

未承認薬の要望

要 望 者	日本てんかん学会	
優 先 順 位	7 位 (全 12 要望中)	
医 薬 品 名	成 分 名	L059(レベチラセタム)
	販 売 名	Keppra
会 社 名	ユーシービージャパン株式会社	
承 認 国	米国：承認 (FDA)、英国、独国、仏国：承認 (EMA)	
効能・効果 (小児適応)	・ 4 歳児以上の小児てんかん患者における部分発作に対する併用療法 ・ 6 歳以上 (欧州では 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併用療法 ・ 12 歳以上の若年ミオクロニーてんかん患者におけるミオクロニー発作に対する併用療法	
用法・用量	米国： 4歳～16歳未満の小児患者に対し、20mg/kg/日 (1日2回投与) から開始すること。用量は推奨用量の60mg/kg/日まで2週毎に20mg/kg/日宛増量すること。60mg/kg/日で忍容性に問題がある場合は減量する。体重40kg以上の小児患者については成人と同じ用法・用量で使用する。 欧州： 4歳～11歳の小児患者及び体重50kg未満の12歳～17歳の若年患者に対し、20mg/kg/日 (1日2回投与) から開始すること。用量は、臨床効果及び忍容性に応じて、最大60mg/kg/日まで増量できる。なお、用量の変更については、2週間で20mg/kg/日を超えない範囲で増量又は減量できる。体重50kg以上の若年患者については、成人と同じ用法・用量で使用する。	
文献・学会発表 等のエビデンス に基づく安全 性・有効性の評 価	(1)無作為化比較試験等の公表論文 (論文ごと) 1. Double-blind placebo-controlled trial of adjunctive levetiracetam in pediatric partial seizure. T. A. Glauser et al. NEUROLOGY 2006, 66, 1645-1660 要旨 4 歳～16 歳の部分発作を呈する 198 例 (レベチラセタム：101 例、プラセボ：97 例) の小児てんかん患者を対象に、プラセボ対照、二重盲検比較試験 (他の抗てんかん薬との併用) を実施した。 有効性 (週あたりの発作減少率) は、レベチラセタム投与群で 43.3%であったのに対しプラセボ群では 16.3%であり、有意な結果 ($P<0.0001$) であった。 安全性 (有害事象発現率) については、レベチラセタム (88.1%) とプラセボ (91.8%) は同様な結果であった。 2. Adjunctive levetiracetam in infants and young children with refractory	

	partial-onset seizures J.E. Piña-Garza et al. <i>Epilepsia</i> 2009, 50, 1141-1149 要旨 1 ヶ月～4 歳未満で、部分発作を呈する 116 例（レベチラセタム：60 例、プラセボ：56 例）の小児てんかん患者を対象にプラセボ対照、二重盲検比較試験（他の抗てんかん薬との併用）を実施した。 有効性（週あたりの発作回数減少率）は、レベチラセタム投与例で 43.6%であったのに対しプラセボ投与例では 7.1%であり、有意な結果（$P<0.0001$）であった。 安全性（有害事象発現率）は、レベチラセタム投与例で 55.0%、プラセボ投与例で 44.6%であり、同様な結果であった。 3. Levetiracetam for the treatment of idiopathic generalized epilepsy with myoclonic seizure. S. Noachtar et al. <i>Neurology</i>, 2008, 70, 607–616 要旨 12 歳～65 歳でミオクロニー発作を呈する 121 例（レベチラセタム：61 例、プラセボ：60 例）の特発性全般てんかん患者を対象に、プラセボ対照、二重盲検比較試験（他の抗てんかん薬との併用）を実施した。 てんかん症候群では、若年ミオクロニーてんかんがレベチラセタム投与例で 88.5%（$n=54$）、プラセボ投与例で 98.3%（$n=59$）で、全例ミオクロニー発作を呈していた。 有効性（週あたりのミオクロニー発作発現日数の 50%減少）は、レベチラセタム投与例で 58.3%、プラセボ投与例で 23.3%であり、有意な結果（$P<0.001$）であった。 安全性（有害事象発現率）は、レベチラセタム投与例で 75.0%、プラセボ投与例で 66.7%であり、同様な結果であった。 4. Placebo-controlled study of levetiracetam in idiopathic generalized epilepsy. S.F. Berkovic et al. <i>Neurology</i> 2007, 69, 1751–1760 要旨 4 歳～65 歳で、強直間代発作を呈する 164 例（レベチラセタム：80 例、プラセボ：84 例）の特発性全般てんかん患者を対象に、プラセボ対照、二重盲検比較試験（他の抗てんかん薬との併用）を実施した。 有効性（週あたりの強直間代発作の減少率）はレベチラセタム投与例で 77.8%、プラセボ投与例で 47.7%であり、有意な結果（$P<0.001$）であった。 安全性（有害事象発現率）は、レベチラセタム投与例で 72.2%、プラセボ投与例で 67.9%で、同様な結果であった。 (2)教科書等（標準的治療としての記載のあるものごと） 1. 教科書 Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence (4th edition) edited by J. Roger, M. Bureau, C. Dravet, P. Genton, C.A. Tassinari and P. Wolf, 2005 年 日本語版 井上有史 監訳 てんかん症候群 乳幼児、小児・青年期のてんかん学 第 4 版 2007 年
--	---

