

審議結果報告書

令和5年6月6日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] イーケプラドライシロップ50%、同点滴静注500mg
[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] 令和4年8月12日

[審議結果]

令和5年6月2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4年とされた。

[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

令和5年5月11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イーケプラドライシロップ 50%、②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] ①1 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
②1 バイアル (5.0 mL) 中にレベチラセタム 500 mg を含有する水性注射剤
[申請区分] 医療用医薬品 (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]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の生後1カ月以上4歳未満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。

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]

- ①
○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
(変更なし)
- ②
○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

[用法及び用量]

①

〈部分発作（二次性全般化発作を含む）〉

成人：通常、成人にはレベチラセタムとして1日1000mg（ドライシロップとして2g）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3000mg（ドライシロップとして6g）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1000mg（ドライシロップとして2g）以下ずつ行うこと。

小児（生後6カ月以上）：通常、生後6カ月4歳以上の小児にはレベチラセタムとして1日20mg/kg（ドライシロップとして40mg/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60mg/kg（ドライシロップとして120mg/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20mg/kg（ドライシロップとして40mg/kg）以下ずつ行うこと。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。

小児（生後1カ月以上6カ月未満）：通常、生後1カ月以上6カ月未満の小児にはレベチラセタムとして1日14mg/kg（ドライシロップとして28mg/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42mg/kg（ドライシロップとして84mg/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14mg/kg（ドライシロップとして28mg/kg）以下ずつ行うこと。

〈強直間代発作〉

成人：通常、成人にはレベチラセタムとして1日1000mg（ドライシロップとして2g）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3000mg（ドライシロップとして6g）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1000mg（ドライシロップとして2g）以下ずつ行うこと。

小児（4歳以上）：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（ドライシロップとして40mg/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60mg/kg（ドライシロップとして120mg/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20mg/kg（ドライシロップとして40mg/kg）以下ずつ行うこと。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。

（下線部追加、取消線部削除）

②

〈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〉

[部分発作（二次性全般化発作を含む）]

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：

1) 点線部は、令和4年12月23日付けで製造販売承認事項一部変更承認された。

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（生後6カ月以上）：通常、生後6カ月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。

小児（生後1カ月以上6カ月未満）：通常、生後1カ月以上6カ月未満の乳児にはレベチラセタムとして1日14mg/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。

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3000mg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1000mg以下ずつ行う。

小児（生後6カ月以上）：生後6カ月4歳以上の小児では1日最高投与量は60mg/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20mg/kg以下ずつ行う。ただし、体重50kg以上の小児では、成人と同じ投与量を用いること。

小児（生後1カ月以上6カ月未満）：生後1カ月以上6カ月未満の小児では1日最高投与量は42mg/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14mg/kg以下ずつ行う。

[強直間代発作]

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（4歳以上）：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3000mg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1000mg以下ずつ行う。

小児（4歳以上）：4歳以上の小児では1日最高投与量は60mg/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20mg/kg以下ずつ行う。ただし、体重50kg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1000～3000mgを静脈内投与（投与速度は2～5mg/kg/分で静脈内投与）するが、1日最大投与量は3000mgとする。

（下線部追加、取消線部削除¹⁾）

[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)

令和5年3月30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] ①イーケプラドライシロップ 50%、②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] ①1 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

②1 バイアル (5.0 mL) 中にレベチラセタム 500 mg を含有する水性注射剤

[申請時の効能・効果]

①

○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

(変更なし)

②

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

(変更なし)

[申請時の用法・用量]

①

部分発作

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 (生後 6 カ月以上)：通常、生後 6 カ月 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。

小児（生後1カ月以上6カ月未満）：通常、生後1カ月以上6カ月未満の乳児にはレベチラセタムとして1日14 mg/kg（ドライシロップとして28 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42 mg/kg（ドライシロップとして84 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14 mg/kg（ドライシロップとして28 mg/kg）以下ずつ行うこと。

強直間代発作

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（4歳以上）：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。

（下線部追加、取消線部削除）

②

部分発作

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（生後6カ月以上）：通常、生後6カ月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。

小児（生後1カ月以上6カ月未満）：通常、生後1カ月以上6カ月未満の乳児にはレベチラセタムとして1日14 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。

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（生後6カ月以上）：生後6カ月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。

小児（生後1カ月以上6カ月未満）：生後1カ月以上6カ月未満の乳児では1日最高投与量は42 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14 mg/kg以下ずつ行う。

強直間代発作

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（4歳以上）：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3000mg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1000mg以下ずつ行う。

小児（4歳以上）：4歳以上の小児では1日最高投与量は60mg/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20mg/kg以下ずつ行う。ただし、体重50kg以上の小児では、成人と同じ投与量を用いること。

（下線部追加、取消線部削除）

[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	4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	4
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	9
8. 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	26
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	26

[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に関する資料等

本薬は、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・効果で本薬錠剤が承認されて以降、本薬錠剤については、部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する併用療法の4歳以上の小児に対する用法・用量、部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する単剤療法に係る効能・効果、及び強直間代発作に対する併用療法に係る効能・効果が承認されている。本薬ドライシロップ剤については、2013年6月に、本薬錠剤と同じ効能・効果及び用法・用量で承認されている。また、本薬静注製剤については、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・効果で承認されて以降、強直間代発作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、及びてんかん重積状態に係る効能・効果²⁾が承認されている。

海外では、本薬は、2022年5月現在、部分発作（二次性全般化発作を含む）の生後1カ月以上4歳未満の小児に対する用法・用量を含め、米国及び欧州を含む48カ国以上の国又は地域で承認されている。

今般、申請者により、本薬ドライシロップ剤及び本薬静注製剤について、国内第Ⅲ相試験成績等に基づき、部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する生後1カ月以上4歳未満の用法・用量の追加に係る製造販売承認事項一部変更申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は本薬錠剤の初回承認時に評価済みであることから、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は本薬錠剤の初回承認時に評価済みであることから、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

ヒト血漿中未変化体濃度は、LC/MS/MS（定量下限値：0.05又は0.1 µg/mL）、GC/NPD（定量下限値0.5～4 µg/mL）又はHPLC/UV（定量下限値：1 µg/mL）によって測定された³⁾。

2) てんかん重積状態に係る効能・効果は、2022年8月12日に製造販売承認事項一部変更承認申請され、2022年12月に承認された。

3) 国内EP0100試験及び海外N01275試験ではLC/MS/MS、海外N01052試験ではGC/NPD、海外N01009試験ではGC/NPD又はHPLC/UVを用いて測定された。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 生後1カ月以上4歳未満のてんかん患者における検討

6.2.1.1 海外第Ⅱ相試験（参考CTD 5.3.3.2.1: N01052 試験）

生後1カ月以上4歳未満の外国人てんかん患者（薬物動態評価例数：12例）に、本薬経口液剤20mg/kgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータは表1のとおりであった。

表1 生後1カ月以上4歳未満の外国人てんかん患者に本薬経口液剤を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

年齢区分	例数	C _{max} (μg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-∞} (μg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (mL/min/kg)	V/F (L/kg)
1～6カ月未満	3	37.1 ± 7.5	1.0 [1.0, 2.1]	283 ± 61	5.4 ± 0.5	1.23 ± 0.29	0.57 ± 0.08
6カ月～2歳未満	6	28.8 ± 6.4	1.0 [1.0, 4.0]	237 ± 94	5.3 ± 1.7	1.57 ± 0.52	0.65 ± 0.09
2～4歳未満	3	30.6 ± 4.1	1.0 [1.0, 1.2]	234 ± 48	5.2 ± 1.6	1.46 ± 0.31	0.63 ± 0.08

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値 [範囲]

6.2.1.2 国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.2: EP0100 試験）

部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する生後1カ月以上4歳未満の日本人患者（薬物動態評価例数：32例）に本薬ドライシロップ剤を投与したとき（用法・用量は7.1.1参照）の投与2週目及び6週目の本薬投与1～3時間後における、投与量を7mg/kg/回又は10mg/kg/回に補正⁴⁾した血漿中未変化体濃度（中央値 [範囲]）は、生後1カ月以上6カ月未満で、7.74 [6.88, 18.29] μg/mL 及び 7.15 [5.07, 18.05] μg/mL、生後6カ月以上4歳未満で、12.50 [9.67, 19.80] μg/mL 及び 12.53 [8.25, 18.70] μg/mL であった。

6.2.1.3 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2.3: N01275 試験）

生後1カ月以上4歳未満の外国人てんかん患者（薬物動態評価例数：17例）に本薬静注製剤を投与したとき（用法・用量は7.2.1参照）の投与1日目の本薬静脈内投与終了後（投与開始15分後）における、投与量を500mg/回に補正⁵⁾した血漿中未変化体濃度（中央値 [範囲]）は、生後1カ月以上6カ月未満で160.9 [68.2, 257] μg/mL、生後6カ月以上2歳未満で101.3 [定量下限未満, 112] μg/mL、2歳以上4歳未満で89.3 [68.2, 142] μg/mL であった。

上記血漿中未変化体濃度データに基づき、小児てんかん患者における本薬静注製剤のPPKモデル⁶⁾を用いてパラメータを算出した後、投与量を7mg/kg/回又は10mg/kg/回に補正⁷⁾した薬物動態パラメータを推定した結果は、表2のとおりであった。

表2 本薬静注製剤投与後の投与量で補正した薬物動態パラメータの推定値

年齢区分	例数	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-∞} (μg·h/mL)
1～6カ月未満	6	15.4 ± 3.3	78.8 ± 9.0
6カ月～2歳未満	4	20.0 ± 6.7	77.0 ± 23.6
2～4歳未満	7	25.5 ± 5.1	96.6 ± 17.5

平均値±標準偏差

6.2.2 PPK解析

6.2.2.1 外国人小児てんかん患者における経口投与時のPPK解析（CTD 5.3.3.5.1: N01288 解析）

- 4) 生後1～6カ月未満：血漿中未変化体濃度/1回投与量 (mg/kg) × 7 (mg/kg/回)
生後6カ月～4歳未満：血漿中未変化体濃度/1回投与量 (mg/kg) × 10 (mg/kg/回)
- 5) 血漿中未変化体濃度/投与量 (mg) × 500 mg
- 6) 外国人小児てんかん患者を対象とした本薬の海外臨床試験（N01274試験（4～16歳未満）及びN01275試験（生後1カ月～4歳未満））から得られた血漿中未変化体濃度データ49例280測定点を用いて、PPK解析が実施され、CL=1.90 × (体重/21)^{0.53} × {年齢^{1.56} / (0.181^{1.56} + 年齢^{1.56})}、V=11.9 × (体重/21)^{0.776} というPPKモデルが構築された（平成26年4月3日付け「イーケプラ点滴静注500mg 審査報告書」）
- 7) 生後1～6カ月未満：各薬物動態パラメータの推定値/1回投与量 (mg/kg) × 7 (mg/kg/回)
生後6カ月～4歳未満：各薬物動態パラメータの推定値/1回投与量 (mg/kg) × 10 (mg/kg/回)

4歳以上の部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する外国人患者を対象とした海外臨床試験3試験⁸⁾、生後1カ月以上4歳未満のてんかん患者を対象とした海外臨床試験3試験（CTD 5.3.5.1.1: N01009試験、参考CTD 5.3.3.2.1: N01052試験、参考CTD 5.3.5.2.5: N01148試験）から得られた血漿中未変化体濃度データ（197例、1182測定点）を用いて、PPK解析が実施された（NONMEM version VI）。その結果、本薬経口投与時の薬物動態は、1次吸収及び1次消失を伴う1-コンパートメントモデルにより記述された。血漿中未変化体の薬物動態パラメータに対する共変量探索⁹⁾を行った結果、CL/Fに対して体重、代謝酵素を誘導する抗てんかん薬¹⁰⁾の併用及び腎機能成熟度¹¹⁾、V/Fに対して体重及び年齢が統計学的に有意な共変量として選択された¹²⁾。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 臨床薬理学的観点からの用法・用量の適切性について

機構は、生後1カ月以上4歳未満の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する本薬ドライシロップ剤及び本薬静注製剤の申請用法・用量の適切性について、臨床薬理学的観点から説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬ドライシロップ剤の申請用法・用量の適切性について、以下のように説明した。

