

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; 日本てんかん学会)</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ;)</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ;)</p>	
<p>優先順位</p>	<p>2位 (全9品目要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>レベチラセタム</p>
	<p>販売名</p>	<p>イーケプラ錠 250mg、イーケプラ錠 500mg</p>
	<p>会社名</p>	<p>ユーシービージャパン株式会社</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>日本小児神経学会からも要望している (適応疾病の重篤性(上記の基準に該当すると考えた根拠)の項目以外は要望書の内容は同一である)</p>
	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</p>
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)</p>	<p>新たにてんかんと診断された16歳以上の患者における部分発作(二次性全般化の有無を問わない)に対し、単独療法</p>
	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p><欧州> 投与開始時の推奨用量は250mgの1日2回投与で、2週後に治療開始用量である500mgの1日2回投与へ増量すること。臨床効果に応じて、2週ごとに250mgの1日2回を単位として、更に増量することができる。なお、最大用量は、1500mgの1日2回とする。 (参考:現在国内で承認されている併用療法の用法・用量) 通常、成人にはレベチラセタムとして1000mgを1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により1日3000mgを超えない範囲で適宜増減するが、増量は2週間以上の</p>

		間隔をあけて1日用量として1000mg以下ずつ行うこと。
	備 考 (該当する場合は チェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性 <input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>てんかんは、発作が繰り返すことにより大脳皮質の神経細胞に不可逆的に障害が強まるという医学的側面がある。そのため発作が抑制されないと精神神経学的機能の低下が懸念される。また、てんかん発作による直接的な外傷などの危険だけでなく、心理社会的、経済的側面からも日常生活に重大な影響を及ぼす。発作以外に知能・運動面で障害のない患者でも発作存続のために運転免許の取得など社会的不利益を受け。社会参加が著しく妨げられる</p> <p>また、てんかんの薬物療法においては単剤療法が薬の効果の発現、副作用の発現の両面から望ましい。</p> <p>2. 医療上の有用性 (イ) 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている。</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>てんかん発作のコントロールは、多剤併用よりも単剤によりなされることが、少なくとも薬物相互作用による安全性の問題の観点からも望ましい。しかし、最近承認された新規抗てんかん薬は、他の抗てんかん薬との併用に対してのみの承認である。レベチラセタム(商品名:イーケプラ錠)は、海外で単剤治療として承認・使用されている薬剤であり、本邦の患者に対しても単剤で有効であると考えられる。安全性は他剤との併用での承認審査で評価されており、さらに、単剤は多剤併用よりも安全性に関してはリスクが低いと考える。</p> <p>レベチラセタムは部分発作を有する患者を対象とし、他剤で十分な効果が得られない場合の併用療法剤として承認されているが、欧州では部分発作を有する成人てんかん患者への単剤治療薬としても2006年8月に承認されている。部分発作に対する単剤療法の第一選択薬であるカルバマゼピン(徐放製剤)とレベチラセタムの二重盲験試験にて、新しく部分てんかんと診断された被験者における6ヵ月間の発作消失率は両群ともに約73%で、レベチラセタムのカルバマゼピンに対する非劣性が示されている。¹⁾ この試験のエビデ</p>	

