

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	ユーシービージャパン株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-276.1
	成分名 (一般名)	レベチラセタム
	販売名	イーケプラ錠 250mg、イーケプラ錠 500mg
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	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
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	<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)
現在の国内の開発状況	■現在開発中 { ■治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 }	
	<input type="checkbox"/> 現在開発していない { <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input type="checkbox"/> 国内開発なし }	
	(特記事項等)	

<p>企業としての開発の意思</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>あり <input type="checkbox"/>なし (開発が困難とする場合、その特段の理由)</p>
<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、分類した根拠について記載する。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/>ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/>イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</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</p> <p><input type="checkbox"/>ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>イ 欧米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><input type="checkbox"/>ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</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</p>

	<p>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	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

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 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か国での承認内容]		
		欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所を下線）	
	米国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	英国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
備考			
独国	販売名（企業名）		
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		
仏国	販売名（企業名）		
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		
加国	販売名（企業名）		
	効能・効果		

		用法・用量		
		備考		
	豪国	販売名（企業名）		
		効能・効果		
		用法・用量		
		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>

1)

<海外における臨床試験等>

1)

<日本における臨床試験等>

1)

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

1)

(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)

<日本における教科書等>

1)

(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)

<日本におけるガイドライン等>

1)

(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)

(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)に対する単独療法」が妥当と考えますという要望を支持する。

<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」という要望を支持する。

<臨床的位置づけについて>

1) 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。以上の要望を支持する。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 平成23年4月28日に総合機構との対面助言を実施し、国内における治験の実施についてご助言を頂いた。その結果、総合機構からは、助言を頂いた国内臨床試験及び海外の臨床試験成績をもって臨床データパッケージを構築し、承認申請を行うことのご了解を得ている。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

1)