

イーケプラ錠250mg  
イーケプラ錠500mg  
イーケプラドライシロップ50%  
イーケプラ点滴静注500mg

## に係る医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はユーシービー  
ジャパン株式会社にあります。当該製品の適正使用に利用する以外の営利目  
的に本資料を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

# イーケプラ錠 250mg、イーケプラ錠 500mg、 イーケプラドライシロップ 50%、イーケプラ点滴静注 500mg に係る 医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

販売名	イーケプラ錠250mg イーケプラ錠500mg イーケプラドライシロップ50% イーケプラ点滴静注500mg	有効成分	レベチラセタム
製造販売業者	ユーシービージャパン株式会社	薬効分類	871139
	提出年月		平成30年8月

1.1. 安全性検討事項			
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁
攻撃性	1	離脱症状・反跳現象	6
自殺行動・自殺念慮	1	生殖発生毒性	6
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)	2	単剤療法の投与開始時の安全性	6
薬剤性過敏症症候群	2		
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)	3		
肝不全・肝炎	3		
膵炎	3		
横紋筋融解症	4		
急性腎障害	4		
悪性症候群	5		
1.2. 有効性に関する検討事項			
使用実態下における有効性	9頁	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	9頁

## ↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要	頁
<b>通常の医薬品安全性監視活動</b>	
開発から製造販売後までの一貫した安全対策を行うため、自発報告、文献・学会情報、外国措置報告、臨床試験及び製造販売後調査より報告される安全性情報(有害事象)について総合的かつ統一的に評価検討し、薬剤の安全性プロファイルについて継続的にモニタリングを行う。	10
<b>追加の医薬品安全性監視活動</b>	
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]	10
妊娠中及び授乳中の薬剤曝露に関する調査	10
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]	11
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]	12

3. 有効性に関する調査・試験の概要	頁
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]	13
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]	13

## ↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要	頁
<b>通常のリスク最小化活動</b>	
添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供	14
<b>追加のリスク最小化活動</b>	
なし	

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

## 医薬品リスク管理計画書

2018年8月21日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都新宿区西新宿八丁目17番1号

氏名：ユーシービージャパン株式会社

代表取締役社長 菊池 加奈子

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2010年7月23日	薬効分類	871139
再審査期間	1～3：10年（2010年7月23日～2020年7月22日）〔部分発作併用療法〕 小児用法・用量、部分発作単剤療法：部分発作併用療法の再審査期間の残余期間 1～3：約4年5ヵ月（2016年2月29日～2020年7月22日）〔強直間代発作併用療法〕 4：6年（2014年7月4日～2020年7月3日）〔部分発作併用療法〕 部分発作単剤療法、強直間代発作併用療法：部分発作併用療法の再審査期間の残余期間	承認番号	1：22200AMX00864000 2：22200AMX00865000 3：22500AMX00986000 4：22600AMX00747000
国際誕生日	1999年11月30日		
販売名	1：イーケブラ錠 250 mg 2：イーケブラ錠 500 mg 3：イーケブラドライシロップ 50 % 4：イーケブラ点滴静注 500 mg		
有効成分	レベチラセタム		
含量及び剤型	別紙のとおり		
用法及び用量	別紙のとおり		
効能又は効果	別紙のとおり		
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>【初回承認以降の経緯】</p> <p>2013年5月31日：小児用量の追加に係る一部変更承認（イーケブラ錠 250mg、同錠 500mg）</p> <p>2013年6月28日：剤形追加に係る承認（イーケブラドライシロップ 50%）</p> <p>2014年7月4日：注射剤の承認（イーケブラ点滴静注 500 mg）</p> <p>2015年2月20日：単剤療法に係る承認（イーケブラ錠 250mg、同錠 500mg、同ドライシロップ 50%及び同点滴静注 500 mg）</p> <p>2016年2月29日：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に係る承認（イーケブラ錠 250mg、同錠 500mg、同ドライシロップ 50%及び同点滴静注 500 mg）</p> <p>【イーケブラ錠 250 mg、同錠 500 mg、同ドライシロップ 50 %】</p> <p>「てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）」について再審査期間中</p> <p>「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」について再審査期間中</p> <p>【イーケブラ点滴静注 500 mg】</p> <p>「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</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）</li> <li>・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」について再審査期間中</li> </ul>		

