

イーケプラ点滴静注 500mg (レベチラセタム) に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、ユーシービージャパン株式会社に帰属するものであり、当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に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

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 概要

レベチラセタムは 1980 年代初期に UCB 社（ベルギー）で発見された中枢作用物質で、従来の抗てんかん薬とは異なる作用機序を有する抗てんかん薬である。

レベチラセタムに関する開発は、外国が先行しており、欧州及び米国では「成人てんかん患者の部分発作^{注1)}に対する併用療法」（剤形：錠剤）を最初の適応として、それぞれ 2000 年 9 月及び 1999 年 11 月に承認されている。初回承認以降もてんかん領域での適応拡大を進め、2013 年 1 月現在、小児部分発作、ミオクロニー発作及び強直間代発作に対する併用療法の適応に加え、欧州では部分発作に対する単剤療法での適応も有している。レベチラタムの製剤については、初回申請時の錠剤の承認以降、内服液剤、徐放錠（米国のみ）及び注射剤の開発が行われ、それぞれ承認を取得している。

注射剤については、「経口投与ができない場合の一時的な代替製剤」として、経口製剤に準ずる効能・効果にて、欧州では 2006 年 3 月、米国では 2006 年 7 月に承認を取得した。2013 年 1 月現在、注射剤は、40 以上の国又は地域で承認されている。

本邦では、2010 年 7 月に「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部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法」（剤形：錠剤）の効能・効果で最初の承認を取得後、2013 年 5 月及び 6 月に、それぞれ小児用量の追加及び剤形追加（ドライシロップ剤）に係る承認も取得した（表 1.5.1-1 参照）。

表 1.5.1-1 本邦におけるレベチラセタムの承認状況

項目	内容
販売名	イーケプラ [®] 錠 250 mg、同錠 500 mg、同ドライシロップ 50%
効能・効果	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部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法
承認状況	2010 年 7 月：初回承認（イーケプラ 錠 250 mg、同錠 500 mg） 2013 年 5 月：小児用量の追加に係る一部変更承認（イーケプラ錠 250 mg、同錠 500 mg） 2013 年 6 月：剤形追加に係る承認（イーケプラドライシロップ 50%）
再審査期間	2010 年 7 月 23 日～2018 年 7 月 22 日

本承認申請の目的は、レベチラセタムに関する新投与経路医薬品として、注射剤（イーケプラ[®] 点滴静注 500 mg）の承認を取得することであり、本承認申請の概要を表 1.5.1-2 に示す。

てんかん薬物治療は長期にわたることから、何らかの理由で一時的に経口投与ができない場合でもてんかん発作に対する継続的な治療が必要であり、代替投与経路を提供することは有益であると考え、本承認申請に至った。

注1) 部分発作に対する適応として、本邦と同様に外国の承認適応にも二次性全般化発作は含まれるが、本文では「二次性全般化発作は含まれる」旨の記載は省略した。

表 1.5.1-2 本承認申請の概要

項目	内容
販売名	イーケブラ®点滴静注 500 mg
申請区分	医療用医薬品 (3) 新投与経路医薬品
効能・効果	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 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部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法
用法・用量	<p>レベチラセタムの経口投与から本剤に切り替える場合：</p> <p>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 分かけて静脈内投与する。</p> <p>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：</p> <p>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、1 回量を 15 分かけて静脈内投与する。</p> <p>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、1 回量を 15 分かけて静脈内投与する。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>