生後1カ月以上4歳未満のてんかん患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（参考CTD 5.3.3.2.1: N01052試験）における薬物動態データに基づき、成人患者に本薬1000～2000mgを投与したときの曝露量と同程度になる用量は、生後1カ月以上6カ月未満の患者では本薬20～40mg/kg/日、生後6カ月以上4歳未満の患者では本薬25～50mg/kg/日と推定され、当該用量にて実施した海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: N01009試験）において、生後1カ月以上4歳未満の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する本薬の有効性が検証された。しかしながら、本薬の小児の薬物動態には腎機能成熟度が影響を及ぼす可能性があり、腎機能が未成熟な2歳以下の小児患者のデータをより多く含めたモデルを構築して解析することで有用な情報が得られると考え、海外N01052試験、海外N01009試験等のデータも含めたPPKモデル（6.2.2.1参照）を用いて、生後1カ月以上4歳未満の患者における薬物動態及び推奨用量を検討した。生後1カ月以上4歳以下の患者に本薬10mg/kgを1日2回経口投与したときの本薬の薬物動態パラメータを推定¹³⁾した結果、生後1カ月以上6カ月未満の患者及び生後6カ月以上4歳未満の患者において、4歳の患者に本薬10～30mg/kgを1日2回経口投与したときと同程度の曝露量とするための用量調節係数はそれぞれ0.7及び1であり、当該用量調節係数から算出した生後1カ月以上6カ月未満の患者及び生後6カ月以上4歳未満の患者に対する本薬の推奨用量は、それぞれ14～42mg/kg/日及び20～60mg/kg/

8) 海外臨床試験3試験は以下のとおり

・6～12歳の部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する外国人患者を対象に、他の抗てんかん薬1剤を併用下で、本薬錠剤10～40mg/kg/日を経口投与した海外第Ⅱ相試験（N151試験）

・4～12歳の部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する外国人患者を対象に、カルバマゼピン又はバルプロ酸ナトリウムを併用下で、本薬錠剤20～60mg/kg/日を経口投与した海外第Ⅱ相試験（N01010試験）

・4～16歳の部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する外国人患者を対象に、他の抗てんかん薬1～2剤を併用下で、本薬錠剤又は本薬液剤20～60mg/kg/日を経口投与した海外第Ⅱ相試験（N01103試験）

9) 共変量として、年齢、体重、体表面積、性別、民族、クレアチニンクリアランス、腎機能成熟度、代謝酵素を誘導する抗てんかん薬の併用及び投与量が検討された。

10) カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、プリミドン又はミダゾラム

11) 受胎後年齢から推定される腎機能成熟度の式（Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 150-7）を基に、本モデルでは（年齢×12+9）^{2.5}/12.3^{2.5}+（年齢×12+9）^{2.5}で表される。

12) CL/F=1.86×（体重/25）^{0.678}×K×{（年齢×12+9）^{2.5}/12.3^{2.5}+（年齢×12+9）^{2.5}}（代謝酵素を誘導する抗てんかん薬併用：K=1.19、非併用：K=1）

V/F=17.8×（体重/25）^{0.684}×（年齢/8）^{0.198}

13) 年齢及び体重については、National Center for Health Statistics tables（NCHS）のデータを用いてシミュレーションデータを作成した。

日であった。PPK モデルを用いたシミュレーション¹⁴⁾において、当該推奨用量を1日2回経口投与したときの年齢区分別の曝露量を推定した結果は、表3のとおりであり、いずれの年齢区分においても曝露量は同様であった。

表3 生後1カ月以上4歳未満の患者に本薬の推奨用量を1日2回経口投与時の曝露量の推定値

年齢区分	低用量 ^{a)}		中用量 ^{b)}		高用量 ^{c)}	
	C _{max} (µg/mL)	AUC _{tau,ss} (µg·h/mL)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{tau,ss} (µg·h/mL)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{tau,ss} (µg·h/mL)
1～6カ月未満	18.6 [10.1, 30.6]	142.5 [67.8, 276.5]	36.8 [23.0, 56.6]	276.9 [136.9, 504.5]	55.3 [29.7, 88.2]	419.7 [190.3, 751.1]
6カ月～1歳未満	19.9 [12.5, 30.6]	140.0 [71.5, 269.5]	40.0 [26.7, 61.8]	281.5 [152.3, 514.3]	59.4 [40.4, 96.7]	418.9 [200.7, 845.6]
1～2歳未満	17.7 [11.3, 26.4]	120.2 [61.5, 219.7]	35.9 [22.8, 51.5]	241.8 [137.8, 479.9]	53.5 [30.4, 81.9]	363.5 [189.8, 742.9]
2～4歳未満	17.1 [10.3, 25.7]	116.9 [57.8, 228.3]	34.3 [19.6, 53.0]	238.9 [124.9, 490.0]	51.2 [34.4, 82.0]	350.8 [187.5, 685.4]

中央値 [範囲]

- a) 1～6カ月未満：7 mg/kg/回、6カ月～4歳未満：10 mg/kg/回
 b) 1～6カ月未満：14 mg/kg/回、6カ月～4歳未満：20 mg/kg/回
 c) 1～6カ月未満：21 mg/kg/回、6カ月～4歳未満：30 mg/kg/回

以上を踏まえ、欧州では、生後1カ月以上6カ月未満の患者及び生後6カ月以上4歳未満の患者に対して、それぞれ本薬14～42 mg/kg/日及び本薬20～60 mg/kg/日¹⁵⁾の用量で承認されている。

生後1カ月以上4歳未満のてんかん患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.2: EP0100 試験）の用法・用量は、4歳以上の小児及び成人のてんかん患者では、本薬の薬物動態に明確な国内外差は認められておらず、本薬の承認用法・用量は国内外で同一であることを踏まえ、欧州における生後1カ月以上4歳未満の承認用法・用量と同一とした。

国内EP0100試験から得られたデータに基づき、外国人小児てんかん患者におけるPPKモデル（6.2.2.1参照）を用いて、生後1カ月以上4歳未満の日本人患者における曝露量を推定し、投与量を7 mg/kg/回又は10 mg/kg/回に補正⁷⁾した結果は、表4のとおりであり、同モデルを用いて推定した生後1カ月以上4歳未満の外国人小児患者の曝露量と類似していた。

また、生後1カ月以上4歳未満及び4歳以上の日本人又は外国人てんかん患者¹⁶⁾の投与量で補正¹⁷⁾した本薬経口投与時の曝露量の推定値の個別値の範囲は各年齢区分で重なっており、本薬の曝露量は年齢による明確な差異は認められなかった（表4）。加えて、18歳以上の日本人患者¹⁶⁾の投与量を500 mg（生後6カ月以上の患者での10 mg/kgに相当）に補正¹⁸⁾したC_{max}及びAUCの中央値 [範囲] は、それぞれ、16.9 [7.65, 30.6] µg/mL 及び 132.5 [53.0, 268.5] µg·h/mL であり、生後1カ月以上4歳未満の患者の曝露量は、成人患者の曝露量の個別値の範囲内であった。

14) 米国疾病対策予防センターNHANES データベース（1999～2004年）から、人口統計学的データについて生後1～6カ月未満、生後6カ月～1歳未満、1～2歳未満、2～4歳未満の年齢群から被験者約1000例をそれぞれ無作為に抽出し、N01288解析におけるPPKモデルを用いてシミュレーションを行った。
 15) 生後6カ月～4歳未満の患者に対する本薬の用量は、米国では、海外N01009試験の最大用量を踏まえ、20～50 mg/kg/日で承認されている。
 16) 4歳以上の日本人小児患者及び日本人成人患者の薬物動態パラメータは4歳以上の日本人小児及び日本人成人てんかん患者におけるPPKモデル（N01304解析、平成25年4月4日付け「イーケプラ錠250 mg他」審査報告書）に基づき推定され、4歳以上の外国人小児患者の薬物動態パラメータはN01288解析におけるPPKモデル（6.2.2.1参照）に基づき推定された。
 17) 生後1～6カ月未満：各薬物動態パラメータの推定値/1回投与量 (mg/kg) ×7 (mg/kg/回)
 生後6カ月以上（体重50 kg未満）の小児：各薬物動態パラメータの推定値/1回投与量 (mg/kg) ×10 (mg/kg/回)
 体重50 kg以上の小児：各薬物動態パラメータの推定値/1回投与量 (mg) ×500 (mg/回)
 18) 各薬物動態パラメータの推定値/1回投与量 (mg) ×500 (mg/回)

表4 日本人及び外国人のてんかん患者における投与量で補正した本薬経口投与時の曝露量の推定値

年齢区分	日本人			外国人		
	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{tau,ss} (µg·h/mL)	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{tau,ss} (µg·h/mL)
1～6カ月未満	7	16.0 [15.0, 17.6]	101.0 [88.5, 123.5]	4	15.0 [7.75, 16.4]	101.0 [57.5, 111.5]
6カ月～4歳未満	31	18.2 [14.7, 25.1]	118.5 [80.0, 218.0]	52	17.2 [7.35, 23.8]	112.5 [47.3, 188.0]
6カ月～1歳未満	10	18.7 [15.2, 25.1]	119.5 [93.5, 218.0]	4	18.7 [17.2, 21.7]	119.5 [85.0, 165.5]
1～2歳未満	11	17.7 [14.7, 20.1]	111.5 [80.0, 158.5]	19	17.6 [7.35, 20.8]	109.0 [47.3, 150.0]
2～4歳未満	10	17.8 [15.8, 18.8]	120.0 [100.0, 138.5]	29	16.9 [11.7, 23.8]	112.5 [84.5, 188.0]
4～18歳未満	84	19.3 [15.7, 29.2]	141.5 [108.0, 264.0]	141	19.2 [13.2, 25.7]	140.0 [92.5, 220.5]

中央値 [範囲]

以上を踏まえ、国内 EP0100 試験で設定した用法・用量を申請用法・用量として設定することは臨床薬理学的観点からは適切と考える。

また、申請者は、本薬静注製剤の申請用法・用量の適切性について、以下のように説明した。

生後 1 カ月以上 16 歳未満の外国人てんかん患者における本薬静脈内投与時の血漿中未変化体濃度データに基づく PPK モデル⁶⁾を用いて、生後 1 カ月以上 4 歳未満の外国人てんかん患者に本薬静注製剤を 15 分かけて 1 日 2 回静脈内投与したときの薬物動態パラメータを推定した。その結果、本薬静注製剤投与時の投与量で補正¹⁸⁾した C_{max} 及び AUC の推定値の範囲はそれぞれ 12.3～33.1 µg/mL 及び 54.0～112.0 µg·h/mL であり、C_{max} は本薬経口投与時 (7.35～23.8 µg/mL) と比較して高値であることが推定されたものの、AUC は本薬経口投与時の個別値の範囲内 (47.3～188.0 µg·h/mL) であり、4 歳以上の外国人てんかん患者で得られた結果と同様の傾向であった。欧米では、生後 1 カ月以上 4 歳未満のてんかん患者に対する本薬静注製剤の用量は、4 歳以上の患者と同様に、本薬経口製剤の用量と同一であることも踏まえると、本邦においても、4 歳以上の患者と同様に、本薬静注製剤の用量は、本薬経口製剤の用量と同一とすることが適切と考え、国内 EP0100 試験における本薬静注製剤の用量は本薬経口製剤と同一とした。

国内 EP0100 試験では本薬静注製剤を投与した症例はおらず、生後 1 カ月以上 4 歳未満の日本人患者に本薬静注製剤を投与したときの薬物動態データは得られていないものの、本薬経口製剤では生後 1 カ月以上 4 歳未満のてんかん患者での薬物動態に明確な国内外差は認められていないこと、及び本邦で既承認の 4 歳以上の小児及び成人患者に対する本薬静注製剤の用法・用量は、本薬経口製剤と同一の用量であることを踏まえると、日本人においても外国人と同様、本薬経口製剤と本薬静注製剤で同一の用量を設定することは可能と考える。

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験である国内 EP0100 試験の本薬ドライシロップ剤の用法・用量について、本薬を経口投与したときの 4 歳以上の小児及び成人患者の曝露量は国内外で類似しており、当該年齢層の本薬の承認用法・用量は国内外で同一であることを踏まえ、生後 1 カ月以上 4 歳未満の欧州における本薬の承認用法・用量を設定したことに大きな問題はない。また、国内 EP0100 試験の結果に基づき推定した本薬を経口投与したときの生後 1 カ月以上 4 歳未満の日本人患者の曝露量は、当該年齢層の外国人患者の曝露量と同様であった (表 4)。加えて、国内 EP0100 試験の結果に基づき推定した、生後 1 カ月以上 4 歳未満の日本人小児に本薬を経口投与したときの曝露量は、各年齢区分で同様であり、4 歳以上の日本人小児及び成人患者の曝露量とも同様であった (表 4)。

