

再審査報告書

令和3年10月12日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① イーケプラ錠 250 mg ② イーケプラ錠 500 mg ③ イーケプラドライシロップ 50%
有 効 成 分 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
承 認 の 効 能 ・ 効 果	○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
承 認 の 用 法 ・ 用 量	<p>イーケプラ錠 250 mg 及びイーケプラ錠 500 mg</p> <p>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回に分けて経口投与する。なお、症状により1日 3000 mg 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 以下ずつ行うこと。</p> <p>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回に分けて経口投与する。なお、症状により1日 60 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 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。</p> <p>イーケプラドライシロップ 50 %</p> <p>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。</p> <p>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（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。</p>
承 認 年 月 日	<ol style="list-style-type: none"> 1. 平成 22 年 7 月 23 日（①②：抗てんかん薬との併用療法に係る承認） 2. 平成 25 年 5 月 31 日（①②：小児用量の追加に係る一部変更承認） 3. 平成 25 年 6 月 28 日（③：ドライシロップの剤型追加承認） 4. 平成 27 年 2 月 20 日（①②③：単剤投与の効能追加に係る一部変更承認） 5. 平成 28 年 2 月 29 日（①②③：強直間代発作に対する併用療法の効能追加に係る一部変更承認）
再 審 査 期 間	<ol style="list-style-type: none"> 1. 10 年** 2. 1. の残余期間（平成 25 年 5 月 31 日～令和 2 年 7 月 22 日） 3. 1. の残余期間（平成 25 年 6 月 28 日～令和 2 年 7 月 22 日） 4. 1. の残余期間（平成 27 年 2 月 20 日～令和 2 年 7 月 22 日） 5. 1. の残余期間（平成 28 年 2 月 29 日～令和 2 年 7 月 22 日）

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。***
備考	<p>*初回承認時の効能・効果：「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」</p> <p>**平成30年6月7日付け薬生薬審発0607第1号通知により、再審査期間が8年から10年に延長された。</p> <p>***「イーケプラ点滴静注50%」の承認時に、承認条件として付された（平成26年7月4日）</p>

提出された資料から、本品目について、カテゴリ1（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第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、承認条件については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動は適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

イーケプラ錠 250 mg、同錠 500 mg 及び同ドライシロップ 50% (以下、「本剤」) の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に重要な特定されたリスクとして、横紋筋融解症 (平成 27 年 1 月)、急性腎不全 (平成 28 年 6 月) 及び悪性症候群 (平成 29 年 10 月) が追加されている。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動等が実施されている。

表 1 再審査申請時の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 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群 : SJS) 薬剤性過敏症症候群 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 単剤療法の投与開始時の安全性 	<ul style="list-style-type: none"> 腎機能障害患者への投与 小児てんかん患者の部分発作に対する単剤療法の安全性
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 使用実態下における有効性 小児てんかん患者の部分発作に対する単剤療法の有効性 		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 使用成績調査 部分発作に対する併用療法【錠剤及びドライシロップ】〔成人及び小児〕 特定使用成績調査 (長期使用に関する調査) 部分発作に対する併用療法【錠剤及びドライシロップ】〔成人及び小児〕 特定使用成績調査 (QOL に関する調査) 部分発作に対する併用療法【錠剤】〔成人〕 特定使用成績調査 (Add-on 調査) 部分発作に対する併用療法【錠剤】〔成人〕 	<ul style="list-style-type: none"> 使用成績調査 部分発作に対する併用療法【錠剤及びドライシロップ】〔成人及び小児〕 使用成績調査 部分発作に対する単剤及び併用療法、強直間代発作に対する併用療法【注射剤】〔成人及び小児〕 使用成績調査 部分発作に対する単剤療法【錠剤及びドライシロップ】〔成人及び小児〕 使用成績調査 強直間代発作に対する併用療法【錠剤及びドライシロップ】〔成人及び小児〕 	該当なし

<ul style="list-style-type: none"> • <u>特定使用成績調査</u> 部分発作に対する併用療法【錠剤】〔成人〕 • <u>使用成績調査</u> 部分発作に対する単剤及び併用療法、強直間代発作に対する併用療法【注射剤】〔成人及び小児〕 • <u>使用成績調査</u> 部分発作に対する単剤療法【錠剤及びドライシロップ】〔成人及び小児〕 • <u>使用成績調査</u> 強直間代発作に対する併用療法【錠剤及びドライシロップ】〔成人及び小児〕 		
--	--	--

下線部：今回の再審査対象

2. 製造販売後調査等の概要

表3～表5に示す使用成績調査及び表6～表9に示す特定使用成績調査、並びに表10～表12に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表3 使用成績調査Iの概要

使用成績調査 (部分発作に対する併用療法)【錠剤及びドライシロップ】〔成人及び小児〕(N01387 試験)	
目的	使用実態下での安全性及び有効性に関する以下の事項について問題点・疑問点等を把握することを目的とした。 <ul style="list-style-type: none"> ・ 未知の副作用 ・ 本剤の使用実態下における副作用の発生状況の把握 ・ 安全性に影響を与えようと考えられる要因 ・ 有効性に影響を与えようと考えられる要因
安全性検討事項	攻撃性、自殺行動・自殺念慮、TEN、SJS、薬剤性過敏症症候群、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、離脱症状・反跳現象、腎機能障害患者への投与
有効性に関する検討事項	使用実態下における有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	「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」として、新たに本剤の投与を開始した患者
実施期間	平成23年3月～平成29年3月
目標症例数	成人（16歳以上）：3,000例（登録例数4,000例） なお、3,000例のうち、腎機能障害患者について100例程度（軽症60例、中等症30例、重症10例）を目標として症例収集を行う。 小児（4歳以上16歳未満）：550例（登録例数750例）
観察期間	本剤投与開始から16週間。投与期間が16週に満たない症例（投与中止、来院がない等）は、投与中止日まで。投与期間中にてんかん治療のための外科手術、もしくは迷走神経刺激療法を施行した場合は、施行日まで。
実施施設数	707施設
収集症例数	4,329例（成人：3,690例、小児：639例）
安全性解析対象症例数	4,282例（成人：3,650例、小児：632例）
有効性解析対象症例数	3,240例*（成人：2,777例、小児：463例）
備考	*有効性解析対象除外症例（1,042例）：本剤の単剤投与（485例）、規定時期の