1.5.2 開発の経緯

レベチラセタム注射剤に係る開発の経緯を図 1.5.2-1 に示した。

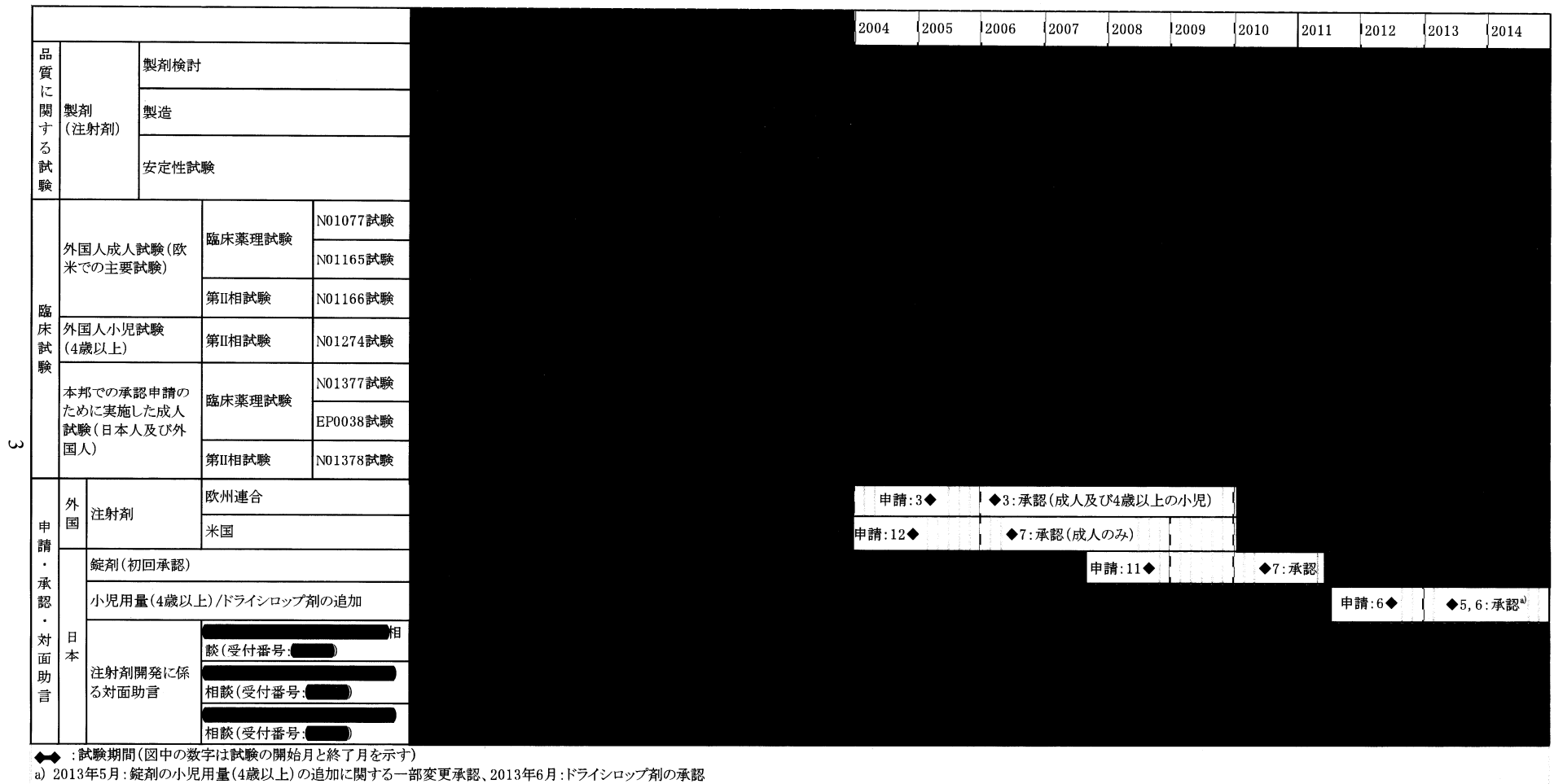


図 1.5.2-1 レベチラセタム注射剤に係る開発の経緯図

1.5.2.1 品質に関する試験の経緯

原薬について、注射剤では、既承認の経口製剤で使用している原薬の規格及び試験方法に「XXXXXXXXXX試験」、「XXXXXXXXXX試験」を追加しているが、製造方法は同一である。

注射剤に関する製剤設計の検討は、2004年より開始され、パイロットスケール製造、スケールアップ検討を経て、実生産スケールでの製造に着手し、2006年に欧米での発売に至った。