変更の履歴

前回提出日

2017年10月31日

変更内容の概要：

① 【1.1 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、重要な不足情報の各項目）】

【1.2 有効性に関する検討事項（各項目）】

【2. 医薬品安全性監視計画の概要（追加の医薬品安全性監視活動）】

【3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要】

以下の調査に関する記載を削除した。

・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療法）【錠剤及びドライシロップ】〔成人及び小児〕

② 【5.1 医薬品安全性監視計画の一覧】

【5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧】

以下の調査の「実施状況」、「報告書の作成予定日」の記載を変更した。

・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療法）【錠剤及びドライシロップ】〔成人及び小児〕

変更理由：

調査終了のため。

〔含量及び剤型〕

【イーケプラ錠250 mg】	含量：1 錠中にレベチラセタム 250 mg 含有 剤型：フィルムコート錠
【イーケプラ錠500 mg】	含量：1 錠中にレベチラセタム 500 mg 含有 剤型：フィルムコート錠
【イーケプラドライシロップ50 %】	含量：1 g 中にレベチラセタム 500 mg 含有 剤型：ドライシロップ剤
【イーケプラ点滴静注500 mg】	含量：1 バイアル中にレベチラセタム 500 mg 含有 剤型：注射剤

〔用法及び用量〕

【イーケプラ錠250 mg及び500 mg】

**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。

**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。

【イーケプラドライシロップ50 %】

**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**：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 500 mg】

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**：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。

## 別紙

〔効能又は効果〕

【イーケプラ錠 250 mg、500 mg 及びイーケプラドライシロップ 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 500 mg】

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

# 1. 医薬品リスク管理計画の概要

## 1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
攻撃性	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 精神障害系の有害事象は、てんかん患者において多く報告されている事象であり、疾患そのもの又は抗てんかん薬に関連していると考えられている。本剤においても、精神障害系の副作用はもっとも多く報告されている。中でも易刺激性、錯乱、焦燥、興奮、攻撃性等の精神症状が発現した際には、自殺企図に至ることもあり、その場合には重篤な転帰をたどる可能性が高い。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。             <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 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〕</li> <li>2. 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〕</li> <li>3. 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〕</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】 国内における使用実態下での攻撃性（易刺激性、錯乱、焦燥、興奮）の発現頻度、発現状況を詳細に把握する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常のリスク最小化活動として、添付文書の【使用上の注意】「重要な基本的注意」、「重大な副作用」及び「その他の注意」の項に易刺激性、錯乱、興奮、攻撃性の精神症状について記載して注意喚起する。更に、患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載し注意喚起する。</li> </ul> <p>【選択理由】 攻撃性（易刺激性、錯乱、焦燥、興奮）に関する情報を医療関係者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促す。</p>
自殺行動・自殺念慮	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 抗てんかん薬<sup>注1)</sup>について評価したFDAによるメタ解析によると（US FDA report, 2008）、全ての抗てんかん薬群において自殺リスクの増加が示されている。自殺関連事象の発現率は抗てんかん薬群で1,000患者あたり4.3、プラセボ群で2.2、オッズ比は1.80 [95%CI: 1.2~2.7]であった。抗てんかん薬と自殺の関連メカニズムは特定されていない。</p> <p><sup>注1)</sup>カルバマゼピン、ジバルプロエックス・ナトリウム（バルプロ酸とバルプロ酸塩の1:1の配合剤）、フェルバマート、ラモトリギン、ガバペンチン、レベチラセタム、オクスカルバゼピン、プレガバリン、チアガピン、トピラマート、ゾニサミド</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。             <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 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〕</li> <li>2. 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〕</li> <li>3. 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〕</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】 国内における使用実態下での自殺関連事象の発現頻度、発現状況を詳細に把握する。</p>

