

* 2024年4月改訂

貯 法：室温保存

有効期間：3年

	250mg	500mg
承認番号	30300AMX00371	30300AMX00372
販売開始	2021年12月	2021年12月

処方箋医薬品

(注意-医師等の処方箋により使用すること)

抗てんかん剤
レベチラセタム錠レベチラセタム錠250mg「タカタ」
レベチラセタム錠500mg「タカタ」

Levetiracetam Tablets "TAKATA"



2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

本剤の成分又はピロリドン誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	有効成分	添加剤
レベチラセタム錠250mg「タカタ」	1錠中 レベチラセタム 250.00mg	デンプン、グリコール酸ナトリウム、ポビドン、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール (部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール 4000、タルク、青色2号アルミニウムレーキ、カルナウバロウ
レベチラセタム錠500mg「タカタ」	1錠中 レベチラセタム 500.00mg	デンプン、グリコール酸ナトリウム、ポビドン、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール (部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール 4000、タルク、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ

3.2 製剤の性状

販売名	性状	外形		
		表面直径	裏面重さ	側面厚さ
レベチラセタム錠250mg「タカタ」	青色楕円形のフィルムコーティング錠	 長径：約12.6mm 短径：約5.9mm	 約0.279g	 約4.8mm
レベチラセタム錠500mg「タカタ」	黄色楕円形のフィルムコーティング錠	 長径：約16.5mm 短径：約7.7mm	 約0.554g	 約5.7mm

4. 効能又は効果

- 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

6. 用法及び用量

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。

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回に分けて経口投与する。なお、症状により1日60mg/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20mg/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。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤を強直間代発作に対して使用する場合には、他の抗てんかん薬と併用すること。強直間代発作に対する本剤単独投与での臨床試験は実施していない。

7.2 腎機能障害を有する成人患者に本剤を投与する場合は、下表に示すクレアチニンクリアランス値を参考として本剤の投与量及び投与間隔を調節すること。また、血液透析を受けている成人患者では、クレアチニンクリアランス値に応じた1日用量に加えて、血液透析を実施した後に本剤の追加投与を行うこと。なお、ここで示している用法及び用量はシミュレーション結果に基づくものであることから、患者ごとに慎重に観察しながら、用法及び用量を調節すること。また、腎機能障害を有する小児患者についても腎機能の程度に応じて、本剤の投与量及び投与間隔を調節するなど慎重に投与すること。[9.2.1、9.2.2、9.8、16.6.1、16.6.2 参照]

クレアチニンクリアランス (mL/min)	≥80	≥50- <80	≥30- <50	<30	透析中の腎不全患者	血液透析後の補充用量
1日投与量	1000~ 3000mg	1000~ 2000mg	500~ 1500mg	500~ 1000mg	500~ 1000mg	
通常投与量	1回 500mg 1日2回	1回 500mg 1日2回	1回 250mg 1日2回	1回 250mg 1日2回	1回 500mg 1日1回	250mg
最高投与量	1回 1500mg 1日2回	1回 1000mg 1日2回	1回 750mg 1日2回	1回 500mg 1日2回	1回 1000mg 1日1回	500mg

7.3 重度の肝機能障害のある患者では、肝臓でのクレアチン産生が低下しており、クレアチニンクリアランス値からでは腎機能障害の程度を過小評価する可能性があることから、より低用量から開始するとともに、慎重に症状を観察しながら用法及び用量を調節すること。[9.3.1、16.6.3 参照]

8. 重要な基本的注意

- 8.1 連用中における投与量の急激な減量ないし投与中止により、てんかん発作の増悪又はてんかん重症状態があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、少なくとも2週間以上かけて徐々に減量するなど慎重に行うこと。
- 8.2 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
- 8.3 易刺激性、錯乱、焦燥、興奮、攻撃性等の精神症状があらわれ、自殺企図に至ることもあるので、本剤投与中は患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。[8.4、11.1.6、15.1.1 参照]

8.4 患者及びその家族等に攻撃性、自殺企図等の精神症状発現の可能性について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。[8.3、11.1.6、15.1.1 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎機能障害のある患者

[7.2、16.6.1 参照]

9.2.2 血液透析を受けている末期腎機能障害のある患者

[7.2、16.6.2 参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度肝機能障害のある患者 (Child-Pugh 分類 C)

[7.3、16.6.3 参照]

9.5 妊婦

9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、以下のようなりスクを考慮し治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

- ・ヒトにおいて、妊娠中にレベチラセタムの血中濃度が低下したとの報告があり、第3トリメスター期間に多く、最大で妊娠前の60%となったとの報告がある。

- ・ラットにおいて胎児移行性が認められている。

- ・動物実験において、ラットではヒトへの曝露量と同程度以上の曝露で骨格変異及び軽度の骨格異常の増加、成長遅延、児の死亡率増加が認められ、ウサギでは、ヒトへの曝露量の4~5倍の曝露で胚致死、骨格異常の増加及び奇形の増加が認められている。

*9.5.2 本剤を投与した妊婦から出生した児において、新生児薬物離脱症候群があらわれることがある。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

ヒト乳汁中へ移行することが報告されている。

9.7 小児等

低出生体重児又は新生児を対象とした臨床試験は国内・海外ともに実施していない。

9.8 高齢者

クレアチンクリアランス値を参考に投与量、投与間隔を調節するなど慎重に投与すること。高齢者では腎機能が低下していることが多い。[7.2、16.6.1、16.6.4 参照]

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 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) (いずれも頻度不明)

発熱、紅斑、水疱・びらん、そう痒、咽頭痛、眼充血、口内炎等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.2 薬剤性過敏症候群 (頻度不明)

初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがある。なお、ヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6) 等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること¹⁾。

11.1.3 重篤な血液障害 (頻度不明)

汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少、好中球減少、血小板減少があらわれることがある。

11.1.4 肝不全、肝炎 (いずれも頻度不明)

肝不全、肝炎等の重篤な肝障害があらわれることがある。

11.1.5 膵炎 (頻度不明)

激しい腹痛、発熱、嘔気、嘔吐等の症状があらわれたり、膵酵素値の上昇が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.6 攻撃性、自殺企図 (いずれも1%未満)

易刺激性、錯乱、焦燥、興奮、攻撃性等の精神症状があらわれ、自殺企図に至ることもある。[8.3、8.4、15.1.1 参照]

11.1.7 横紋筋融解症 (頻度不明)

筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.8 急性腎障害 (頻度不明)

11.1.9 悪性症候群 (頻度不明)

発熱、筋強剛、血清CK上昇、頻脈、血圧の変動、意識障害、発汗過多、白血球の増加等があらわれた場合には投与

を中止し、体冷却、水分補給、呼吸管理等の適切な処置を行うこと。また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。

11.2 その他の副作用

	3%以上	1~3%未満	1%未満	頻度不明
精神神経系	浮動性めまい (10.4%)、頭痛 (11.8%)、不眠症、傾眠 (27.9%)	感覚鈍麻、気分変動、振戦、易刺激性、痙攣、抑うつ	激越、健忘、注意力障害、幻覚、運動過多、記憶障害、錯感覚、思考異常、平衡障害、感情不安定、異常行動、協調運動異常、怒り、ジスキネジー、不安、体位性めまい、睡眠障害、緊張性頭痛、精神病性障害、パニック発作、譫妄	錯乱状態、敵意、気分動揺、神経過敏、人格障害、精神運動亢進、舞踏アテトーゼ運動、嗜眠、てんかん増悪、強迫性障害
眼		複視、結膜炎	霧視、眼精疲労、眼そう痒症、麦粒腫	
血液	好中球数減少	貧血、血中鉄減少、鉄欠乏性貧血、血小板数減少、白血球数増加、白血球数減少		
循環器			心電図QT延長、高血圧	
消化器	腹痛、便秘、下痢、胃腸炎、悪心、口内炎、嘔吐、齲歯	菌肉炎、痔核、胃不快感、菌痛	消化不良、口唇炎、菌肉腫脹、菌周炎	
肝臓		ALP増加	肝機能異常	
泌尿・生殖器		膀胱炎、尿中ブドウ糖陽性、尿中血陽性、尿中蛋白陽性、月経困難症	頻尿	
呼吸器	鼻咽頭炎 (30.2%)、咽喉頭疼痛、上気道の炎症	気管支炎、咳嗽、鼻漏、咽頭炎、インフルエンザ、鼻炎	鼻出血、肺炎	
代謝及び栄養	食欲不振			
皮膚	湿疹	皮膚炎、そう痒症、発疹、ざ瘡	脱毛症、単純ヘルペス、帯状疱疹、白癬感染	多形紅斑、血管性浮腫
筋骨格系	背部痛	肩痛、筋肉痛、筋骨格硬直、関節痛	頸部痛、四肢痛、筋力低下	
感覚器		耳鳴	回転性めまい	

	3%以上	1~3%未満	1%未満	頻度不明
その他	倦怠感、発熱、体重減少	血中トリグリセリド増加、胸痛、体重増加	無力症、疲労、末梢性浮腫、抗癌剤濃度増加	事故による外傷（皮膚裂傷等）