注射剤の容器については、[]製造時には[]を使用していたが、[]ではガラス製バイアルを検討し、市販用容器とした。ガラス製バイアルの栓について、[]栓を使用していたが、[]年に[]を追加導入した。

安定性試験については、本承認申請のための実生産スケールのバッチによる長期保存試験、加速試験及び苛酷試験（温度、光）を████年より開始した。本剤（500 mg/5 mL/1 バイアル）は、████時点で長期保存試験において████ヵ月間、加速試験において6ヵ月間安定であった。

1.5.2.2 非臨床試験の経緯

レベチラセタムの静脈内投与を想定した非臨床試験として、安全性薬理試験で認められた肺動脈圧上昇を考慮し、ラット及びビヌの反復投与毒性試験（2週間及び4週間）は15分間静脈内投与で実施した。

これらの試験報告書は、いずれも本邦における初回承認申請の際に添付しており、本承認申請にあたり、新たな非臨床試験は実施していない。

本承認申請では、静脈内投与に関する非臨床試験の成績を再掲し、レベチラセムの静脈内投与に係る安全性について概括した。

1.5.2.3 臨床開発の経緯

レベチラセタムは、欧米での開発が先行しており、注射剤に関する本邦での開発についても、先行する欧米の状況をもとに計画した。

以下に欧米及び国内での臨床開発に関する経緯を示す。

1.5.2.3.1 欧米での臨床開発の経緯

(1) 欧米の承認申請に用いたレベチラセタム注射剤の臨床試験

レベチラセタム注射剤の承認申請に用いた臨床データパッケージは、静脈内投与時と経口投与時の薬物動態を比較することで、注射剤が経口製剤の代替製剤として使用可能か否かを検討すると共に、静脈内投与時の安全性を評価することを目的に構成された。

欧米の承認申請時に提示したレベチラセタム注射剤の臨床試験一覧を表 1.5.2-1 に示した。

表 1.5.2-1 欧米の承認申請時に提示したレベチラセタム注射剤の臨床試験

試験番号	試験の種類	対象	目的	注射速度	用法用量	投与期間	試験実施時期
主要な臨床試験							
N01077	臨床薬理試験	健康成人	Part A：静脈内投与時（注射剤）と経口投与時（錠剤）の薬物動態の比較	15 分	1500 mg	単回	●●●年
			Part B：静脈内投与時の薬物動態、安全性及び忍容性の検討		3000 mg/日、1 日 2 回	4.5 日間	
N01165			静脈内投与時（高用量、より速い投与速度）の安全性、忍容性及び薬物動態の検討	15 分	2000 mg 3000 mg 4000 mg	単回	●●●年
				5 分	1500 mg 2000 mg 2500 mg		
N01166	第Ⅱ相試験	成人てんかん患者	経口から静脈内への投与経路変更時の安全性及び忍容性の検討	15 分	1000～3000 mg/日、1 日 2 回	4 日間	●●●年
その他の臨床試験（開発初期に実施した探索的な臨床試験）							
N058	臨床薬理試験	健康成人	最大耐性用量の決定	5 分	25～1600 mg	単回	●●●年
N069			静脈内投与時（注射剤）と経口投与時（カプセル剤及び内服液）のバイオアベイラビリティの比較	2 分	1000 mg	単回	●●●年
N060	薬力学的試験	高齢健康成人	静脈内投与による局部脳血流量への影響	3～4 時間	500 mg	単回	●●●年
N099		手術予定の成人患者	静脈内投与による深部静脈血栓症の予防効果	不明	250 mg/日 1 日 1 回	最大 3 日間	●●●年
N204		健康成人	静脈内投与による局所脳血流に対する影響	3 時間	1000 mg	単回	●●●～●●●年