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常のリスク最小化活動として、添付文書の【使用上の注意】「重要な基本的注意」、「重大な副作用」及び「その他の注意」の項に自殺企図について記載して注意喚起する。更に、患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載し注意喚起する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>自殺関連事象に関する情報を医療関係者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促す。</p>
<p>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）</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内臨床試験において、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）又は皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）の副作用は認められていない。また、FDA 照会に基づき、皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症及び多形紅斑について安全性シグナルの解析を行ったところ、42 例の報告があった。これら重篤皮膚障害副作用の発現頻度は 0.101/10,000 患者年と低いと考えられるものの、発現した際の重篤性を勘案したため。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常医薬品安全性監視活動</li> <li>・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 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〕</li> <li>2. 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〕</li> <li>3. 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〕</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>本剤の重篤な皮膚障害の発生頻度は低いことから、海外市販後データ、文献情報等からの情報の収集に努めるとともに、国内における使用実態下での皮膚障害の発現頻度、発現状況を詳細に把握する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常のリスク最小化活動として、添付文書の【使用上の注意】「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに重大な副作用として記載し注意喚起する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群に関する情報を医療関係者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促す。</p>
<p>薬剤性過敏症症候群</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内外市販後データから本剤との関連性が否定できない症例が報告されていること及び事象の重篤性を勘案したため。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常医薬品安全性監視活動</li> <li>・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 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〕</li> <li>2. 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〕</li> <li>3. 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〕</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>国内における使用実態下での薬剤性過敏症症候群の発現頻度、発現状況を詳細に把握する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常のリスク最小化活動として、添付文書の【使用上の注意】「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに重大な副作用として記載し注意喚起する。</li> </ul>



	<p><b>【選択理由】</b> 薬剤性過敏症候群に関する情報を医療関係者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促す。</p>
<p>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）</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 血液障害については、ほぼすべての抗てんかん薬において発生することが知られている。また、海外副作用データにおいて本剤との関連性が疑われる重篤な血液障害が報告されている。しかし、国内臨床試験において重篤な血液障害の副作用は白血球数減少が1例のみである。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： <b>【内容】</b> ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 1. 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〕 2. 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〕 3. 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〕 <b>【選択理由】</b> 国内における使用実態下での血液障害の発現頻度、発現状況を詳細に把握する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： <b>【内容】</b> ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の【使用上の注意】「重大な副作用」の項に重篤な血液障害に関する注意点について記載して注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに重大な副作用として記載し注意喚起する。 <b>【選択理由】</b> 血液障害に関する情報を医療関係者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促す。</p>
<p>肝不全・肝炎</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 国内臨床試験において、肝不全又は肝炎の副作用は認められていないが、海外市販後データから本剤のみ使用していた期間に肝不全が発現し、本剤再投与により再発が認められた1例が報告されているため。また、類薬においても重大な副作用の報告がある。 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： <b>【内容】</b> ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 1. 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〕 2. 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〕 3. 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〕 <b>【選択理由】</b> 国内における使用実態下での肝不全、肝炎の発現頻度、発現状況を詳細に把握する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： <b>【内容】</b> ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の【使用上の注意】「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに重大な副作用として記載し注意喚起する。 <b>【選択理由】</b> 肝不全、肝炎に関する情報を医療関係者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促す。</p>
<p>膵炎</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 国内臨床試験において、膵炎の副作用は認められていないが、海外市販後データから本剤との関連性が否定できない症例が報告されていること及び事象の重篤性を勘案したため。</p>

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 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〕</li> <li>2. 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〕</li> <li>3. 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〕</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>国内における使用実態下での膝炎の発現頻度、発現状況を詳細に把握する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p>
	<p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常のリスク最小化活動として、添付文書の【使用上の注意】「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに重大な副作用として記載し注意喚起する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>膝炎に関する情報を医療関係者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促す。</p>
	<p><b>横紋筋融解症</b></p>
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 国内市販後データから本剤との関連性が否定できない症例が報告されていること及び事象の重篤性を勘案したため。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 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〕</li> <li>2. 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〕</li> <li>3. 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〕</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>国内における使用実態下での横紋筋融解症の発現頻度、発現状況を詳細に把握する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p>
	<p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常のリスク最小化活動として、添付文書の【使用上の注意】「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに重大な副作用として記載し注意喚起する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>横紋筋融解症に関する情報を医療関係者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促す。</p>
	<p><b>急性腎 障害</b></p>
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 国内外市販後データから本剤との関連性が否定できない症例が報告されていること及び事象の重篤性を勘案したため。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 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〕</li> <li>2. 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〕</li> <li>3. 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〕</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>国内における使用実態下での急性腎 障害の発現頻度、発現状況を詳細に把握する。</p>

