による部分発作に対する併用療法の承認も取得した。また、2015年2月には、既承認のレベチラセタム経口製剤及び注射剤に対して、「部分発作に対する単剤療法」の適応も取得した（表2.2-1参照）。

表2.2-1 本邦におけるレベチラセタムの承認状況

項目	内容
販売名	イーケプラ錠250 mg、同錠500 mg、同ドライシロップ50% イーケプラ点滴静注500 mg
効能・効果	【イーケプラ錠250 mg、同錠500 mg、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）
本邦における承認状況	2010年7月：初回承認（イーケプラ錠250 mg、同錠500 mg） 2013年5月：小児用量の追加に係る一部変更承認（イーケプラ錠250 mg、同錠500 mg） 2013年6月：剤形追加に係る承認（イーケプラドライシロップ50%） 2014年7月：新投与経路に係る承認（イーケプラ点滴静注500 mg） 2015年2月：単剤療法の追加に係る一部変更承認（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）
再審査期間	2018年7月22日まで（イーケプラ錠250 mg、同錠500 mg、同ドライシロップ50%） 2020年7月3日まで（イーケプラ点滴静注500 mg）

今回の承認事項一部変更承認申請の概要を表 2.2-2 に示す。

本承認申請は、既承認のレベチラセタム経口製剤及び注射剤に対して、成人及び小児を対象に「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強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法」の効能・効果を取得することを目的としている。

レベチラセタムは、外国及び国内のガイドラインにおいて、強直間代発作に対する併用療法時に推奨される治療薬の一つとして位置付けられている[1),2)]。しかし、国内ガイドラインで強直間代発作の併用療法に用いる薬剤として推奨されている新規抗てんかん薬のうち、レベチラセタム及びトピラマートは本邦では強直間代発作の適応を有していない。

これらの背景から、厚生労働省の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」に対し、日本てんかん学会及び日本小児神経学会から、レベチラセタムの「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」の適応取得に向けた開発要望が提出され[3)]、当該検討会議にて「医療上の必要性が高い」という評価を得て、2010 年 5 月に厚生労働省から開発要請が行われた[4)]。

今般、レベチラセタム経口製剤を用いて成人（16 歳以上）を対象に実施した日中共同第Ⅲ相試験、4 歳以上の小児を対象に本邦で実施した臨床試験及び本邦で実施した長期継続投与試験において、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における強直間代発作に対するレベチラセタムの有用性を支持する結果が得られたことから、本承認事項一部変更承認申請に至った。

表 2.2-2　本承認申請の概要

項目	内容
販売名	イーケプラ錠 250 mg、同錠 500 mg、同ドライシロップ 50% イーケプラ点滴静注 500 mg
申請区分	医療用医薬品（4）新効能医薬品
効能・効果	【イーケプラ錠 250 mg、同錠 500 mg、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） ○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 【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） ○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 （下線部追加）
用法・用量	変更なし（強直間代発作における用法・用量は、部分発作と同一用法・用量）

参考文献

1) 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. NICE Clinical Guideline 137. 2012.

2) 藤原建樹. 日本てんかん学会ガイドライン作成委員会. 日本てんかん学会ガイドライン作成委員会報告 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. てんかん研究. 2010;28(1):48-65.

3) 厚生労働省. 第 3 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議資料 4-3 「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する専門作業班（WG）の評価. Available from: http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/04/dl/s0427-12i.pdf

4) 厚生労働省. 平成 22 年 5 月 21 日医政研発 0521 第 1 号・薬食審査発 0521 第 1 号未承認薬・適応外薬の開発の要請について