表 1.5.2-1 に提示した試験のうち、N01077 試験、N01165 試験及び N01166 試験の 3 試験は、レベチラセタム注射剤の承認申請を目的として実施された試験であり、欧米の承認審査では、主にこれら 3 試験の結果を基にレベチラセタム注射剤が評価された。一方、初期に行われた臨床薬理試験及び薬力学的試験（N058 試験、N069 試験、N060 試験、N099 試験及び N204 試験）は、レベチラセタムの初期の注射剤を用いて、●●●年代に実施した試験である。これらの 5 試験で使用したレベチラセタム注射剤は、欧米の申請製剤とは成分及び組成が異なり、更に用量・投与速度も、申請した用量・投与速度（1 回 500～1500 mg、15 分間静脈内投与）と異なった。

以下に、主要な臨床試験（N01077 試験、N01165 試験及び N01166 試験）の計画及び結果の概略を示す。

N01077 試験は、外国人健康成人を対象にレベチラセタムの 15 分間静脈投与時（注射剤）と経口投与時（錠剤）の薬物動態及び安全性を検討することを目的として、●●●年に実施した。その結果、15 分間静脈内投与時と経口投与時の薬物動態の類似性が示され、更に 15 分間静脈内投与時と経口投与時の安全性プロファイルが同様であることを確認した。

N01165 試験は、●●●相談（●●●年●●月開催）での米国食品医薬品局（FDA）見解「●●●」に基づいて計画し、外国人健康成人を対象に●●●年に実施した。

その結果、高用量（最高 4000 mg を 15 分間）及び速い投与速度（最高 2500 mg を 5 分間）で静脈内投与した場合でも安全性に問題がないことが確認され、薬物動態の結果もレベチラセタムの既知の薬物動態プロファイルと同様であった。

N01166 試験は、[redacted]として計画された試験であり、部分発作を有する外国人成人てんかん患者を対象に、レベチラセタム錠（1000～3000 mg/日、1 日 2 回）から、同用量のレベチラセタム注射剤（1000～3000 mg/日、1 日 2 回、15 分間静脈内投与）に 4 日間切り替えた時の安全性を検討することを目的として、[redacted]年に実施した。その結果、レベチラセタムの 15 分間静脈内投与時の安全性プロファイルは、レベチラセタム経口投与時の既知の安全性プロファイルと同様であることを確認した。

(2) 欧米での小児適応追加に関する経緯

表 1.5.2-1 に提示したレベチラセタム注射剤の臨床試験は、いずれも成人を対象とした試験であり、申請時点では成人の承認取得を目的としていた。しかし、当該審査中に、別途申請中であったレベチラセタム経口製剤の小児への適応拡大が承認されたことを踏まえ、注射剤でも小児の適応を取得するため、小児及び成人での静脈内投与及び経口投与時の薬物動態を比較シミュレーションした報告書（Expert Report¹⁾）を提出し、成人と併せて小児での承認取得も目指した。

Expert Reportでは、小児対象のN01139 解析²⁾で構築した[redacted]の母集団薬物動態モデル及び健康成人対象のN01077 試験のデータを基にした[redacted]モデルを用いて、小児にレベチラセタムを静脈内投与した時の薬物動態を予測した。その結果、小児にレベチラセタム 30 mg/kg を 15 分間静脈内投与した時の推定曝露量は、成人にレベチラセタム 1500 mg を 15 分間静脈内投与した時の範囲内であり、[redacted]モデルを用いた小児の 15 分間静脈内投与時の血漿中レベチラセタム濃度に経口投与時との大きな違いはなかった。しかし、成人の 15 分間静脈内投与終了時のC_{max}の実測値は、[redacted]の母集団薬物動態モデルを基にした予測値よりも高かった。

欧州では、Expert Reportで用いられた薬物動態モデルは不十分であるが、以下の追加解析を実施することを条件³⁾に成人に加え小児での適応も承認された²⁾。

- 静脈内投与終了時のC_{max}の予測値をより正確に算出するために、[redacted]モデルを構築し、シミュレーションを実施する
- [redacted]モデルを用いて、投与時間を長くした場合のC_{max}に対する影響を探索的に検討する