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常のリスク最小化活動として、添付文書の【使用上の注意】「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに重大な副作用として記載し注意喚起する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>急性腎 障害 に関する情報を医療関係者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促す。</p>
<p>悪性症候群</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内市販後データから本剤との関連性が否定できない症例が報告されていること及び事象の重篤性を勘案したため。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常 医薬品安全性監視活動</li> <li>・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 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〕</li> <li>2. 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〕</li> <li>3. 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〕</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>国内における使用実態下での悪性症候群の発現頻度、発現状況を詳細に把握する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常のリスク最小化活動として、添付文書の【使用上の注意】「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに重大な副作用として記載し注意喚起する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>悪性症候群に関する情報を医療関係者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促す。</p>

重要な潜在的リスク	
離脱症状・反跳現象	
重要な潜在的リスクとした理由：	一般に抗てんかん薬連投中の急激な減量や投与中止により、てんかん発作を増悪又はてんかん重積状態が現れることが知られている。
医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：	<p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 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〕</li> <li>2. 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〕</li> <li>3. 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〕</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>国内における使用実態下でのてんかん発作の増悪、離脱症状・反跳現象の発現頻度、発現状況を詳細に把握する。</p>
リスク最小化活動の内容及びその選択理由：	<p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常のリスク最小化活動として、添付文書の【使用上の注意】「重要な基本的注意」の項に投与量の減量、中止に関する注意点について記載して注意喚起する。更に、患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載し注意喚起する。</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>離脱症状・反跳現象に関する情報を医療関係者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促す。</p>
生殖発生毒性	
重要な潜在的リスクとした理由：	妊婦における使用症例数が限られていることから、先天性欠損の比率における影響を十分に評価できるデータはない。しかしながら、非臨床試験の成績からは胎児への影響が認められている。
医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：	<p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・追加の医薬品安全性監視活動として、個別症例の継続的なモニタリングを実施する。</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>妊娠及び授乳婦への投与情報が収集された場合には、継続的なモニタリングにより母体、胎児及び新生児の安全性に関する情報を収集する。</p>
リスク最小化活動の内容及びその選択理由：	<p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常のリスク最小化活動として、添付文書の【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項にて妊娠及び授乳婦への投与について注意喚起する。更に、患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載し注意喚起する。</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者の妊婦及び授乳婦への適正な使用に関する理解を促す。</p>
単剤療法の投与開始時の安全性	
重要な潜在的リスクとした理由：	単剤療法では国内臨床試験において投与開始時に傾眠等の中枢神経系の有害事象の発現割合が高くなる傾向が認められている。
医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：	<p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>てんかん患者の部分発作に対する単剤療法での副作用の発現状況を把握する。</p>

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

**【内容】**

- ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の【使用上の注意】「重要な基本的注意」の項に単剤療法の投与開始時の安全性について記載して注意喚起する。

**【選択理由】**

単剤療法の投与開始時の安全性に関する情報を医療関係者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促す。

重要な不足情報

腎機能障害患者への投与

重要な不足情報とした理由：

本剤は腎排泄型の薬剤であり、腎機能障害のある患者では、本剤の腎からの排泄が遅延する可能性があるが、臨床試験において日本人腎機能障害患者に対して使用された経験はない。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常の医薬品安全性監視活動
- ・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
  1. 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〕
  2. 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〕
  3. 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〕

【選択理由】

腎機能障害を有する患者へ本剤が投与された場合の投与量調整状況、安全性、有効性に関する情報を詳細に把握する。外国人 PK データからのシミュレーション結果に基づいた、腎機能障害患者に対する本剤の用法・用量について、日本人腎機能障害患者に添付文書上で推奨されている用法・用量を投与した際の本剤の血中濃度を確認する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「用法・用量に関する使用上の注意」及び【使用上の注意】「慎重投与」の項にて腎機能障害患者への投与に関して注意喚起する。