	同書において、(1) ローランド領域あるいは中心－側頭部棘波を伴う小児良性てんかん (2) 若年ミオクロニーてんかん (3) 間欠的光刺激に対する反応, に対し有効であると紹介されている。 (注: 有効であることの紹介であり標準的治療としての紹介ではない) 2. Expert opinion Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007. J.W. Wheless et al. Epileptic Disord. 2007, 9, 353－412. 同原著において (1) ミオクロニーおよび強直間代発作 (2) 部分発作 (潜因性) (3) 若年ミオクロニーてんかんに対する二次選択薬 (high second line) に挙げられている。 (3)peer-review journal の総説、メタアナリシス (総説等ごと) 1. peer-review journal の総説 Medline により以下の 10 報が検索された。 1. Preliminary efficacy of levetiracetam in children. T.A. Glauser, Oliver Durac. Epileptic Disord. 2003, 5, S45－S50 2. Treatment of Partial Seizures in Childhood. An Overview. G. Coppola. CNS Drugs. 2004, 18, 133－156 3. Levetiracetam safety profiles and tolerability in epilepsy patients. D.E. Briggs, J.A. French. Expert Opin. Drug. Saf. 2004, 3, 415－424. 4. Benefit－Risk Assessment of Levetiracetam in the Treatment of Partial Seizures. B. Abou-Khalil. Drug Safety, 2005, 28, 871－890 5. The safety of levetiracetam. D. Sirsi, J.E. Safdieh. Expert Opin. Drug. Saf. 2007, 6, 241－250 6. THE NEW ANTIEPILEPTIC DRUGS. S. Macleod, R.E. Appleton. Arch Dis Child Educ Pract Ed, 2007, 92. ep182－ep188 7. Old and New Antiepileptic Drugs for the Treatment of Idiopathic Generalized Epilepsies. A. Verrotti et al. Current, 2007,2, 249－259 8. Treatment of Juvenile Myoclonic Epilepsy. S. Auvin. CNS Neuroscience & Therapeutics, 2008, 14, 227－233 9. Use of Second-Generation Antiepileptic Drugs in the Pediatric Population. A.M. Chung, L. Eiland. Pediatric Drugs, 2008, 10, 217－254 10. Pharmacotherapy of idiopathic generalized epilepsies. P. Curatolo et al. Expert Opin. Pharmacother, 2009, 10, 5－17 (注: すべて臨床試験結果の紹介にとどまる) 2. メタアナリシス なし (4)学会又は組織・機構の診療ガイドライン (ガイドラインごと) 該当なし (5)(1)から(4)を踏まえたエビデンスレベルの総合的な評価 小児てんかん患者における部分発作、強直間代発作ならびに若年ミオクロニーてんかんに有効であり、安全性も認容できるものと評価する。 (6)追加すべき試験の種類とその実施方法案 ユーシービージャパン株式会社は、小児てんかん患者における部分発作を対照とした治験を開始予定である。当該試験が所期の目的を達したならば、直ちに承認すべ
--	--

	きものとする。また同社は、小児てんかん患者を含めた強直間代発作を対象に治験を計画中であるという。早急に当該試験の実施を促すべきものとする。
医療上の必要性に係る基準への該当性	1. 適応疾病の重篤性：(ウ) てんかん患者の約 2-3 割は既存の治療で発作が抑制されない難治てんかんである。難治てんかん患者は発作の存続だけでなく、合併する様々な障害のため、日常生活上の困難をかかえている。特に小児の患者では発作の存続と合併する精神・運動障害、行動異常などのため、日常生活、特に学校生活に困難を来すことが多い。この意味で、早期に適切な治療を受けることが将来の社会参加に重大な影響を及ぼすと考えられる。以上より (ウ) その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患に該当する。 2. 医療上の有用性：(ウ) 小児難治てんかんでは早期に適切な治療を受けることが大切であるが、小児難治てんかんに有効な薬は限られている。レベチラセタムは小児難治てんかんをはじめ、小児期のてんかんに対して幅広い有効性が期待され、(ウ) 欧米において標準的療法に位置づけられている。