以上を踏まえ、臨床薬理学的な観点からは、国内 EP0100 試験で用いた本薬の用法・用量を本薬ドライシロップ剤の用法・用量とすることは妥当と判断する。

国内 EP0100 試験において、一時的に経口投与ができない患者に対して経口投与と同用量の本薬静注製剤を投与することについて、本薬静注製剤投与時の薬物動態に成人では国内外で明確な差異は認められていないこと（平成 26 年 4 月 3 日付け「イーケプラ点滴静注 500 mg 審査報告書」）に加え、国内外で 4 歳以上の小児及び成人患者に対して、いずれも経口投与と同用量を投与することが承認されており、生後 1 カ月以上 4 歳未満の外国人患者では本薬経口投与時と本薬静注製剤投与時の C_{max} 及び AUC の推定値が 4 歳以上の患者と同様の傾向であったことを踏まえると、大きな問題はない。国内 EP0100 試験において本薬静注製剤は結果的に用いられず、生後 1 カ月以上 4 歳未満の日本人患者に本薬静注製剤を投与したときの薬物動態データは得られなかったが、上述のとおり、本薬を経口投与したときの曝露量は、生後 1 カ月以上 4 歳未満の患者に加え、4 歳以上の小児及び成人患者の全年齢を通して国内外で明確な差異は認められていないこと、本薬静注製剤投与時の薬物動態に成人患者では国内外で明確な差異は認められていないこと（平成 26 年 4 月 3 日付け「イーケプラ点滴静注 500 mg 審査報告書」）を踏まえると、生後 1 カ月以上 4 歳未満の患者においても本薬静注製剤を投与した場合に国内外で本薬の薬物動態に明確な差異が生じる可能性は低いと判断する。以上を踏まえると、生後 1 カ月以上 4 歳未満の日本人患者に対する本薬静注製剤の用法・用量について、4 歳以上の小児及び成人患者と同様に、経口製剤の用法・用量と同一の用量とすることは、臨床薬理学的な観点からは妥当と判断する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な資料として、表 5 に示す臨床試験成績が提出された。

表 5 有効性及び安全性に関する主な臨床試験の一覧

資料区分	投与経路	実施地域	試験名 CTD	相	対象患者	投与例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	経口	国内	EP0100 試験 5.3.5.2.1 5.3.5.2.2	III	部分発作を有する小児てんかん患者	併用療法 32 例 単剤療法 6 例	生後 1～6 カ月未満： 本薬ドライシロップ剤 14 mg/kg/日（1 日 2 回）で投与開始後、2 週間ごとに 14 mg/kg/日ずつ、最大 42 mg/kg/日まで増量可 生後 6 カ月～4 歳未満： 本薬ドライシロップ剤 20 mg/kg/日（1 日 2 回）で投与開始後、2 週間ごとに 20 mg/kg/日ずつ、最大 60 mg/kg/日まで増量可	有効性 安全性
	経口	海外	N01009 試験 5.3.5.1.1	III	部分発作を有する小児てんかん患者	116 例 ^{a)}	生後 1～6 カ月未満： プラセボ又は本薬経口服液剤 20 mg/kg/日（1 日 2 回）で投与開始後、翌日からプラセボ又は本薬経口製剤 40 mg/kg/日を投与 生後 6 カ月～4 歳未満： プラセボ又は本薬経口服液剤 25 mg/kg/日（1 日 2 回）で投与開始後、翌日からプラセボ又は本薬経口製剤 50 mg/kg/日を投与	有効性 安全性
	静注	海外	N01275 試験 5.3.5.2.3	II	小児てんかん患者	19 例	生後 1～6 カ月未満： 本薬静注製剤 14～42 mg/kg/日（1 日 2 回） 生後 6 カ月～4 歳未満： 本薬静注製剤 20～60 mg/kg/日（1 日 2 回）	安全性 薬物動態
参考	経口	海外	N01052 試験 5.3.3.2.1	II	小児てんかん患者	13 例	生後 1 カ月～4 歳未満： 本薬経口服液剤 20 mg/kg を単回投与	安全性 薬物動態

a) 無作為化例数

7.1 本薬経口製剤の臨床試験

7.1.1 国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.2: EP0100 試験<2017年11月～継続中（2017年11月データカットオフ）>）

部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する生後1カ月以上4歳未満の日本人患者（目標症例数48例（併用療法38例¹⁹⁾、単剤療法10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投与（併用療法）、又は本薬ドライシロップ剤のみを投与（単剤療法）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。

主な選択基準は、脳波及びCT又はMRIによる検査を受け、国際抗てんかん連盟による「てんかん、てんかん症候群及び関連発作性疾患の分類（1989）」及び「てんかん発作の臨床・脳波分類（1981）」による部分発作を伴うてんかん診断と一致した患者とされた²⁰⁾。また、併用療法の患者は、観察期間（評価期間9～2日前）及び評価期間中、併用する1剤又は2剤の抗てんかん薬の用法・用量が一定の患者、単剤療法の患者は、抗てんかん薬による治療がない、抗てんかん薬による一時的な治療しか受けていない、又は観察期間開始前に抗てんかん薬を切り替える患者とされた。

本試験は、レトロスペクティブベースライン期（第1期登録前の2週間）、第1期（観察期間最大9日間、評価期間6週間）、第2期（継続投与期間）から構成された²¹⁾。

用法・用量は、第1期において、併用療法、単剤療法ともに、本薬14mg/kg/日（生後1カ月以上6カ月未満）又は本薬20mg/kg/日（生後6カ月以上4歳未満）（以下同順）で投与を開始し、2週間ごとに14mg/kg/日又は20mg/kg/日ずつ、最大42mg/kg/日又は60mg/kg/日まで増量可とされた。第1期終了後は第2期に移行し、併用療法、単剤療法ともに患者の状態に応じて本薬14～42mg/kg/日又は本薬20～60mg/kg/日投与を1日2回に分けて経口投与することとされた。第1期から第2期に移行しない場合、本試験が中止される場合、又は第2期を完了した場合は、減量期間（最大4週間）に移行することとされた。減量期間では2週間ごとに14mg/kg/日（生後1カ月以上6カ月未満）又は20mg/kg/日（生後6カ月以上4歳未満）ずつ本薬が減量された。また、第1期に経口投与ができない被験者に対しては、本薬ドライシロップ剤と同量の本薬静注製剤を15分以上かけて最長4.5日連続して静脈内投与することを可とされた。なお、本薬静注製剤を投与された症例はいなかった。

治験薬が投与された38例（併用療法32例、単剤療法6例、以下同順）全例が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団のFASとされた。併用療法について、第1期中止例は4例（中止理由：有効性の欠如2例及び有害事象2例）、第1期の終了後第2期に移行せずに中止した症例が1例（中止理由：有効性の欠如）、第2期中止例は17例（中止理由：有効性の欠如9例、同意撤回2例、有害事象1例及びその他5例）であった。単剤療法について、第1期中止例は1例（中止理由：有害事象）であり、第2期中止例はいなかった。

19) 海外N01009試験のプラセボ群における1日平均部分発作回数の減少率（中央値）が7.12%であること等を踏まえ、有効性の評価の閾値を10%とし、部分発作回数減少率の中央値の95%信頼区間下限値が当該閾値を超える検出力を計算した結果、90%以上の検出力が見込まれる症例数は34例以上であることから、脱落割合を10%と推定し、必要被験者数を38例とした。試験実施中の主要評価項目の発作の記録方法の変更を行ったことから、同様の方法を用いた部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する4歳以上の外国人患者を対象とした本薬の海外第Ⅲ相試験（参考CTD 5.3.5.1.2: N159試験）のプラセボ群のあたりの部分発作回数減少率（中央値）が16.3%であったことを踏まえ、有効性の評価の閾値を10%から15%に変更したが、変更後の検出力を80%以上としたときの必要症例数は36例であることから、目標症例数の変更は行わなかった。

20) 計画当初は、選択基準に「観察期間の48時間ビデオ脳波検査実施中に2回以上の部分発作（二次性全般化発作を含む）が認められた患者」が設定されていたが、試験実施中の主要評価項目の変更に伴い48時間ビデオ脳波検査を実施しないこととしたため、当該選択基準に変更した。

21) 計画当初は、選択基準及び除外基準のうち、「観察期間の48時間ビデオ脳波検査実施中に2回以上の部分発作（二次性全般化発作を含む）が認められた患者」のみ合致しなかった患者は第2期に登録する規定であったが、試験実施中の主要評価項目の変更に伴い当該規定は削除され、当該規定により第2期に組み入れられた被験者は、第1期に登録することとされた。

主要評価項目²²⁾である併用療法の投与 6 週目における週あたりの部分発作回数のベースライン（レトロスペクティブベースライン期及び第 1 期の観察期間）からの減少率²³⁾は表 6 のとおりであり、その 95% 信頼区間の下限値は事前に規定した閾値である 15% よりも低かった²⁴⁾。

表 6 併用療法の投与 6 週目における週あたりの部分発作回数のベースラインからの減少率 (FAS)

	評価例数	週あたりの部分発作回数 ^{a)}	部分発作回数の減少率(%)の中央値[95%信頼区間]
ベースライン	32	16.58 (2.1, 354.1)	
投与 6 週目	28 ^{b)}	12.75 (0.0, 583.5)	24.24 [-25.48, 51.85]

a) 中央値 (最小値, 最大値)

b) FAS のうち投与 6 週目までに中止した 4 例を除く。

また、併用療法及び単剤療法における週あたりの部分発作回数の推移は表 7 及び表 8 のとおりであった。

表 7 併用療法における週あたりの部分発作回数のベースラインからの減少率の推移 (FAS)

	評価例数	週あたりの部分発作回数	週あたりの部分発作回数のベースラインからの減少率
ベースライン	32	16.58 (2.1, 354.1)	—
投与 6 週目	28	12.75 (0.0, 583.5)	24.24 (-157.4, 100.0)
投与 12 週目	22	5.75 (0.0, 948.5)	50.90 (-167.8, 100.0)
投与 24 週目	19	1.00 (0.0, 70.3)	88.44 (-97.8, 100.0)
投与 36 週目	16	0.00 (0.0, 23.5)	100.00 (-94.5, 100.0)
投与 48 週目	16	0.17 (0.0, 54.1)	98.70 (-28.4, 100.0)
投与 72 週目	11	0.00 (0.0, 12.9)	100.00 (55.2, 100.0)
投与 96 週目	10	0.13 (0.0, 1.8)	99.57 (78.2, 100.0)
投与 120 週目	8	0.00 (0.0, 5.3)	100.0 (80.4, 100.0)
投与 144 週目	5	0.42 (0.0, 3.9)	98.55 (97.2, 100.0)
投与 168 週目	3	0.50 (0.0, 0.8)	99.47 (97.1, 100.0)
投与 192 週目 ^{a)}	2	0.1, 4.9	96.5, 99.5
投与 228 週目 ^{a)}	2	0.0, 0.9	94.9, 100.0

中央値 (最小値, 最大値)

a) 個別値

表 8 単剤療法における週あたりの部分発作回数のベースラインからの減少率の推移 (FAS)

	評価例数	週あたりの部分発作回数	週あたりの部分発作回数のベースラインからの減少率
ベースライン	6	4.14 (2.6, 23.6)	—
投与 6 週目	6	2.00 (0.0, 31.5)	51.10 (-325.0, 100.0)
投与 12 週目	5	1.00 (0.0, 3.5)	76.92 (-10.0, 100.0)
投与 24 週目	5	0.00 (0.0, 0.3)	100.0 (92.3, 100.0)
投与 36 週目	5	0.00 (0.0, 2.7)	100.0 (16.2, 100.0)
投与 48 週目	5	0.08 (0.0, 7.6)	98.08 (-138.3, 100.0)
投与 72 週目	5	0.33 (0.0, 4.3)	92.31 (-36.2, 100.0)
投与 96 週目	5	0.00 (0.0, 5.3)	100.0 (-65.0, 100.0)
投与 120 週目	3	0.00 (0.0, 0.3)	100.0 (92.1, 100.0)
投与 144 週目 ^{a)}	2	0.0, 0.0	100.0, 100.0
投与 168 週目 ^{a)}	1	0.0	100.0
投与 192 週目 ^{a)}	1	0.0	100.0

中央値 (最小値, 最大値)

a) 個別値

22) 計画当初は、48 時間ビデオ脳波検査に基づく投与 6 週目における第 1 期の観察期間からの 1 日平均部分発作回数の減少率と設定されていたが、試験実施中に、患者日誌に基づく投与 6 週目におけるベースライン（レトロスペクティブベースライン期及び第 1 期の観察期間）からの週あたりの部分発作回数の減少率に変更された。

23) [ベースラインにおける週あたりの部分発作回数-投与 6 週目における週あたりの部分発作回数] / ベースラインにおける週あたりの部分発作回数 × 100

24) 非盲検非対照試験の実施中に主要評価項目が変更されたが、変更前後に組み入れられた全被験者を対象とした解析であり、主要評価項目の有効性評価の判断における第 1 種過誤確率は制御されていない。