	有効性評価なし（454 例）等
--	-----------------

表 4 使用成績調査Ⅱの概要

使用成績調査 (部分発作に対する単剤療法)【錠剤及びドライシロップ】〔成人及び小児〕(EP0075 試験)	
目的	単剤療法における使用実態下での副作用の発生状況の把握及び安全性、有効性に影響を与えると考えられる要因を検討した。
安全性検討事項	<ul style="list-style-type: none"> 小児てんかん患者の部分発作に対する単剤療法の安全性 攻撃性、自殺行動・自殺念慮、TEN、SJS、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、離脱症状・反跳現象、単剤療法の投与開始時の安全性、腎機能障害患者への投与
有効性に関する検討事項	<ul style="list-style-type: none"> 小児てんかん患者の部分発作に対する単剤療法の有効性 使用実態下における有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	以下のすべての条件を満たす患者 <ul style="list-style-type: none"> 新たに本剤の投与を開始した患者 てんかんの部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する患者 本剤投与開始時の年齢が 4 歳以上の患者 本剤投与開始時に他の抗てんかん薬の治療を受けていない患者
実施期間	平成 27 年 5 月～平成 29 年 11 月
目標症例数	成人：安全性解析対象として 300 例 小児：安全性解析対象として 200 例
観察期間	本剤投与開始から 25 週間。投与期間が 25 週に満たない症例（投与中止、来院がない等）は、投与中止日まで。
実施施設数	130 施設
収集症例数	652 例（成人：407 例、小児：245 例）
安全性解析対象症例数	619 例（成人：385 例、小児：234 例）
有効性解析対象症例数	479 例*（成人：296 例、小児：183 例）
備考	*有効性解析対象除外症例（140 例）：規定時期の有効性評価なし（87 例）等

表 5 使用成績調査Ⅲの概要

使用成績調査 (強直間代発作に対する併用療法)【錠剤及びドライシロップ】〔成人及び小児〕(EP0082 試験)	
目的	強直間代発作に対する併用療法における使用実態下での副作用の発生状況の把握及び安全性、有効性に影響を与えると考えられる要因を検討した。
安全性検討事項	攻撃性、自殺行動・自殺念慮、TEN、SJS、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、離脱症状・反跳現象、腎機能障害患者への投与
有効性に関する検討事項	使用実態下における有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	以下のすべての条件を満たす患者 <ul style="list-style-type: none"> 強直間代発作を有する患者 本剤投与開始時に他の抗てんかん薬の治療を受けている患者 過去にレベチラセタムの使用経験がない患者 本剤投与開始時の年齢が 4 歳以上の患者
実施期間	平成 28 年 6 月～令和元年 11 月
目標症例数	安全性解析対象として 300 例（うち、小児 60 例）
観察期間	本剤投与開始日から 28 週間。投与期間が 28 週に満たない症例（投与中止、来院がない等）は、投与中止日まで。投与期間中にてんかん治療のための外科手術、もしくは迷走神経刺激療法を施行した場合は、施行日まで。

実施施設数	144施設
収集症例数	503例（成人：361例、小児：142例）
安全性解析対象症例数	365例*（成人：267例、小児：98例）
有効性解析対象症例数	313例**（成人：233例、小児：80例）
備考	*安全性解析対象除外症例（138例）：部分発作（96例）、本剤の単剤投与（45例）等 **有効性解析対象除外症例（52例）：規定時期の有効性評価なし（51例）等

表6 特定使用成績調査Ⅰの概要

特定使用成績調査 （長期使用に関する調査）（部分発作に対する併用療法）【錠剤及びドライシロップ】〔成人及び小児〕（N01390試験）	
目的	使用実態下における長期使用時（50週間、最長100週間）の安全性及び有効性に関する以下の事項について問題点・疑問点等を把握することを目的とした。 <ul style="list-style-type: none"> ・ 未知の副作用 ・ 本剤の使用実態下における副作用の発生状況の把握 ・ 安全性に影響を与えたと考えられる要因 ・ 有効性に影響を与えたと考えられる要因
安全性検討事項	攻撃性、自殺行動・自殺念慮、TEN、SJS、薬剤性過敏症症候群、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、離脱症状・反跳現象、腎機能障害患者への投与
有効性に関する検討事項	使用実態下における長期使用時の有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	「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」として、新たに本剤を投与開始した患者であり、既に、使用成績調査Ⅰ（N01387）に登録し観察期間16週を超えて本剤を継続投与している患者
実施期間	平成23年3月～平成30年10月
目標症例数	成人：300例（登録例数500例） 小児：300例（登録例数500例）
観察期間	本剤投与開始16週から50週まで。50週時点で投与を継続している症例については最長100週間まで。投与期間が50週に満たない症例及び50週以降100週に満たない症例（投与中止、来院がない等）は、投与中止日まで。投与期間中にてんかん治療のための外科手術、もしくは迷走神経刺激療法を施行した場合は、施行日まで。
実施施設数	192施設
収集症例数	937例（成人：459例、小児：478例）
安全性解析対象症例数	929例（成人：452例、小児：477例）
有効性解析対象症例数	770例*（成人：381例、小児：389例）
備考	*有効性解析対象除外症例（159例）：本剤の単剤投与（83例）等

表7 特定使用成績調査Ⅱの概要

特定使用成績調査 （QOLに関する調査）（部分発作に対する併用療法）【錠剤】〔成人〕（N01388試験）	
目的	本剤の承認取得のための臨床試験においては、高齢になって新たに発症したてんかん患者に対する使用経験が極めて少なく、多くは小児もしくは青年期に発症して継続治療されている症例であった。 高齢で発症するてんかんは多くが症候性であり、また患者は加齢により複数の併存疾患を有することも多い。高齢初発てんかん患者では若年発症患者と比較し、発作への不安や落ち込みが強く、てんかん患者全体と比較して生活の質

	(QOL) が低くなると報告されている。さらに、併存疾患ならびにその治療に要する薬剤は、抗てんかん薬の有効性や安全性に影響を及ぼし、さらなる QOL の低下を招くことが報告されている。 以上を踏まえ、50 歳以上で新たにてんかんを発症した患者に対し、本剤を追加投与した場合の使用実態下での日常生活への影響 (QOL の評価) 及び有効性・安全性への影響を検討した。
調査方法	中央登録方式
対象患者	「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) に対する他の抗てんかん薬との併用療法」として新たに本剤の投与を開始する患者のうち、下記条件をすべて満たす症例 ・ 50 歳以上で新たにてんかんを発症した患者 ・ 過去に本剤の使用経験のない患者 ・ QOLIE-31-P* の調査票 (QOL の評価) に記入することを承諾し、自ら、もしくは介助者の協力により QOLIE-31-P に記入できる患者
実施期間	平成 23 年 1 月～平成 26 年 1 月
目標症例数	80 例
観察期間	本剤投与開始から 25 週間。投与期間が 25 週に満たない症例のうち、医師による投与中止もしくは患者の来院がない場合は投与中止日までを観察期間とし、患者自身が服薬を中止した場合は服薬中止が判明した診察日の前回の診察日まで。投与期間中にてんかん治療のための外科手術、もしくは迷走神経刺激療法を施行した場合は、施行日まで。
実施施設数	51 施設
収集症例数	114 例
安全性解析対象症例数	106 例
有効性解析対象症例数	76 例**
備考	*QOLIE-31-P : てんかん患者用 QOL 質問票 **有効性解析対象除外症例 (30 例) : 本剤の単剤投与 (14 例)、規定時期の有効性評価なし (11 例) 等

