イーケプラドライシロップ 50%、
イーケプラ点滴静注 500mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、ユーシービージャパン株式会社に帰属するものであり、当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

ユーシービージャパン株式会社

1. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.1 概要

レベチラセタムは1980年代初期にユーシービー社（ベルギー）で発見された中枢作用物質で、詳細な作用機序は未だに解明されていないが、従来の抗てんかん薬（主な作用機序は抑制性$GABA_A$受容体による神経伝達の増強、興奮性のNa^+チャンネルや低電位依存性のCa^{2+}［T タイプ］の阻害）とは異なる作用機序（主にシナプス小胞にあるタンパク質［Synaptic vesicle protein 2A（SV2A）］と結合し、小胞融合及び神経伝達物質の放出に関係する）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）を取得した。一方、全般発作に対しては、まず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、次に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。

今回の申請適応（用量）である「生後1ヵ月以上4歳未満の小児部分発作」については、2008年7月に欧州で、同年3月（経口製剤）、2013年9月（注射剤）に米国で承認を得たのち、2022年5月現在、48ヵ国以上で承認されている（適応症は地域によって異なる）。

欧米におけるレベチラセタム経口製剤及び注射剤の承認取得状況を表1-1に示した。

表1-1　欧米におけるレベチラセタム経口製剤[a]及び注射剤の承認取得状況

承認された効能・効果、用法・用量及び剤形の概略				米国承認年月	欧州承認年月
部分発作	併用療法	16歳以上	経口製剤	1999年11月	2000年9月
			注射剤	2006年7月	2006年3月
		4歳以上16歳未満	経口製剤	2005年6月	2005年9月
			注射剤	2014年10月	2006年3月
		1ヵ月以上4歳未満	経口製剤	2008年3月	2008年7月
			注射剤	2013年9月	－
	単剤療法	16歳以上	経口製剤	－	2006年8月
			注射剤		
若年ミオクロニーてんかん患者におけるミオクロニー発作	併用療法	12歳以上	経口製剤	2006年8月	2006年4月
			注射剤	2007年9月	
特発性全般てんかん患者における強直間代発作	併用療法	欧州：12歳以上 米国：6歳以上	経口製剤	2007年3月	2007年1月
			注射剤	2008年5月	

a) 経口製剤は錠剤、内服液剤及び徐放錠（米国のみ）があるが、承認年月は錠剤の承認年月を記載

1.2 本邦におけるレベチラセタムの承認取得情報

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の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」の適応を、2016 年 2 月には強直間代発作に対する併用療法の適応も取得した（表 1-2 参照）。

表 1-2　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 250mg、同錠 500mg、同ドライシロップ 50% イーケプラ点滴静注 500mg
効能・効果	【イーケプラ錠 250mg、同錠 500mg、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 500mg】 ○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
本邦における承認状況	2010 年 7 月：初回承認（イーケプラ錠 250mg、同錠 500mg） 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 250mg、同錠 500mg） 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 500mg） 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 250mg、同錠 500mg、同ドライシロップ 50%、同点滴静注 500mg） 2016 年 2 月：強直間代発作に対する併用療法の追加に係る一部変更承認（イーケプラ錠 250mg、同錠 500mg、同ドライシロップ 50%、同点滴静注 500mg） 2022 年 12 月：てんかん重積状態の追加に係る一部変更承認（イーケプラ点滴静注 500mg）
再審査期間	再審査期間終了（2020 年 7 月 22 日）

1.3　本邦における生後 1 ヵ月以上 4 歳未満の小児の「てんかん患者の部分発作」に対するレベチラセタムの開発の経緯

本承認申請は、既承認のレベチラセタムのドライシロップ剤及び注射剤に対して、生後 1 ヵ月以上 4 歳未満の小児の「てんかん患者の部分発作」に対する新用量を取得することを目的としている。今回の承認事項一部変更承認申請の概要を表 1-3 に示す。

表 1-3　本承認申請の概要

項目	内容
販売名	イーケプラドライシロップ 50% イーケプラ点滴静注 500mg
申請区分	医療用医薬品（6）新用量医薬品
効能・効果	変更なし
用法及び用量	【イーケプラドライシロップ 50%】 〈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ヵ月以上）：通常、生後6ヵ月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 ヵ月以上 6 ヵ月未満）：通常、生後 1 ヵ月以上 6 ヵ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。 【イーケプラ点滴静注 500mg】 〈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ヵ月以上）：通常、生後6ヵ月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ヵ月以上6ヵ月未満）：通常、生後1ヵ月以上6ヵ月未満の小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ヵ月以上）：生後6ヵ月以上の小児では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ヵ月以上6ヵ月未満）：生後1ヵ月以上6ヵ月未満の小児では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・変更箇所）