	<p>ンスレベルは高く、本邦の患者においても単剤で有効である可能性はきわめて高いといえる。海外データで高いエビデンスレベルで、レベチラセタムの単剤での有効性が示されていることから、本邦においても単剤療法での適応の承認が強く望まれる。さらに、レベチラセタムは腎排泄型の抗てんかん薬であり、また、薬物相互作用のほとんどない薬剤であるため、単剤療法として用いるのに適した薬剤といえる。</p>
備考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州									
	<p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p>									
	<p>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</p>									
	<p>米国</p>	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="509 893 679 981">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="679 893 1377 981">承認なし</td> </tr> <tr> <td data-bbox="509 981 679 1030">効能・効果</td> <td data-bbox="679 981 1377 1030"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="509 1030 679 1079">用法・用量</td> <td data-bbox="679 1030 1377 1079"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="509 1079 679 1126">備考</td> <td data-bbox="679 1079 1377 1126"></td> </tr> </table>	販売名 (企業名)	承認なし	効能・効果		用法・用量		備考	
	販売名 (企業名)	承認なし								
効能・効果										
用法・用量										
備考										
<p>英国</p>	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="509 1133 679 1220">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="679 1133 1377 1220">Keppra (UCB Pharma SA)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="509 1220 679 1778">効能・効果</td> <td data-bbox="679 1220 1377 1778"> <p><u>Keppra は、新たにてんかんと診断された 16 歳以上の患者における部分発作 (二次性全般化の有無を問わない) に対し、単独療法として使用される。</u></p> <p>Keppra は、併用療法として使用される。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・成人及び 1 ヶ月以上の乳幼児・小児のてんかん患者における部分発作 (二次性全般化の有無を問わない) に対する治療 ・成人及び 12 歳以上の若年ミオクロニーてんかん (JME) 患者におけるミオクロニー発作に対する治療 ・成人及び 12 歳以上の特発性全般てんかん患者における強直間代発作に対する治療 </td> </tr> <tr> <td data-bbox="509 1778 679 2002">用法・用量</td> <td data-bbox="679 1778 1377 2002"> <p>本フィルムコート錠は、十分な量の液体と共に経口にて服用すること。なお、食事の有無は問わない。1 日用量は、1 日 2 回に等量分割投与される。</p> <p><u>・単独療法</u></p> <p><u>成人及び 16 歳以上の若年者</u></p> </td> </tr> </table>	販売名 (企業名)	Keppra (UCB Pharma SA)	効能・効果	<p><u>Keppra は、新たにてんかんと診断された 16 歳以上の患者における部分発作 (二次性全般化の有無を問わない) に対し、単独療法として使用される。</u></p> <p>Keppra は、併用療法として使用される。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・成人及び 1 ヶ月以上の乳幼児・小児のてんかん患者における部分発作 (二次性全般化の有無を問わない) に対する治療 ・成人及び 12 歳以上の若年ミオクロニーてんかん (JME) 患者におけるミオクロニー発作に対する治療 ・成人及び 12 歳以上の特発性全般てんかん患者における強直間代発作に対する治療 	用法・用量	<p>本フィルムコート錠は、十分な量の液体と共に経口にて服用すること。なお、食事の有無は問わない。1 日用量は、1 日 2 回に等量分割投与される。</p> <p><u>・単独療法</u></p> <p><u>成人及び 16 歳以上の若年者</u></p>			
販売名 (企業名)	Keppra (UCB Pharma SA)									
効能・効果	<p><u>Keppra は、新たにてんかんと診断された 16 歳以上の患者における部分発作 (二次性全般化の有無を問わない) に対し、単独療法として使用される。</u></p> <p>Keppra は、併用療法として使用される。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・成人及び 1 ヶ月以上の乳幼児・小児のてんかん患者における部分発作 (二次性全般化の有無を問わない) に対する治療 ・成人及び 12 歳以上の若年ミオクロニーてんかん (JME) 患者におけるミオクロニー発作に対する治療 ・成人及び 12 歳以上の特発性全般てんかん患者における強直間代発作に対する治療 									
用法・用量	<p>本フィルムコート錠は、十分な量の液体と共に経口にて服用すること。なお、食事の有無は問わない。1 日用量は、1 日 2 回に等量分割投与される。</p> <p><u>・単独療法</u></p> <p><u>成人及び 16 歳以上の若年者</u></p>									