表 8 特定使用成績調査Ⅲの概要

特定使用成績調査 (Add-on 調査) (部分発作に対する併用療法) 【錠剤】 [成人] (N01389 試験)	
目的	本剤の承認取得のための臨床試験においては既に 2～3 剤の抗てんかん薬投与を受けている比較的難治な患者の登録が多く、結果として実臨床下で使用する機会が多いと考えられる抗てんかん薬単剤のみ使用中の患者に本剤を追加投与した使用経験が十分ではなかった。 このため、抗てんかん薬単剤で治療中の患者を対象に、安全性及び有効性への影響を検討するため、使用実態下で調査を実施した。
調査方法	中央登録方式
対象患者	「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」として新たに本剤の投与を開始する患者のうち、下記条件を全て満たす症例 ・ 過去に本剤の使用経験がない患者 ・ 本剤の投与前少なくとも 1 カ月以上の期間、抗てんかん薬 1 剤でてんかん発作を治療されていた患者
実施期間	平成 23 年 1 月～平成 26 年 1 月
目標症例数	300 例
観察期間	本剤投与開始から 25 週間。投与期間が 25 週に満たない症例のうち、医師による投与中止もしくは患者の来院がない場合は投与中止日までを観察期間とし、患者自身が服薬を中止した場合は服薬中止が判明した診察日の前回の診察日まで。投与期間中にてんかん治療のための外科手術、もしくは迷走神経刺激療法を施行した場合は、施行日まで。

実施施設数	88施設
収集症例数	307例
安全性解析対象症例数	245例*
有効性解析対象症例数	199例**
備考	*安全性解析対象除外症例（62例）：登録違反（62例；本剤投与前1カ月の本剤以外の抗てんかん薬2剤以上投与33例、本剤投与開始前の抗てんかん薬治療歴が1カ月未満21例等）、初回以降来院なし（2例）＜重複あり＞ **有効性解析対象除外症例（46例）：規定時期の有効性評価なし（34例）等

表9 特定使用成績調査Ⅳの概要

特定使用成績調査 (部分発作に対する併用療法) 【錠剤】〔成人〕(N01398試験)	
目的	欧米では1990年代以降、従来から存在する抗てんかん薬と異なる作用機序を持つ新規抗てんかん薬が数多く開発されてきた。そのうちいくつかの薬剤については、従来薬と並び標準的な治療薬として位置付けられ、既に多数の使用経験や報告がある。しかし、本邦において製造販売後の多数例での調査報告はない。 本調査では、全国から多くのおてんかん患者を受け入れている1施設（これまでに他の新規抗てんかん薬について300例規模の製造販売後調査を実施している施設）でこれまでに実施した新規抗てんかん薬の調査とほぼ同様の方法で本剤の使用実態下での安全性及び有効性について検討した。
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤を投与した患者
実施期間	平成22年9月～平成26年2月
目標症例数	300例
観察期間	本剤投与開始から24週間。投与期間が24週に満たない症例（投与中止、来院がない等）は、投与中止日まで。
実施施設数	1施設
収集症例数	236例*
安全性解析対象症例数	225例
有効性解析対象症例数	122例**
備考	*収集症例数が目標症例数に満たなかった理由：目標症例数以上の症例を登録したもの、医師多忙により調査票の回収が不能となった症例が生じたため。 **有効性解析対象除外症例（103例）：小児への投与（57例）、部分発作以外への使用（35例）等

表10 製造販売後臨床試験Ⅰの概要

先行試験を完了した既存の抗てんかん薬により治療されている部分発作を有するてんかん患者における、本剤500～3,000 mg/日投与時の安全性、有効性に関する多施設共同、オープン長期継続投与試験の継続試験 (N01222試験)	
目的	以下の目的のため実施した臨床試験の継続試験における本剤の安全性を確認する。 【主要目的】 ・先行試験（N01221試験及びN01020試験）に参加した被検者を対象に、本剤500～3,000 mg/日の用量範囲における長期投与時の安全性について検討する。 【副次目的】 ・先行試験（N01221試験）に参加した被検者を対象に、最初の16週間において本剤500～3,000 mg/日の用量範囲における被検者ごとの維持用量でのてんかん発作の抑制効果について検討する（第1期）。

	<ul style="list-style-type: none"> 他に代替薬がなく、第1期被検者あるいは先行試験（N01020 試験）参加中の被検者本人が本剤の継続投与を希望し、かつ治験責任医師又は治験分担医師が本剤継続投与の必要性を認めた被検者に対して本剤を継続提供する（第2期）。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照、長期継続投与試験
対象患者	<p>以下の臨床試験に参加し、承認日以降市販品が使用可能となる時期まで継続投与された被検者</p> <p>先行試験（N01221 試験及びN01020 試験）に参加したてんかん被検者 先行試験（N01221 試験）の対象： 抗てんかん薬1～3剤による治療において十分な発作コントロールが得られていない部分発作を有する16歳以上65歳未満のてんかん被検者 先行試験（N01020 試験）の対象： N01020 試験の先行試験（N165）を完了した被検者であり、N165 試験の対象の抗てんかん薬1～3剤による治療において十分な発作コントロールが得られていない部分発作を有する16歳以上65歳未満のてんかん被検者</p>
実施期間	平成22年7月（承認日）～平成22年12月
用法・用量	500～3,000mg/日
観察期間	製造販売するまで*
予定症例数	約400例（N01221 試験からの移行例として約300例、N01020 試験からの移行例として約100例）
評価項目	継続投与時期における安全性
投与症例数	265例
安全性解析対象症例数	265例
有効性解析対象症例数	該当なし
備考	*本試験は治験として開始したが、製造販売承認取得と同時に製造販売後臨床試験に移行し、本剤の市販品使用が可能となる時期まで継続した。

表 11 製造販売後臨床試験Ⅱの概要

1 剤又は 2 剤の抗てんかん薬での治療において発作コントロールが得られていない部分発作を有する 4 歳以上 16 歳未満の日本人小児てんかん患者における本剤（ドライシロップ製剤）併用投与による有効性、安全性及び薬物動態に関する多施設共同、非盲検試験の継続試験（N01223 試験）	
目的	<p>以下の目的のため実施した臨床試験（第2期）からの継続試験における本剤（ドライシロップ製剤）の安全性を確認する。</p> <p>【主要目的】 第1期 1 剤又は 2 剤の抗てんかん薬での治療にもかかわらず、発作コントロールが得られていないてんかん部分発作を有する 4 歳以上 16 歳未満の日本人小児てんかん被検者を対象に、本剤（ドライシロップ製剤）を 60 mg/kg/日又は 3,000 mg/日まで併用投与した時の有効性を検討する。 第2期 治験責任医師又は治験分担医師が本剤（ドライシロップ製剤）の継続投与が有益と判断し、かつ継続投与を希望した被検者に継続提供する。 第1期を完了した被検者を対象に、本剤（ドライシロップ製剤）20mg/kg/日又は 1,000 mg/日から 60mg/kg/日又は 3,000 mg/日の用量範囲における長期投与時の安全性を検討する。</p> <p>【副次目的】 第1期 本剤（ドライシロップ製剤）を 60 mg/kg/日又は 3,000 mg/日まで投与した時の安全性及び薬物動態を検討する。 第2期</p>