安全性について、併用療法における有害事象の発現割合は、96.9%（31/32例）であり、3例以上に認められた有害事象は表9のとおりであった。

表9 併用療法の3例以上に認められた有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

上咽頭炎	50.0 (16)
発熱	37.5 (12)
傾眠	21.9 (7)
下痢	21.9 (7)
湿疹	18.8 (6)
便秘	18.8 (6)
胃腸炎	15.6 (5)
結膜炎	15.6 (5)
突発性発疹	15.6 (5)
嘔吐	12.5 (4)
RSウイルス感染	12.5 (4)
點頭てんかん	12.5 (4)
おむつ皮膚炎	12.5 (4)
悪心	9.4 (3)
インフルエンザ	9.4 (3)
中耳炎	9.4 (3)
てんかん	9.4 (3)
咳嗽	9.4 (3)
上気道の炎症	9.4 (3)
気管支炎	9.4 (3)

発現割合（%）（発現例数）

また、単剤療法において、有害事象は6例全例で認められ、2例以上認められた有害事象は、表10のとおりであった。

表10 単剤療法の2例以上に認められた有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

上咽頭炎	83.3 (5)
発熱	50.0 (3)
胃腸炎	33.3 (2)
鼻出血	33.3 (2)
手足口病	33.3 (2)

発現割合（%）（発現例数）

併用療法及び単剤療法いずれも死亡例は認められず、死亡以外の重篤な有害事象は、併用療法で50.0%（16/32例：點頭てんかん、てんかん各2例、傾眠・群発発作・停留精巣・誤嚥性肺炎・嚥下障害・RSウイルス気管支炎、ノロウイルス性胃腸炎・RSウイルス細気管支炎、點頭てんかん・血圧上昇、選択的摂食障害・処置後瘻孔、ウイルス性肺炎、てんかん手術、てんかん重積状態、蜂巣炎・気管支炎、脱水、気管支炎、RSウイルス感染、RSウイルス気管支炎各1例）、単剤療法で33.3%（2/6例：インフルエンザ・発熱・てんかん・胃腸炎、群発発作各1例）に認められ、併用療法の點頭てんかん、てんかん、傾眠、脱水（各1例）を除き、治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、併用療法で9.4%（3/32例：點頭てんかん、傾眠、てんかん手術各1例）、単剤療法で16.7%（1/6例：群発発作）に認められ、傾眠を除き、治験薬の因果関係は否定された。

7.1.2 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: N01009 試験<2004年10月～2007年1月>）

部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する生後1カ月以上4歳未満の外国人患者（目標症例数110例（プラセボ群55例、本薬群55例））²⁵⁾を対象に、本薬経口液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、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が14カ国²⁶⁾で実施された。

主な選択基準は、観察期間の48時間ビデオ脳波検査の実施中に2回以上の部分発作（二次性全般化発作を含む）が認められた患者とされた。

用法・用量について、プラセボ、又は本薬20mg/kg/日（生後1カ月以上6カ月未満）若しくは本薬25mg/kg/日（生後6カ月以上4歳未満）で投与を開始し（投与1日目、増量期間）、投与2～6日目の朝まで（維持期間）プラセボ、又は本薬40mg/kg/日（生後1カ月以上6カ月未満）若しくは本薬50mg/kg/日（生後6カ月以上4歳未満）を1日2回に分けて経口投与することとされた。長期継続投与試験（参考CTD 5.3.5.2.5: N01148 試験）に移行しない被験者は、プラセボ、又は本薬20mg/kg/日（生後1カ月以上6カ月未満）若しくは本薬25mg/kg/日（生後6カ月以上4歳未満）を14日間投与すること（減量期間）とされた。

無作為に割り付け²⁷⁾た後、治験薬が投与された116例（プラセボ群56例及び本薬群60例、以下同順）全例がITT集団及び安全性解析対象集団であり、48時間ビデオ脳波検査の基準²⁸⁾を満たした109例（51例、58例）が有効性解析対象集団のmITT集団であった。ITT集団のうち、中止例は5例（3例、2例）であり、中止理由は、有害事象3例（1例、2例）、治験実施計画書逸脱1例（1例、0例）及び同意撤回1例（1例、0例）であった。

主要評価項目であるmITT集団における部分発作に対する治験薬投与4～6日目の48時間ビデオ脳波検査で記録された1日平均発作回数がベースライン（観察期間）と比較して50%以上減少した被験者（50%レスポnder）の割合は、表11のとおりであり、本薬群でプラセボ群と比較して統計学的有意差が認められた。

表 11 部分発作に対する50%レスポnderの割合（mITT集団）

	評価例数	50%レスポnderの割合	オッズ比 [95%信頼区間]	p値 ^{a)}
プラセボ群	51	19.6% (10/51例)	3.11 [1.22, 8.26]	0.013
本薬群	58	43.1% (25/58例)		

a) Fisherの正確検定

安全性について、プラセボ群及び本薬群の有害事象の発現割合は、44.6%（25/56例）及び55.0%（33/60例）であり、いずれかの群で5%以上に認められた有害事象は表12のとおりであった。

25) プラセボ群の50%レスポnderの割合を、成人を対象とした本薬の臨床試験を参考に13.5%、本薬群の50%レスポnderの割合を、部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する6～12歳の外国人患者を対象とした本薬の非盲検試験（N151試験）を参考に40%と仮定し、50%レスポnderの割合の群間差を26.5%、両側有意水準5%、検出力90%とした場合の各投与群の症例数は約49例であり、脱落割合5%を考慮して各投与群の目標症例数を55例とした。

26) ベルギー、ブラジル、カナダ、チェコ、フランス、ドイツ、ハンガリー、イタリア、メキシコ、ポーランド、ルーマニア、ロシア、英国、米国

27) 被験者を4つの年齢グループ（生後1～6カ月未満、生後6カ月～1歳未満、1～2歳未満、2～4歳未満）に層別化してプラセボ群又は本薬群に割り付けられた。

28) 観察期間のビデオ脳波検査の評価可能時間が24時間以上、かつ以下のいずれかの基準を満たす被験者集団

- ・ 治験薬投与期間のビデオ脳波検査の評価可能時間が24時間以上の被験者
- ・ 治験薬投与期間のビデオ脳波検査の評価可能時間が24時間未満（評価可能時間なしも含む。）かつ効果不十分又は効果の消失に関連した理由で治験を中止した被験者

表 12 いずれの群で 5%以上認められた有害事象の発現割合 (安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (56 例)	本薬群 (60 例)
傾眠	1.8 (1)	13.3 (8)
易刺激性	0	11.7 (7)
発熱	7.1 (4)	5.0 (3)
便秘	5.4 (3)	3.3 (2)
嘔吐	5.4 (3)	3.3 (2)
不眠症	5.4 (3)	1.7 (1)
発疹	5.4 (3)	1.7 (1)

発現割合 (%) (発現例数)

死亡例は認められず、死亡以外の重篤な有害事象は、プラセボ群で 1.8% (1/56 例：尿路感染)、本薬群で 1.7% (1/60 例：発熱) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で 3.3% (2/60 例：食物嫌悪、痙攣発作各 1 例) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されていない。

7.2 本薬静注製剤の臨床試験

7.2.1 海外第 II 相試験 (CTD 5.3.5.2.3: N01275 試験<2008 年 5 月~2010 年 3 月>)

生後 1 カ月以上 4 歳未満の外国人てんかん患者 (目標症例数 18 例²⁹⁾) を対象に、本薬静注製剤を他の抗てんかん薬と併用投与 (併用療法) 又は本薬静注製剤を単剤投与 (単剤療法) したときの安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が 5 カ国³⁰⁾ で実施された (薬物動態は 6.2.1.3 参照)。

主な選択基準は、本薬経口製剤の使用有無にかかわらず、本薬静脈内投与による短期治療が必要な患者 (一時的に飲み込むことができない等) とされ、てんかん重積状態を有する患者は除外された。

用法・用量は、本薬経口投与を受けていた被験者では、経口製剤と同用量 (本薬 14~42 mg/kg/日 (生後 1 カ月以上 6 カ月未満) 又は本薬 20~60 mg/kg/日 (生後 6 カ月以上 4 歳未満)) を、1 日 2 回に分けて、15 分間で静脈内投与するとされた。本薬経口投与を受けていなかった被験者では、本薬 14~42 mg/kg/日 (生後 1 カ月以上 6 カ月未満) 又は本薬 20~60 mg/kg/日 (生後 6 カ月以上 4 歳未満) を、1 日 2 回に分けて、15 分間で静脈内投与するとされた。投与期間は最長 4 日間とされた。

治験薬が投与された 19 例³¹⁾ 全例が安全性解析対象集団であった。中止例は 3 例で、中止理由は、有害事象 1 例及びその他の理由が 2 例であった。

安全性について、有害事象の発現割合は 63.2% (12/19 例) であり、2 例以上に認められた有害事象は、表 13 のとおりであった。

表 13 2 例以上に認められた有害事象の発現割合 (安全性解析対象集団)

発熱	15.8 (3)
肺炎	10.5 (2)
徐脈	10.5 (2)
低血圧	10.5 (2)
代謝性アシドーシス	10.5 (2)

発現割合 (%) (発現例数)

死亡例は 15.8% (3/19 例：発熱・肺炎・痙攣・腹部敗血症・徐脈・代謝性アシドーシス、心停止・代謝性アシドーシス、肺炎・呼吸不全各 1 例) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されてい

29) 薬物動態評価対象例数として、年齢グループ別に生後 1~6 カ月未満で 6 例、生後 6 カ月~2 歳未満で 6 例、2~4 歳未満で 6 例が目標症例数とされた。また、約半数の被験者に本薬静注製剤を連続 3 回以上投与すること、1/3 以上の被験者に高用量グループとして本薬 28 mg/kg/日以上 (生後 1~6 カ月未満) 又は本薬 40 mg/kg/日以上 (生後 6 カ月~4 歳未満) を投与することとされた。

30) 米国、メキシコ、トルコ、ベルギー、ドイツ

31) 生後 1~6 カ月未満で 6 例、生後 6 カ月~2 歳未満で 6 例、2~4 歳未満で 7 例が組み入れられた。

る。死亡以外の重篤な有害事象は 5.3% (1/19 例：心電図 QT 延長) に認められ、本薬との因果関係は否定されていない。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、5.3% (1/19 例：脳波) に認められ、本薬との因果関係は否定されていない。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

7.R.1.1 国内第Ⅲ相試験のデザイン及び本薬の有効性の評価方針について

機構は、国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2.2: EP0100 試験) の試験デザインの妥当性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本薬の有効性は、本薬投与後の部分発作のベースラインからの減少率で評価することとした。主要評価項目における部分発作回数の記録方法について、生後 1 カ月以上 4 歳未満のてんかん患者では自覚症状の判定が難しく、海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1: N01009 試験) では 48 時間ビデオ脳波検査で記録するデザインであったことを踏まえ、国内 EP0100 試験においても同様に、48 時間ビデオ脳波検査で記録することとした。主要評価項目の評価時期は、入院下での実施となる 48 時間ビデオ脳波検査は被験者及びその家族の負担が大きいこと等も考慮し、国内 EP0100 試験における本薬の投与量の増量期間も踏まえ、投与 6 週目とした。

以上を踏まえ、国内 EP0100 試験の主要評価項目は、投与 6 週目における部分発作回数のベースラインからの減少率とした。

また、国内 EP0100 試験のデザインについて、本邦において生後 1 カ月以上 4 歳未満のてんかん患者に対して本薬の使用実態がある中で 6 週間プラセボを投与することは倫理的に困難であること等の実施可能性の観点から非盲検非対照試験として実施した。有効性評価の閾値は、海外 N01009 試験におけるプラセボ群の部分発作減少率 (中央値) が 7.12% であったこと等を踏まえて 10% と設定し、本薬投与時の部分発作減少率の中央値の 95% 信頼区間下限値が 10% を上回ることを確認することで、本薬の有効性を評価する計画とした。なお、フィージビリティ調査の結果、単剤療法は、併用療法と比較して、約半分程度の症例数しか組み入れられないことが想定されたため、閾値を用いた評価は、併用療法のみで実施することとした。