		<p><u>投与開始時の推奨用量は 250 mg の 1 日 2 回投与で、2 週後に治療開始用量である 500 mg の 1 日 2 回投与へ増量すること。臨床効果に応じて、2 週ごとに 250 mg の 1 日 2 回を単位として、更に増量することができる。なお、最大用量は、1500 mg の 1 日 2 回とする。</u></p> <p>・併用療法</p> <p>18 歳以上の成人及び体重 50 kg 以上の 12～17 歳の若年者</p> <p>治療開始用量は 500 mg の 1 日 2 回投与とする。治療初日からこの用量で開始できる。</p> <p>1 日用量は、臨床効果及び忍容性に応じて、最大 1500 mg の 1 日 2 回まで増量できる。なお、用量変更は、2～4 週ごとに 500 mg の 1 日 2 回を単位として、増量又は減量できる。</p> <p>高齢者（65 歳以上）</p> <p>腎機能障害を有する高齢者では、用量の調節が推奨される（「腎機能障害を有する患者」の項を参照）。</p> <p>6～23 ヶ月の乳幼児、2～11 歳の小児及び体重 50 kg 未満の 12～17 歳の若年者</p> <p>治療開始用量は 10 mg/kg の 1 日 2 回とする。</p> <p>1 日用量は、臨床効果及び忍容性に応じて、最大 30 mg/kg の 1 日 2 回まで増量できる。なお、用量変更については、2 週で 10 mg/kg の 1 日 2 回を超えない範囲で増量又は減量できる。なお、最小有効用量を使用すること。</p> <p>体重 50 kg 以上の小児については、成人と同じ用法・用量で使用する。</p> <p>医師は、患者の体重及び用量に応じて、最も適切と判断される剤型及び力価で、処方を行うこと。</p> <p>6 ヶ月以上の乳幼児、小児及び若年者における推奨用量：</p> <table border="1" data-bbox="699 1675 1362 1859"> <thead> <tr> <th>体重</th> <th>開始用量：</th> <th>最大用量：</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>10 mg/kg 1 日 2 回</td> <td>30 mg/kg 1 日 2 回</td> </tr> <tr> <td>6 kg⁽¹⁾</td> <td>60 mg (0.6 mL) 1 日 2 回</td> <td>180 mg (1.8 mL) 1 日 2 回</td> </tr> <tr> <td>10 kg⁽¹⁾</td> <td>100 mg (1 mL) 1 日 2 回</td> <td>300 mg (3 mL) 1 日 2 回</td> </tr> <tr> <td>15 kg⁽¹⁾</td> <td>150 mg 1 日 2 回</td> <td>450 mg 1 日 2 回</td> </tr> <tr> <td>20 kg⁽¹⁾</td> <td>200 mg 1 日 2 回</td> <td>600 mg 1 日 2 回</td> </tr> <tr> <td>25 kg</td> <td>250 mg 1 日 2 回</td> <td>750 mg 1 日 2 回</td> </tr> <tr> <td>50 kg 以上⁽²⁾</td> <td>500 mg 1 日 2 回</td> <td>1500 mg 1 日 2 回</td> </tr> </tbody> </table> <p>⁽¹⁾ 20 kg 以下の小児については、Keppra 100mg/mL 内服液で治療を開始することが望ましい。 ⁽²⁾ 50 kg 以上の小児及び若年者の用量は、成人と同じ用法・用量である。</p> <p>医師は、患者の体重及び用量に応じて、最も適切と判断される剤型、製品の種類及び力価で、処方</p>	体重	開始用量：	最大用量：		10 mg/kg 1 日 2 回	30 mg/kg 1 日 2 回	6 kg ⁽¹⁾	60 mg (0.6 mL) 1 日 2 回	180 mg (1.8 mL) 1 日 2 回	10 kg ⁽¹⁾	100 mg (1 mL) 1 日 2 回	300 mg (3 mL) 1 日 2 回	15 kg ⁽¹⁾	150 mg 1 日 2 回	450 mg 1 日 2 回	20 kg ⁽¹⁾	200 mg 1 日 2 回	600 mg 1 日 2 回	25 kg	250 mg 1 日 2 回	750 mg 1 日 2 回	50 kg 以上 ⁽²⁾	500 mg 1 日 2 回	1500 mg 1 日 2 回
体重	開始用量：	最大用量：																								
	10 mg/kg 1 日 2 回	30 mg/kg 1 日 2 回																								
6 kg ⁽¹⁾	60 mg (0.6 mL) 1 日 2 回	180 mg (1.8 mL) 1 日 2 回																								
10 kg ⁽¹⁾	100 mg (1 mL) 1 日 2 回	300 mg (3 mL) 1 日 2 回																								
15 kg ⁽¹⁾	150 mg 1 日 2 回	450 mg 1 日 2 回																								
20 kg ⁽¹⁾	200 mg 1 日 2 回	600 mg 1 日 2 回																								
25 kg	250 mg 1 日 2 回	750 mg 1 日 2 回																								
50 kg 以上 ⁽²⁾	500 mg 1 日 2 回	1500 mg 1 日 2 回																								