【選択理由】

医療関係者の腎機能障害患者への適正な使用に関する理解を促す。

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

重要な不足情報とした理由：

小児てんかん患者の部分発作に対する本剤の単剤療法について、国内において臨床試験は実施していない。また、海外においても当該適応に関する臨床試験成績はない。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

小児てんかん患者の部分発作に対する単剤療法での副作用の発現状況を把握する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の【使用上の注意】「重要な基本的注意」の項に小児患者の単剤療法の投与開始時の安全性及び「小児への投与」の項に小児患者の単剤療法に関する臨床試験が国内外で行われていない旨記載して注意喚起する。

【選択理由】

小児患者の単剤療法の安全性に関する情報を医療関係者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促す。

## 1.2 有効性に関する検討事項

使用実態下における有効性	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由： 国内臨床試験において、有効性に関する情報は限定的であり、使用実態下での有効性を確認する必要がある。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 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〕</li> <li>2. 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〕</li> </ol>
	<p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 使用実態下での有効性を確認することを目的とし、使用成績調査（部分発作に対する単剤及び併用療法）【注射剤】〔成人及び小児〕及び使用成績調査（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〕において、安全性に関する評価を行うとともに、有効性の情報も入手する。</p>
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	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由： 小児てんかん患者の部分発作に対する本剤の単剤療法について、国内において臨床試験は実施していない。 また、海外においても当該適応に関する臨床試験成績はない。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称： 該当なし</p>
	<p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 該当なし</p>

## 2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動	
通常 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動の概要： 開発から製造販売後までの一貫した安全対策を行うため、自発報告、文献・学会情報、外国措置報告、臨床試験及び製造販売後調査より報告される安全性情報（有害事象）について総合的かつ統一的に評価検討し、薬剤の安全性プロファイルについて継続的にモニタリングを行う。	
追加 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動	
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〕	
	<p><b>【安全性検討事項】</b> 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）、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</p> <p><b>【目的】</b> 製造販売後の使用実態下における長期使用時（50 週間、最長 100 週間）の未知の副作用の検出、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られとされる要因を検討する。</p> <p><b>【実施計画】</b> 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） 調査期間：2011 年 3 月～2018 年 2 月 調査方法：中央登録方式 重点調査項目：なし</p> <p><b>【実施計画の根拠】</b> 本剤の長期投与時における情報を収集し、長期投与に伴い注意すべきリスクの特定等を実施する。 〔観察期間〕：本剤は長期にわたり使用されることが想定される薬剤であるが、使用実態下での長期使用時のデータはない。そこで本剤の長期使用時の安全性を検討するため、少なくとも 1 年以上、最長で 2 年間の観察期間を設定した。 〔目標症例数〕：承認時の試験（N01020 試験）の結果から、12 ヶ月以上本剤の投与を継続した症例は約 80%であったこと及び製造販売後の使用実態下での状況を考慮し、12 ヶ月以上の投与継続率を 65%と仮定した場合、観察期間 50 週間の調査完了症例 300 例程度を確保するため登録例数を 500 例と設定した。</p> <p><b>【節目となる予定の時期及びその根拠】</b> ・安全性定期報告時及び目標症例数到達時点。安全情報について包括的な検討を行うため。</p> <p><b>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</b> 節目となる時期に、以下の内容を含めた RMP の見直しを行う。 ・副作用の発現状況、好発時期、リスク要因により、新たな安全性の懸念あるいは既知の安全性の懸念に対する新たな側面が明らかになった場合には、添付文書の改訂要否を検討する。 ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。 ・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。</p>
妊娠中及び授乳中の薬剤曝露に関する調査	
	<p><b>【安全性検討事項】</b> 生殖発生毒性</p> <p><b>【目的】</b> 妊娠中及び授乳中の薬剤曝露に関する個別症例の継続的なモニタリングを実施する。</p> <p><b>【実施計画】</b> 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〕、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（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〕及び自発報告において、本剤を妊産婦が使用した場合には、「妊娠中及び授乳中の薬剤曝露に関する業務手順書」に従い妊産婦及び出生児等について調査を実施する。</p>