次に、機構は、国内 EP0100 試験実施中に、主要評価項目や選択基準等を変更したことの経緯及び妥当性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内 EP0100 試験開始時点では、有効性の主要解析の対象となる第 1 期の併用療法での目標症例数 38 例の症例登録を試験開始から約 2 年で完了することを目指し、被験者の組入れを促進するために、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) の臨床研究・治験推進研究事業である「小児領域における新薬開発促進のための医薬品選定等に関する研究」による協力を得るとともに、関連学会における治験情報周知の取組み、治験実施施設から他の医療機関への被験者の紹介依頼等の様々な方策を実施したものの、試験開始から約 2 年 (2019 年 9 月 30 日まで) で有効性解析対象となる被験者登録は 14 例にとどまっていた。国内 EP0100 試験開始時点の本邦のガイドライン (てんかん治療ガイドライン 2010. 医学書院; 2010) では小児てんかん患者の部分発作に対する治療薬として本薬の推奨度は低かったものの、

国内 EP0100 試験実施中の 2018 年に公表された本邦の最新のでんかん診療ガイドラインでは第一選択薬又は追加薬として記載されたことから、本邦の実臨床において生後 1 カ月以上 4 歳未満も含めた小児てんかん患者に対して本薬の使用が広まった可能性があった。実際、処方情報のデータベース³²⁾における抗てんかん薬が処方された 5 歳以下の患者に占める本薬が処方された患者の割合は、国内 EP0100 試験開始前 (2017 年 6~11 月) よりも 2018 年 12 月~2019 年 5 月で増加していた。そのような状況も踏まえ、改めてフィージビリティ調査を実施した結果、てんかん発作回数の記録方法について、患者やその家族の負担が大きかった 48 時間ビデオ脳波検査を不要とし、患者日誌のみに変更した場合、被験者の組入れが進むことが期待された。また、生後 1 カ月以上 4 歳未満の部分発作 (二次性全般化発作を含む) を有する外国人患者を対象としたラコサミドの海外第Ⅲ相試験において、ビデオ脳波検査によるてんかん発作の評価は読影者によって差異があるとの知見が得られたことから、生後 1 カ月以上 4 歳未満の患者に対するてんかん発作の評価にあたって必ずしもビデオ脳波検査が最適ではないと考えた。加えて、以下の点を踏まえ、主要評価項目に用いる部分発作回数の記録方法を、ビデオ脳波検査から患者日誌に変更することとした。

- 実臨床では保護者による患者日誌への記録が日常的に行われていること。
- 患者日誌は、4 歳以上の小児や成人患者を対象とした抗てんかん薬の国内外の臨床試験において有効性評価項目として用いられていること。
- 国内 EP0100 試験開始時点から患者日誌の記録による有効性評価は副次評価項目として設定し、治験責任 (分担) 医師や被験者の保護者等に対して患者日誌の記載方法について教育を実施した上で、患者日誌に発作の記録をするよう依頼をしていることから、既に第 1 期に登録され治験薬を投与された被験者のデータを活用できること。また、主要評価項目に用いる部分発作回数の記録方法を、患者日誌に変更することで、観察期間に実施したビデオ脳波検査による評価の結果、選択基準を満たさず、第 2 期に直接登録された被験者²¹⁾のデータも活用できること。

また、主要評価項目の変更にあたり、有効性評価の閾値について、小児てんかん患者を対象に、患者日誌による本薬及び他の抗てんかん薬の有効性を評価した試験成績に基づき再検討した。その結果、4 歳以上 16 歳未満の部分発作 (二次性全般化発作を含む) を有する外国人患者を対象に患者日誌による部分発作回数減少率を評価した本薬の海外第Ⅲ相試験 (参考 CTD: 5.3.5.1.2: N159 試験) におけるプラセボ群の発作回数減少率 (中央値) は 16.3%であったが、他の抗てんかん薬における小児てんかん患者を対象に患者日誌による部分発作回数減少率を評価した臨床試験 4 試験ではプラセボ群の部分発作回数減少率 (中央値) が 6.5~10.5%であったことを考慮して、有効性評価の閾値は 15%とすることが妥当と考えた。なお、閾値を 10%から 15%に変更した場合でも閾値との比較における検出力は 80%以上であることを踏まえ、目標症例数は変更しなかった。

その上で、申請者は、国内 EP0100 試験実施中に主要評価項目等を変更したことを踏まえ、生後 1 カ月以上 4 歳未満の日本人患者の部分発作 (二次性全般化発作を含む) に対する本薬の有効性の評価方針について以下のように説明した。

国内 EP0100 試験実施中に主要評価項目等を変更したことを考慮し、欧米等の承認申請における検証的試験である海外 N01009 試験成績も踏まえた上で生後 1 カ月以上 4 歳未満の日本人患者の部分発作 (二次性全般化発作を含む) に対する本薬の有効性を評価する。海外 N01009 試験成績については、次の点

32) 株式会社インテグリアルワールドのデータベース

を踏まえると、本薬の有効性等の評価に影響する可能性のある内因性及び外因性の民族的要因に大きな差異はないと考えることから、利用可能と考える。

- 薬物動態が線形であり、バイオアベイラビリティが高くその個体差は小さい等の本薬の薬物動態学的特徴から、本薬は民族的要因の影響を受ける可能性が低いと考えること。
- 生後1カ月以上4歳未満の患者における本薬の薬物動態に国内外差は認められていないこと（6.R.1参照）。
- 部分発作の診断について、国内EP0100試験及び海外N01009試験では国際抗てんかん連盟の発作分類（Epilepsia 1981; 22: 489-501）に準拠しており、使用されている抗てんかん薬の種類に大きな違いは認められなかったこと。

機構は、以下のように考える。

国内EP0100試験の主要評価項目について、部分発作回数の記録方法を試験計画時の情報に基づき48時間ビデオ脳波検査とし、第1期の観察期間から評価時点までの部分発作回数の減少率としたことは妥当であった。また、主要評価項目の評価時期は、4歳以上の日本人小児患者における本薬の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する有効性が既に確認された状況下で生後1カ月以上4歳未満の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する本薬の有効性を評価するものであることを踏まえると、被験者及びその家族の負担等も考慮して投与6週目とすることは妥当であった。試験計画時に本邦の実臨床で生後1カ月以上4歳未満のてんかん患者に本薬が一定程度使用されていた実態がある中でプラセボを6週間にわたり投与することが被験者及びその家族にとっては許容され難いこと等を申請者が考慮して、国内EP0100試験を非盲検非対照試験で実施したことは一定程度理解できる。さらに、非盲検非対照試験である国内EP0100試験において、主要評価項目の95%信頼区間の下限值が事前に規定した閾値を上回ることで本薬の有効性を評価する計画としたことは妥当であり、申請者の説明を踏まえると、事前に規定された閾値も妥当であった。

しかしながら、被験者の組入れが難航したことから、国内EP0100試験実施中に主要評価項目に用いる部分発作回数の記録方法が48時間ビデオ脳波検査から患者日誌に変更され、それに伴い主要評価項目の閾値等も変更された。検証的な位置付け、かつ非盲検非対照デザインで実施された国内EP0100試験において、試験開始時点で予め規定した部分発作回数の記録方法に基づきデータを収集した上で予め規定した評価項目及び閾値で評価する重要性は極めて高い。試験実施中の主要評価項目等の変更が、有効性の評価に及ぼす影響を明らかにすることは困難であり、本薬の有効性を過大評価する可能性を否定できないことから、検証的な位置付け、かつ非盲検非対照デザインで実施された国内EP0100試験実施中の主要評価項目等の変更は適切ではない。

一方、生後1カ月以上4歳未満の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する本薬の有効性の評価にあたって、部分発作回数の記録方法として患者日誌を用いることについて、48時間ビデオ脳波検査を用いて評価することにも限界があるとの知見が得られたことに加え、4歳未満の患者も対象としているDravet症候群等のてんかん症候群の臨床試験も含め、国内外の臨床試験ではてんかん発作回数の記録方法として患者日誌が汎用されており、実臨床においてもてんかん発作の発現状況の把握に患者日誌が用いられていることを踏まえると、妥当であった。また、患者日誌を用いた場合の主要評価項目の閾値についても、申請者の説明を踏まえると、妥当であった。したがって、本来であれば、本薬の有効性が評価可能かつ実施可能性が高まる主要評価項目を設定した検証的な位置付けの臨床試験を別途実施することが適切である。しかしながら、申請者が提示した情報を踏まえると、国内EP0100試験の開始時より

も試験の実施可能性が低くなっていたことは理解でき、新たな臨床試験を実施するのではなく、主要評価項目等を試験実施中に変更して、国内 EP0100 試験を継続したことは一定程度理解できる。

加えて、申請者の説明を踏まえると、国内 EP0100 試験に組み入れられた被験者において、計画変更前後によらず、部分発作回数の評価が可能な水準で患者日誌による記録がなされていたと判断できることから、国内 EP0100 試験に組み入れられたすべての被験者データに基づき本薬の有効性を評価することは可能と判断する。ただし、非盲検非対照試験である国内 EP0100 試験における計画変更前後の被験者データに基づく主要評価項目の解析は、第 1 種過誤確率が增大していることも考慮し、副次評価項目も含め得られた情報に基づき、本薬の有効性を総合的に評価する必要がある。

さらに、生後 1 カ月以上 4 歳未満のてんかん患者における薬物動態に国内外で大きな差異はなく、診療体系や治療選択肢等も国内外で同様であることを考慮すれば、国内 EP0100 試験成績に加え、部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する生後 1 カ月以上 4 歳未満の患者を対象とした海外臨床試験成績等も踏まえて、生後 1 カ月以上 4 歳未満の日本人患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する本薬の有効性を評価することは可能と判断する。

7.R.1.2 生後 1 カ月以上 4 歳未満の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する本薬の有効性について

機構は、生後 1 カ月以上 4 歳未満の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する本薬の有効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（CTD 5.3.5.2.2: EP0100 試験）成績について、以下のように説明した。

国内 EP0100 試験の有効性の主要解析の結果、併用療法の投与 6 週目における週あたりの部分発作回数のベースラインからの減少率の 95%信頼区間の下限値は事前に規定した閾値である 15%よりも低く（表 6）、有効性は検証されなかった。なお、国内 EP0100 試験実施中に主要評価項目等が変更されたが（7.R.1.1 参照）、変更前後に組み入れられた被験者集団の被験者背景は表 14、主要評価項目の結果は表 15 のとおりであり、主要評価項目等の変更前後での集団間で被験者背景及び主要評価項目の結果に明らかな差異は認められなかった。

表 14 国内 EP0100 試験（併用療法）の主要評価項目等の変更前後の被験者背景（FAS）

		変更前	変更後
例数		23	9
性別 ^{a)}	男性	11 (47.8)	6 (66.7)
	女性	12 (52.2)	3 (33.3)
年齢分布（月齢） ^{a)}	1～6 カ月未満	6 (26.1)	2 (22.2)
	6 カ月～1 歳未満	6 (26.1)	3 (33.3)
	1～2 歳未満	6 (26.1)	3 (33.3)
	2～4 歳未満	5 (21.7)	1 (11.1)
発作型 ^{a)}	部分発作	23 (100)	9 (100)
	全般発作	2 (8.7)	1 (11.1)
	分類不能のてんかん発作	3 (13.0)	1 (11.1)
ベースラインの週あたりの部分発作回数 ^{b)}		17.06 (2.1, 206.9)	16.10 (5.4, 354.1)
発症年齢（月齢） ^{b)}		3.15 (0.1, 33.2)	3.88 (0.0, 20.4)
併用薬剤数 ^{c)}	1 剤	14 (60.9)	3 (33.3)
	2 剤	9 (39.1)	6 (66.7)

a) 例数 (%)

b) 中央値（最小値, 最大値）

c) 評価期間に使用されていた併用薬剤数

表 15 国内 EP0100 試験（併用療法）の主要評価項目等の変更前後に組み入れられた被験者集団の投与 6 週目における週あたりの部分発作回数のベースラインからの減少率（FAS）

	評価例数	ベースラインの週あたりの部分発作回数	投与 6 週目の週あたり部分発作回数	減少率の中央値 (%) [95%信頼区間]
変更前	23 ^{a)}	17.06 (2.1, 206.9)	12.00 (0.0, 119.5)	23.81 [-28.57, 81.15]
変更後	9	16.10 (5.4, 354.1)	16.00 (0.0, 583.5)	24.68 [-64.77, 51.85]

中央値（最小値, 最大値）

a) 投与 6 週目の週あたり部分発作回数の評価例数は 19 例

海外では部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する生後 1 カ月以上 4 歳未満の外国人患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: N01009 試験）において 50%レスポnderの割合を有効性評価項目としてプラセボ群に対する本薬群の優越性が検証されていること（表 11）、本薬の有効性等の評価に影響する可能性がある内因性及び外因性の民族的要因に大きな差異はないと考えることから、国内 EP0100 試験において有効性を検証できなかった要因を考察するために国内 EP0100 試験（併用療法）と海外 N01009 試験の被験者背景の比較を行った結果、表 16 のとおりであり、年齢分布に差異が認められた。

