

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	イーケプラ点滴静注 500 mg
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	一次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
承 認 の 用 法 ・ 用 量	レベチラセタムの経口投与から本剤に切り替える場合： 通常、レベチラセタム経口投与と同じ 1 日用量及び投与回数にて、1 回量を 15 分かけて点滴静脈内投与する。 レベチラセタムの経口投与に先立ち本剤を投与する場合： 成人：通常、成人にはレベチラセタムとして 1 日 1000 mg を 1 日 2 回に分け、1 回量を 15 分かけて点滴静脈内投与する。 小児：通常、4 歳以上の小児にはレベチラセタムとして 1 日 20 mg/kg を 1 日 2 回に分け、1 回量を 15 分かけて点滴静脈内投与する。ただし、体重 50 kg 以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。 いずれの場合においても、症状により適宜増減できるが、1 日最高投与量及び増量方法は以下のとおりとすること。 成人：成人では 1 日最高投与量は 3000 mg を超えないこととし、増量は 2 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 1000 mg 以下ずつ行う。 小児：4 歳以上の小児では 1 日最高投与量は 60 mg/kg を超えないこととし、増量は 2 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 20 mg/kg 以下ずつ行う。ただし、体重 50 kg 以上の小児では、成人と同じ投与量を用いること。
承 認 年 月 日	1. 平成 26 年 7 月 4 日（抗てんかん薬との併用療法に係る承認） 2. 平成 27 年 2 月 20 日（単剤投与の効能追加に係る一部変更承認） 3. 平成 28 年 2 月 29 日（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	1. 6 年 2. 1. の残余期間（平成 27 年 2 月 20 日～令和 2 年 7 月 3 日） 3. 1. の残余期間（平成 28 年 2 月 29 日～令和 2 年 7 月 3 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	*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」

提出された資料から、本品目について、カテゴリー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

イーケプラ点滴静注 500 mg（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
- 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 - 膝炎 - 横紋筋融解症 - 急性腎障害 - 悪性症候群	- 離脱症状・反跳現象 - 生殖発生毒性 - 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 - 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		
- 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		

下線部：今回の再審査対象

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
- 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〕 - 特定使用成績調査	- 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

部分発作に対する併用療法【錠剤】〔成人〕 • 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〕		
--	--	--

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 に示す使用成績調査が実施された。

表 3 使用成績調査の概要

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〕	
目的	本剤の使用実態下における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と考えられる要因を検討する。
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	連続調査方式
対象患者	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として本剤を使用した患者 ・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
実施期間	平成 27 年 12 月～平成 31 年 3 月
目標症例数	部分発作に対する単剤及び併用療法 安全性解析対象として 200 例（うち、小児 10 例を目標とする） 単剤療法・併用療法別の内訳 単剤療法：100 例（本剤から投与を開始した症例 30 例） 併用療法：100 例（本剤から投与を開始した症例 30 例） 強直間代発作に対する併用療法 安全性解析対象として 80 例
観察期間	本剤投与期間中。本薬経口剤へ切り替え後の観察が可能な場合は、後観察期間を 7 日間とした合計の期間。ただし、本剤投与が長期間にわたる場合は最長で 1 カ月間。
実施施設数	193 施設
収集症例数	2,515 例
安全性解析対象症例数	1,776 例（部分発作＋強直性発作の症例や他の発作型の症例を含む） 1,576 例（部分発作）、119 例（強直間代発作）
有効性解析対象症例数	1,306 例（部分発作）*、49 例（強直間代発作）**
備考	*有効性解析対象除外例（270 例）：てんかん重積（122 例）、再投与症例（78 例）、改善

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〕	
	度評価未実施（50 例）等 **有効性解析対象除外例（70 例）：強直間代発作への単剤療法（54 例）、てんかん重積（10 例）等

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 使用成績調査

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、使用成績調査における発現状況は表 4 のとおりであり、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かった。なお、重要な潜在的リスクとして設定した離脱症状・反跳現象の発現は認められなかった。

重要な不足情報について、腎機能障害を有する症例における副作用発現割合は 4.4% (9/203 例) で、腎機能障害を有さない症例の 2.2% (35/1,573 例) との間に大きな差はなかった。腎機能障害を有する症例で発現した副作用は、肝機能異常（2 件）、貧血、激越、落ち着きのなさ、腎不全、多臓器不全症候群、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中カリウム減少及び血小板数減少（各 1 件）で、このうち、貧血、腎不全及び多臓器不全症候群は重篤であったが、いずれの事象も合併症の影響等本剤以外の要因も考えられ、本剤との関連性は明確ではなかった。その他の非重篤な副作用については、本剤の投与を中止しイーケプラ経口製剤へ切り替え後にいずれの事象も回復又は軽快した。以上より、腎機能障害を有する患者への本剤投与の安全性について特段の問題はないと考える。

また、本調査において小児（4 歳以上 16 歳未満）の症例は 58 例で、そのうちの 1 例に 2 件の副作用（γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、リンパ球減少）が認められたが、いずれの事象も非重篤であった。

表 4 使用成績調査における副作用・感染症発現状況

安全性解析対象症例数	1,776	
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 (0.06)	1 (0.06)
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}	1 (0.06)	2 (0.11)
肝不全・肝炎 ^{*6}	1 (0.06)	1 (0.06)
膵炎 ^{*7}	0	0
横紋筋融解症 ^{*8}	0	0
急性腎不全 ^{*9}	1 (0.06)	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：MedDRA SMQ「敵意/攻撃性（広域）」に分類される PT、及び 2004 年 3 月 22 日付米国食品医薬品局（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 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 PT