		すること。
	備考	
独国	販売名（企業名）	Keppra (UCB Pharma SA)
	効能・効果	欧州で共通
	用法・用量	欧州で共通
	備考	
仏国	販売名（企業名）	Keppra (UCB Pharma SA)
	効能・効果	欧州で共通
	用法・用量	欧州で共通
	備考	
加国	販売名（企業名）	承認なし
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
豪国	販売名（企業名）	Keppra (UCB Australia Pty. Ltd)
	効能・効果	<p><u>Keppra は、新たにてんかんと診断された 16 歳以上の患者における部分発作（二次性全般化の有無を問わない）に対し、単独療法として使用される。</u></p> <p>Keppra は、併用療法として使用される。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・成人及び 4 歳以上の小児のてんかん患者における部分発作（二次性全般化の有無を問わない）に対する治療 ・成人及び 12 歳以上の若年ミオクロニーてんかん（JME）患者におけるミオクロニー発作に対する治療 ・成人及び 4 歳以上の特発性全般てんかん患者における強直間代発作に対する治療
	用法・用量	<p>本フィルムコート錠は、十分な量の液体と共に経口にて服用すること。なお、食事の有無は問わない。1 日用量は、1 日 2 回に等量分割投与される。</p> <p><u>・単独療法</u></p> <p><u>成人及び 16 歳以上の若年者</u></p> <p><u>投与開始時の推奨用量は 250 mg の 1 日 2 回投与で、2 週後に治療開始用量である 500 mg の 1 日 2 回投与へ増量すること。臨床効果に応じて、2 週ごとに</u></p>