	第1期を完了した被検者を対象に、本剤（ドライシロップ製剤）20 mg/kg/日又は1,000 mg/日から60 mg/kg/日又は3,000 mg/日の用量範囲における長期投与時の有効性及び薬物動態を検討する。
試験デザイン	多施設共同、非対照、非盲検試験
対象患者	部分発作を有する4歳以上16歳未満の日本人小児てんかん被検者として臨床試験に参加し、承認日以降市販品が使用可能となる時期まで継続投与された被検者
実施期間	平成25年6月（ドライシロップ製剤承認日）～平成25年10月
用法・用量	20 mg/kg～60 mg/kg/日又は1,000mg～3,000 mg/日の範囲内
観察期間	製造販売するまで*
予定症例数	第1期を終了し第2期に移行した症例数
評価項目	継続投与時期における安全性
投与症例数	29例
安全性解析対象症例数	29例
有効性解析対象症例数	該当なし
備考	*本試験は治験として開始したが、製造販売承認取得と同時に製造販売後臨床試験に移行し、本剤（ドライシロップ製剤）を投与されていた被検者が本剤（ドライシロップ製剤）の市販品使用が可能となる時期まで継続した。

表12 製造販売後臨床試験Ⅲの概要

正常腎機能及び程度の異なる腎機能障害を有する日本人を対象に腎機能別に調整した用法・用量を用いた本剤単回経口投与時の薬物動態試験（N01373試験）			
目的	<p>主要目的： 正常腎機能を有する日本人被験者及び程度の異なる腎機能障害を有する日本人被験者を対象に、イーケプラ錠 250 mg 又は同錠 500 mg 単回投与後のレベチラセタム及びその代謝物（ucb L057）の血漿中及び尿中 PK を評価する。</p> <p>副次目的： 現行の日本の添付文書に記載されている腎機能障害患者及び血液透析患者に対する本剤の用法・用量が日本人集団に適していることを明らかにする。また、程度の異なる腎機能障害を有する日本人被験者に対して、イーケプラ錠 250 mg 又は同錠 500 mg 単回投与時の安全性及び忍容性を評価する。</p>		
試験デザイン	多施設、非盲検、非無作為化、並行群間、臨床薬理、単回投与試験		
対象患者	日本人の健康被験者、軽度、中等度及び重度の腎機能障害を有する被験者、及び血液透析を受けている被験者		
実施期間	平成23年11月～平成24年11月		
用法・用量（対照群がある場合は対照群含む）	以下の基準に従って、本剤を単回投与		
	腎機能による分類	クレアチニンクリアランス値	被験者数
	A：正常	≥ 80 mL/min/1.73m ²	6
	B：軽度低下	50 - <80 mL/min/1.73m ²	6
	C：中等度低下	30 - <50 mL/min/1.73m ²	6
	D：重度低下	< 30 mL/min/1.73m ²	6
	E：血液透析	—	6
			投与量 単回
			500 mg
			500 mg
			250 mg
			250 mg
			500 mg + 250mg
観察期間	Group A~D：最長31日間 Group E：最長33日間		
予定症例数	約30例		
評価項目	1) レベチラセタム及びucb L057の血漿中濃度-時間プロファイル 2) レベチラセタム及びucb L057の尿中排泄量		
投与症例数	30例		
安全性解析対象症例数	30例		
有効性解析対象症例数	該当なし		
備考			

3. 追加のリスク最小化活動の概要

該当なし。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 副作用発現状況

4.1.1 使用成績調査 I (N01387 試験)

安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスクに及び重要な潜在的リスクに関連する副作用等について、使用成績調査 I における発現状況は表 13 のとおりであった。

攻撃性の発現割合は、成人 1.2% (42/3,650 例)、小児 3.6% (23/632 例) であり、小児で高い傾向であったが、重篤症例の発現割合は、成人及び小児でそれぞれ 1.1% (40/3,650 例) 及び 1.6% (10/632 例) であり同程度であった。

攻撃性の発現割合は他の副作用と比べて高い傾向を示したが、承認時までの外国人成人てんかん患者 (1,208 例) を対象としたプラセボ対照試験において、非精神病性行動症状¹⁾ の有害事象発現割合は、本剤群で 13.3% (102/769 例)、プラセボ群で 6.2% (27/439 例) で、外国の小児てんかん患者 (4~16 歳、198 例) を対象としたプラセボ対照試験における非精神病性行動症状の有害事象発現割合は本剤群で 37.6% (38/101 例)、プラセボ群で 18.6% (18/97 例) であり、発現割合は本剤群の方が高く、小児における発現割合が成人と比べて高い傾向が認められているが、本調査における攻撃性の有害事象発現割合〔成人：1.6% (60/3,650 例)、小児：5.7% (36/632 例)〕は、これら外国の臨床試験の発現割合を上回るものではなかった。以上より、攻撃性に関して、既に添付文書に記載し注意喚起を行っており、新たな注意喚起は必要ないとする。

その他の重要な特定されたリスクに設定した安全性検討事項では、成人及び小児間の副作用発現割合に大きな違いはなかった。離脱症状・反跳現象は 3 例に認められたが、いずれも非重篤であった。また、腎機能障害の有無別の副作用発現割合は、成人 (有：14.3% (40/279 例)、無：13.3% (448/3,371 例))、小児 (有：16.7% (1/6 例)、無：14.4% (90/626 例)) であり、ともに同程度であった。

以上、承認時の副作用発現状況と比べ、発現頻度及び重篤度について臨床上の懸念となる事項はなかった。

表 13 使用成績調査 I における副作用発現状況

安全性解析対象症例数	4,282	
	重篤	非重篤
安全性検討事項	発現症例数 (発現割合%)	発現症例数 (発現割合%)
重要な特定されたリスク	-	-
攻撃性 ^{*1}	5 (0.12)	60 (1.40)
自殺行動・自殺念慮 ^{*2}	4 (0.09)	2 (0.05)
TEN、SJS ^{*3}	1 (0.02)	0
薬剤性過敏症候群 ^{*4}	0	0