	<p><b>【実施計画の根拠】</b>  本剤の妊娠及び授乳婦への使用経験が少なく安全性については十分な検討ができていない。</p> <p><b>【節目となる予定の時期及びその根拠】</b>  安全性定期報告時。安全情報について包括的な検討を行うため。</p> <p><b>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</b>  節目となる時期に、以下の内容を含めた RMP の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・新たなリスク要因が明確になった場合には、添付文書の改訂要否を検討する。</li> <li>・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。</li> <li>・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。</li> </ul>
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) <b>【注射剤】</b> [成人及び小児]
	<p><b>【安全性検討事項】</b>  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)、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 <u>障害</u>、<u>悪性症候群</u>、<u>離脱症状</u>・反跳現象、腎機能障害患者への投与</p> <p><b>【目的】</b>  製造販売後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られ  る要因を検討する。</p> <p><b>【実施計画】</b>  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 (内、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  安全性解析対象として、部分発作に対する単剤及び併用療法及び強直間代発作に対する併  用療法それぞれ 200 例、80 例を目標症例数とする。  本剤から投与を開始した症例及び小児症例、並びに強直間代発作症例の登録状況を考慮し  ながら、医薬品医療機器総合機構と相談の上、登録例数の追加を検討する。</p> <p>調 査 期 間 : 2015 年 12 月～2018 年 11 月  調 査 方 法 : 連続調査方式  重点調査項目 : なし  観 察 期 間 : 本剤投与期間中 (最長 1 ヶ月間) 及び後観察が可能な場合は後観察期間 1 週間  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</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ てんかん患者の部分発作 (二次性全般化発作を含む)</li> <li>・ 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</li> </ul> <p><b>【実施計画の根拠】</b>  国内臨床試験において、重大な問題となる副作用等は認められなかったが、症例数が少なく、投与経路変  更に伴う副作用の発現状況の把握が不十分でありリスク要因については十分な検討ができていない。</p> <p>[観 察 期 間] : 一時的な代替療法であること、また、長期間投与は限定的であることから、観察期間は原  則として本剤の投与期間中と設定した。ただし、長期間にわたって本剤の反復投与をした  症例については最長観察期間を 1 ヶ月間とする。更に、経口剤に切り替えた後の有害事象  の発現状況についても確認するため後観察期間を 1 週間と設定した。</p> <p>[目 標 症 例 数] : 抗てんかん薬において精神障害は主要な副作用である。現在実施中の使用成績調査 (成人)  において精神障害 (SOC) の副作用発現率が 1.4%であることから、精神障害の副作用発現  率を 1.5%とすると、95%以上の確率で少なくとも 1 件検出できる症例数として、目標症例  数を 200 例と設定した。本剤から投与を開始した場合の患者数は少ないものと考えられる  ものの、厚生労働省 2011 年患者調査を基に本剤から投与が開始される可能性のある患者  数を算定すると約 200 人 (推定患者数 3,200 人×処方率 7%) となり、本調査期間中に 60  例程度は組み入れられると推定される。同様に小児を対象とした場合、少なくとも一時的</p>

に経口投与が困難と考えられる疾患を有するてんかん患者は 150 人と推定され、この推定人数を基に、部分発作の割合、更に 2 剤以上の抗てんかん薬で治療されている部分発作を有するてんかん患者の割合及び処方率より小児における対象患者を算定すると、4 年間で 200 例のうち 5.2 例となり、最大限見積もって日本人小児患者については 10 例程度と推定される。

強直間代発作については、承認時の臨床試験（N01159 試験）において、精神障害（SOC）の発現率が約 5%であったことから、95%以上の確率で少なくとも 1 例検出できる症例数は 60 例と算出される。また、部分発作、強直間代発作の罹患率はそれぞれ約 59%、約 24%とされており、部分発作の目標症例数から 80 例と設定した。

**【節目となる予定の時期及びその根拠】**

安全性定期報告時。安全情報について包括的な検討を行うため。

**【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】**

節目となる時期に、以下の内容を含めた RMP の見直しを行う。

- ・副作用の発現状況、好発時期、リスク要因により、新たな安全性の懸念あるいは既知の安全性の懸念に対する新たな側面が明らかになった場合には、添付文書の改訂要否を検討する。
- ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。
- ・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。