13. 過量投与

13.1 症状

外国の市販後報告において、レベチラセタムを一度に15~140g服用した例があり、傾眠、激越、攻撃性、意識レベルの低下、呼吸抑制及び昏睡が報告されている。

13.2 処置

本剤は血液透析により除去可能であり、発現している症状の程度に応じて血液透析の実施を考慮すること。[16.6.2 参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外で実施された本剤を含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬服用群では、プラセボ群と比べ1000人あたり1.9人多いと計算された（95%信頼区間：0.6-3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1000人あたり2.4人多いと計算されている。[8.3、8.4、11.1.6 参照]

15.1.2 外国人成人てんかん患者1208例を対象としたプラセボ対照臨床試験の併合解析において、非精神病性行動症状の有害事象（攻撃性、激越、怒り、不安、無力感、離人症、抑うつ、情動不安定、敵意、運動過多、易刺激性、神経過敏、神経症、人格障害）の発現率は本剤群で13.3%、プラセボ群で6.2%であった。同様に、外国人小児てんかん患者（4~16歳）198例を対象としたプラセボ対照臨床試験における当該有害事象の発現率は本剤群で37.6%、プラセボ群で18.6%であった。

また、外国人小児てんかん患者（4~16歳）98例を対象とした認知機能及び行動に対する影響を評価するプラセボ対照臨床試験において、探索的な検討であるが、プラセボ群と比較して攻撃的行動の悪化が示唆された。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 成人

(1) 単回投与

健康成人にレベチラセタム250、500、1000、1500、2000、3000、4000^{注1)}、5000mg^{注1)}（各投与量6例）を空腹時に単回経口投与したとき、すべての投与量でレベチラセタムの血漿中濃度は投与後ほぼ1時間に最高値を示し、消失半減期（ $t_{1/2}$ ）は投与量にかかわらず7~9時間であった²⁾。

表 16-1 単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max} (h)	AUC_{0-48h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$t_{1/2}$ (h)
250	6.9±1.3	1.0±0.6	56.7±6.2	6.9±0.9
500	16.4±4.8	1.0±0.6	148.7±18.4	7.9±1.0
1000	29.7±9.3	0.8±0.6	288.9±34.0	7.9±1.0
1500	40.8±7.2	0.8±0.3	458.1±50.9	8.1±0.4
2000	53.3±8.3	0.8±0.6	574.6±71.4	8.0±0.8
3000	82.9±7.4	0.6±0.2	925.2±102.1	7.8±0.8
4000 ^{注1)}	114.1±11.0	0.9±0.6	1248.2±152.4	8.6±1.0
5000 ^{注1)}	115.1±14.3	1.0±0.6	1363.3±151.9	8.1±0.7

各投与量6例、平均値±SD

C_{max} ：最高血中濃度 t_{max} ：最高血中濃度到達時間

AUC：血中薬物濃度-時間曲線下面積 $t_{1/2}$ ：消失半減期

注1) 国内で承認された本剤の1日最高投与量は3000mgである。

(2) 反復投与

健康成人にレベチラセタムとして1回1000mg又は1500mg（各投与量6例）を1日2回7日間投与したとき、投与1日目（初回投与時）と7日目（最終回投与時）の血漿中濃度は共に投与後約2~3時間に C_{max} を示し、その後約8時間の消失半減期で低下した。また、血漿中濃度は投与3日目には定常状態に達すると推測された³⁾。

表 16-2 反復投与時の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	2000mg/日 (N=6)		3000mg/日 (N=6)	
	初回投与時	最終回投与時	初回投与時	最終回投与時
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	24.1±3.0	36.3±5.7	33.3±3.6	52.0±4.6
t_{max} (h)	2.2±1.2	2.8±1.0	2.2±0.8	2.5±1.0
AUC_{0-12h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	191.3±26.7	318.3±63.2	253.7±30.3	445.6±56.9
$t_{1/2}$ (h)	8.0±1.4	8.3±0.9	7.5±0.7	7.7±0.4

平均値±SD

(3) 点滴静脈内投与と経口投与の比較

健康成人25例にレベチラセタム1500mgを15分間点滴静脈内投与又は経口投与したとき、レベチラセタムの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。経口投与時と比較して、点滴静脈内投与時の C_{max} は約1.6倍高く、AUC及び $t_{1/2}$ は類似していた。なお、レベチラセタム経口投与時の生物学的利用率は約100%であった⁴⁾。

表 16-3 単回投与時の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	点滴静脈内投与 (N=25)	経口投与 (N=25)	幾何平均比 ^{注2)} (90%信頼区間)
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	97.0 [27.6]	58.9 [37.0]	1.64 (1.47-1.83)
AUC_{0-t} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	472.3 [15.4]	487.4 [15.9]	0.97 (0.95-0.99)
t_{max} (h)	0.25 (0.17-0.27)	0.75 (0.50-3.00)	-
$t_{1/2}$ (h)	7.11 [11.7]	7.23 [12.7]	-

幾何平均値 [CV (%)]、 t_{max} は中央値（最小値-最大値）

注2) 点滴静脈内投与/経口投与

16.1.2 小児

6~12歳の小児てんかん患者にレベチラセタムとして20mg/kgを単回経口投与したとき、レベチラセタムの血漿中濃度は投与後ほぼ2時間に最高値を示し、消失半減期は6時間であった^{5),6)}（外国人データ）。

表 16-4 薬物動態パラメータ（6~12歳の小児てんかん患者）

投与量 (mg/kg)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max} (h)	AUC_{0-24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$t_{1/2}$ (h)
20	25.8±8.6	2.0 (1.0-4.0)	226±64	6.0±1.1

24例（ $t_{1/2}$ ：23例）、平均値±SD、 t_{max} は中央値（最小値-最大値）

16.1.3 母集団薬物動態解析

成人：日本人及び外国人の健康成人及びてんかん患者（クレアチニンクリアランス：49.2~256.8mL/min）から得られた血漿中レベチラセタム濃度データを用いて、母集団薬物動態解析を行った。その結果、見かけの全身クリアランス（CL/F）に対して、体重、性別、 CL_{CR} 及び併用抗てんかん薬、見かけの分布容積（V/F）に対して体重、併用抗てんかん薬及び被験者の健康状態（健康成人又はてんかん患者）が統計的に有意な因子として推定された⁷⁾。

小児：小児（4~16歳）及び成人（16~55歳）のてんかん患者から得られた血漿中レベチラセタム濃度データを用いて、母集団薬物動態解析を行った。その結果、CL/Fに対して体重及び併用抗てんかん薬、V/Fに対して体重が統計的に有意かつ臨床的に意味のある因子として推定された。小児及び成人てんかん患者の血漿中薬物濃度をシミュレーションした結果、小児てんかん患者に10~30mg/kgを1日2回投与した際の血漿中薬物濃度は、成人てんかん患者に500~1500mg 1日2回投与した際と同様と予測された⁸⁾。

16.1.4 生物学的同源性試験

レベチラセタム錠500mg「タカタ」とイーケプラ錠500mgを、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠（レベチラセタムとして500mg）、健康成人男性に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、 C_{max} ）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log（0.80）

~log (1.25) の範囲であり、両剤の生物学的同等性が確認された⁹⁾。

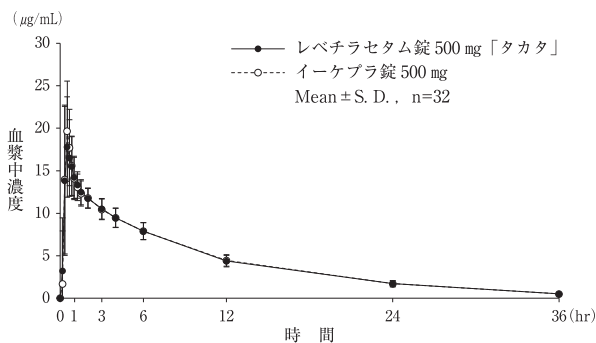


図 16-1 血漿中濃度 (錠 500mg)

表 16-5 薬物動態パラメータ (錠 500mg)

	評価パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _t ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
レベチラセタム錠 500mg「タカタ」	149.979 ± 19.844	21.208 ± 5.180	0.56 ± 0.22	7.62 ± 0.63
イーケブラ錠 500mg	151.003 ± 22.802	21.876 ± 5.304	0.57 ± 0.29	7.63 ± 0.67

(Mean ± S. D., n=32)

血漿中濃度並びに AUC、C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人 12 例に、レベチラセタム 1500mg を空腹時又は食後に単回経口投与したとき、空腹時と比べて、食後投与時では t_{max} が約 1.3 時間延長し、C_{max} は 30% 低下したが、AUC は同等であった¹⁰⁾。

16.3 分布

日本人てんかん患者の見かけの分布容積は、母集団薬物動態解析の結果⁷⁾、0.64L/kg と推定され、体内総水分量に近い値となった。外国人健康成人 17 例を対象にレベチラセタム 1500mg を単回静脈内投与したとき¹¹⁾、分布容積の平均値は 41.1L (0.56L/kg) であり、体内総水分量に近い値であった。

in vitro 及び *ex vivo* 試験の結果、レベチラセタム及び主代謝物である ucb L057 の血漿たん白結合率は、10% 未満である¹²⁾、¹³⁾。