表 16 国内 EP0100 試験（併用療法）及び海外 N01009 試験の被験者背景（国内 EP0100 試験：FAS、海外 N01009 試験：ITT 集団）

		国内 EP0100 試験	海外 N01009 試験	
			プラセボ群	本薬群
例数		32	56	60
性別 ^{a)}	男性	17 (53.1)	27 (48.2)	30 (50.0)
	女性	15 (46.9)	29 (51.8)	30 (50.0)
年齢分布（月齢） ^{a)}	1～6 カ月未満	8 (25.0)	4 (7.1)	4 (6.7)
	6 カ月～1 歳未満	9 (28.1)	7 (12.5)	8 (13.3)
	1～2 歳未満	9 (28.1)	18 (32.1)	20 (33.3)
	2～4 歳未満	6 (18.8)	27 (48.2)	28 (46.7)
発作型 ^{a)}	部分発作	32 (100)	56 (100)	58 (96.7) ^{e)}
	全般発作	3 (9.4)	5 (8.9)	16 (26.7)
	分類不能のてんかん発作	4 (12.5)	8 (14.3)	3 (5.0)
ベースラインの部分発作回数 ^{b)c)}		16.6 (2.1, 354.1)	6.82 (0.0, 98.0)	15.2 (0.0, 211.8)
発症年齢（月齢） ^{b)}		3.515 (0, 33.2)	3.47 (0.0, 34.1)	2.30 (0.0, 36.9)
併用薬剤数 ^{a)d)}	1 剤	17 (53.1)	12 (21.4)	13 (21.7)
	2 剤	15 (46.9)	39 (69.6)	43 (71.7)
	3 剤以上	0	5 (8.9)	4 (6.7)

a) 例数 (%)

b) 中央値（最小値, 最大値）

c) 国内 EP0100 試験：週あたりの回数、海外 N01009 試験：1 日あたりの回数

d) 評価期間に使用されていた併用薬剤数

e) 2 例は、治験開始前 2 週間に部分発作が認められなかったが、観察期間の 48 時間ビデオ脳波検査で 2 回以上の部分発作が認められたため ITT 集団に含まれた。

国内 EP0100 試験（併用療法）では海外 N01009 試験と比較して、2 歳未満の年齢区分の被験者が多く登録されたことを踏まえ、国内 EP0100 試験（併用療法）の投与 6 週目における年齢区分別の週あたりの部分発作回数のベースラインからの減少率を確認したところ、その結果は、表 17 のとおりであり、生後 1 カ月以上 1 歳未満の患者において、部分発作回数の減少率が低い傾向が認められた。

表 17 国内 EP0100 試験（併用療法）の投与 6 週目における年齢区分別の週あたりの部分発作回数のベースラインからの減少率（FAS）

年齢区分	評価例数	部分発作回数の減少率 (%)
1 カ月～1 歳未満	15	8.45 (-157.4, 100.0)
1～2 歳未満	8	26.81 (-69.6, 100.0)
2～4 歳未満	5	34.52 (-78.0, 100.0)

中央値（最小値, 最大値）

2 歳未満のてんかん患者では、同じ発作型が一貫して認められるとは限らず、特に新生児期及び乳児期にてんかんを発症した発達性てんかん性脳症患者では、部分発作に加えて、強直発作、ミオクロニー

発作、間代発作、てんかん性スパズム等の他の発作型を発現する可能性があり、薬剤治療での管理が困難となる傾向があるとの報告（Epilepsia 2022; 63: 1349-97）がある。当該報告を考慮し、国内 EP0100 試験（併用療法）において、試験期間中に新たな発作型が認められた被験者とそれ以外の被験者の投与 6 週目における本薬の有効性を比較した。その結果は、表 18 のとおりであり、新たな発作型が認められた被験者はそれ以外の被験者と比較して部分発作回数の減少率が低くなる傾向が認められ、新たな発作型が認められた被験者 10 例のうち 9 例は 2 歳未満の被験者であった³³⁾。

表 18 国内 EP0100 試験（併用療法）期間中に新たな発作型が認められた被験者とそれ以外の被験者の投与 6 週目における有効性の比較

	評価例数	部分発作回数の減少率 (%)
新たな発作が認められた被験者	10	-8.27 (-129.6,100.0)
それ以外の被験者	22	28.95 (-157.4,100.0)
中央値（最小値，最大値）		

また、国内 EP0100 試験（併用療法）の第 1 期において、投与 6 週目まで投与せずに中止した症例が 4 例いたものの、当該 4 例では投与 4 週目における週あたりの部分発作回数のベースラインからの減少率は 37.6～77.8%であり、いずれの症例も閾値として設定した 15%より高く、そのうち 3 例は中止後に市販の本薬を処方されていたが、これらの被験者が主要解析に含まれなかった。以上より、本薬の有効性が事前の規定に合致しなかった明確な要因の特定はできなかったものの、様々な要因が重なりあったことが、本薬の有効性が事前の規定に合致しなかった要因であると考えた。

さらに、国内 EP0100 試験（併用療法）における副次評価項目である週あたりの部分発作回数のベースラインからの減少率分類別について、投与 6 週目の被験者割合は表 19 のとおりであった。欧州の臨床試験におけるてんかん薬効評価ガイドライン³⁴⁾においてレスポnder又はノンレスポnderの 2 値分類に基づく解析が推奨され、海外 N01009 試験等の臨床試験で使用されている評価項目であることを踏まえ、国内 EP0100 試験（併用療法）の投与 6 週目における週あたりの部分発作回数のベースラインからの減少率の 50%レスポnderの割合（ベースラインから週あたりの部分発作回数が 50%以上減少した被験者の割合）を確認した。その結果、28.1%（9/32 例）であり、本薬のプラセボ対照比較試験として実施した海外 N01009 試験及び 4 歳以上 16 歳未満の部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する外国人患者を対象に本薬の有効性及び安全性を確認するために実施した海外第Ⅲ相試験（参考 CTD 5.3.5.1.2: N159 試験）の主要解析におけるプラセボ群のデータ（19.6%及び 19.6%）と比較して高い傾向であった。加えて、国内 EP0100 試験（併用療法）の投与 6 週目における発作完全消失例の割合（ベースラインから週あたりの部分発作回数が 100%減少した被験者の割合）は 15.6%（5/32 例）であり、海外 N01009 試験及び海外 N159 試験におけるプラセボ群のデータと比較して高い傾向（5.9%及び 1.0%）であった。

以上を踏まえると、国内 EP0100 試験（併用療法）成績から、生後 1 カ月以上 4 歳未満の日本人患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する本薬の一定の有効性は示唆されていると考えた。

表 19 国内 EP0100 試験（併用療法）の投与 6 週目における週あたりの部分発作回数のベースラインからの減少率分類別の被験者割合（FAS）

評価例数 ^{a)}	<0%	0 ≤ <25%	25 ≤ <50%	50% ≤	75% ≤	100%
32	31.3 (10)	15.6 (5)	12.5 (4)	28.1 (9)	18.8 (6)	15.6 (5)

割合 (%)（例数）

a) ベースラインの例数

33) 新たな発作が発現した被験者の年齢分布は生後 1～6 カ月未満が 5 例、生後 6 カ月～1 歳未満が 3 例、1～2 歳未満が 1 例、2～4 歳未満が 1 例であった。

34) <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-investigation-medicinal-products-treatment-epileptic-disorders-scientific-guideline>（最終確認日：2023 年 3 月 30 日）

国内 EP0100 試験（単剤療法）の投与 6 週目における週あたりの部分発作回数のベースラインからの減少率は、表 8 のとおりであり、50%レスポnderの割合は 50.0%（3/6 例）であった。また、投与 6 カ月間継続して発作が完全消失した被験者の割合は 33.3%（2/6 例）であった。

以上より、国内 EP0100 試験（単剤療法）においても生後 1 カ月以上 4 歳未満の日本人患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する本薬の有効性が示唆された。

次に申請者は、海外臨床試験成績等を踏まえた本薬の有効性について、以下のように説明した。

プラセボ対照試験である海外 N01009 試験は、プラセボへの曝露期間が最小限になるように計画され、主要評価項目は、部分発作に対する 50%レスポnder（48 時間ビデオ脳波検査で記録された 1 日平均発作回数がベースラインと比較して 50%以上減少した被験者）となった被験者の割合であった。その結果、本薬群でプラセボ群と比較して統計学的有意差が認められ（表 11）、年齢区分別の部分発作に対する 50%レスポnderの割合は、表 20 のとおりであり、いずれの年齢区分でもプラセボ群と比較して本薬群で高い傾向が認められたことから、生後 1 カ月以上 4 歳未満の小児てんかん患者に対する本薬の有効性が示された。また、海外 N01009 試験成績に基づき欧米等で生後 1 カ月以上 4 歳未満の用法・用量が承認されており、海外においては、英国の NICE ガイドライン（Epilepsies in children, young people and adults, National Institute for Health and Care Excellence; 2022）等でも当該年齢層への本薬の使用が推奨されている。

表 20 海外 N01009 試験の年齢区分別における部分発作に対する 50%レスポnderの割合（mITT 集団）

年齢区分		50%レスポnderの割合	オッズ比 [95%信頼区間]
1 カ月～1 歳未満	プラセボ群	20.0% (2/10 例)	4.80 [0.51, 62.31]
	本薬群	54.5% (6/11 例)	
1～2 歳未満	プラセボ群	25.0% (4/16 例)	2.70 [0.53, 15.43]
	本薬群	47.4% (9/19 例)	
2～4 歳未満	プラセボ群	16.0% (4/25 例)	2.92 [0.68, 14.71]
	本薬群	35.7% (10/28 例)	

以上の国内外の臨床試験成績等を踏まえると、生後 1 カ月以上 4 歳未満の日本人患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する本薬の有効性は示唆されていると考える。

機構は、以下のように考える。

国内 EP0100 試験の主要評価項目である併用療法での投与 6 週目における週あたりの部分発作回数のベースラインからの減少率について、第 1 種過誤確率は増大していることに加え（7.R.1.1 参照）、その 95%信頼区間の下限値は事前に規定した閾値である 15%よりも低かったことから、国内 EP0100 試験において生後 1 カ月以上 4 歳未満の日本人患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する本薬の有効性は検証されていない。国内 EP0100 試験において事前に規定した閾値を達成しなかった要因に関する申請者の検討については、以下のように判断する。

国内 EP0100 試験に組み入れられた被験者に、発達性てんかん性脳症の患者が含まれていたかは明確ではなく、国内 EP0100 試験において新たな発作型が認められた被験者集団が薬剤治療での管理が困難な集団といえるのかは不明である。また、1 歳未満の被験者集団及び試験期間中に新たな発作型が認められた被験者集団における部分発作回数の減少率の中央値はそれ以外の被験者集団と比較して低い傾向が認められたものの、各部分集団間の部分発作回数の減少率の分布は重なっており（表 17 及び表 18）、これらの被験者集団が含まれたことにより国内 EP0100 試験において事前に規定した閾値を達成しなかったとはいえ、明確な要因は特定できていない。

一方、国内 EP0100 試験の副次評価項目である併用療法での週あたりの部分発作回数のベースライン

からの減少率分類別の被験者割合を確認した結果、発作完全消失例の割合及び50%レスポnderの割合（表19）は、有効性を評価することには限界があるものの、他の臨床試験におけるプラセボ群と比較して高いこと、及び部分発作が完全消失した状態を維持することは臨床的意義が高いことを踏まえると、当該結果から、生後1カ月以上4歳未満の日本人患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する本薬の有効性は示唆されていると判断できる。また、国内EP0100試験において単剤療法でも発作完全消失例及び50%レスポnderが同様に認められており、他の抗てんかん薬との併用の有無によらず、本薬の部分発作に対する有効性は示唆されている。

加えて、部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する生後1カ月以上4歳未満の外国人患者を対象とした海外N01009試験の主要評価項目である部分発作に対する50%レスポnderの割合において、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証されており（表11）、本薬は、4歳以上の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対して、国内外で同一の用法・用量で承認され、その根拠となった臨床試験における本薬の有効性、安全性及び薬物動態に国内外で大きな差異は認められていないことも考慮すると、海外N01009試験で確認された生後1カ月以上4歳未満の外国人患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する本薬の有効性は、当該年齢層の日本人てんかん患者においても認められるものと判断できる。

以上より、本薬の国内外の臨床試験成績を総合的に評価した結果、本薬は、生後1カ月以上4歳未満の日本人患者における部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する有効性を有するものと判断する。