1.3.1　本邦での部分発作を有するてんかん患者の背景及び現状、レベチラセタムの臨床的位置づけ

Module 2.5.1 に記載した。

1.3.2　生後 1 ヵ月以上 4 歳未満の小児の「てんかん患者の部分発作」の開発計画に関する治験相談

EP0100 試験の治験実施計画書は N01009 試験の治験実施計画書に基づいて作成され、生後 1 ヵ月～4 歳未満のてんかん患者に対するレベチラセタムの用法・用量を確認することを目的とした。EP0100 試験は、レベチラセタムの有効性及び安全性を非盲検で 6 週間評価し、用量を確認するデザインとした。48 時間ビデオ脳波に基づいて、有効性を評価することとした。EP0100 試験の当初の計画では被験者登録を 20[redacted] 年[redacted] 月までとし、20[redacted] 年[redacted] 月に適応追加申請を行う予定であった。[redacted]相談（オーファン以外）（受付番号：[redacted]、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び[redacted]相談（受付番号：[redacted]、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）を経て EP0100 試験を計画・開始し、20[redacted] 年[redacted] 月より被験者の登録を開始した。

EP0100 試験が実施されている間に、ビデオ脳波を用いて同様の年齢層の患者を対象に外国で実施されたプラセボ対照二重盲検試験では、登録時の発作の評価について、中央の読影者と治験責任

/分担医師との間に明らかな差が認められた。欧州及び米国当局と協議の上、欧州での試験は終了したが、米国での試験は治験責任/分担医師の評価に基づき（中央読影者の評価なし）試験を継続し完了した。

EP0100 試験では、試験開始時から被験者（生後 1 ヵ月～4 歳未満）の登録が極めて困難であったが、小児治験ネットワーク事業に対して小児臨床試験に前向きな医療機関の選定を要請するなど、被験者の登録を促すさまざまな対策を講じながら試験を継続してきた。しかしながら、20[redacted]年[redacted]月時点で、併用療法の進捗は目標症例数 38 例に対して登録症例数は[redacted]例であり、被験者登録は非常に困難であった。症例登録の問題を打開するため、また新たな知見（生後 1 ヵ月～4 歳未満のてんかん患者を対象としたラコサミドの SP0967 試験で有効性評価にビデオ脳波の記録を使用する件について講じた対策）に基づき、EP0100 試験では発作頻度の記録はビデオ脳波の代わりに患者日誌を用いるなどの治験実施計画書改訂を検討し、[redacted]（20[redacted]年[redacted]月実施）及び[redacted]相談（オーファン以外）（受付番号：[redacted]、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）において、実施計画書改訂案の受入可能性を独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）に相談した。PMDA の助言を踏まえ、治験実施計画書の改訂を 20[redacted]年[redacted]月に実施し、これにより有効性評価項目に関する発作頻度の記録/収集方法をビデオ脳波から患者日誌に切り替え、被験者登録の取り組みを継続した。EP0100 試験の治験実施計画書（第 3 版）は治験審査委員会による審査・承認を経て 20[redacted]年[redacted]月～[redacted]月に施行された。

上記のような取り組みにも関わらず、COVID-19 パンデミックの影響により、被験者登録は想定より遅延した。目標症例数の 84%に到達した時点で実施された中間解析において主要評価項目を達成することはできず、シミュレーションを行った結果、更なる被験者登録によって結果が変わることはないとの結論に至った。このような状況において、以下の理由から、4 歳以上の日本人の小児患者の有効性データを 4 歳未満の日本人の小児患者に外挿することが可能であると考えた。

- 外国で実施された第 III 相試験（N01009 試験）で有効性が検証されている。
- レベチラセタムの有効性（14 週間投与）は小児患者（4 歳以上）を対象に患者日誌に基づいて既に検証されている。
- 患者日誌に基づく有効性（部分発作回数減少率）は長期にわたって維持されることが示されている［N01148 試験（N01009 試験の長期継続投与試験）42 週間投与の結果より］。
- 日本人の小児（4 歳以上）を対象に実施された EP0100 試験（10 週間投与以降）の有効性（部分発作回数減少率）は、外国人の小児（4 歳以上、4 歳未満）を対象とした試験結果と同程度であった。
- 医薬品規制調和国際会議（ICH）-E11 ガイドラインに照らし十分なエビデンスがある。