16.4 代謝

レベチラセタムは、肝チトクローム P450 系代謝酵素では代謝されない。主要な代謝経路はアセトアミド基の酵素的加水分解であり、これにより生成されるのは主代謝物の ucb L057 (カルボキシル体) である。なお、本代謝物に薬理学的活性はない¹⁴⁾。
in vitro 試験において、レベチラセタム及び ucb L057 は CYP (3A3/4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 及び 1A2)、UDP-グルクロン酸転移酵素 (UGT1A1 及び UGT1A6) 及びエポキシドヒドロラーゼに対して阻害作用を示さなかった。また、バルブプロ酸ナトリウムのグルクロン酸抱合にも影響を及ぼさなかった¹⁵⁾。

16.5 排泄

健康成人 (各投与量 6 例) にレベチラセタム 250~5000mg^{注 3)} を空腹時に単回経口投与したとき²⁾、投与 48 時間後までの投与量に対する尿中排泄率の平均値は、未変化体として 56.3~65.3%、ucb L057 として 17.7~21.9% であった。

外国人健康成人男性 4 例に¹²⁾、¹³⁾、¹⁴⁾、¹⁵⁾、¹⁶⁾、¹⁷⁾、¹⁸⁾、¹⁹⁾、²⁰⁾、²¹⁾、²²⁾、²³⁾、²⁴⁾、²⁵⁾、²⁶⁾、²⁷⁾、²⁸⁾、²⁹⁾、³⁰⁾、³¹⁾、³²⁾、³³⁾、³⁴⁾、³⁵⁾、³⁶⁾、³⁷⁾、³⁸⁾、³⁹⁾、⁴⁰⁾、⁴¹⁾、⁴²⁾、⁴³⁾、⁴⁴⁾、⁴⁵⁾、⁴⁶⁾、⁴⁷⁾、⁴⁸⁾、⁴⁹⁾、⁵⁰⁾、⁵¹⁾、⁵²⁾、⁵³⁾、⁵⁴⁾、⁵⁵⁾、⁵⁶⁾、⁵⁷⁾、⁵⁸⁾、⁵⁹⁾、⁶⁰⁾、⁶¹⁾、⁶²⁾、⁶³⁾、⁶⁴⁾、⁶⁵⁾、⁶⁶⁾、⁶⁷⁾、⁶⁸⁾、⁶⁹⁾、⁷⁰⁾、⁷¹⁾、⁷²⁾、⁷³⁾、⁷⁴⁾、⁷⁵⁾、⁷⁶⁾、⁷⁷⁾、⁷⁸⁾、⁷⁹⁾、⁸⁰⁾、⁸¹⁾、⁸²⁾、⁸³⁾、⁸⁴⁾、⁸⁵⁾、⁸⁶⁾、⁸⁷⁾、⁸⁸⁾、⁸⁹⁾、⁹⁰⁾、⁹¹⁾、⁹²⁾、⁹³⁾、⁹⁴⁾、⁹⁵⁾、⁹⁶⁾、⁹⁷⁾、⁹⁸⁾、⁹⁹⁾、¹⁰⁰⁾、¹⁰¹⁾、¹⁰²⁾、¹⁰³⁾、¹⁰⁴⁾、¹⁰⁵⁾、¹⁰⁶⁾、¹⁰⁷⁾、¹⁰⁸⁾、¹⁰⁹⁾、¹¹⁰⁾、¹¹¹⁾、¹¹²⁾、¹¹³⁾、¹¹⁴⁾、¹¹⁵⁾、¹¹⁶⁾、¹¹⁷⁾、¹¹⁸⁾、¹¹⁹⁾、¹²⁰⁾、¹²¹⁾、¹²²⁾、¹²³⁾、¹²⁴⁾、¹²⁵⁾、¹²⁶⁾、¹²⁷⁾、¹²⁸⁾、¹²⁹⁾、¹³⁰⁾、¹³¹⁾、¹³²⁾、¹³³⁾、¹³⁴⁾、¹³⁵⁾、¹³⁶⁾、¹³⁷⁾、¹³⁸⁾、¹³⁹⁾、¹⁴⁰⁾、¹⁴¹⁾、¹⁴²⁾、¹⁴³⁾、¹⁴⁴⁾、¹⁴⁵⁾、¹⁴⁶⁾、¹⁴⁷⁾、¹⁴⁸⁾、¹⁴⁹⁾、¹⁵⁰⁾、¹⁵¹⁾、¹⁵²⁾、¹⁵³⁾、¹⁵⁴⁾、¹⁵⁵⁾、¹⁵⁶⁾、¹⁵⁷⁾、¹⁵⁸⁾、¹⁵⁹⁾、¹⁶⁰⁾、¹⁶¹⁾、¹⁶²⁾、¹⁶³⁾、¹⁶⁴⁾、¹⁶⁵⁾、¹⁶⁶⁾、¹⁶⁷⁾、¹⁶⁸⁾、¹⁶⁹⁾、¹⁷⁰⁾、¹⁷¹⁾、¹⁷²⁾、¹⁷³⁾、¹⁷⁴⁾、¹⁷⁵⁾、¹⁷⁶⁾、¹⁷⁷⁾、¹⁷⁸⁾、¹⁷⁹⁾、¹⁸⁰⁾、¹⁸¹⁾、¹⁸²⁾、¹⁸³⁾、¹⁸⁴⁾、¹⁸⁵⁾、¹⁸⁶⁾、¹⁸⁷⁾、¹⁸⁸⁾、¹⁸⁹⁾、¹⁹⁰⁾、¹⁹¹⁾、¹⁹²⁾、¹⁹³⁾、¹⁹⁴⁾、¹⁹⁵⁾、¹⁹⁶⁾、¹⁹⁷⁾、¹⁹⁸⁾、¹⁹⁹⁾、²⁰⁰⁾、²⁰¹⁾、²⁰²⁾、²⁰³⁾、²⁰⁴⁾、²⁰⁵⁾、²⁰⁶⁾、²⁰⁷⁾、²⁰⁸⁾、²⁰⁹⁾、²¹⁰⁾、²¹¹⁾、²¹²⁾、²¹³⁾、²¹⁴⁾、²¹⁵⁾、²¹⁶⁾、²¹⁷⁾、²¹⁸⁾、²¹⁹⁾、²²⁰⁾、²²¹⁾、²²²⁾、²²³⁾、²²⁴⁾、²²⁵⁾、²²⁶⁾、²²⁷⁾、²²⁸⁾、²²⁹⁾、²³⁰⁾、²³¹⁾、²³²⁾、²³³⁾、²³⁴⁾、²³⁵⁾、²³⁶⁾、²³⁷⁾、²³⁸⁾、²³⁹⁾、²⁴⁰⁾、²⁴¹⁾、²⁴²⁾、²⁴³⁾、²⁴⁴⁾、²⁴⁵⁾、²⁴⁶⁾、²⁴⁷⁾、²⁴⁸⁾、²⁴⁹⁾、²⁵⁰⁾、²⁵¹⁾、²⁵²⁾、²⁵³⁾、²⁵⁴⁾、²⁵⁵⁾、²⁵⁶⁾、²⁵⁷⁾、²⁵⁸⁾、²⁵⁹⁾、²⁶⁰⁾、²⁶¹⁾、²⁶²⁾、²⁶³⁾、²⁶⁴⁾、²⁶⁵⁾、²⁶⁶⁾、²⁶⁷⁾、²⁶⁸⁾、²⁶⁹⁾、²⁷⁰⁾、²⁷¹⁾、²⁷²⁾、²⁷³⁾、²⁷⁴⁾、²⁷⁵⁾、²⁷⁶⁾、²⁷⁷⁾、²⁷⁸⁾、²⁷⁹⁾、²⁸⁰⁾、²⁸¹⁾、²⁸²⁾、²⁸³⁾、²⁸⁴⁾、²⁸⁵⁾、²⁸⁶⁾、²⁸⁷⁾、²⁸⁸⁾、²⁸⁹⁾、²⁹⁰⁾、²⁹¹⁾、²⁹²⁾、²⁹³⁾、²⁹⁴⁾、²⁹⁵⁾、²⁹⁶⁾、²⁹⁷⁾、²⁹⁸⁾、²⁹⁹⁾、³⁰⁰⁾、³⁰¹⁾、³⁰²⁾、³⁰³⁾、³⁰⁴⁾、³⁰⁵⁾、³⁰⁶⁾、³⁰