

審査報告書

令和 4 年 11 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] イーケプラ点滴静注 500 mg
[一 般 名] レベチラセタム
[申 請 者] ユーシービージャパン株式会社
[申請年月日] 令和 4 年 8 月 12 日
[剤形・含量] 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、(6) 新用量医薬品
[特 記 事 項] 「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」 (令和 4 年 8 月 4 日付け薬生薬
審発 0804 第 4 号) に基づく申請
「薬事・食品衛生審議会が事前評価を受けた医薬品の承認審査について」 (平成 22 年
9 月 15 日付薬食審査発 0915 第 3 号) に基づく迅速審査
[審査担当部] 新薬審査第三部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、令和 4 年 8 月 4 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：レベチラセタム てんかん重積状態」に関する事前評価及び提出された資料から、本品目のてんかん重積状態に対する有効性及び安全性は確認されているものと判断する。

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、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

○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

・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

○てんかん重積状態

(下線部変更)

[用法及び用量]

〈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〉

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。

〈てんかん重積状態〉

通常、成人にはレベチラセタムとして 1 回 1000～3000 mg を静脈内投与（投与速度は 2～5 mg/kg/分で静脈内投与）するが、1 日最大投与量は 3000 mg とする。

（下線部追加）

審査報告

令和4年11月7日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

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] ユーシービージャパン株式会社
[申請年月日] 令和4年8月12日
[剤形・含量] 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
[申請時の効能・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
○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
てんかん重積状態

(下線部追加)

[申請時の用法・用量] 〈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〉

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。

〈てんかん重積状態〉

成人の場合 1 回 1000～3000 mg を静脈内投与（投与速度は 2～5 mg/kg/分で静脈内投与する）するが、1 日最大投与量は 3000 mg とする。

（下線部追加）

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 臨床に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 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	4
4. 総合評価	4

[略語等一覧]

別記のとおり。

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

本剤は、光学活性を有するピロリドン誘導体である本薬を有効成分として含有する静脈内投与製剤であり、本邦では2014年7月に、一時的に経口投与ができない患者におけるてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する本薬の経口製剤の代替療法に係る効能・効果で承認され、2016年2月には、一時的に経口投与ができない患者における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経口製剤の代替療法に係る効能・効果で承認されている。

てんかん重積状態は、てんかんの発作停止機構が破綻した状態、又は異常に遷延するてんかん発作を引き起こす機構が惹起された状態であり、けいれん発作が5分以上続いた場合に治療を開始することが推奨されている（Epilepsia 2015;56: 1515-23、N Engl J Med 2001; 345: 631-7）。けいれん発作が30分以上持続すると脳機能障害等の後遺障害を残す可能性があり（てんかん診療ガイドライン）、日常生活に著しい影響を及ぼすことが想定される。

海外のいずれの国又は地域においても、本剤におけるてんかん重積状態に係る効能又は効果は承認されていないものの、米国（Neurocritical Care Society 等）、英国（NHS Foundation Trust 等）、独国（European Federation of Neurological Societies 等）、仏国（フランス救急医療学会等）、加国（Emergency Medicine Cases 等）及び豪州（Intern Med J 2016; 46: 500-3 等）の診療ガイドラインにおけるてんかん重積状態への本薬静脈内投与の推奨内容、海外臨床試験成績（N Engl J Med 2019; 381: 2103-13、Lancet 2020; 395: 1217-24 等）で、ホスフェニトイン又はバルプロ酸と同等の有効性及び安全性が示されていると報告されていること等から、欧米等では、てんかん重積状態に対する標準的療法に位置付けられている。

また、本邦においても、てんかん診療ガイドラインで、海外と同様に推奨されている。

以上の状況を踏まえ、日本救急医学会から、本剤のてんかん重積状態に関する効能・効果及び用法・用量を追加する要望が厚生労働省に提出され、令和4年6月8日に開催された第51回検討会議において、本薬の既存データの評価が行われ、公知申請の該当性報告書が取り纏められた。上記の公知申請の該当性報告書に基づき、令和4年8月4日に開催された薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会で、成人のてんかん重積状態に対する本剤の有効性及び安全性に係る事前評価が行われ、医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行うことは可能と判断された。

本申請は、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（令和4年8月4日付け薬生薬審発0804第4号）及び『「薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について」に関する質疑応答について』（平成22年9月1日付け事務連絡）に基づくものである。

なお、本審査においては、「薬事・食品衛生審議会です事前評価を受けた医薬品の承認審査について」（平成22年9月15日付け薬食審査発0915第3号）に基づき、専門協議を実施せずに審査報告書を取り纏めた。

2. 臨床に関する資料及び機構における審査の概略

本申請では、新たな臨床試験は実施されず、検討会議にて取り纏められた公知申請の該当性報告書、添付文書（案）等が資料として提出された。

2.R 機構における審査の概略

機構は、申請資料として提出された公知申請の該当性報告書等を踏まえ、添付文書（案）の妥当性等を検討した。

2.R.1 添付文書（案）について

機構は、本剤の既承認効能・効果における使用時には腎機能障害の程度に応じた用量調節に係る注意喚起がなされていることを踏まえ、てんかん重積状態での使用時における腎機能障害を有する患者での用量調節に係る注意喚起の検討を申請者に求め、適切に対応がなされたことを確認した。また、機構は、「診療ガイドラインを参考とし、本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること」との注意喚起について、参考とする診療ガイドラインが適切に引用されていることを確認した。

3. 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

本申請については、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（令和4年8月4日付け薬生薬審発0804第4号）に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

4. 総合評価

令和4年8月4日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における公知申請の該当性報告書に関する事前評価及び以上の審査を踏まえ、機構は、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

・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

○てんかん重積状態

（下線部変更）

[用法・用量]

〈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〉

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1000mg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20mg/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。

〈てんかん重積状態〉

通常、成人にはレベチラセタムとして 1 回 1000～3000 mg を静脈内投与（投与速度は 2～5 mg/kg/分で静脈内投与）するが、1 日最大投与量は 3000 mg とする。

（下線部追加）

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
検討会議	—	医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬 検討会議
公知申請の該当性報告書	—	「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外 薬検討会議 公知申請への該当性に係る報 告書：レベチラセタム てんかん重積状態」
てんかん診療ガイドライン	—	てんかん診療ガイドライン 2018 追補版 日本神経学会「てんかん診療ガイドライン」 作成委員会 編
本剤	—	イーケプラ点滴静注 500 mg
本薬	—	レベチラセタム