EP0100 試験では N01009 試験の結果を再現できなかった原因について、以下に示すように試験デザインに関連する多くの要因が考えられた。ただし、これらの要因はいずれも個別に試験結果に対して影響したわけではなく、重なり合って試験結果に影響をもたらしたと考えられる。

- 2 歳未満の患者では発作の発現が不安定になる傾向があり、発作のカウントが困難になることが多い（Module 2.7.3 Section 3.2.1.1）。
- 被験者の年齢分布（特に 1 歳未満）に不均衡が認められた。生後 1 歳未満の被験者の割合は、N01009 試験が 19.8%（116 例中 23 例）に対して、EP0100 試験は 53.1%（32 例中 17

例）であり、有効性の評価がより困難となる低年齢層の小児の割合が高かった。（Module 2.7.3 Section 3.2.1.2）。

- EP0100 試験の 6 週間という評価期間は十分ではなかった（Module 2.7.3 Section 3.2.1.3）。
- EP0100 試験の有効性（主要評価項目）の統計的な検出力は 80%である。したがって、治験実施計画の仮定が正しい場合でも、試験が失敗する可能性は 20%あった（Module 2.7.3 Section 3.2.1.4）。

なお、上記の原因については、20[redacted] 年[redacted] 月までに PMDA によって確認されている［[redacted]相談（オーファン以外）（受付番号：[redacted]、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）］。

1.3.3　本邦での承認申請に用いる臨床データパッケージ

本邦での承認申請に用いる臨床データパッケージを表 1-4 に示した。

表 1-4　承認申請における臨床データパッケージの構成

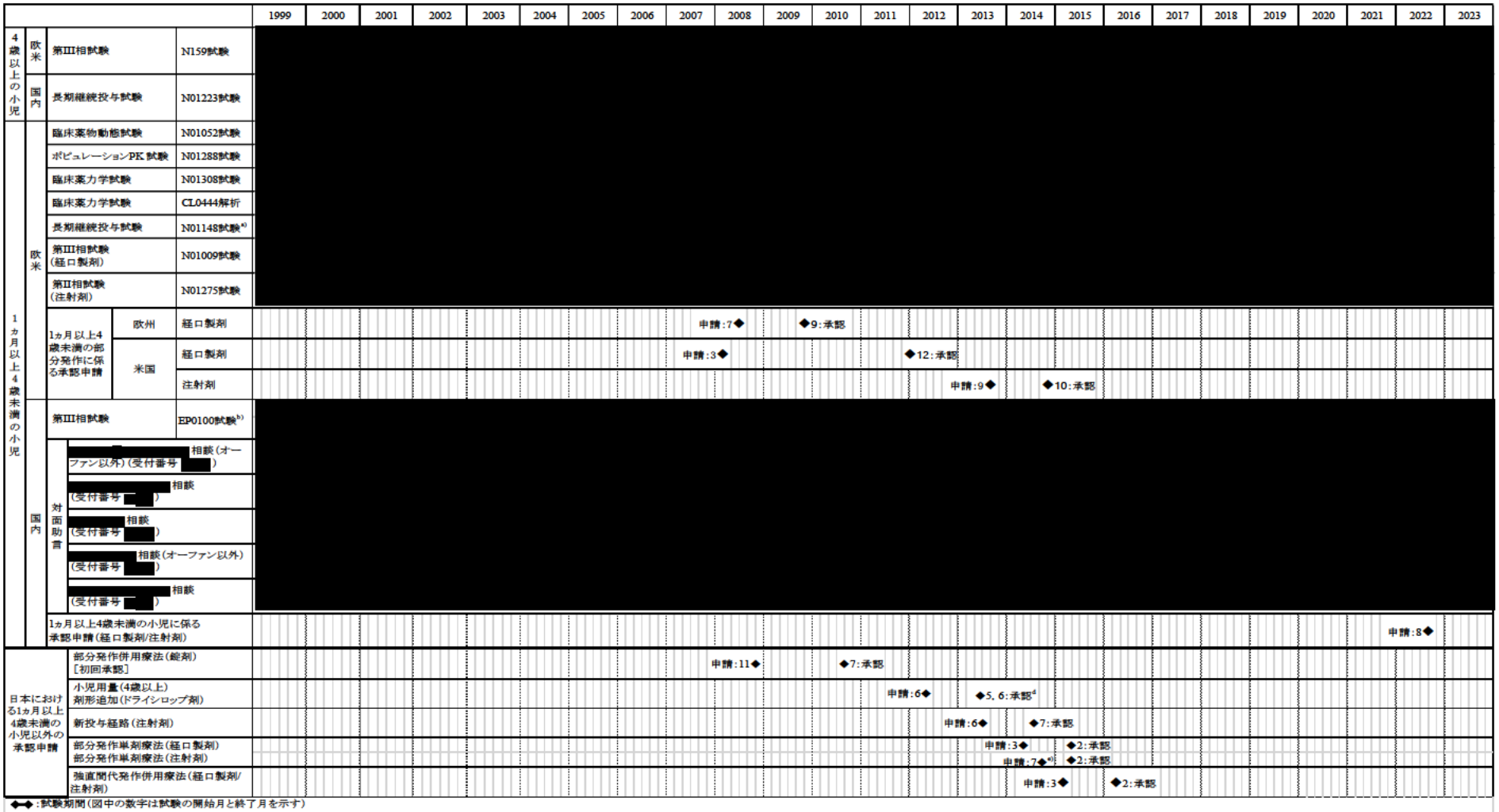
実施地域	試験の種類	試験の概要		試験番号	剤形	資料区分
外国	臨床薬理試験	生後 1 ヵ月～4 歳未満の外国人小児てんかん患者を対象とした非盲検、単回投与、薬物動態検討試験		N01052	経口剤	参考
	第 II･III 相試験	生後 1 ヵ月～4 歳未満の外国人小児てんかん患者を対象としたプラセボ対照比較試験		N01009	経口剤	評価
		外国人小児てんかん患者；4～16 歳を対象としたプラセボ対照並行群間二重盲検比較試験		N159	経口剤	参考
	長期継続投与試験	N01009 及び N01103 [a] 試験の長期継続投与試験		N01148	経口剤	参考
	第 II 相試験	外国人小児てんかん患者（生後 1 ヵ月～4 歳未満）を対象とした非盲検、非対照試験（静脈内投与時の薬物動態、安全性及び忍容性の検討）		N01275	注射剤	評価
国内	第 III 相試験	部分発作を有する 4～16 歳の小児てんかん患者を対象とした非盲検試験		N01223	経口剤	評価
		生後 1 ヵ月～4 歳未満の日本人小児てんかん患者を対象とした非盲検試験	第 1 回中間解析（6 ヵ月長期投与データを含む）[b]	EP0100	経口剤注射剤	評価
			第 2 回中間解析（12 ヵ月長期投与データを含む）[c]		経口剤注射剤	
その他資料		生後 1 ヵ月～16 歳の外国人てんかん患者における母集団薬物動態解析及び薬物相互作用の検討		N01288	－	参考
		生後 1 ヵ月～16 歳及び成人の外国人てんかん患者における母集団 Exposure-Response 解析		N01308	－	参考
		部分発作を有する小児及び成人の外国人てんかん患者における母集団薬物動態及び薬物動態・薬力学解析		CL0444	－	参考