⁷⁾、³⁰⁸⁾、³⁰⁹⁾、³¹⁰⁾、³¹¹⁾、³¹²⁾、³¹³⁾、³¹⁴⁾、³¹⁵⁾、³¹⁶⁾、³¹⁷⁾、³¹⁸⁾、³¹⁹⁾、³²⁰⁾、³²¹⁾、³²²⁾、³²³⁾、³²⁴⁾、³²⁵⁾、³²⁶⁾、³²⁷⁾、³²⁸⁾、³²⁹⁾、³³⁰⁾、³³¹⁾、³³²⁾、³³³⁾、³³⁴⁾、³³⁵⁾、³³⁶⁾、³³⁷⁾、³³⁸⁾、³³⁹⁾、³⁴⁰⁾、³⁴¹⁾、³⁴²⁾、³⁴³⁾、³⁴⁴⁾、³⁴⁵⁾、³⁴⁶⁾、³⁴⁷⁾、³⁴⁸⁾、³⁴⁹⁾、³⁵⁰⁾、³⁵¹⁾、³⁵²⁾、³⁵³⁾、³⁵⁴⁾、³⁵⁵⁾、³⁵⁶⁾、³⁵⁷⁾、³⁵⁸⁾、³⁵⁹⁾、³⁶⁰⁾、³⁶¹⁾、³⁶²⁾、³⁶³⁾、³⁶⁴⁾、³⁶⁵⁾、³⁶⁶⁾、³⁶⁷⁾、³⁶⁸⁾、³⁶⁹⁾、³⁷⁰⁾、³⁷¹⁾、³⁷²⁾、³⁷³⁾、³⁷⁴⁾、³⁷⁵⁾、³⁷⁶⁾、³⁷⁷⁾、³⁷⁸⁾、³⁷⁹⁾、³⁸⁰⁾、³⁸¹⁾、³⁸²⁾、³⁸³⁾、³⁸⁴⁾、³⁸⁵⁾、³⁸⁶⁾、³⁸⁷⁾、³⁸⁸⁾、³⁸⁹⁾、³⁹⁰⁾、³⁹¹⁾、³⁹²⁾、³⁹³⁾、³⁹⁴⁾、³⁹⁵⁾、³⁹⁶⁾、³⁹⁷⁾、³⁹⁸⁾、³⁹⁹⁾、⁴⁰⁰⁾、⁴⁰¹⁾、⁴⁰²⁾、⁴⁰³⁾、⁴⁰⁴⁾、⁴⁰⁵⁾、⁴⁰⁶⁾、⁴⁰⁷⁾、⁴⁰⁸⁾、⁴⁰⁹⁾、⁴¹⁰⁾、⁴¹¹⁾、⁴¹²⁾、⁴¹³⁾、⁴¹⁴⁾、⁴¹⁵⁾、⁴¹⁶⁾、⁴¹⁷⁾、⁴¹⁸⁾、⁴¹⁹⁾、⁴²⁰⁾、⁴²¹⁾、⁴²²⁾、⁴²³⁾、⁴²⁴⁾、⁴²⁵⁾、⁴²⁶⁾、⁴²⁷⁾、⁴²⁸⁾、⁴²⁹⁾、⁴³⁰⁾、⁴³¹⁾、⁴³²⁾、⁴³³⁾、⁴³⁴⁾、⁴³⁵⁾、⁴³⁶⁾、⁴³⁷⁾、⁴³⁸⁾、⁴³⁹⁾、⁴⁴⁰⁾、⁴⁴¹⁾、⁴⁴²⁾、⁴⁴³⁾、⁴⁴⁴⁾、⁴⁴⁵⁾、⁴⁴⁶⁾、⁴⁴⁷⁾、⁴⁴⁸⁾、⁴⁴⁹⁾、⁴⁵⁰⁾、⁴⁵¹⁾、⁴⁵²⁾、⁴⁵³⁾、⁴⁵⁴⁾、⁴⁵⁵⁾、⁴⁵⁶⁾、⁴⁵⁷⁾、⁴⁵⁸⁾、⁴⁵⁹⁾、⁴⁶⁰⁾、⁴⁶¹⁾、⁴⁶²⁾、⁴⁶³⁾、⁴⁶⁴⁾、⁴⁶⁵⁾、⁴⁶⁶⁾、⁴⁶⁷⁾、⁴⁶⁸⁾、⁴⁶⁹⁾、⁴⁷⁰⁾、⁴⁷¹⁾、⁴⁷²⁾、⁴⁷³⁾、⁴⁷⁴⁾、⁴⁷⁵⁾、⁴⁷⁶⁾、⁴⁷⁷⁾、⁴⁷⁸⁾、⁴⁷⁹⁾、⁴⁸⁰⁾、⁴⁸¹⁾、⁴⁸²⁾、⁴⁸³⁾、⁴⁸⁴⁾、⁴⁸⁵⁾、⁴⁸⁶⁾、⁴⁸⁷⁾、⁴⁸⁸⁾、⁴⁸⁹⁾、⁴⁹⁰⁾、⁴⁹¹⁾、⁴⁹²⁾、⁴⁹³⁾、⁴⁹⁴⁾、⁴⁹⁵⁾、⁴⁹⁶⁾、⁴⁹⁷⁾、⁴⁹⁸⁾、⁴⁹⁹⁾、⁵⁰⁰⁾、⁵⁰¹⁾、⁵⁰²⁾、⁵⁰³⁾、⁵⁰⁴⁾、⁵⁰⁵⁾、⁵⁰⁶⁾、⁵⁰⁷⁾、⁵⁰⁸⁾、⁵⁰⁹⁾、⁵¹⁰⁾、⁵¹¹⁾、⁵¹²⁾、⁵¹³⁾、⁵¹⁴⁾、⁵¹⁵⁾、⁵¹⁶⁾、⁵¹⁷⁾、⁵¹⁸⁾、⁵¹⁹⁾、⁵²⁰⁾、⁵²¹⁾、⁵²²⁾、⁵²³⁾、⁵²⁴⁾、⁵²⁵⁾、⁵²⁶⁾、⁵²⁷⁾、⁵²⁸⁾、⁵²⁹⁾、⁵³⁰⁾、⁵³¹⁾、⁵³²⁾、⁵³³⁾、⁵³⁴⁾、⁵³⁵⁾、⁵³⁶⁾、⁵³⁷⁾、⁵³⁸⁾、⁵³⁹⁾、⁵⁴⁰⁾、⁵⁴¹⁾、⁵⁴²⁾、⁵⁴³⁾、⁵⁴⁴⁾、⁵⁴⁵⁾、⁵⁴⁶⁾、⁵⁴⁷⁾、⁵⁴⁸⁾、⁵⁴⁹⁾、⁵⁵⁰⁾、⁵⁵¹⁾、⁵⁵²⁾、⁵⁵³⁾、⁵⁵⁴⁾、⁵⁵⁵⁾、⁵⁵⁶⁾、⁵⁵⁷⁾、⁵⁵⁸⁾、⁵⁵⁹⁾、⁵⁶⁰⁾、⁵⁶¹⁾、⁵⁶²⁾、⁵⁶³⁾、⁵⁶⁴⁾、⁵⁶⁵⁾、⁵⁶⁶⁾、⁵⁶⁷⁾、⁵⁶⁸⁾、⁵⁶⁹⁾、⁵⁷⁰⁾、⁵⁷¹⁾、⁵⁷²⁾、⁵⁷³⁾、⁵⁷⁴⁾、⁵⁷⁵⁾、⁵⁷⁶⁾、⁵⁷⁷⁾、⁵⁷⁸⁾、⁵⁷⁹⁾、⁵⁸⁰⁾、⁵⁸¹⁾、⁵⁸²⁾、⁵⁸³⁾、⁵⁸⁴⁾、⁵⁸⁵⁾、⁵⁸⁶⁾、⁵⁸⁷⁾、⁵⁸⁸⁾、⁵⁸⁹⁾、⁵⁹⁰⁾、⁵⁹¹⁾、⁵⁹²⁾、⁵⁹³⁾、⁵⁹⁴⁾、⁵⁹⁵⁾、⁵⁹⁶⁾、⁵⁹⁷⁾、⁵⁹⁸⁾、⁵⁹⁹⁾、⁶⁰⁰⁾、⁶⁰¹⁾、⁶⁰²⁾、⁶⁰³⁾、⁶⁰⁴⁾、⁶⁰⁵⁾、⁶⁰⁶⁾、⁶⁰⁷⁾、⁶⁰⁸⁾、⁶⁰⁹⁾、⁶¹⁰⁾、⁶¹¹⁾、⁶¹²⁾、⁶¹³⁾、⁶¹⁴⁾、⁶¹⁵⁾、⁶¹⁶⁾、⁶¹⁷⁾、⁶¹⁸⁾、⁶¹⁹⁾、⁶²⁰⁾、⁶²¹⁾、⁶²²⁾、⁶²³⁾、⁶²⁴⁾、⁶²⁵⁾、⁶²⁶⁾、⁶²⁷⁾、⁶²⁸⁾、⁶²⁹⁾、⁶³⁰⁾、⁶³¹⁾、⁶³²⁾、⁶³³⁾、⁶³⁴⁾、⁶³⁵⁾、⁶³⁶⁾、⁶³⁷⁾、⁶³⁸⁾、⁶³⁹⁾、⁶⁴⁰⁾、⁶⁴¹⁾、⁶⁴²⁾、⁶⁴³⁾、⁶⁴⁴⁾、⁶⁴⁵⁾、⁶⁴⁶⁾、⁶⁴⁷⁾、⁶⁴⁸⁾、⁶⁴⁹⁾、⁶⁵⁰⁾、⁶⁵¹⁾、⁶⁵²⁾、⁶⁵³⁾、⁶⁵⁴⁾、⁶⁵⁵⁾、⁶⁵⁶⁾、⁶⁵⁷⁾、⁶⁵⁸⁾、⁶⁵⁹⁾、⁶⁶⁰⁾、⁶⁶¹⁾、⁶⁶²⁾、⁶⁶³⁾、⁶⁶⁴⁾、⁶⁶⁵⁾、⁶⁶⁶⁾、⁶⁶⁷⁾、⁶⁶⁸⁾、⁶⁶⁹⁾、⁶⁷⁰⁾、⁶⁷¹⁾、⁶⁷²⁾、⁶⁷³⁾、⁶⁷⁴⁾、⁶⁷⁵⁾、⁶⁷⁶⁾、⁶⁷⁷⁾、⁶⁷⁸⁾、⁶⁷⁹⁾、⁶⁸⁰⁾、⁶⁸¹⁾、⁶⁸²⁾、⁶⁸³⁾、⁶⁸⁴⁾、⁶⁸⁵⁾、⁶⁸⁶⁾、⁶⁸⁷