		<p>250 mg の 1 日 2 回を単位として、更に増量することができる。なお、最大用量は、1500 mg の 1 日 2 回とする。</p> <p>・併用療法</p> <p>18 歳以上の成人及び体重 50 kg 以上の 12～17 歳の若年者</p> <p>治療開始用量は 500 mg の 1 日 2 回投与とする。治療初日からこの用量で開始できる。</p> <p>1 日用量は、臨床効果及び忍容性に応じて、最大 1500 mg の 1 日 2 回まで増量できる。なお、用量変更は、2～4 週ごとに 500 mg の 1 日 2 回を単位として、増量又は減量できる。</p> <p>高齢者（65 歳以上）</p> <p>腎機能障害を有する高齢者では、用量の調節が推奨される（「腎機能障害を有する患者」の項を参照）。</p> <p>6～23 ヶ月の乳幼児、2～11 歳の小児及び体重 50 kg 未満の 12～17 歳の若年者</p> <p>治療開始用量は 10 mg/kg の 1 日 2 回とする。</p> <p>1 日用量は、臨床効果及び忍容性に応じて、最大 30 mg/kg の 1 日 2 回まで増量できる。なお、用量変更については、2 週で 10 mg/kg の 1 日 2 回を超えない範囲で増量又は減量できる。なお、最小有効用量を使用すること。</p> <p>体重 50 kg 以上の小児については、成人と同じ用法・用量で使用する。</p> <p>医師は、患者の体重及び用量に応じて、最も適切と判断される剤型及び力価で、処方を行うこと。</p> <p>6 ヶ月以上の乳幼児、小児及び若年者における推奨用量：</p> <table border="1" data-bbox="699 1536 1362 1718"> <thead> <tr> <th>体重</th> <th>開始用量： 10 mg/kg 1 日 2 回</th> <th>最大用量： 30 mg/kg 1 日 2 回</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>6 kg⁽¹⁾</td> <td>60 mg (0.6 mL) 1 日 2 回</td> <td>180 mg (1.8 mL) 1 日 2 回</td> </tr> <tr> <td>10 kg⁽¹⁾</td> <td>100 mg (1 mL) 1 日 2 回</td> <td>300 mg (3 mL) 1 日 2 回</td> </tr> <tr> <td>15 kg⁽¹⁾</td> <td>150 mg 1 日 2 回</td> <td>450 mg 1 日 2 回</td> </tr> <tr> <td>20 kg⁽¹⁾</td> <td>200 mg 1 日 2 回</td> <td>600 mg 1 日 2 回</td> </tr> <tr> <td>25 kg</td> <td>250 mg 1 日 2 回</td> <td>750 mg 1 日 2 回</td> </tr> <tr> <td>50 kg 以上⁽²⁾</td> <td>500 mg 1 日 2 回</td> <td>1500 mg 1 日 2 回</td> </tr> </tbody> </table> <p>⁽¹⁾ 20 kg 以下の小児については、Kepra 100mg/mL 内服液で治療を開始することが望ましい。 ⁽²⁾ 50 kg 以上の小児及び若年者の用量は、成人と同じ用法・用量である。</p> <p>医師は、患者の体重及び用量に応じて、最も適切と判断される剤型、製品の種類及び力価で、処方すること。</p>	体重	開始用量： 10 mg/kg 1 日 2 回	最大用量： 30 mg/kg 1 日 2 回	6 kg ⁽¹⁾	60 mg (0.6 mL) 1 日 2 回	180 mg (1.8 mL) 1 日 2 回	10 kg ⁽¹⁾	100 mg (1 mL) 1 日 2 回	300 mg (3 mL) 1 日 2 回	15 kg ⁽¹⁾	150 mg 1 日 2 回	450 mg 1 日 2 回	20 kg ⁽¹⁾	200 mg 1 日 2 回	600 mg 1 日 2 回	25 kg	250 mg 1 日 2 回	750 mg 1 日 2 回	50 kg 以上 ⁽²⁾	500 mg 1 日 2 回	1500 mg 1 日 2 回
体重	開始用量： 10 mg/kg 1 日 2 回	最大用量： 30 mg/kg 1 日 2 回																					
6 kg ⁽¹⁾	60 mg (0.6 mL) 1 日 2 回	180 mg (1.8 mL) 1 日 2 回																					
10 kg ⁽¹⁾	100 mg (1 mL) 1 日 2 回	300 mg (3 mL) 1 日 2 回																					
15 kg ⁽¹⁾	150 mg 1 日 2 回	450 mg 1 日 2 回																					
20 kg ⁽¹⁾	200 mg 1 日 2 回	600 mg 1 日 2 回																					
25 kg	250 mg 1 日 2 回	750 mg 1 日 2 回																					
50 kg 以上 ⁽²⁾	500 mg 1 日 2 回	1500 mg 1 日 2 回																					
	備考																						

欧米等 6 か国での標準的使用状況 (欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	[欧米等 6 か国での標準的使用内容]		
		欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)	
	米国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量	