¹⁾ 攻撃性、激越、怒り、不安、無力感、離人症、抑うつ、情動不安定、敵意、運動過多、易刺激性、神経過敏、神経症、人格障害

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）*5	3 (0.07)	17 (0.40)
肝不全・肝炎*6	0	3 (0.07)
膵炎*7	0	0
横紋筋融解症*8	0	0
急性腎不全*9	1 (0.02)	2 (0.05)
悪性症候群*10	0	0
重要な潜在的リスク	-	-
離脱症状・反跳現象*11	0	3 (0.07)

*1：MedDRA SMQ「敵意/攻撃性(広域)」に分類される基本語(PT)及び平成 16 年 3 月 22 日付 FDA talk paper (FDA Issues Public Health Advisory on Cautions for Use of Antidepressants in Adults and Children, (issued 3/22/2004))に記載された 4 つの事象(anxiety、panic attack、insomnia、akathisia)

*2：MedDRA SMQ「自殺/自傷(狭域)」に分類される基本語(PT)

*3：MedDRA PT「中毒性表皮壊死融解症」、「皮膚粘膜眼症候群」、「スティーヴンス・ジョンソン症候群」

*4：MedDRA PT「好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応」

*5：MedDRA SMQ「造血障害による血球減少症(狭域)」に分類される基本語(PT)

*6：MedDRA SMQ「肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害(狭域)」および「非感染性肝炎(狭域)」に分類される基本語(PT)

*7：MedDRA SMQ「急性膵炎(狭域)」に分類される基本語(PT)

*8：MedDRA SMQ「横紋筋融解症/ミオパチー(狭域)」に分類される基本語(PT)

*9：MedDRA SMQ「急性腎不全(狭域)」に分類される基本語(PT)

*10：MedDRA SMQ「悪性症候群(狭域)」に分類される基本語(PT)

*11：調査票の「投与中止後の症状」欄の反跳現象・離脱症状が有とされている症例

SMQ：標準検索式、PT：基本語

4.1.2 使用成績調査Ⅱ（EP0075 試験）

安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスクに及び重要な潜在的リスクに関連する副作用等について、使用成績調査Ⅱにおける発現状況は表 14 のとおりであった。

攻撃性の発現割合は、成人 1.0%（4/385 例）、小児 2.1%（5/234 例）であり、小児で高い傾向であったが、いずれも非重篤であった。また、その他の重要な特定されたリスクに設定した安全性検討事項の副作用はいずれも非重篤であった。

離脱症状・反跳現象は 1 例（非重篤）のみであった。発現時期別の副作用発現状況は、本剤投与開始初期（2 週間未満）の発現割合が 8.9%（55/619 例）と最も高く、その後の発現割合は約 1～2%で推移していた。特に SOC 神経系障害、精神障害に分類される副作用が、投与開始 2 週間未満で発現割合が高い傾向で、その他の SOC に分類される副作用は、発現時期に一定の傾向は認められなかった。成人、小児別においても同様の傾向であった。また、腎機能障害の有無別の副作用発現割合は、成人（有：14.3%（13/91 例）、無：12.9%（38/294 例））、小児（有：100%（1/1 例）、無：15.0%（35/233 例））であり、ともに同程度であった。

以上、部分発作に対する単剤療法について、本剤投与後の副作用好発時期は投与後 2 週間未満であり、SOC 神経系障害、精神障害に分類される副作用の発現割合が高かったが、これはてんかんの分類や使用法（単剤療法、併用療法の別）にかかわらず同様の傾向であることから、てんかん患者の部分発作に対する本剤の単剤療法における投与開始時の安全性に特に問題となる事項はないと判断した。

表 14 使用成績調査Ⅱにおける副作用発現状況

安全性解析対象症例数	619	
安全性検討事項	重篤	非重篤
	発現症例数 (発現割合%)	発現症例数 (発現割合%)
重要な特定されたリスク	-	-
攻撃性*1	0	9 (1.45)
自殺行動・自殺念慮*2	0	0
TEN、SJS*3	0	0
薬剤性過敏症症候群*4	0	0
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) *5	0	1 (0.16)
肝不全・肝炎*6	0	0
膵炎*7	0	0
横紋筋融解症*8	0	0
急性腎不全*9	0	0
悪性症候群*10	0	0
重要な潜在的リスク	-	-
離脱症状・反跳現象*11	0	1 (0.16)
単剤療法の投与開始時の安全性*12	4 (0.65)	48 (7.75)

*1～*11:使用成績調査Ⅰと同様

*12:本剤投与開始後2週間未満に発現した副作用

4.1.3 使用成績調査Ⅲ (EP0082 試験)

安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスクに及び重要な潜在的リスクに関連する副作用等について、使用成績調査Ⅲにおける発現状況は表 15 のとおりであった。

攻撃性の発現割合は、成人 2.2% (6/267 例)、小児 7.1% (7/98 例) であり、小児で高い傾向であったが、小児の 1 例を除きいずれも非重篤であった。なお、小児の重篤症例は、本剤投与開始から 84 日後の発現であったこと、また、本剤投与中止から回復まで 60 日以上であったことから、本剤との関連性は高くないと考える。その他、重要な特定されたリスクに設定した副作用は、肝不全・肝炎 1 例 (非重篤) であった。また、腎機能障害の有無別の副作用発現割合は、成人 (有: 30.8% (4/13 例)、無: 16.1% (41/254 例))、小児 (有: 0% (0/1 例)、無: 20.6% (20/97 例)) であり、ともに同程度であった。

以上、承認時の副作用発現状況と比べ、発現頻度及び重篤度について臨床上的懸念となる事項はなく、強直間代発作に対する併用療法における安全性に特段の問題はないと判断した。

表 15 使用成績調査Ⅲにおける副作用発現状況

安全性解析対象症例数	365	
安全性検討事項	重篤	非重篤
	発現症例数 (発現割合%)	発現症例数 (発現割合%)
重要な特定されたリスク	-	-
攻撃性*1	1 (0.27)	12 (3.29)
自殺行動・自殺念慮*2	0	0
TEN、SJS*3	0	0
薬剤性過敏症症候群*4	0	0
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) *5	0	0
肝不全・肝炎*6	0	1 (0.27)

膵炎*7	0	0
横紋筋融解症*8	0	0
急性腎不全*9	0	0
悪性症候群*10	0	0
重要な潜在的リスク	-	-
離脱症状・反跳現象*11	0	0

*1～*11:使用成績調査 I と同様

4.1.4 特定使用成績調査 I (N01390 試験)

安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスクに及び重要な潜在的リスクに関連する副作用等について、特定使用成績調査 I における発現状況は表 16 のとおりであった。

攻撃性の発現割合は、成人 0.4% (2/452 例)、小児 2.5% (12/477 例) であり、小児で高い傾向であったが、成人の 1 例を除きいずれも非重篤であった。その他、重要な特定されたリスクに設定した副作用は、血液障害 2 例 (成人、小児各 1 例、いずれも非重篤) であった。また、腎機能障害の有無別の副作用発現割合は、成人、小児ともに同程度であった。