*7：MedDRA SMQ「急性膵炎(狭域)」に分類される PT

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

*9：MedDRA SMQ「急性腎不全(狭域)」に分類される PT

*10：MedDRA SMQ「悪性症候群(狭域)」に分類される PT

*11：調査票の「イーケプラ点滴静注投与中止後の症状」欄の反跳現象・離脱症状が「有」とされている症例（調査項目から抽出するため、非重篤としてカウントした）

SMQ：標準検索式、PT：基本語

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 141 例 176 件、予測できない重篤な副作用は 70 例 89 件、予測できない非重篤な副作用は 44 例 45 件であった。感染症報告対象症例はなかった。

「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 3 件以上）は表 5 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、合併症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 5 「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	111	134	70	89	44	45
感染症および寄生虫症	7	8	7	8	0	0
敗血症	3	3	3	3	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物 （嚢胞およびポリープを含む）	8	8	8	8	0	0
肺の悪性新生物	4	4	4	4	0	0
脳新生物	3	3	3	3	0	0
心臓障害	10	13	8	10	3	3
徐脈	5	5	3	3	2	2
臨床検査	41	42	20	21	21	2123
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	23	23	16	16	7	7
血圧低下	3	3	2	2	1	1
好酸球数増加	3	3	0	0	3	3

MedDRA/J version (23.0)

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1 使用成績調査

有効性は、調査担当医師の改善度評価に基づく悪化率¹⁾、レベチラセタム（Lev）経口製剤切り替え後の悪化率²⁾、1日あたりの発作回数減少率³⁾について、部分発作集団及び強直間代発作集団ごとに評価した。

最終評価時点における悪化率：部分発作集団の有効性解析対象症例 1,306 例において、1,049 例が「改善」、250 例が「変化なし」、7 例が「悪化」で、悪化率は 0.5%であった。強直間代発作集団の有効性解析対象症例 49 例において「悪化」と判定された症例はなかった。以上より、本剤投与前からの症状は、改善又は維持されており、Lev 経口製剤からの本剤切り替え後の有効性に特段の問題はないと判断した。

Lev 経口製剤切り替え後の悪化率：部分発作集団の有効性解析対象症例 1,306 例のうち、本剤投与終了後に、Lev 経口製剤の評価がなされた症例は 672 例であり、切り替え後の症状として「悪化」と判定された症例は 15 例（2.2%）であった。強直間代発作集団の有効性解析対象症例 49 例において、本剤終了後に、Lev 経口製剤の評価がなされた症例は 20 例であり、切り替え後の症状として「悪化」と判定された症例はなかった。以上より、本剤投与終了後、Lev 経口製剤へ切り替え後の有効性に特段の問題はないと判断した。

1日あたりの発作回数減少率：1日あたりの発作回数減少率は下記の計算式により算出した。

$$1 \text{ 日あたりの発作回数減少率 (\%)} = \frac{\text{本剤投与開始前の発作回数} - \text{評価時点の発作回数}}{\text{本剤投与開始前の発作回数}} \times 100$$

部分発作集団及び強直間代発作集団における 1 日あたりの発作回数減少率を表 6 に示す。いずれの評価時点においても 1 日あたりの発作回数減少率の平均値は 80%以上であり、本剤の有効性に特段の問題はないと判断した。

なお、承認時までの臨床試験とは評価方法等が異なるため比較はできないが、参考までに、承認時までの一般臨床試験では、部分発作を有する 16 歳以上のてんかん患者 16 例を対象に、Lev 1,000～3,000 mg/日を経口投与から 15 分間点滴静脈内投与（4 日間、1 日 2 回）に切り替えたとき、経口投与時及び静脈内投与時における 1 日あたりの部分発作回数の中央値（第 1 四分位点：Q1-第 3 四分位点：Q3）は、0.59（0.04-1.12）回及び 0.38（0.00-1.00）回であった。

表 6 1 日あたりの発作回数減少率（%）

評価時点	部分発作集団			強直間代発作集団		
	症例数	平均値	標準偏差	症例数	平均値	標準偏差
本剤終了時	896	88.3	105.3	25	94.7	20.3
本剤中止時	204	80.3	90.9	14	85.7	36.3
本剤投与継続時	5	100	0	1	100	-

¹⁾ 先行して施されていた Lev 経口製剤治療からの変化を、本剤投与終了又は中止時点（最終評価時点）において、観察期間中の臨床症状等を総合的に判断し、「改善」、「本剤投与前から変化なし」及び「悪化」の 3 段階で評価し、「悪化」の症例割合を悪化率として算出した。

²⁾ 経口摂取可能となり、本剤投与終了後に Lev 経口製剤に切り替えられた症例について、本剤投与終了時点からの発作症状を、「本剤投与前から変化なし」、「悪化」の 2 段階で評価し、「悪化」の症例割合を悪化率として算出した。

³⁾ 本剤投与前、本剤終了又は中止時あるいは継続時（最長投与 1 カ月後）、Lev 経口製剤切り替え後（原則、Lev 経口製剤切り替え 7 日後）の各時点においてその日の発作回数をカウントし、1 日あたりの発作回数減少率を算出した。

Lev 経口製剤 切り替え 7 日 後	529	92.4	31.6	17	81.4	36.3
---------------------------	-----	------	------	----	------	------

以上より、本調査における本剤の有効性について、新たな問題点、所見等は認められず、特段の対応は必要ないと判断した。

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、外国措置報告は 1 件、研究報告は 12 件であった。それらの概要を表 7 に示すが、情報入手時点で添付文書改訂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 7 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 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）
	② 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）
	③ 薬物相互作用に関する研究報告（2 件）
	④ 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）
	⑤ 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）
	⑥ 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）
	⑦ 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）
	⑧ 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）
	⑨ 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）
	⑩ 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）
	⑪ 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