		(または用法・用量 に関連のある記載 箇所)	
		ガイドラインの根 拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果 に関連のある記載 箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量 に関連のある記載 箇所)	
		ガイドラインの 根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果 に関連のある記載 箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量 に関連のある記載 箇所)	
		ガイドラインの 根拠論文	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

<海外における臨床試験等>

Pub Med（検索 2011 年 7 月 5 日）

Levetiracetam AND monotherapy AND partial epilepsy (71 件) より、レベチラセタム単剤療法に関する比較試験、薬物動態試験等に係る文献を精査し、エビデンスレベルの高いと思われる文献を 2 報抽出した。

<日本における臨床試験等>

医中誌（検索 2011 年 7 月 5 日）

てんかん AND 単剤療法 AND レベチラセタム（0 件）

<海外における臨床試験等>

- 1) Brodie MJ, Perucca E, Ryvlin P, Ben-Menachem P, Meencke HJ. Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Neurology* 2007;68:402-8.

16 歳以上の部分発作を呈する 579 例（レベチラセタム群：288 例、カルバマゼピン群：291 例）のてんかん患者を対象に、実薬対照、二重盲検比較試験（単剤投与）を実施した。

有効性（最終評価用量での 6 ヶ月間発作消失被験者の割合）は、レベチラセタム群で 73.0%、カルバマゼピン群では 72.8%であり、レベチラセタムのカルバマゼピンに対する非劣性が検証された。

安全性（有害事象発現率）については、レベチラセタム群（79.6%）とカルバマゼピン群（80.8%）で同様な結果であった。

- 2) Stephen LJ, Kelly K, Parker P, Brodie MJ. Levetiracetam monotherapy-Outcomes from an epilepsy clinic. *Seizure* 2011.

228 例の患者（部分てんかん患者 161 例を含む）に初回用量としてレベチラセタム 250mg を 1 日 2 回 2 週間服用、続けて 500mg を 1 日 2 回服用した。必要に応じて、500mg/日ずつ最大許容用量又は効果的用量まで増量した。

全体では 112 例（49.1%）の患者に 1 年以上の発作消失が見られた（投与量の中央値 1000mg/日）。5 回未満の発作でレベチラセタムを開始した患者の方が 5 回以上の発作があつてから開始した患者よりも発作消失率が高かつた。

37 例の患者（有害事象：30 例、効果不十分：7 例）において薬剤投与中止となつた。18 例（7.9%）の患者が神経精神症状の異常（攻撃性：7 例、気分動揺：7 例、易刺激性：2 例、うつ病：2 例）が報告された。薬剤投与中止となつた他の副作用は鎮静（5 例）と嗜眠（4 例）であつた。

<日本における臨床試験等>

- 1) 該当なし

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

- 1) Erik K. St. Louis, William E. Rosenfeld and Thomas Bramley. Antiepileptic Drug Monotherapy: The Initial Approach in Epilepsy Management Current *Neuropharmacology* 2009; 7:77-82.

強直間代発作、欠神発作、部分発作、ミオクローヌス発作に対する抗てんかん薬の単剤療法において、レベチラセタムは高齢者及び肝機能障害の患者に対し第 1 選択薬とされた。

- 2) Ruiz-Gime'nez J, Sa'nchez-A'lvarez JC, Can'adillas-Hidalgo F, Serrano-Castro PJ. Antiepileptic treatment in patients with epilepsy and other comorbidities. *Seizure* 2010;19:375-82.

てんかんとその他合併症が並存する患者へ推奨される抗てんかん薬としてレベチラセタムは以下の疾患に **Most recommended AEDs** とされた。

Heart disease, Lung disease, Hepatic impairment, Porphyria, Liver transplantation, Bone marrow transplantation, HIV, Mental disability, Cognitive impairment, Stroke, Brain tumour

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

- 1) Shorvon S, Perucca E, Engel J, editors. *The Treatment Of Epilepsy*, 3rd ed. Oxford: WILEY-BLACKWELL;2009. p. 141-51, 203-17.