7.R.2 生後1カ月以上4歳未満の患者における安全性について

機構は、国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.2: EP0100 試験）及び海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: N01009 試験）で認められた有害事象を踏まえ、部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する生後1カ月以上4歳未満の患者に対して本薬を投与することにより、臨床上問題となる有害事象が認められていないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内EP0100試験の併用療法において3例以上に認められた有害事象（表9）のうち、傾眠（7例）、嘔吐、便秘、點頭てんかん及びてんかん（各1例）は、因果関係が否定されなかった。また、死亡例は認められず、死亡以外の重篤な有害事象のうち、傾眠、脱水、點頭てんかん及びてんかん（各1例）について本薬との因果関係が否定されなかった。これらの事象について、傾眠、嘔吐及び便秘は、本薬の添付文書において注意喚起されている事象であり、本薬の添付文書で注意喚起されていない事象のうち、脱水は回復しており、點頭てんかん及びてんかんは、てんかん患者において認められる事象であることから臨床上大きな問題とはならないと考える。

国内EP0100試験の単剤療法において2例以上に認められた有害事象（表10）はいずれも因果関係が否定されている。また、死亡例は認められず、死亡以外の重篤な有害事象はいずれも因果関係が否定されている。

海外N01009試験においていずれかの群で5%以上に認められた有害事象（表12）のうち、プラセボ群よりも発現割合が高かった事象は、傾眠及び易刺激性であり、これらの事象は本薬の添付文書において注意喚起されている事象であった。

また、国内EP0100試験で認められた有害事象の種類及び発現割合は、部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する4歳以上の小児患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.4: N01223 試験）及び海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.2: N159 試験）で認められた有害事象の種類及びその発現割合と同様であ

り、これらの集団間で安全性プロファイルに差異はないと考えることから、生後1カ月以上4歳未満の患者で臨床上大きな問題となる事象は認められなかった。

本薬静注製剤を用いた生後1カ月以上4歳未満のてんかん患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2.3: N01275 試験）における有害事象（表13）のうち、死亡に至った症例が3例に認められたが、いずれも治験薬投与終了後に発現した事象であり、本薬との因果関係は否定されている。死亡以外の重篤な有害事象は1例に認められ、本薬との因果関係が否定されていない事象は3例に認められたものの、異なる事象が1例ずつであり、いずれの事象も転帰は回復していること等から、本薬静注製剤においても生後1カ月以上4歳未満の患者で臨床上大きな問題となる事象は認められなかった。

機構は、本薬の製造販売後情報に基づき、4歳未満の患者に投与した場合の本薬の安全性について、添付文書において更なる注意喚起が必要となる事象が認められていないか説明するよう申請者に求めた。申請者は、以下のように説明した。

2022年11月までに4歳未満の患者のみに報告された未知の重篤な副作用は、點頭てんかん（23件）、口蓋裂、歯牙形成不全、呼気臭、新生児下痢、乳児吐出、血中カリウム異常、拒食、新生児筋緊張低下、新生児昏睡、選択的摂食障害（各1件）であり、點頭てんかん以外の事象はすべて1件のみの報告であったこと、點頭てんかんは乳児期に認められるてんかん関連事象であることを踏まえると、4歳未満の患者と4歳以上の患者で本薬の安全性プロファイルに差異は認められておらず、添付文書において更なる注意喚起が必要となる事象は認められていない。また、4歳未満への本薬の使用における安全性の懸念を示唆するような研究報告はない。

機構は、以下のように考える。

国内EP0100試験の併用療法で認められた有害事象について、本薬との関連性が否定されない事象も認められたものの、その発現状況に関する申請者の説明を踏まえると、生後1カ月以上4歳未満での本薬の使用にあたって、臨床上大きな問題となる事象は認められていないものと判断する。また、国内EP0100試験の単剤療法で認められた有害事象についても、その発現状況に関する申請者の説明を踏まえると、臨床上大きな問題となる事象はないものと判断する。

また、海外N01009試験で認められた有害事象のうち、プラセボ群よりも発現割合が高い事象はいずれも本薬の添付文書において注意喚起されている事象であること、及び国内外の製造販売後安全性情報において生後1カ月以上4歳未満のみで本薬の副作用として報告された事象に関する申請者の説明を踏まえると、生後1カ月以上4歳未満での本薬の使用にあたって、4歳以上での本薬の使用と比較して特別に注意を要する事象は認められていないと判断する。

以上を踏まえると、既承認の効能・効果及び用法・用量での本薬の使用にあたって注意すべき事象である攻撃性、重篤な血液障害等については、生後1カ月以上4歳未満での本薬の使用においても注意を要するが、これらの事象も含め4歳以上の小児及び成人患者と同じ注意喚起の下で生後1カ月以上4歳未満の患者に対して使用されることで、本薬の安全性が臨床上大きな問題とはならないと判断する。

7.R.3 臨床的位置付けについて

機構は、本邦における生後1カ月以上4歳未満の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対す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、以下のように説明した。

本邦において、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のうち、小児患者におけ

る用法・用量が設定されている薬剤として、本薬の他、カルバマゼピン、ガバペンチン、トピラマート、バルプロ酸ナトリウム、ラモトリギン、ラコサミド等が承認されている。2018年に公表された本邦の最新のでんかん診療ガイドラインでは、小児・思春期発症の部分発作に対してカルバマゼピンを使用して再発した場合に関するCQにおいて本薬は併用する薬剤の一つとして挙げられている。加えて、本邦の最新のでんかん診療ガイドラインでは、小児・思春期発症の部分発作に対して第一選択薬の選択方法に関するCQはないものの、英国のNICEガイドライン(Epilepsies: diagnosis and management, National Institute for Health and Care Excellence; 2012)における推奨内容が掲載されており、その中では、部分発作(二次性全般化を含む)に対する第一選択薬又は追加薬として本薬が推奨されている。

以上を踏まえると、生後1カ月以上4歳未満の部分発作(二次性全般化発作を含む)に対する治療薬における本薬の臨床的位置付けは、第一選択薬又は追加薬として他の抗てんかん薬との副作用プロファイルを考慮して使用されることが想定される。

機構は、提出された臨床試験成績及び本邦の最新のでんかん診療ガイドラインの記載内容等を踏まえると、本薬は、生後1カ月以上4歳未満の部分発作(二次性全般化発作を含む)に対する治療の選択肢の一つと位置付けられるものと判断する。

7.R.4 用法・用量について

申請者は、本薬の申請用法・用量の適切性について、以下のように説明した。

海外第Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.1.1: N01009 試験)を含む生後1カ月以上4歳未満のてんかん患者を対象とした海外臨床試験で収集された本薬の血漿中薬物濃度データで構築されたPPKモデル(6.2.2.1 参照)を用いて、生後1カ月以上4歳未満の患者の薬物動態及び当該患者に対する推奨用量を検討した結果に基づき、4歳の患者に本薬(10~30 mg/kg)を1日2回経口投与したときと同程度の曝露量とするための用量として生後1カ月以上6カ月未満及び生後6カ月以上4歳未満の患者に対する本薬の用量を14~42 mg/kg/日及び20~60 mg/kg/日と設定することが適切と考え、当該用法・用量で国内第Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.2.2: EP0100 試験)を実施した。

その結果、国内EP0100試験成績から推定された生後1カ月以上4歳未満の日本人患者の年齢区分別の曝露量は、生後1カ月以上4歳未満の外国人患者の曝露量と類似していることが示され、4歳以上の日本人又は外国人患者における投与量で補正した薬物動態パラメータの推定値においても年齢による明確な差異は認められなかった(6.R.1 参照)。また、国内EP0100試験において本薬の有効性が示唆されている(7.R.1.2 参照)。さらに、国内EP0100試験における本薬の用法・用量は、2週間の間隔をあけて14 mg/kg/日(生後1カ月以上6カ月未満)又は20 mg/kg/日(生後6カ月以上4歳未満)ずつ増量し、最大42 mg/kg/日(生後1カ月以上6カ月未満)又は60 mg/kg/日(生後6カ月以上4歳未満)まで増量することとされたが、漸増期間(第1期)における有害事象発現時の用量別の有害事象の発現割合は表21のとおりであり、高用量に漸増するにつれて発現割合が増加する傾向が認められた事象はなく、漸増期間後の継続投与期間(第2期)も含め、認められた有害事象の発現状況から、安全性に大きな問題はなかった(7.R.2 参照)。

表 21 国内 EP0100 試験（併用療法）漸増期間における発現時用量別で 5%以上発現した有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

発現時用量	低用量 ^{a)}	中用量 ^{b)}	高用量 ^{c)}	合計
評価例数	32	29	22	32
すべての有害事象	50.0 (16)	37.9 (11)	36.4 (8)	78.1 (25)
主な事象				
上咽頭炎	9.4 (3)	6.9 (2)	4.5 (1)	18.8 (6)
傾眠	12.5 (4)	3.4 (1)	4.5 (1)	18.8 (6)
便秘	6.3 (2)	3.4 (1)	0	9.4 (3)
おむつ皮膚炎	0	3.4 (1)	9.1 (2)	9.4 (3)
嘔吐	3.1 (1)	0	4.5 (1)	6.3 (2)
悪心	0	6.9 (2)	0	6.3 (2)
発熱	6.3 (2)	0	0	6.3 (2)
激越	6.3 (2)	0	0	6.3 (2)
易刺激性	0	6.9 (2)	0	6.3 (2)
湿疹	6.3 (2)	0	0	6.3 (2)

割合 (%) (例数)

a) 1～6 カ月未満：14 mg/kg/日以下、6 カ月～4 歳未満：20 mg/kg/日以下

b) 1～6 カ月未満：14 mg/kg/日超 28 mg/kg/回以下、6 カ月～4 歳未満：20 mg/kg/日超 40 mg/kg/日以下

c) 1～6 カ月未満：28 mg/kg/回超 42 mg/kg/回以下、6 カ月～4 歳未満：40 mg/kg/日超 60 mg/kg/日以下

以上より、生後 1 カ月以上 4 歳未満の日本人患者に対する本薬の用法・用量について、14 mg/kg/日（生後 1 カ月以上 6 カ月未満）又は 20 mg/kg/日（生後 6 カ月以上 4 歳未満）（以下、同順）から投与を開始し、症状に応じて最大 42 mg/kg/日又は 60 mg/kg/日を超えない範囲で増減し、増量幅は、2 週間以上の間隔をあけて 14 mg/kg/日又は 20 mg/kg/日ずつとする申請用法・用量は適切と考える。また、4 歳以上の小児及び成人のてんかん患者に対する用法・用量と同様に、併用療法と単剤療法は同じ用法・用量とし、本薬静注製剤の用法・用量についても、本薬経口製剤の用法・用量の範囲で設定することが適切と考える。

機構は、生後 1 カ月以上 4 歳未満の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する本薬ドライシロップ剤の用法・用量について、以下のように考える。

国内 EP0100 試験成績等から生後 1 カ月以上 4 歳未満の部分発作に対する本薬の有効性はあるものと判断でき（7.R.1.2 参照）、提出された臨床試験成績等から、生後 1 カ月以上 4 歳未満の患者において本薬の安全性が臨床上大きな問題となる事象は認められていないこと（7.R.2 参照）を踏まえると、生後 1 カ月以上 4 歳未満の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する本薬ドライシロップ剤の用法・用量を国内 EP0100 試験と同一の用法・用量とすることは妥当と判断する。

また、機構は、一時的に経口投与ができない生後 1 カ月以上 4 歳未満の患者における部分発作（二次性全般化発作含む）に対する、経口製剤の代替療法の位置付けである本薬静注製剤の用法・用量について、以下のように考える。

国内 EP0100 試験において本薬静注製剤は結果的に用いられず、生後 1 カ月以上 4 歳未満の日本人患者に本薬静注製剤を投与した際の有効性、安全性及び薬物動態に係る情報は得られなかった。しかしながら、提出された臨床試験成績等から、生後 1 カ月以上 4 歳未満の患者に本薬静注製剤を投与した場合に国内外で薬物動態に明確な差異が生じる可能性は低いと判断でき（6.R.1 参照）、本薬経口製剤と同一用量で本薬静注製剤を投与したときに C_{max} は本薬経口投与時と比較して高くなるものの、AUC の個別値の分布に大きな差異はなく（6.R.1 参照）、申請用法・用量で本薬静注製剤を用いた海外 N01275 試験成績からは、生後 1 カ月以上 4 歳未満の患者において本薬の安全性が臨床上大きな問題となる事象は認められていない（7.R.2 参照）。以上に加えて、欧米では、生後 1 カ月以上 4 歳未満の本薬静注製剤の用