⁾、⁶⁸⁸⁾、⁶⁸⁹⁾、⁶⁹⁰⁾、⁶⁹¹⁾、⁶⁹²⁾、⁶⁹³⁾、⁶⁹⁴⁾、⁶⁹⁵⁾、⁶⁹⁶⁾、⁶⁹⁷⁾、⁶⁹⁸⁾、⁶⁹⁹⁾、⁷⁰⁰⁾、⁷⁰¹⁾、⁷⁰²⁾、⁷⁰³⁾、⁷⁰⁴⁾、⁷⁰⁵⁾、⁷⁰⁶⁾、⁷⁰⁷⁾、⁷⁰⁸⁾、⁷⁰⁹⁾、⁷¹⁰⁾、⁷¹¹⁾、⁷¹²⁾、⁷¹³⁾、⁷¹⁴⁾、⁷¹⁵⁾、⁷¹⁶⁾、⁷¹⁷⁾、⁷¹⁸⁾、⁷¹⁹⁾、⁷²⁰⁾、⁷²¹⁾、⁷²²⁾、⁷²³⁾、⁷²⁴⁾、⁷²⁵⁾、⁷²⁶⁾、⁷²⁷⁾、⁷²⁸⁾、⁷²⁹⁾、⁷³⁰⁾、⁷³¹⁾、⁷³²⁾、⁷³³⁾、⁷³⁴⁾、⁷³⁵⁾、⁷³⁶⁾、⁷³⁷⁾、⁷³⁸⁾、⁷³⁹⁾、⁷⁴⁰⁾、⁷⁴¹⁾、⁷⁴²⁾、⁷⁴³⁾、⁷⁴⁴⁾、⁷⁴⁵⁾、⁷⁴⁶⁾、⁷⁴⁷⁾、⁷⁴⁸⁾、⁷⁴⁹⁾、⁷⁵⁰⁾、⁷⁵¹⁾、⁷⁵²⁾、⁷⁵³⁾、⁷⁵⁴⁾、⁷⁵⁵⁾、⁷⁵⁶⁾、⁷⁵⁷⁾、⁷⁵⁸⁾、⁷⁵⁹⁾、⁷⁶⁰⁾、⁷⁶¹⁾、⁷⁶²⁾、⁷⁶³⁾、⁷⁶⁴⁾、⁷⁶⁵⁾、⁷⁶⁶⁾、⁷⁶⁷⁾、⁷⁶⁸⁾、⁷⁶⁹⁾、⁷⁷⁰⁾、⁷⁷¹⁾、⁷⁷²⁾、⁷⁷³⁾、⁷⁷⁴⁾、⁷⁷⁵⁾、⁷⁷⁶⁾、⁷⁷⁷⁾、⁷⁷⁸⁾、⁷⁷⁹⁾、⁷⁸⁰⁾、⁷⁸¹⁾、⁷⁸²⁾、⁷⁸³⁾、⁷⁸⁴⁾、⁷⁸⁵⁾、⁷⁸⁶⁾、⁷⁸⁷⁾、⁷⁸⁸⁾、⁷⁸⁹⁾、⁷⁹⁰⁾、⁷⁹¹⁾、⁷⁹²⁾、⁷⁹³⁾、⁷⁹⁴⁾、⁷⁹⁵⁾、⁷⁹⁶⁾、⁷⁹⁷⁾、⁷⁹⁸⁾、⁷⁹⁹⁾、⁸⁰⁰⁾、⁸⁰¹⁾、⁸⁰²⁾、⁸⁰³⁾、⁸⁰⁴⁾、⁸⁰⁵⁾、⁸⁰⁶⁾、⁸⁰⁷⁾、⁸⁰⁸⁾、⁸⁰⁹⁾、⁸¹⁰⁾、⁸¹¹⁾、⁸¹²⁾、⁸¹³⁾、⁸¹⁴⁾、⁸¹⁵⁾、⁸¹⁶⁾、⁸¹⁷⁾、⁸¹⁸⁾、⁸¹⁹⁾、⁸²⁰⁾、⁸²¹⁾、⁸²²⁾、⁸²³⁾、⁸²⁴⁾、⁸²⁵⁾、⁸²⁶⁾、⁸²⁷⁾、⁸²⁸⁾、⁸²⁹⁾、⁸³⁰⁾、⁸³¹⁾、⁸³²⁾、⁸³³⁾、⁸³⁴⁾、⁸³⁵⁾、⁸³⁶⁾、⁸³⁷⁾、⁸³⁸⁾、⁸³⁹⁾、⁸⁴⁰⁾、⁸⁴¹⁾、⁸⁴²⁾、⁸⁴³⁾、⁸⁴⁴⁾、⁸⁴⁵⁾、⁸⁴⁶⁾、⁸⁴⁷⁾、⁸⁴⁸⁾、⁸⁴⁹⁾、⁸⁵⁰⁾、⁸⁵¹⁾、⁸⁵²⁾、⁸⁵³⁾、⁸⁵⁴⁾、⁸⁵⁵⁾、⁸⁵⁶⁾、⁸⁵⁷⁾、⁸⁵⁸⁾、⁸⁵⁹⁾、⁸⁶⁰⁾、⁸⁶¹⁾、⁸⁶²⁾、⁸⁶³⁾、⁸⁶⁴⁾、⁸⁶⁵⁾、⁸⁶⁶⁾、⁸⁶⁷⁾、⁸⁶⁸⁾、⁸⁶⁹⁾、⁸⁷⁰⁾、⁸⁷¹⁾、⁸⁷²⁾、⁸⁷³⁾、⁸⁷⁴⁾、⁸⁷⁵⁾、⁸⁷⁶⁾、⁸⁷⁷⁾、⁸⁷⁸⁾、⁸⁷⁹⁾、⁸⁸⁰⁾、⁸⁸¹⁾、⁸⁸²⁾、⁸⁸³⁾、⁸⁸⁴⁾、⁸⁸⁵⁾、⁸⁸⁶⁾、⁸⁸⁷⁾、⁸⁸⁸⁾、⁸⁸⁹⁾、⁸⁹⁰⁾、⁸⁹¹⁾、⁸⁹²⁾、⁸⁹³⁾、⁸⁹⁴⁾、⁸⁹⁵⁾、⁸⁹⁶⁾、⁸⁹⁷⁾、⁸⁹⁸⁾、⁸⁹⁹⁾、⁹⁰⁰⁾、⁹⁰¹⁾、⁹⁰²⁾、⁹⁰³⁾、⁹⁰⁴⁾、⁹⁰⁵⁾、⁹⁰⁶⁾、⁹⁰⁷⁾、⁹⁰⁸⁾、⁹⁰⁹⁾、⁹¹⁰⁾、⁹¹¹⁾、⁹¹²⁾、⁹¹³⁾、⁹¹⁴⁾、⁹¹⁵⁾、⁹¹⁶⁾、⁹¹⁷⁾、⁹¹⁸⁾、⁹¹⁹⁾、⁹²⁰⁾、⁹²¹⁾、⁹²²⁾、⁹²³⁾、⁹²⁴⁾、⁹²⁵⁾、⁹²⁶⁾、⁹²⁷⁾、⁹²⁸⁾、⁹²⁹⁾、⁹³⁰⁾、⁹³¹⁾、⁹³²⁾、⁹³³⁾、⁹³⁴⁾、⁹³⁵⁾、⁹³⁶⁾、⁹³⁷⁾、⁹³⁸⁾、⁹³⁹⁾、⁹⁴⁰⁾、⁹⁴¹⁾、⁹⁴²⁾、⁹⁴³⁾、⁹⁴⁴⁾、⁹⁴⁵⁾、⁹⁴⁶⁾、⁹⁴⁷⁾、⁹⁴⁸⁾、⁹⁴⁹⁾、⁹⁵⁰⁾、⁹⁵¹⁾、⁹⁵²⁾、⁹⁵³⁾、⁹⁵⁴⁾、⁹⁵⁵⁾、⁹⁵⁶⁾、⁹⁵⁷⁾、⁹⁵⁸⁾、⁹⁵⁹⁾、⁹⁶⁰⁾、⁹⁶¹⁾、⁹⁶²⁾、⁹⁶³⁾、⁹⁶⁴⁾、⁹⁶⁵⁾、⁹⁶⁶⁾、⁹⁶⁷⁾、⁹⁶⁸⁾、⁹⁶⁹⁾、⁹⁷⁰⁾、⁹⁷¹⁾、⁹⁷²⁾、⁹⁷³⁾、⁹⁷⁴⁾、⁹⁷⁵⁾、⁹⁷⁶⁾、⁹⁷⁷⁾、⁹⁷⁸⁾、⁹⁷⁹⁾、⁹⁸⁰⁾、⁹⁸¹⁾、⁹⁸²⁾、⁹⁸³⁾、⁹⁸⁴⁾、⁹⁸⁵⁾、⁹⁸⁶⁾、⁹⁸⁷⁾、⁹⁸⁸⁾、⁹⁸⁹⁾、⁹⁹⁰⁾、⁹⁹¹⁾、⁹⁹²⁾、⁹⁹³⁾、⁹⁹⁴⁾、⁹⁹⁵⁾、⁹⁹⁶⁾、⁹⁹⁷⁾、⁹⁹⁸⁾、⁹⁹⁹⁾、¹⁰⁰⁰⁾、¹⁰⁰¹⁾、¹⁰⁰²⁾、¹⁰⁰³⁾、¹⁰⁰⁴⁾、¹⁰⁰⁵⁾、¹⁰⁰⁶⁾、¹⁰⁰⁷⁾、¹⁰⁰⁸⁾、¹⁰⁰⁹⁾、¹⁰¹⁰⁾、¹⁰¹¹⁾、¹⁰¹²⁾、¹⁰¹³⁾、¹⁰¹⁴⁾、¹⁰¹⁵⁾、¹⁰¹⁶⁾、¹⁰¹⁷⁾、¹⁰¹⁸⁾、¹⁰¹⁹⁾、¹⁰²⁰⁾、¹⁰²¹⁾、¹⁰²²⁾、¹⁰²³⁾、¹⁰²⁴⁾、¹⁰²⁵⁾、¹⁰²⁶⁾、¹⁰²⁷⁾、¹⁰²⁸⁾、¹⁰²⁹⁾、¹⁰³⁰⁾、¹⁰³¹⁾、¹⁰³²⁾、¹⁰³³⁾、¹⁰³⁴⁾、¹⁰³⁵⁾、¹⁰³⁶⁾、¹⁰³⁷⁾、¹⁰³⁸⁾、¹⁰³⁹⁾、¹⁰⁴⁰⁾、¹⁰⁴¹⁾、¹⁰⁴²⁾、¹⁰⁴³⁾、¹⁰⁴⁴⁾、¹⁰⁴⁵⁾、¹⁰⁴⁶⁾、¹⁰⁴⁷⁾、¹⁰⁴⁸⁾、¹⁰⁴⁹⁾、¹⁰⁵⁰⁾、¹⁰⁵¹⁾、¹⁰⁵²⁾、¹⁰⁵³⁾、¹⁰⁵⁴⁾、¹⁰⁵⁵⁾、¹