米国では、成人での適応は取得したが、小児についてはFDA 見解として「Expert Report の結果に異論はないが、申請した用量及び投与速度での小児てんかん患者の安全性データが必要」との結論に至ったため、小児での適応取得には至らなかった³⁾。また、成人適応の承認取得時に、The

^{注2)} N01139解析（一部変更承認申請資料〔小児用量〕：CTD 5.3.3.5.2）：外国人小児てんかん患者を対象としたレベチラセタム経口製剤の母集団薬物動態解析

^{注3)} UCB社は、欧州医薬品庁（EMA）からの指摘を踏まえ、Expert Reportのフォローアップ解析としてN01248解析⁴⁾を実施し、レベチラセタム注射剤の承認取得後の[redacted]年[redacted]月にEMAへ提出した。UCB社は、本結果を踏まえ、小児での用法・用量を含む注射剤の添付文書の変更は不要であることを報告した⁵⁾。

Pediatric Research Equity Act (PREA)⁶⁾に基づき、小児を対象とした試験を実施し、安全性及び薬物動態を検討することをFDAより要請された⁷⁾。

UCB社は、米国のPREAに基づき、N01274試験（4～16歳）及びN01275試験（1ヵ月～4歳未満）を計画し、主目的として安全性を評価することとした。薬物動態については、両試験から得られた結果を統合した母集団薬物動態解析（CL0010解析）で評価することとした。

N01274試験は、4～16歳の小児てんかん患者に対してレベチラセタム注射剤を15分間静脈内投与（最長4日間）した時の安全性の検討を主目的として[]年～[]年に実施した。その結果、レベチラセタム15分間静脈内投与は、一時的に経口投与ができない時の安全な代替治療であり、良好な忍容性を示した。

N01275試験は、1ヵ月～4歳未満の小児てんかん患者に対してレベチラセタム注射剤を15分間静脈内投与（最長4日間）した時の安全性の検討を主目的として[]年～[]年に実施した。その結果、レベチラセタム15分間静脈内投与は、一時的に経口投与ができない時の安全な代替治療であり、良好な忍容性を示した。

CL0010解析では、N01274試験及びN01275試験で得られたデータから、小児を対象としたレベチラセタム静脈内投与時の薬物動態を検討した。CL0010解析で用いた静脈内投与時の血漿中レベチラセタム濃度は、N01288解析^{注4)}の経口投与時と同程度であったため、経口投与から静脈内投与、又は静脈内投与から経口投与への投与経路変更時に用量の調整は不要と考えられた。

欧州医薬品庁(EMA)に対しては、Paediatric Regulation (No.1901/2006)の第46項に従い、N01274試験及びN01275試験の総括報告書をそれぞれ[]年[]月及び[]年[]月に提出した。N01274試験の結果から、4歳以上の小児の用法・用量について変更の必要がないことをEMAに報告した。なお、[]^{8,9)}。

FDAに対しては、PREAに基づくFDAの要求に従いN01274試験の総括報告書を[]年[]月に、N01275試験の総括報告書及びCL0010解析報告書を20[]年[]月に提出したが、[]

(3) 欧米での経口製剤及び注射剤の承認取得後の効能・効果の追加取得に関する経緯

レベチラセタム経口製剤では、初回承認適応（部分発作に対する併用療法）の他、ミオクロニー発作に対する併用療法、強直間代発作に対する併用療法、及び部分発作に対する単剤療法の適応を取得するための各種臨床試験を実施し、効能・効果の追加に関する承認を取得した^{注5)}（1.6項参照）。

一方、レベチラセタム注射剤では、上記の効能・効果の追加のための臨床試験は実施せず、欧州では経口製剤での適応承認時と同時に、米国では経口製剤での適応承認後に、経口製剤のデータを基にしてその適応を申請し、承認された。