以上、使用成績調査 I (N01387 試験) からの継続調査である本調査において、副作用の発現割合及び重篤度に臨床上的懸念となる事項は認められず、本剤の長期投与時の安全性に特段の問題はなかった。

表 16 特定使用成績調査 I における副作用発現状況

安全性解析対象症例数	929	
	重篤 発現症例数 (発現割合%)	非重篤 発現症例数 (発現割合%)
安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	-	-
攻撃性*1	1 (0.11)	14 (1.51)
自殺行動・自殺念慮*2	0	0
TEN、SJS*3	0	0
薬剤性過敏症症候群*4	0	0
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) *5	0	2 (0.22)
肝不全・肝炎*6	0	0
膵炎*7	0	0
横紋筋融解症*8	0	0
急性腎不全*9	0	0
悪性症候群*10	0	0
重要な潜在的リスク	-	-
離脱症状・反跳現象*11	0	0

*1～*11:使用成績調査 I と同様

4.1.5 特定使用成績調査 II (N01388 試験)

安全性解析対象症例 106 例のうち、副作用は 13 例 (12.3%) に認められた。発現した副作用は、傾眠 (6 例)、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加 (2 例)、その他の副作用は各 1 例であった。重篤な副作用は、躁病 (1 例) のみで、既往歴及び合併症に躁うつ病のある患者における発現であった。

4.1.6 特定使用成績調査Ⅲ (N01389 試験)

安全性解析対象症例 245 例のうち、副作用は 37 例 (15.1%) に認められた。発現した副作用は、傾眠 (19 例)、頭痛 (3 例) 等であった。重篤な副作用は 5 例 (2.0%) で、複数例に認められたものはなかった。

投与開始時併用抗てんかん薬別の副作用発現割合は、バルプロ酸ナトリウム 12.1% (13/107 例)、カルバマゼピン 15.8% (9/57 例)、フェニトイン 6.5% (2/31 例)、ゾニサミド 25.9% (7/27 例)、フェノバルビタール 9.1% (1/11 例) 等であった。

4.1.7 特定使用成績調査Ⅳ (N01398 試験)

安全性解析対象症例 225 例のうち、副作用は 66 例 (29.3%) に認められた。発現した副作用は、傾眠 (24 例)、てんかん (11 例)、痙攣発作及び頭痛 (各 5 例) 等であった。重篤な副作用は 11 例 (4.9%) に認められ、その内訳は、てんかん (5 例)、てんかん重積状態 (3 例) 等であった。これら重篤な副作用の転帰は、呼吸停止の死亡 (1 例) 以外は、いずれも回復又は軽快であった。なお、抗てんかん薬によるてんかん発作の増加や新しい発作型の出現 (逆説的反応) は他剤でも知られており、本剤においても添付文書の「その他の副作用」の項に「てんかん増悪」を記載し注意喚起している。

4.1.8 製造販売後臨床試験Ⅰ (N01222 試験)

安全性解析対象症例 265 例のうち、副作用は 106 例 (40.0%) に認められた。発現した副作用は、鼻咽頭炎 (27 例)、傾眠 (15 例)、頭痛 (9 例)、口内炎及び嘔吐 (各 5 例) 等であった。重篤な副作用は 3 例 (1.1%) に認められ、その内訳は、痙攣、小腸癌及び幻覚 (各 1 例) であった。

4.1.9 製造販売後臨床試験Ⅱ (N01223 試験)

安全性解析対象症例 26 例において副作用は認められなかった。

4.1.10 製造販売後臨床試験Ⅲ (N01373 試験)

安全性解析対象症例 30 例のうち、副作用は E 群の 1 例に 2 件 (白血球数増加及び浮動性めまい) 認められたが、いずれの事象も非重篤であった。なお、臨床検査、バイタルサイン、心電図、診察の結果において、本試験期間中に臨床的に重要な所見は認められなかった。

薬物動態試験の結果、本試験で認められたレベチラセタムの薬物動態学的特徴は、承認時までの腎機能障害を有する外国人被検者を対象とした試験成績 (N145 試験及び N152 試験) の特徴と概ね一致していた。また、現行の添付文書に記載されている腎機能障害患者及び血液透析患者に対する本剤の用法及び用量に関連する注意は、日本人集団に対して適切であることが確認できた。なお、当該試験成績はすでに添付文書において情報提供されている。

4.2 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 1,313 例 1,630 件、予測できない重篤な副作用は 755 例 935 件、予測できない非重篤な副作用は 1,354 例 1,536 件であった。感染症症例の報告はなかった。

「使用上の注意」から予測できない主な副作用（基本語で発現件数 20 件以上）は表 17 のとおりであった。「使用上の注意」から予測できない副作用については、原疾患や併用薬の影響が考えられる症例等、本剤との明確な関連性が示唆される症例がないことから、現時点では特段の措置を講じる必要はないと判断した。

表 17 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	2,034	2,471	755	935	1,354	1,536
代謝および栄養障害	126	137	48	50	80	87
低血糖	21	21	11	11	10	10
低ナトリウム血症	25	28	6	6	19	22
精神障害	243	257	67	69	179	188
妄想	31	31	11	11	20	20
精神症状	43	43	9	9	34	34
神経系障害	344	367	170	182	177	185
意識変容状態	24	24	15	15	9	9
意識レベル低下	22	22	7	7	15	15
味覚不全	25	25	0	0	25	25
てんかん重積状態	72	74	72	74	0	0
心臓障害	85	98	53	63	33	35
徐脈	30	31	14	15	16	16
呼吸器・胸郭および縦隔障害	145	159	74	83	73	76
誤嚥性肺炎	30	32	29	31	1	1
胃腸障害	200	205	48	49	153	156
嚥下障害	39	39	4	4	35	35
流涎過多	31	31	1	1	30	30
腎および尿路障害	115	123	29	33	86	90
着色尿	22	22	0	0	22	22
尿閉	23	23	4	4	19	19
一般・全身障害および投与部位の状態	173	177	61	62	112	115
異常感	30	31	1	1	29	30
臨床検査	329	351	66	69	265	282
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	71	71	33	33	38	38
薬物濃度減少	26	26	0	0	26	26
好酸球数増加	30	30	2	2	28	28
抗痙攣剤濃度減少	23	24	2	2	21	22
傷害、中毒および処置合併症	53	55	23	25	30	30
転倒	25	25	5	5	20	20

MedDRA/J version (23.0)

5. 有効性

有効性は、調査担当医師による (1) 全般改善度に基づく有効率、(2) 4 週間あたりの発作回数減少率、(3) 発作消失率、(4) 発作消失率持続日数、(5) 50%レスポンス率にて評価した。各評価の定義を表 18 に示す。