CL _{CR} (mL/min/ 1.73m ²) ^{注4)}	93.1±13.8	120.8±11.9	99.6±13.2	63.5±13.5
レベチラセタム				
C _{max} (μg/mL)	23.1±1.2	23.6±4.9	24.7±3.3	24.1±3.8
t _{max} (h)	0.8±0.3	0.6±0.2	0.5±0.0	1.6±1.5
AUC (μg·h/mL)	234±49	224±25	262±58	595±220
t _{1/2} (h)	7.6±1.0	7.6±0.7	8.7±1.5	18.4±7.2
CL/F (mL/min/ 1.73m ²)	63.4±9.7	62.5±8.7	55.4±10.5	29.2±13.5

平均値±SD

注4) レベチラセタム投与後の値

16.6.4 高齢者

高齢者におけるレベチラセタムの薬物動態について、クレアチニンクリアランスが30~71mL/minの被験者16例(年齢61~88歳)を対象として評価した結果、高齢者では消失半減期が約40%延長し、10~11時間となった²⁰⁾(外国人データ)。^[9.8, 16.6.1参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 フェニトイン

フェニトインの単剤治療で十分にコントロールできない部分発作又は強直間代発作を有する成人てんかん患者6例を対象に、レベチラセタム3000mg/日を併用投与したとき、フェニトインの血中濃度や薬物動態パラメータに影響を及ぼさなかった。フェニトインもレベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった^{21),22)}(外国人データ)。

16.7.2 バルプロ酸ナトリウム

健康成人16例を対象に、バルプロ酸ナトリウムの定常状態下においてレベチラセタムを1500mg単回経口投与したとき、バルプロ酸ナトリウムはレベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。レベチラセタムもバルプロ酸ナトリウムの薬物動態に影響を及ぼさなかった²³⁾(外国人データ)。

16.7.3 経口避妊薬(エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの合剤)

健康成人女性18例を対象に、経口避妊薬(エチニルエストラジオール0.03mg及びレボノルゲストレル0.15mgの合剤を1日1回)及びレベチラセタムを1回500mg1日2回21日間反復経口投与したとき、レベチラセタムはエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの薬物動態パラメータに影響を及ぼさなかった。各被験者の血中プロゲステロン及び黄体形成ホルモンの濃度は低濃度で推移し、経口避妊薬の薬効に影響を及ぼさなかった。経口避妊薬は、レベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった^{24),25)}(外国人データ)。

16.7.4 ジゴキシシン

健康成人11例を対象に、ジゴキシシン(1回0.25mgを1日1回)及びレベチラセタム1回1000mg1日2回7日間反復経口投与したとき、レベチラセタムはジゴキシシンの薬物動態パラメータに影響を及ぼさなかった。ジゴキシシンもレベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった²⁶⁾(外国人データ)。

16.7.5 ワルファリン

プロトロンビン時間の国際標準比(INR)を目標値の範囲内に維持するよう、ワルファリンの投与を継続的に受けている健康成人26例を対象に、ワルファリン(2.5~7.5mg/日)及びレベチラセタム1回1000mg1日2回7日間反復経口投与したとき、レベチラセタムはワルファリン濃度に影響を及ぼさず、プロトロンビン時間も影響を受けなかった。ワルファリンもレベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった²⁷⁾(外国人データ)。

16.7.6 プロベネシド

健康成人23例を対象に、プロベネシド(1回500mgを1日4回)及びレベチラセタム1回1000mg1日2回4日間反復経口投与したとき、プロベネシドはレベチラセタムの薬物動態には影響を及ぼさなかったが、主代謝物ucb L057の腎クリアランスを61%低下させた²⁸⁾(外国人データ)。

16.8 その他

16.8.1 生物学的同等性

〈イーケプラ錠500mg、イーケプラドライシロップ50%〉

健康成人26例にレベチラセタム500mg(ドライシロップ50%を1g又は500mg錠を1錠)を空腹時単回投与したとき、レベチラセタムの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。ドライシロップ50%と500mg錠は生物学的に同等であることが確認された²⁹⁾。

表16-9 単回投与時の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	ドライシロップ(N=26)	錠剤(N=26)	製剤間の比較幾何平均比 ^{注5)} (90%信頼区間)
C _{max} (μg/mL)	20.9 [24.5]	19.6 [28.1]	1.0680 (0.9689, 1.1772)
AUC _{0-t} (μg·h/mL)	149 [15.6]	151 [15.2]	0.9871 (0.9701, 1.0044)
t _{max} (h)	0.500 (0.233-1.50)	0.633 (0.250-2.00)	-

C_{max}及びAUC_{0-t}は幾何平均値[幾何CV(%)]

t_{max}は中央値(最小値-最大値)

注5) ドライシロップ50%/500mg錠

16.8.2 生物学的同等性試験

〈レベチラセタム錠250mg「タカタ」〉

レベチラセタム錠250mg「タカタ」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン(令和2年3月19日薬生薬審発0319第1号)」に基づきレベチラセタム錠500mg「タカタ」を標準製剤としたとき、溶出挙動に基づき生物学的に同等とみなされた³⁰⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈てんかん患者の部分発作(二次性全般化発作を含む)〉

17.1.1 国内第Ⅲ相試験(成人、単剤療法)

最近てんかんと診断された部分発作を有する16歳以上の患者を対象として、レベチラセタム1000~2000mg/日(1000mg/日を投与中に発作がみられた場合は2000mg/日に増量)又は3000mg/日(発作の有無にかかわらず、3000mg/日に強制漸増)を単剤にて経口投与したとき、主要評価項目である1000~2000mg/日群の最終評価用量における6ヵ月間発作消失患者の割合は、73.8%(45/61例)であった。1000~2000mg/日群の最終評価用量での1年間発作消失患者の割合は59.0%(36/61例)であった。また、3000mg/日群における6ヵ月間発作消失患者の割合は22.2%(2/9例)、1年間発作消失患者の割合は11.1%(1/9例)であった³¹⁾。

副作用発現頻度は54.9%(39/71例)であった。主な副作用は傾眠32.4%(23/71例)であった。

17.1.2 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(成人、併用療法)

レベチラセタム1000mg/日、3000mg/日及びプラセボを12週間経口投与(既存の抗てんかん薬との併用)した場合、主要評価項目である週あたりの部分発作回数減少率は下表のとおりであり、プラセボ群とレベチラセタム群(1000及び3000mg/日)並びにレベチラセタム1000mg/日群の間で統計学的有意差が認められた(それぞれp<0.001並びにp=0.006、投与群を因子、観察期間における対数変換した週あたりの部分発作回数を共変量とする共分散分析)。なお、各群における50%レスポンス率(週あたりの部分発作回数観察期間と比べて50%以上改善した患者の割合)は、プラセボ群13.8%(9/65例)、1000mg/日群31.3%(20/64例)、3000mg/日群28.6%(18/63例)であった³²⁾。