注4) N01288解析：1ヵ月～16歳の小児てんかん患者を対象としたレベチラセタム経口製剤の母集団薬物動態解析

注5) 部分発作に対する単剤療法の適応は、欧州でのみ取得している

1.5.2.3.2 国内での臨床開発の経緯

欧米の開発経緯を基に、本邦でもレベチラセタム注射剤を新投与経路医薬品として「経口投与ができない場合の一時的な代替製剤」となるよう、レベチラセタム経口製剤に準じる効能・効果、用法・用量での適応取得を計画した。独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、総合機構と略す）との医薬品対面助言を活用し、臨床データパッケージの構成、臨床試験計画の妥当性を確認した上で、各種臨床試験を実施した。以下に臨床開発の経緯を示す。

(1) 本邦における開発戦略及び総合機構からの助言

欧米では、1.5.2.3.1 項に記載のとおり、経口投与時と 15 分間静脈内投与時のレベチラセタムの薬物動態及び安全性プロファイルが類似していたことから、レベチラセタム注射剤の有効性検証試験は実施せず、レベチラセタム注射剤の安全性試験及び薬物動態試験の結果を基に、「経口投与ができない場合の一時的な代替製剤」としてレベチラセタム注射剤の承認を取得した。

このような背景を基に、本邦の承認申請のための臨床データパッケージとして、欧米の承認申請を目的として実施した外国 3 試験（N01077 試験、N01165 試験、N01166 試験）に加え、以下の 2 試験を実施する開発戦略を立案した。

- ・ 日本人健康成人を対象とした 15 分間静脈内投与時（注射剤）と経口投与時（錠剤）の薬物動態の比較を主目的とした第 I 相試験（N01377 試験）
- ・ 部分発作を有する日本人成人てんかん患者を対象とした経口投与から 15 分間静脈内投与への投与経路変更時の安全性の検討を主目的とした第 II 相試験（N01378 試験）

本開発戦略の妥当性について、総合機構との医薬品対面助言（区分：[REDACTED] [REDACTED] 相談、受付日・番号：平成[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日・[REDACTED]）を実施した結果、総合機構から以下の見解を得た。その他、N01378 試験の計画について、[REDACTED]、[REDACTED]、並びに[REDACTED]についても総合機構からの助言を得た。

- ・ [REDACTED]について[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]と考える。
- ・ [REDACTED]について、[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]と考える。
- ・ [REDACTED]について、[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]特に異論はない。

- ・ [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]と考える。

(2) N01377 試験

N01377 試験は[REDACTED]年に英国で実施し、日本人健康成人を対象として、レベチラセタム 1500 mg を 15 分間単回静脈内投与及び単回経口投与した時の薬物動態、安全性及び忍容性を検討した。その結果、経口投与時に対する静脈内投与時の AUC(0-t)の比の 90%信頼区間は生物学的同等性の基準範囲内 (0.8~1.25) であったが、 C_{max} の比は約 1.6 であった。安全性については、15 分間静脈内投与時と経口投与時で大きな違いは認められなかった。

(3) N01378 試験

N01378 試験は、[REDACTED]年~[REDACTED]年に日本で実施し、部分発作を有する日本人成人てんかん患者を対象として、レベチラセタム (1000~3000 mg/日、1 日 2 回) を経口投与から 15 分間静脈内投与に 4 日間切り替えた時の安全性、薬物動態及び有効性を検討した。静脈内投与の用量は、切替え前の経口投与時と同一とした。治験薬が投与された 16 例に対して、15 分間静脈内投与時の安全性が確認された。また、レベチラセタムを経口投与から 15 分間静脈内投与へ切り替えた後も、レベチラセタムの血漿中トラフ濃度はほぼ一定であり、1 日あたりの部分発作回数に大きな変動は認められなかった。

(4) N01377 試験及びN01378 試験の結果を踏まえた開発戦略の見直し及び総合機構からの助言

前述のとおり、N01377 試験の結果から、AUC(0-t)では生物学的同等性の基準を満たしたものの、 C_{max} では基準を満たさず、15 分間静脈内投与と経口投与の薬物動態の類似性を生物学的同等性の基準を用いて示すことができなかったため、開発戦略の見直しを行った。