表 18 有効性評価の定義

有効性評価項目	定義
(1) 全般改善度の基づく有効率	最終観察時点において、観察期間中の臨床症状等を総合的に判断し、「著名改善」、「改善」、「不変」及び「悪化」の 4 段階で評価し、「著名改善」及び「改善」を有効例として、その症例割合を有効率とする。

(2) 4週間あたりの発作回数減少率	日常診療で使用されている「てんかん日誌」等より、投与開始前、規定の評価時点、又は中止時の各時点において、原則として直前4週間の発作型別の発作回数をカウントし、以下の式により算出する。 (投与開始前の発作回数－評価時点の発作回数) / 投与開始前の発作回数 × 100
(3) 発作消失率	発作消失「有」と判定し、かつ観察期間の発作回数減少率が100%となった症例を発作消失「有」症例とし、その症例割合を発作消失率とする。
(4) 発作消持続日数	以下に示す各起点日から発作消失持続日数を算出し(B-A+1)、症例内で最長となる発作消失持続日数とする。 A：発作消失の起点日 先行する使用成績調査Ⅰ(N01387試験)期間中に発作消失と判定された場合は、使用成績調査Ⅰ(N01387試験)調査票に記載された最終発作発現日を発作消失の起点日とする。使用成績調査Ⅰ(N01387試験)観察期間中以降に、連続する二分冊以上で発作消失と判定された場合は、発作消失が連続する最初の分冊におけるてんかん発作の発現状況の観察日を発作消失起点日とする。 B：発作消失期間の最大日付 発作消失が連続する最後の分冊におけるてんかん発作の発現状況の観察日を発作消失期間の最大日付とする。
(5) 50%レスポンドレート	最終観察時点の4週間あたりの発作回数が、投与開始時点と比べて50%以上改善した症例数の割合とする。

5.1 使用成績調査Ⅰ(N01387試験)

- (1) 全般改善度による有効率は79.4%(2,572/3,240例)であった。成人、小児別では、それぞれ80.4%(2,234/2,777例)、73.0%(338/463例)であり、大きな違いはなかった。
- (2) 4週間あたりの発作回数減少率(平均値±標準偏差)は51.0%±403.1であった。成人、小児別では、それぞれ61.0%±127.2、-8.8%±1,016.0であった。小児では最終評価時の発作回数が大幅な増加を示した1例(本剤投与前の発作回数1回/週(SPS²⁾)、本剤中止時の発作回数30回/週(SPS))の影響のため、発作回数減少率の平均値は悪化を示しているが、参考までに当該症例を除いた発作回数減少率は38.9%±183.3であった。
- (3) 発作消失率は49.6%(1,515/3,055例)で、成人、小児別では、それぞれ50.5%(1,320/2,616例)、44.4%(195/439例)であった。

承認時までの成人を対象とした試験(N0165試験、N01221試験の併合解析)における週あたりの発作回数減少率の中央値は、1,000 mg投与群、3,000 mg投与群で、それぞれ18.8%及び28.6%で、本調査の成人における4週間あたりの発作回数減少率の中央値は100%であった。また、承認時までの小児を対象とした試験(N01223試験)における週あたりの発作回数減少率の中央値は29.1%で、本調査の小児における4週間あたりの発作回数減少率の中央値は100%であった。

以上、本調査において成人、小児ともに有効性に問題はないと考える。

5.2 使用成績調査Ⅱ(EP0075試験)

- (1) 全般改善度による有効率は90.0%(431/479例)であった。成人、小児別では、それぞれ90.5%(268/296例)、89.1%(163/183例)であり同程度であった。

²⁾ Simple Partial Seizure (単純部分発作)

- (2) 4週間あたりの発作回数減少率（平均値±標準偏差）は 82.7%±87.4 であった。成人、小児別では、それぞれ 81.1%±107.2、85.2%±87.4 であり同程度であった。
- (3) 発作消失率は 72.0%（308/428 例）で、成人、小児別では、それぞれ 73.1%（193/264 例）、70.1%（115/164 例）であり同程度であった。

承認時までの成人を対象とした試験（N01375 試験）の 1,000～2,000 mg/日投与群の最終評価用量での評価時期における 6 カ月間発作消失被検者の割合は 73.8%（45/61 例）であり、本調査における発作消失率は承認時までの試験と同程度であり、本調査において成人、小児ともに有効性に問題はないと考える。

5.3 使用成績調査Ⅲ（EP0082 試験）

- (1) 全般改善度による有効率は 63.6%（199/313 例）であった。成人、小児別では、それぞれ 62.7%（146/233 例）、66.3%（53/80 例）であり同程度であった。
- (2) 4週間あたりの発作回数減少率（平均値±標準偏差）は 53.5%±140.7 であった。成人、小児別では、それぞれ 62.1%±106.6、33.2%±199.4 であった。また、てんかん症候群別の 4週間あたりの発作回数減少率は、特発性全般てんかん群 65.8%±67.4、症候性てんかん群 46.3%±158.0、その他群 0.5%±301.8 であった。
発作回数減少率算出可能症例 216 例のうち、強直性間代発作の発作回数減少率算出可能症例は 199 例であり、4週間あたりの発作回数減少率は 66.6%±95.6 であった。また、てんかん症候群別の 4週間あたりの発作回数減少率は、特発性全般てんかん群 75.3%±54.8、症候性てんかん群 46.4±161.1、その他群 65.1±45.1 であった。
- (3) 強直性間代発作の消失率は 50.3%（100/199 例）で、成人、小児別では、それぞれ 50.0%（72/144 例）、50.9%（28/55 例）であり同程度であった。

承認時までの成人を対象とした試験（N01159 試験）における週あたりの強直間代発作回数減少率の中央値は 77.0%で、本調査の成人における 4週間あたりの強直間代発作回数減少率の中央値は 100%であった。また、承認時までの小児を対象とした試験（N01363 試験）における週あたりの強直間代発作回数減少率の中央値は 56.5%で、本調査の小児における 4週間あたりの強直間代発作回数減少率の中央値は 100%であった。

以上、本調査において成人、小児ともに有効性に問題はないと考える。

5.4 特定使用成績調査Ⅰ（N01390 試験）

- (1) 全般改善度による有効率は 75.9%（576/759 例）であった。成人、小児別では、それぞれ 74.3%（280/377 例）、77.5%（296/382 例）であり同程度であった。また、評価時期による有効率に違いはみられず、いずれの評価時期においても成人、小児ともに 75%以上の有効率であった。
- (2) 4週間あたりの発作回数減少率（平均値±標準偏差）は -25.4%±1,307.2 であった。成人、小児別では、それぞれ 54.2%±115.3、-105.2%±1,844.1 であった。発作回数が大幅な増加を示した症例（小児 2 例：小児 A；本剤開始前の発作回数 0 回/月（SPS）、75 週時の発作回数