**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〕**

**【安全性検討事項】**

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）、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

**【目的】**

製造販売後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られようとする要因を検討する。

**【実施計画】**

目標症例数：300 例（内、小児 60 例とする）

調査期間：2016 年 6 月～2019 年 5 月

調査方法：中央登録方式

重点調査項目：なし

観察期間：28 週間

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強直間代発作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 4 歳以上の症例

**【実施計画の根拠】**

国内臨床試験において、重大な問題となる副作用等は認められなかったが、症例数が少なく、既承認との対象患者の違いによる副作用の発現状況の把握が不十分でありリスク要因については十分な検討ができていない。

[観察期間]：強直間代発作を有する日本人及び中国人の成人てんかん患者を対象にした日中共同第Ⅲ相試験（N01159 試験）時の投与期間（用量調整期間 12 週間＋評価期間 16 週間）に合わせ 28 週間と設定した。

[目標症例数]：1%の頻度で発現する副作用を 95%以上の確率で 1 例検出できる症例数として、目標例数を 300 例と設定した。使用成績調査（部分発作に対する併用療法）において傾眠の発現率は約 5%であり（第 8 回安全性定期報告時）、95%以上の確率で 1 例検出できる症例数として、小児に対する目標例数を 60 例と設定した。

**【節目となる予定の時期及びその根拠】**

安全性定期報告時。安全情報について包括的な検討を行うため。

**【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】**

節目となる時期に、以下の内容を含めた RMP の見直しを行う。

- ・副作用の発現状況、好発時期、リスク要因により、新たな安全性の懸念あるいは既知の安全性の懸念に対する新たな側面が明らかになった場合には、添付文書の改訂要否を検討する。
- ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。
- ・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。

### 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

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〕	
2. 医薬品安全性監視計画の概要の項	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〕 参照。
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〕	
2. 医薬品安全性監視計画の概要の項	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〕 参照。

#### 4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動
なし

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報、外国措置報告、臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象症例の評価				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数/ 目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
市販直後調査 (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) 【注射剤】〔成人及び 小児〕	該当せず	2016年7月	終了	2016年7月21日 報告済み
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〕	3,550例 成人：3,000例 小児：550例	安全性定期報告時 2018年2月	終了	2018年2月28日 報告済み
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〕	600例 成人：300例 小児：300例	安全性定期報告時 2019年2月	実施中	2019年2月
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〕	80例	安全性定期報告時 2014年8月	終了	2014年8月26日 報告済み
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〕	300例	安全性定期報告時 2014年8月	終了	2014年8月26日 報告済み
特定使用成績調査 (部分発作に対する 併用療法)【錠剤】〔成 人〕	300例	安全性定期報告時 2014年8月	終了	2014年8月26日 報告済み
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〕	280例 部分発作：200例 単剤療法：100例 併用療法：100例 強直間代発作：80例	安全性定期報告時 再審査時	実施中	再審査時

追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数/ 目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
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〕	500例 成人：300例 小児：200例	安全性定期報告時  2017年8月	終了	<u>2018年2月28日</u> <u>報告済み</u>
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〕	300例 成人：240例 小児：60例	安全性定期報告時  再審査時	実施中	再審査時

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数/ 目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
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〕	3,550 例 成人：3,000 例 小児：550 例	安全性定期報告時  2018 年 2 月	終了	<u>2018 年 2 月 28 日</u> <u>報告済み</u>
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〕	280 例 部分発作：200 例 単剤療法：100 例 併用療法：100 例 強直間代発作：80 例	安全性定期報告時  再審査時	実施中	再審査時
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〕	500 例 成人：300 例 小児：200 例	安全性定期報告時  2017 年 8 月	終了	<u>2018 年 2 月 28 日</u> <u>報告済み</u>
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〕	300 例 成人：240 例 小児：60 例	安全性定期報告時  再審査時	実施中	再審査時

### 5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査 (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)【注射剤】〔成人及び小児〕	2016年7月	終了