a)　4～16 歳の小児てんかん患者を対象として、認知機能及び神経心理学的症状への影響を検討した無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験
b)　EP0100 試験の最終被験者が本薬投与 6 ヵ月後をデータカットオフ日とした第 1 回中間解析
c)　EP0100 試験の最終被験者が本薬投与 12 ヵ月後をデータカットオフ日とした第 2 回中間解析
N01139 解析（外国人小児てんかん患者における母集団薬物動態解析）及び N01304 解析（日本人小児及び成人てんかん患者における母集団薬物動態解析）は 4 歳以上の小児申請時の CTD を、CL0010 解析（外国人小児てんかん患者のデータを用いた母集団薬物動態解析）は点滴静注剤承認申請時の CTD を参照するため、本申請時の臨床データパッケージには含めない

1.3.4 開発の経緯図

生後 1 ヵ月以上 4 歳未満の小児の「てんかん患者の部分発作」に係る開発の経緯図を図 1-1 に示した。

図 1-1　生後 1 ヵ月以上 4 歳未満の小児の「てんかん患者の部分発作」に係る開発の経緯



◆◆:試験期間（図中の数字は試験の開始月と終了月を示す）

a) N01009及びN01103試験(4～16歳の小児てんかん患者を対象として、認知機能及び神経心理学的症状への影響を検討した無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験)の長期継続投与試験

b) すべての被験者が6ヵ月間の有効性評価を終了した日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）をデータカットオフ日とした第１回中間解析を実施した

c) すべての被験者が最終評価用量での6ヵ月間の有効性評価を終了した日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）をデータカットオフ日とした第1回中間解析を実施した

d) 2013年5月：錠剤の小児用量（4歳以上）の追加に関する承認、2013年6月：ドライシロップ剤の承認

e) 注射剤の初回承認が得られた後に単剤療法に係る一部変更承認申請を実施した