1. 緒言

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）。

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 1-1 参照）。

表 1-1 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 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%】 〇てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む） 〇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 〇てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む） 〇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
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）
再審査期間	再審査期間終了（2020 年 7 月 22 日）

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 1-2 に示す。

表 1-2　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 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 ヵ月未満の乳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】 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 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 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 ヵ月未満の乳児では 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。 （下線部：追加・変更箇所）