Monotherapy の 1st-line AED の 1 つとして記載

- 2) Panayiotopoulos CP, editor. *A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment*, 2nd ed. London:Springer-Verlag;2007. p. 375-436.

部分てんかんに対する単剤療法において、レベチラセタムはその有効性及、安全性、薬物動態プロファイル及び使い易さより、最も推奨される新規抗てんかん薬と記載

<日本における教科書等>

- 1) 該当なし

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

- 1) 米国てんかん専門医の意見

Karceski S, Morrell MJ, Carpenter D. *Treatment of Epilepsy in Adults: Expert Opinion* 2005. *Epilepsy Behav* 2005;7(Suppl):S1-S64.

レベチラセタムは部分発作（単純部分発作、複雑部分発作、二次性全般化発作）に対して通常適切な第一選択薬と評価されている。

<日本におけるガイドライン等>

- 1) てんかん治療ガイドライン 2010 医学書院（日本神経学会）

新規発症の部分てんかんに対する第一選択薬（新規抗てんかん薬）として、カルバマゼピンと同等に推奨されている。また、高齢者の部分発作に対しては、合併症のない場合はカルバマゼピン、ラモトリギン、レベチラセタム、ガバペンチンの順で、合併症のある場合はレベチラセタム、ラモトリギン、ガバペンチンの順で推奨されている。

- 2) 新規抗てんかん薬を用いたてんかんの薬物治療ガイドライン
てんかん研究 2010;28(1):48-65. (日本てんかん学会ガイドライン作成委員会報告)
- レベチラセタムの単剤療法は新たに診断されたてんかん (小児/成人の部分てんかん/混合てんかん) に有効である。
- 3) 高齢者のてんかんに対する診断・治療ガイドラインてんかん研究
2011;28(3)509-514. (日本てんかん学会ガイドライン作成委員会報告)
- 内科的合併症がある高齢部分発作患者では CBZ よりも LEV を推奨

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態 (上記 (1) 以外) について

- 1) 該当なし

(6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

1) 欧州での承認状況、米国及び日本におけるガイドライン等を考慮し、「新たにてんかんと診断された患者における部分発作 (二次性全般化の有無を問わない) に対する単剤療法」が妥当と考えます。

<要望用法・用量について>

1) 欧州での承認状況を考慮し、「通常、成人には 1000mg を 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により 1 日 3000mg 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 以下ずつ行うこと。

<臨床的位置づけについて>

レベチラセタムは欧州において、抗てんかん薬の単剤療法に関する規制当局によるガイドラインの要求に合致した試験¹⁾を実施し、2006 年に単剤療法の適応承認を取得し、幅広く使用されています。また、米国においては単剤療法の承認は取得していないものの、てんかん専門医を対象としたアンケート調査による **Expert opinion 2005⁷⁾** では、レベチラセタムは部分てんかん患者に対する「通常、適切な第一選択薬」として提言されています。

これらの海外における多くの使用経験、及びレベチラセタムの製品特性から、本邦においても、部分てんかんに対する第一選択薬の一つとして適した薬剤であると考えられます。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

- 1) 既に、成人の併用療法に対する適応を取得していることから、新規発症の患者を対象とした非盲検試験を早期に実施すべきと考える。

5. 備考

<国内の推定 患者数>

てんかんの発症年齢は、小児、成人及び高齢者又は男女を問わず幅広く分布し、発病率は年齢によって異なる。てんかんの有病率は人口 1000 人あたり 2.7~40 人と調査によって幅広く¹⁾、2008 年の厚生労働省の患者調査²⁾によれば、本邦のてんかん又はてんかん症候群を呈するてんかん総患者数は 21 万 9 千人と推定されており、その分布は、15 歳未満で 15.1 %、15 歳以上 70 歳未満で 69.9 %、70 歳以上で 15.1 %であり、男女別では男性 11.9 万人、女性 10.1 万人^{注1}と報告されている。一方、日本てんかん学会の成人てんかんにおける薬物治療ガイドライン³⁾によれば、てんかんの有病率は 0.5~1 %とされており、日本のてんかん罹患患者総数は約 100 万人と推定する報告⁴⁾もある。

注1 総患者数は表章単位ごとの平均診療時間を用いて算出するため、男と女の合計が総数と一致していない。

1) 鈴木二郎. てんかん. てんかん学用語事典. 東京:日本てんかん学会; 2006. p. 55-6.