表17-1 部分発作回数減少率

	例数 ^{注1)}	週あたりの部分発作回数 ^{注2)}			プラセボ群に対する減少率 ^{注3)} 、 ^{注4)} [95%信頼区間] (p値)
		観察期間	評価期間	減少率(%)	
プラセボ群	65	2.73	2.67	6.11	
1000mg/日群	64	3.58	2.25	19.61	18.8 [6.0, 29.9] (p=0.006)
3000mg/日群	63	3.44	2.08	27.72	23.0 [10.7, 33.6] (p<0.001)

注1) 観察期間及び評価期間の両データが揃っている症例数

注2) 中央値

注3) 対数化調整済平均値に基づく減少率

注4) 投与群を因子、観察期間における対数変換した週あたりの部分発作回数を共変量とする共分散分析

増量期間及び評価期間の副作用発現頻度は1000mg/日投与群で56.9%(41/72例)、3000mg/日投与群で54.9%(39/71例)であった。主な副作用は1000mg/日投与群で、傾眠13.9%(10/72例)、鼻咽頭炎8.3%(6/72例)、浮動性めまい8.3%(6/72例)、3000mg/日投与群で傾眠9.9%(7/71例)、鼻咽頭炎8.5%(6/71例)、浮動性めまい5.6%(4/71例)であった。

17.1.3 国内第Ⅲ相試験（成人、併用療法）

レベチラセタム 500mg/日、1000mg/日、2000mg/日、3000mg/日及びプラセボを12週間経口投与（既存の抗てんかん薬との併用）した場合、評価期間における観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率（中央値）は、それぞれ12.92%、18.00%、11.11%、31.67%及び12.50%であり、主要評価項目であるレベチラセタム1000mg/日群、3000mg/日群及びプラセボ群の3群間での評価期間における観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率に、統計学的な有意差は認められなかった（ $p=0.067$ 、Kruskal-Wallis検定）。なお、各群における50%レスポンス率は、プラセボ群11.6%（8/69例）、500mg/日群19.1%（13/68例）、1000mg/日群17.6%（12/68例）、2000mg/日群16.2%（11/68例）、3000mg/日群33.3%（22/66例）であった³³⁾。

増量期間及び評価期間の副作用発現頻度は、500mg/日投与群60.6%（43/71例）、1000mg/日投与群61.4%（43/70例）、2000mg/日投与群58.6%（41/70例）、3000mg/日投与群64.3%（45/70例）であった。主な副作用は500mg/日投与群で、鼻咽頭炎14.1%（10/71例）、下痢9.9%（7/71例）、浮動性めまい7.0%（5/71例）、傾眠7.0%（5/71例）、1000mg/日投与群で、鼻咽頭炎18.6%（13/70例）、傾眠10.0%（7/70例）、2000mg/日投与群で、傾眠17.1%（12/70例）、鼻咽頭炎15.7%（11/70例）、挫傷7.1%（5/70例）、3000mg/日投与群で鼻咽頭炎21.4%（15/70例）、傾眠17.1%（12/70例）、好中球数減少7.1%（5/70例）であった。

17.1.4 国内長期継続投与試験

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（成人、併用療法）を完了した患者151例を対象として、レベチラセタム1000~3000mg/日を1日2回に分けて経口投与したときの部分発作回数は以下のとおりであった^{34)~36)}。

本試験に参加した被験者のうち、76例がその後計画された継続試験に移行し本試験を終了した（24~36ヵ月で1例、36~48ヵ月で47例、48ヵ月以降で28例）。

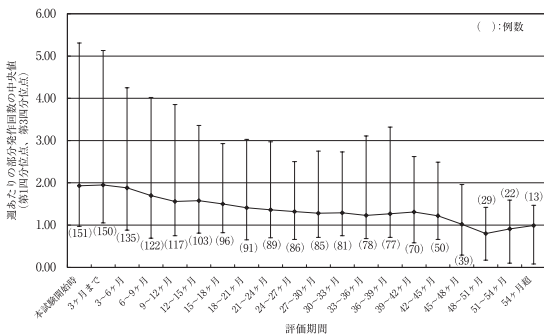


図17-1 部分発作回数

副作用発現頻度は92.1%（139/151例）であった。主な副作用は鼻咽頭炎55.6%（84/151例）、頭痛24.5%（37/151例）、傾眠22.5%（34/151例）であった。

17.1.5 国内第Ⅲ相試験（小児）

既存の抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られない部分発作を有する4歳以上16歳未満の小児てんかん患者73例を対象として、レベチラセタム40又は60mg/kg/日（体重50kg以上は2000又は3000mg/日）を1日2回に分けて14週間経口投与（既存の抗てんかん薬との併用）したとき、主要評価項目である観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率の中央値（95%信頼区間）は、43.21%（26.19%、52.14%）であり、発作頻度の減少が認められた。

また、小児てんかん患者55例に14週以降もレベチラセタム20~60mg/kg/日（体重50kg以上は1000~3000mg/日）を1日2回に分けて継続投与したときの部分発作回数は以下のとおりであった³⁷⁾。

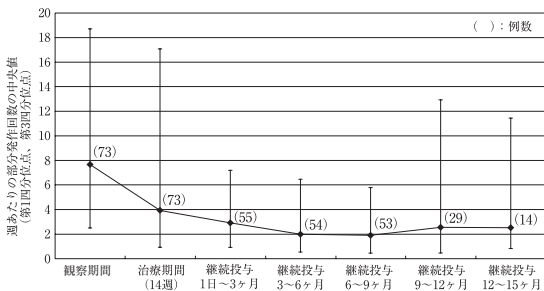


図17-2 部分発作回数

副作用発現頻度は58.9%（43/73例）であった。主な副作用は、傾眠42.5%（31/73例）であった。

（他の抗てんかん薬で十分な効果が認められてい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）

17.1.6 国際共同第Ⅲ相試験（成人）

既存の抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られない強直間代発作を有する16歳以上のてんかん患者251例（日本人43例を含む）を対象として、レベチラセタム1000若しくは3000mg/日（1000mg/日から投与を開始し、投与8週までに発作がみられた場合は2週間隔で1000mg/日ずつ3000mg/日に増量）又はプラセボを28週間経口投与（既存の抗てんかん薬との併用）したとき、主要評価項目である観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率は下表のとおりであり、プラセボ群とレベチラセタム群の間で統計学的な有意差が認められた（ $p < 0.0001$ 、投与群及び国を因子、観察期間における週あたりの強直間代発作回数を共変量とする共分散分析³⁸⁾）。

表17-2 強直間代発作回数減少率

	例数 ^{注5)}	週あたりの強直間代発作回数 ^{注6)}			プラセボ群との差 ^{注7)} [95%信頼区間] (p値)
		観察期間	治療期間	減少率 (%)	
プラセボ群	109	0.83	0.65	19.64	56.13 [44.02, 68.24] ($p < 0.0001$)
レベチラセタム群	117	0.89	0.16	76.98	

注5) Full Analysis Set

注6) 中央値

注7) 投与群及び国を因子、観察期間における週あたりの強直間代発作回数を共変量とする共分散分析

副作用発現頻度は23.8%（30/126例）であった。主な副作用は傾眠2.4%（3/126例）であった。また、主な臨床検査値異常（副作用）は、尿中蛋白陽性7.1%（9/126例）、血小板数減少4.0%（5/126例）、好中球数減少3.2%（4/126例）であった。

17.1.7 国内第Ⅲ相試験（小児）

既存の抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られない強直間代発作を有する4歳以上16歳未満の小児てんかん患者13例を対象として、レベチラセタム40又は60mg/kg/日（体重50kg以上は2000又は3000mg/日）を24週間経口投与（既存の抗てんかん薬との併用）したとき、主要評価項目である観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率の中央値（95%信頼区間）は、56.52%（-15.74%、98.18%）であった³⁹⁾。

副作用発現頻度は38.5%（5/13例）であった。副作用は傾眠23.1%（3/13例）、運動緩慢7.7%（1/13例）、頭痛7.7%（1/13例）、下痢7.7%（1/13例）であった。また、臨床検査値異常（副作用）は、心電図QT延長7.7%（1/13例）であった。

17.1.8 長期継続投与試験（成人及び小児）

国際共同第Ⅲ相試験若しくは小児国内第Ⅲ相試験を完了、又は国際共同第Ⅲ相試験を効果不十分のため投与20週以降に中止した日本人患者44例を対象として、成人（16歳以上）ではレベチラセタム1000~3000mg/日、小児ではレベチラセタム20~60mg/kg/日（体重50kg以上は1000~3000mg/日）を経口投与したとき、強直間代発作回数は以下のとおりであった⁴⁰⁾⁴¹⁾。

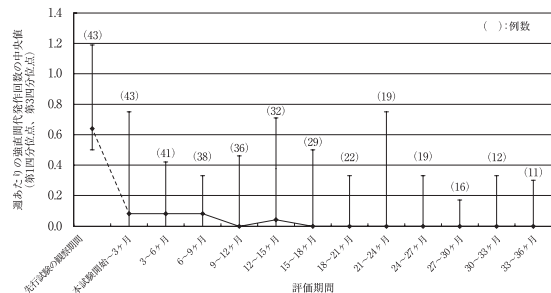


図17-3 強直間代発作回数

副作用発現頻度は38.6%（17/44例）であった。主な副作用は傾眠11.4%（5/44例）であった。また、臨床検査値異常（副作用）は、心電図QT延長4.5%（2/44例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加2.3%（1/44例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加2.3%（1/44例）、C-反応性蛋白増加2.3%（1/44例）、体重増加2.3%（1/44例）であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