10回/月（SPS）、小児 B；本剤開始前の発作回数 0 回/4 週（CPS³⁾）、100 週時の発作回数 280 回/4 週（CPS）の影響のため、発作回数減少率の平均値は悪化を示しているが、参考までに当該症例を除いた発作回数減少率は 37.8%±283.0 であり、また、評価時期による発作回数減少率の低下傾向は認められなかった。

- (3) 発作消失率は 53.4%（387/725 例）であり、評価時期による発作消失率の低下傾向は認められなかった。
- (4) 発作消失持続日数：最終評価時点において、1 年以上発作消失が持続した症例は 214 例であり、730 日以上発作消失が持続した症例は 7 例であった。発作消失持続日数の最長は 764 日であった。

以上、使用成績調査 I（N01387 試験）の継続調査である本調査において、本剤の長期投与時の有効性に特段の問題はなかった。

5.5 特定使用成績調査 II（N01388 試験）

- (1) 全般改善度による有効率は 98.7%（75/76 例）であった。
- (2) 4 週間あたりの発作回数減少率（平均値±標準偏差）は 95.0%±19.4 であった。発作型別の 4 週間あたりの発作回数減少率は、単純部分発作 98.9%±3.6、複雑部分発作 91.6%±36.4、二次性全般化発作 98.3%±9.8 であり、いずれの発作型においても発作の減少が認められた。
- (3) QOL の評価は、QOL 解析対象症例 66 における、サブトータルスコア、苦悩スコア、トータルスコア、健康状態スコア及び下位尺度の重要度の順位について評価した。その結果、いずれについても、本剤開始時のスコアと比較して本剤投与後の最終評価時のスコアは上昇しており、本剤の有効性に特段の問題は認められなかった。

5.6 特定使用成績調査 III（N01389 試験）

- (1) 全般改善度に基づく有効率は 82.9%（165/199 例）であった。
- (2) 4 週間あたりの発作回数減少率（平均値±標準偏差）は 71.5%±84.2 であった。発作型別の 4 週間あたりの発作回数減少率は、単純部分発作 58.2%±123.2、複雑部分発作 70.5%±74.0、二次性全般化発作 83.7%±68.8 であり、いずれの発作型においても発作の減少が認められた。

以上の結果より、抗てんかん薬単剤治療中の患者に対し本剤の追加投与の有効性に特段の問題は認められなかった。

5.7 特定使用成績調査 IV（N01398 試験）

- (1) 全般改善度による有効率は 51.6%（63/122 例）であった。
- (2) 4 週間あたりの発作回数減少率（平均値±標準偏差）は 3.0%±144.4 であった。発作型別の 4 週間あたりの発作回数減少率は、単純部分発作（SPS）-44.8%±240.4、複雑部分発作（CPS）4.2±137.5、二次性全般化発作 65.3%±50.0 であった。なお、4 週間あたりの発作回数（平均値）は、SPS、CPS、二次性全般化発作で、それぞれ本剤投与開始前 206.9 回、249.4 回、2.1 回から、本剤投与後の最終評価時 161.6 回、23.7 回、1.1 回であり、いずれの

³⁾ Complex Partial Seizure（複雑部分発作）

発作型においても発作の減少が認められた。

- (3) 50%レスポonderレート：評価時期別の 50%レスポonderレートは、本剤投与開始 16 週後、24 週後、中止時、最終評価時で、それぞれ 52.6% (41/78 例)、45.9% (39/85 例)、20.6% (7/34 例)、39.3% (46/117 例) であり、承認時までの臨床試験と比較して低くはなかった。

全般改善度に基づく有効率は他の調査と比べて低い結果であったが、本調査では約 80%の症例で抗てんかん薬を 2 剤以上併用されており、他の調査と比べ薬剤抵抗性のてんかん患者が多く含まれていた影響が考えられ、本調査における有効性に特段の問題はないと考える。

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は 1 件、研究報告は 25 件であった。それらの概要を表 19 に示すが、情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 19 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	① 小児適応の追加に伴う米国添付文書の改訂情報（平成 26 年 11 月）
研究報告	① 抗てんかん薬による自殺関連イベントリスクに関する研究報告（2 件）
	② レベチラセタムによる血小板数減少リスクに関する研究報告（2 件）
	③ 薬物相互作用に関する研究報告（5 件）
	④ 妊娠中のレベチラセタム服用患者における、先天性大奇形（心室中隔欠損症を含む）の発生リスクに関する研究報告（平成 23 年 9 月）
	⑤ レベチラセタム単剤投与患者における骨密度低下に関する研究報告（平成 24 年 7 月）
	⑥ ドパミン作用に関連する遺伝子の一塩基変異多型が、レベチラセタムによる易刺激性や興奮等の精神症状の副作用発現に関連していることを示唆する研究報告（平成 24 年 11 月）
	⑦ 他の抗てんかん薬投与群と比較して、レベチラセタム投与群において「怒り」の発現リスクが高かったとの研究報告（平成 25 年 2 月）
	⑧ 妊婦において、レベチラセタムの血中濃度が低下し、痙攣発作の頻度が増加したとする研究報告（平成 25 年 9 月）
	⑨ ラモトリギンが処方された患者と比較し、ガバペンチン、レベチラセタム又はトピラマートが処方された患者で無菌性髄膜炎の発現リスクが高かったとの研究報告（平成 26 年 6 月）
	⑩ レベチラセタム長期投与による骨代謝機能不全発現の可能性に関する研究報告（平成 27 年 2 月）
	⑪ レベチラセタムの子宮内曝露がその後の小児の精神運動発達に悪影響を及ぼす可能性に関する研究報告（平成 27 年 4 月）
	⑫ 妊娠ラットへのレベチラセタム曝露による胎児 DNA 損傷に関する研究報告（平成 28 年 3 月）
	⑬ 新規抗てんかん薬のビタミンの代謝への影響によるニューロパチー発現可能性に関する研究報告（平成 29 年 3 月）
	⑭ 動物試験におけるレベチラセタムの生殖機能への影響等に関する研究報告（平成 29 年 5 月）
	⑮ レベチラセタムによる精子パラメータ、性ホルモンへの影響に関する研究報告（平成 29 年 6 月）
	⑯ 抗てんかん薬治療を受けている小児における骨密度及び下肢筋力低下に関する研究報告（平成 29 年 12 月）
	⑰ パルプロ酸あるいはレベチラセタム単剤投与されている小児におけるビタミン D 欠乏に関する研究報告（平成 29 年 12 月）

	⑱ レベチラセタム服用初期における低ナトリウム血症発現に関する研究報告（平成 30 年 6 月） ⑲ レベチラセタム等による骨型アルカリホスファターゼ値への影響に関する研究報告（令和元年 6 月）
備考	

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、承認条件については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動は適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

以上