2) 厚生労働省大臣官房統計情報部. 平成20年患者調査 上巻 第64表 総患者数, 性, 年齢階級 × 傷病小分類. 2009.

<http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?lid=000001060228> (Web にて添付せず)

3) 井上有史; 日本てんかん学会ガイドライン作成委員会. 日本てんかん学会ガイドライン作成委員会報告 成人てんかんにおける薬物治療ガイドライン. てんかん研究. 2005;23(3):249-53.

4) 植田勇人. 新規抗てんかん薬と従来薬との併用療法について. 日薬理誌. 2007;129:116-8.

<その他>

本剤の要望は日本小児神経学会からも提出している。適応疾病の重篤性(上記の基準に該当すると考えた根拠)の項目以外は内容は同一である。

6. 参考文献一覧

1. Brodie MJ, Perucca E, Ryvlin P, Ben-Menachem P, Meencke HJ. Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Neurology* 2007; 68:402-8.
(3. (1) : 海外における臨床試験等の項 1)に概要を記載)
2. Stephen LJ, Kelly K, Parker P, Brodie MJ. Levetiracetam monotherapy-Outcomes from an epilepsy clinic. *Seizure* 2011.
(3. (1) : 海外における臨床試験等の項 2)に概要を記載)
3. Erik K. St. Louis, William E. Rosenfeld and Thomas Bramley. *Antiepileptic Drug*

Monotherapy: The Initial Approach in Epilepsy Management Current Neuropharmacology 2009;7:77-82.

(3. (2) : メタ・アナリシスの項1)に概要を記載)

4. Ruiz-Gime´nez J, Sa´nchez-A´lvarez JC, Can˜adillas-Hidalgo F, Serrano-Castro PJ. Antiepileptic treatment in patients with epilepsy and other comorbidities. Seizure 2010;19:375-82.

(3. (2) : メタ・アナリシスの項2)に概要を記載)

5. Shorvon S, Perucca E, Engel J, editors. The Treatment Of Epilepsy, 3rd ed. Oxford: WILEY-BLACKWELL;2009. p. 141-51, 203-17.

(3. (3) : 教科書等への標準的治療としての記載の項1)に概要を記載)

6. Panayiotopoulos CP, editor. A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment, 2nd ed. London:Springer-Verlag;2007. p. 375-436.

(3. (3) : 教科書等への標準的治療としての記載の項2)に概要を記載)

7. Karceski S, Morrell MJ, Carpenter D. Treatment of Epilepsy in Adults:Expert Opinion 2005. Epilepsy Behav 2005;7(Suppl 1):S1-64.

(3. (4) : 海外におけるガイドライン等の記載の項1)に概要を記載)

8. てんかん治療ガイドライン 2010 医学書院 (日本神経学会)

(3. (4) : 日本におけるガイドライン等の記載の項1)に概要を記載)

9. てんかん研究 2010;28(1):48-65 (日本てんかん学会ガイドライン作成委員会報告)
新規抗てんかん薬を用いたてんかんの薬物治療ガイドライン

(3. (4) : 日本におけるガイドライン等の記載の項2)に概要を記載)

10. てんかん研究 2011;28(3)509-514 (日本てんかん学会ガイドライン作成委員会報告)
高齢者のてんかんに対する診断・治療ガイドライン

(3. (4) : 日本におけるガイドライン等の記載の項3)に概要を記載)