レベチラセタムは、各種受容体及び主要なイオンチャネルとは結合しない⁴²⁾、神経終末のシナプス小胞たん白質2A（SV2A）との結合⁴²⁾⁴³⁾、N型Ca²⁺チャネル阻害⁴⁴⁾、細胞内Ca²⁺の遊離抑制⁴⁵⁾、GABA及びグリシン作動性電流に対するアロステリック阻害の抑制⁴⁶⁾、神経細胞間の過剰な同期化の抑制⁴⁷⁾などが確認されている。SV2Aに対する結合親和性と各種てんかん動物モデル

ルにおける発作抑制作用との間には相関が認められることから、レベチラセタムとSV2Aの結合が、発作抑制作用に寄与しているものと考えられる⁴⁸⁾。

18.2 てんかん発作に対する作用

古典的スクリーニングモデルである最大電撃けいれんモデル及び最大ベンチレンテトラゾール誘発けいれんモデルなどでは、けいれん抑制作用を示さなかった⁴⁹⁾が、角膜電気刺激キンドリングマウス⁴⁹⁾、ベンチレンテトラゾールキンドリングマウス⁴⁹⁾、ピロカルピン又はカイニン酸を投与のラット⁴⁹⁾、ストラスプール遺伝性欠伸てんかんラット (GAERS)⁵⁰⁾、聴原性発作マウス⁵¹⁾などの部分発作、全般発作を反映したてんかん動物モデルにおいて、発作抑制作用を示した。

18.3 抗てんかん原性作用

扁桃核電気刺激キンドリングラットにおいて、キンドリング形成を抑制した⁵²⁾。

18.4 中枢神経に対するその他の作用

ラットのMorris水迷路試験において認知機能に影響を及ぼさず⁵³⁾、ローターロッド試験では運動機能に影響を及ぼさなかった⁴⁹⁾。また、中大脳動脈結紮ラットにおいて神経細胞保護作用を示した⁵⁴⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：レベチラセタム (Levetiracetam)

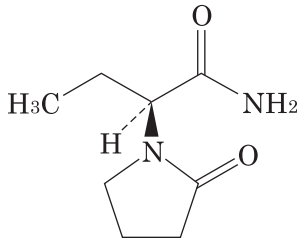
化学名：(2S)-2-(2-Oxopyrrolidine-1-yl) butyramide

分子式：C₈H₁₄N₂O₂

分子量：170.21

性状：白色の粉末である。水に極めて溶けやすく、メタノール、エタノール (99.5) 又はジメチルスルホキシドに溶けやすい。

化学構造式：



20. 取扱い上の注意

本剤は高温高湿を避けて保存すること。

22. 包装

〈レベチラセタム錠 250mg [タカタ]〉

100錠 [10錠 (PTP)] × 10]

〈レベチラセタム錠 500mg [タカタ]〉

100錠 [10錠 (PTP)] × 10]

23. 主要文献

- 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性過敏症症候群
- 日本人健康成人におけるレベチラセタム単回投与時の薬物動態 (イーケブラ錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.6.3.1)
- 日本人健康成人におけるレベチラセタム反復投与時の薬物動態 (イーケブラ錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.6.3.2)
- 日本人健康成人におけるレベチラセタム錠及び注射剤の単回投与時の比較 (イーケブラ点滴静注：2014年7月4日承認、申請資料概要2.7.6.1.1)
- 外国小児てんかん患者におけるレベチラセタム単回投与時の薬物動態① (イーケブラ錠/ドライシロップ：2013年5月31日承認、申請資料概要2.7.6.2.1)
- 外国小児てんかん患者におけるレベチラセタム単回投与時の薬物動態② (イーケブラ錠/ドライシロップ：2013年5月31日承認、審査報告書)
- レベチラセタムに関する母集団薬物動態解析-1 (イーケブラ錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.2.2.3)
- Toublanc, N. et al. : Drug Metab. Pharmacokinet., 2014 ; 29 : 61-68
- 社内資料：生物学的同等性試験 (レベチラセタム錠 500mg [タカタ])
- 日本人健康成人におけるレベチラセタムの薬物動態に及ぼす食事の影響 (イーケブラ錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.6.1.2)
- Ramael, S. et al. : Clin. Ther., 2006 ; 28 : 734-744
- Strolin, Benedetti. M. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., 2003 ; 59 : 621-630
- 分布 (イーケブラ錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.6.4.1、2.6.4.4)

- 代謝 (代謝経路) (イーケブラ錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.4.3.3、2.6.2.2)
- 代謝 (薬物動態学的薬物相互作用) (イーケブラ錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.6.4.7)
- 排泄 (イーケブラ錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.2.3.2)
- Yamamoto, J. et al. : Clin. Drug Investig., 2014 ; 34 : 819-828
- Brockmüller, J. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 2005 ; 77 : 529-541
- 肝機能障害患者 (イーケブラ錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.6.4.5)
- 高齢者 (外国人) におけるレベチラセタム単回及び反復経口投与時の薬物動態 (イーケブラ錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.5.3.4、2.7.6.4.1)
- Browne, T. R. et al. : J. Clin. Pharmacol., 2000 ; 40 : 590-595
- 薬物相互作用 (フェニトイン) (イーケブラ錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.6.5.6)
- Coupez, R. et al. : Epilepsia, 2003 ; 44 : 171-178
- Ragueneau-Majlessi, I. et al. : Epilepsia, 2002 ; 43 : 697-702
- 薬物相互作用 (経口避妊薬) (イーケブラ錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.6.5.1)
- Levy, R. H. et al. : Epilepsy Res., 2001 ; 46 : 93-99
- Ragueneau-Majlessi, I. et al. : Epilepsy Res., 2001 ; 47 : 55-63
- レベチラセタム及び代謝物の薬物動態に及ぼすプロベネシドの影響 (イーケブラ錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.6.5.4)
- ドライシロップと錠剤の生物学的同等性試験 (イーケブラ錠/ドライシロップ：2013年5月31日承認、申請資料概要2.7.6.1.1)
- 社内資料：生物学的同等性試験及び溶出性試験 (レベチラセタム錠 250mg [タカタ])
- 日本における部分発作単剤療法の第Ⅲ相試験 (イーケブラ錠/ドライシロップ/点滴静注：2015年2月20日承認、審査報告書)
- 日本における部分発作併用療法のプラセボ対照比較試験 (国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (成人、併用療法)) (イーケブラ錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.6.7.1)
- 日本における部分発作併用療法のプラセボ対照比較試験 (国内第Ⅲ相試験 (成人、併用療法)) (イーケブラ錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.6.7.2)
- 八木和一他：てんかん研究 2012 ; 29 : 441-454
- 国内長期継続投与試験① (イーケブラ錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.6.8.1)
- 国内長期継続投与試験② (イーケブラ錠：2010年7月23日承認、審査報告書)
- 日本における部分発作併用療法の小児第Ⅲ相試験 (イーケブラ錠/ドライシロップ：2013年5月31日承認、申請資料概要2.7.6.4.2)
- 日本及び中国における強直間代発作併用療法のプラセボ対照比較試験 (イーケブラ錠/ドライシロップ/点滴静注：2016年2月29日承認、申請資料概要2.7.6.1.1)
- 日本における強直間代発作併用療法の小児第Ⅲ相試験 (イーケブラ錠/ドライシロップ/点滴静注：2016年2月29日承認、申請資料概要2.7.6.2.1)
- 日本における強直間代発作併用療法の長期継続投与試験① (イーケブラ錠/ドライシロップ/点滴静注：2016年2月29日承認、申請資料概要2.7.6.2.2)
- 日本における強直間代発作併用療法の長期継続投与試験② (イーケブラ錠/ドライシロップ/点滴静注：2016年2月29日承認、審査報告書)
- Noyer, M. et al. : Eur. J. Pharmacol., 1995 ; 286 : 137-146
- Lynch, B. A. et al. : Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A., 2004 ; 101 : 9861-9866
- Lukyanetz, E. A. et al. : Epilepsia, 2002 ; 43 : 9-18
- Pisani, A. et al. : Epilepsia, 2004 ; 45 : 719-728
- Rigo, J. M. et al. : Br. J. Pharmacol., 2002 ; 136 : 659-672
- Margineanu, D. G. et al. : Pharmacol. Res., 2000 ; 42 : 281-285
- Kaminski, R. M. et al. : Neuropharmacology, 2008 ; 54 : 715-720
- Klitgaard, H. et al. : Eur. J. Pharmacol., 1998 ; 353 : 191-206
- Gower, A. J. et al. : Epilepsy Res., 1995 ; 22 : 207-213
- Gower, A. J. et al. : Eur. J. Pharmacol., 1992 ; 222 : 193-203
- Löscher, W. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 1998 ; 284 : 474-479
- Lamberty, Y. et al. : Epilepsy Behav., 2000 ; 1 : 333-342
- Hanon, E. et al. : Seizure, 2001 ; 10 : 287-293

24. 文献請求先及び問い合わせ先

高田製薬株式会社 文献請求窓口

〒336-8666 さいたま市南区沼影1丁目11番1号

電話 0120-989-813

FAX 048-838-2121

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

高田製薬株式会社

さいたま市西区宮前町203番地1