量は、4歳以上と同様、経口製剤と同一の用量が承認されており、本邦でも4歳以上では経口製剤と同一の用量が承認されていることも踏まえると、生後1カ月以上4歳未満の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する本薬静注製剤の用法・用量を経口製剤と同様の用法・用量とすることは妥当と判断する。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、生後1カ月以上4歳未満のてんかん患者に係る製造販売後の検討事項について、以下のよう

に説明した。
国内外の本薬の臨床試験（CTD 5.3.5.2.2: EP0100 試験、CTD 5.3.5.1.1: N01009 試験、及び CTD 5.3.5.2.3: N01275 試験）成績より、生後1カ月以上4歳未満のてんかん患者に対する臨床上大きな問題となる事象は認められておらず、4歳以上の小児又は成人てんかん患者での使用時の注意喚起に加えて新たに注意喚起すべき事象は認められていない（7.R.2 参照）。以上を踏まえると、製造販売後においては、追加の医薬品安全性監視活動を実施せず、通常

の安全性監視活動により、生後1カ月以上4歳未満のてんかん患者における本薬の安全性について情報収集を行うことが適切と考える。
機構は、7.R.2 項における検討を踏まえると、生後1カ月以上4歳未満のてんかん患者でのみ問題となる事象は認められていないこと等から、現時点では、本薬の製造販売後において追加の医薬品安全性監視活動を実施せず、通常

8. 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

8.1 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適合性書面調査を実施した。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。

8.2 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（CTD 5.3.5.2.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の生後1カ月以上4歳未満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。本品目は、生後1カ月以上4歳未満のてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考え

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、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和5年5月10日

申請品目

[販売名] ①イーケプラドライシロップ 50%、②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

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の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日付け 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)に記載した本薬の安全性及び用法・用量に関する機構の判断は専門委員に支持された。

1.1 有効性について

1.1.1 国内第Ⅲ相試験のデザイン及び本薬の有効性の評価方針について

国内第Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.2.2: EP0100 試験)のデザイン及び本薬の有効性の評価方針について(審査報告(1) 7.R.1.1 参照)、専門委員より以下の意見が示され、機構の判断は支持された。

- 国内 EP0100 試験実施中に、主要評価項目等を変更したことについて、有効性評価及び結果解釈が難しくなることから適切ではない。しかしながら、海外における使用実績等を踏まえ、本邦の実臨床において生後1カ月以上4歳未満のてんかん患者に対して本薬が使用されてきた実態があることに加え、実臨床では通常行われない最低3日間の入院が必要な48時間ビデオ脳波検査を臨床試験で実施することは被験者及びその家族にとって負担が大きいこと等を踏まえると、国内 EP0100 試験の被験者の組入れが試験計画時の進捗予定よりも大幅に進まなかったことは理解できる。また、新たな臨床試験を別途計画したとしてもその実施可能性は低いことから、国内 EP0100 試験実施中に、主要評価項目等を変更し、副次評価項目として設定した患者日誌の記録により有効性評価することはやむを得ない対応であったと考える。そのため、国内 EP0100 試験実施中に、主要評価項目等が変更されたことを踏まえ、副次評価項目も含め得られた情報に基づき、本薬の有効性を総合的に評価するという機構の方針を支持する。
- 生後1カ月以上4歳未満のてんかん患者における薬物動態に国内外で大きな差異はなく、部分発作の診断については国際抗てんかん連盟の発作分類(Epilepsia 1981; 22: 489-501)に準拠しており、治療方法について国内外で明確な差異は認められていないことから、海外第Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.1.1:

N01009 試験) 成績も踏まえて、生後 1 カ月以上 4 歳未満の日本人患者の部分発作(二次性全般化発作を含む)に対する本薬の有効性を評価することが可能との機構の判断を支持する。

- 国内 EP0100 試験の主要評価項目等の変更の背景等も踏まえると、国内 EP0100 試験成績及び海外 N01009 試験成績に加え、4 歳以上の小児及び成人患者の有効性、安全性及び薬物動態に関するデータが国内外に十分に蓄積されていること、対象疾患は乳幼児から成人まで病態として連続性のある疾患であること、海外では乳幼児に広く使用され、その評価が確立していることも含めて総合的に判断するという機構の方針を支持する。

1.1.2 生後 1 カ月以上 4 歳未満の部分発作(二次性全般化発作を含む)に対する本薬の有効性について

国内第Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.2.2: EP0100 試験)(併用療法)において事前に規定した閾値を達成しなかった要因について(審査報告(1) 7.R.1.2 参照)、専門委員より以下の意見が示された。

- 乳児期に部分発作に加えて他の発作型が加わってくるような症例の場合、薬剤治療での管理が難しい発達性てんかん性脳症である可能性が非常に高く、実臨床では、このような症例の治療に難渋することを経験する。乳児期の部分発作は、病態として多様であるため、本薬の有効性を示す症例がいる一方で、発達性てんかん性脳症のようにいずれの抗てんかん薬を投与しても有効性を示さない症例が多く含まれた可能性がある。
- 国内 EP0100 試験では有害事象として発達性てんかん性脳症である West 症候群(點頭てんかん)が 4 例報告されていること(審査報告(1) 7.1.1 参照)、国内 EP0100 試験の限られた試験期間(6 週間)の中で新たな発作型が認められた被験者がおり、その大半は 2 歳未満であったこと等も踏まえると、難治性のてんかん患者が一定割合で組み入れられていたと考えることが妥当である。
- 国内 EP0100 試験では、組み入れられた被験者全例について、発達性てんかん性脳症であるのか否かの情報は収集されておらず、発達性てんかん性脳症の有無別の検討はできない。このため、発達性てんかん性脳症と診断される難治例が一部含まれていたことが、国内 EP0100 試験(併用療法)において事前に規定した閾値を達成しなかった要因として特定できない状況であったことは理解できる。一方で、臨床的には、これらの難治性のてんかん患者が一定数組み入れられたことが、本薬の有効性評価に影響した可能性はあると考えられ、国内 EP0100 試験(併用療法)の主要解析において事前に規定した閾値を達成しなかった要因の一つと推察はできる。

その上で、生後 1 カ月以上 4 歳未満の部分発作(二次性全般化発作を含む)に対する本薬の有効性について(審査報告(1) 7.R.1.2 参照)、専門委員より以下の意見が示された。

- 乳児期のてんかん発作は、発作頻度や発作型が非常に不安定であり、実臨床においては 1~2 週間程度の短期間で発作回数が急増したり、新たな発作型が加わったりすることも考慮すると、レスポnderの割合で有効性を評価することも一定の臨床的意義があり、国内 EP0100 試験(併用療法)の投与 6 週目における 50%レスポnderの割合及び投与 6 週目における発作完全消失例の割合が他の臨床試験のプラセボ群と比較して高い傾向であることに加え、投与 6 週目における発作完全消失例の割合は 15.6%と高いことから、本薬の部分発作に対する有効性は示唆されていると考える。
- 国内 EP0100 試験に加え、海外第Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.1.1: N01009 試験)成績を踏まえると、本薬は、生後 1 カ月以上 4 歳未満の日本人患者における部分発作(二次性全般化発作を含む)に対する有効性を有するといえる。

以上より、本薬の国内外の臨床試験成績を総合的に評価した結果、本薬は、生後1カ月以上4歳未満の日本人患者における部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する有効性を有するとの機構の判断は専門委員より支持された。

1.2 臨床的位置付けについて

専門協議において、本薬は、生後1カ月以上4歳未満の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する治療の選択肢（第一選択薬又は追加薬）の一つと位置付けられるものという機構の判断（審査報告(1) 7.R.3 参照）は専門委員に支持された。また、専門委員より、本薬は、生後1カ月以上4歳未満のてんかん患者に対して、その家族に同意を得た上で、海外の承認用法・用量も参考に国内でも長年使用されている実態があり、複数の施設において第一選択薬として使用されていることが紹介された。

1.3 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告(1)の「7.R.5 製造販売後の検討事項について」の項に記載した判断は、専門委員から支持された。機構は、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表22に示す安全性検討事項を設定することが適切と判断した。

表22 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、皮膚粘膜眼症候群 • 薬剤性過敏症候群 • 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 • 急性腎障害 • 悪性症候群 	<ul style="list-style-type: none"> • 離脱症状・反跳現象 • 生殖発生毒性 	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

2. 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。本申請は新用量医薬品としての申請であることから、本申請に係る用法・用量の再審査期間は4年間と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]

①

○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

(変更なし)

②

○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

(変更なし¹⁾)

[用法・用量]

①

〈部分発作（二次性全般化発作を含む）〉

成人：通常、成人にはレベチラセタムとして1日1000mg（ドライシロップとして2g）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3000mg（ドライシロップとして6g）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1000mg（ドライシロップとして2g）以下ずつ行うこと。

小児（生後6カ月以上）：通常、生後6カ月4歳以上の小児にはレベチラセタムとして1日20mg/kg（ドライシロップとして40mg/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60mg/kg（ドライシロップとして120mg/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20mg/kg（ドライシロップとして40mg/kg）以下ずつ行うこと。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。

小児（生後1カ月以上6カ月未満）：通常、生後1カ月以上6カ月未満の小児にはレベチラセタムとして1日14mg/kg（ドライシロップとして28mg/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42mg/kg（ドライシロップとして84mg/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14mg/kg（ドライシロップとして28mg/kg）以下ずつ行うこと。

〈強直間代発作〉

成人：通常、成人にはレベチラセタムとして1日1000mg（ドライシロップとして2g）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3000mg（ドライシロップとして6g）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1000mg（ドライシロップとして2g）以下ずつ行うこと。

小児（4歳以上）：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（ドライシロップとして40mg/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60mg/kg（ドライシロップとして120mg/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20mg/kg（ドライシロップとして40mg/kg）以下ずつ行うこと。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。

(下線部追加、取消線部削除)

②

〈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〉

〔部分発作（二次性全般化発作を含む）〕

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（生後6カ月以上）：通常、生後6カ月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。

小児（生後1カ月以上6カ月未満）：通常、生後1カ月以上6カ月未満の乳児にはレベチラセタムとして1日14mg/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。

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3000mg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1000mg以下ずつ行う。

小児（生後6カ月以上）：生後6カ月4歳以上の小児では1日最高投与量は60mg/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20mg/kg以下ずつ行う。ただし、体重50kg以上の小児では、成人と同じ投与量を用いること。

小児（生後1カ月以上6カ月未満）：生後1カ月以上6カ月未満の小児では1日最高投与量は42mg/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14mg/kg以下ずつ行う。

[強直間代発作]

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（4歳以上）：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3000mg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1000mg以下ずつ行う。

小児（4歳以上）：4歳以上の小児では1日最高投与量は60mg/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20mg/kg以下ずつ行う。ただし、体重50kg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1000～3000mgを静脈内投与（投与速度は2～5mg/kg/分で静脈内投与）するが、1日最大投与量は3000mgとする。

（下線部追加、取消線部削除¹⁾）

[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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AUC	Area Under the Plasma Concentration-time Curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{tau,ss}	Area Under the Plasma Concentration-time Curve over a Dosing Interval at Steady State	定常状態の投与間隔における濃度－血漿中時間曲線下面積
CL/F	Apparent Total Body Clearance	みかけの全身クリアランス
C _{max}	Maximum Plasma Concentration	最高血漿中濃度
CT	Computed Tomography	脳コンピュータ断層撮影
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
CQ	—	クリニカルクエスチョン
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
GC/NPD	Gas Chromatography with Nitrogen-Phosphorus Detection	ガスクロマトグラフィー－窒素リン検出法
HPLC/UV	High-performance Liquid Chromatography with Ultraviolet Detection	高速液体クロマトグラフィー－紫外分析法
mITT	modified Intention-to-Treat	—
ITT	Intention-to-Treat	治療を意図した解析
LC/MS/MS	High-performance Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometry	高速液体クロマトグラフィー－タンデム質量分析法
MRI	Magnetic Resonance Imaging	磁気共鳴画像
NICE	National Institute for Health and Care Excellence	英国国立医療技術評価機構
PPK	Population Pharmacokinetic	母集団薬物動態
t _{1/2}	Terminal elimination half-life	終末相の消失半減期
t _{max}	Time to Maximum Plasma Concentration	最高血漿中濃度到達時間
V/F	Apparent Volume of Distribution	みかけの分布容積
てんかん診療ガイドライン	—	てんかん治療ガイドライン 2018. 医学書院; 2018、てんかん治療ガイドライン 2018 追補版
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本薬	—	レベチラセタム
本薬ドライシロップ剤	—	イーケプラドライシロップ 50%
本薬静注製剤	—	イーケプラ点滴静注 500 mg
本薬錠剤	—	イーケプラ錠 250 mg、同錠 500 mg