本邦における注射剤の用法・用量は[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]と考えた。15 分間静脈内投与の妥当性を説明する方法について助言を得るため、総合機構との医薬品対面助言 (区分: [REDACTED]
[REDACTED]相談、受付日・番号: 平成[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日・[REDACTED]) を行った。

当該対面助言では、[REDACTED]
[REDACTED]と判断し、レベチラセタムを 15 分間単回及び反復静脈内投与した時の薬物動態を日本人と白人で比較する非盲検試験 (EP0038 試験) の計画案を提示した。臨床データパッケージは、評価資料として N01377 試験、EP0038 試験及び N01378 試験、参考資料として N01077 試験、N01165 試験及び N01166 試験とした。

その結果、総合機構から以下の見解を得た。

- ・ [REDACTED]
[REDACTED]

●と考える。

●の見解を得た。

- [REDACTED]

(5) EP0038 試験

EP0038 試験は、 年に日本で実施し、日本人及び白人健康成人男性を対象として、レベチラセタムを15分間単回及び反復静脈内投与した時の薬物動態、安全性及び忍容性を評価した。その結果、単回及び反復静脈内投与時のレベチラセタムの薬物動態に人種差がないことが確認され、安全性についても日本人と白人で大きな違いは認められなかった。

本試験成績は、[REDACTED]であったことから、外国と同様の 15 分間静脈内投与にて承認申請することは可能と判断した。

(6) 注射剤における小児での適応取得のための開発戦略及び総合機構からの助言

本邦における注射剤の承認申請にあたっては、[redacted]と考えた。そのため、小児適応取得に関する臨床データパッケージの適切性について確認するため、総合機構との医薬品対面助言（区分：[redacted]相談、受付日・番号：平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日・[redacted]）を行った。

注射剤に対する4歳以上の小児適応の取得にあたっては、
の妥当性について総合機構に助言を求めた結果、
との見解を得た。

- γ

・ [REDACTED]
[REDACTED] こと。

1.5.2.4 承認申請に用いる臨床データパッケージ

本承認申請に係る臨床データパッケージの構成を表 1.5.2-2 に示した。

本臨床データパッケージは、これまでの開発経緯及び総合機構との対面助言等を基に構成した。

表 1.5.2-2 本承認申請における臨床データパッケージの構成

実施地域	試験の種類	試験の概要	剤形	試験番号 (CTD No.)	資料 区分
本邦での承認申請のために実施した試験（成人）					
外国	臨床薬理試験	日本人健康成人を対象とした静脈内投与時（注射剤）と経口投与時（錠剤）の薬物動態、安全性及び忍容性の検討	注射剤 錠剤	N01377 (5.3.1.1.1)	評価
日本	臨床薬理試験	日本人健康成人男性と白人健康成人男性の静脈内投与時の薬物動態の類似性の検討	注射剤	EP0038 (5.3.3.3.1)	
	第Ⅱ相試験	部分発作を有する日本人成人てんかん患者を対象とした非盲検、非対照試験（経口から静脈内投与への投与経路変更時の安全性の検討）	注射剤	N01378 (5.3.5.2.1)	
欧米での承認申請のために実施した主要な試験（成人）					
外国	臨床薬理試験	外国人健康成人を対象とした静脈内投与時（注射剤）と経口投与時（錠剤）の薬物動態の比較	注射剤 錠剤	N01077 Part A (5.3.1.1.2)	参考
		外国人健康成人を対象とした静脈内投与時の薬物動態、安全性及び忍容性の検討	注射剤	N01077 Part B (5.3.1.1.2)	
		外国人健康成人を対象としたプラセボ対照単盲検比較試験（高用量及びより速い投与速度での薬物動態、安全性及び忍容性の検討）	注射剤	N01165 (5.3.3.1.1)	
	第Ⅱ相試験	部分発作を有する外国人成人てんかん患者を対象とした非盲検、非対照試験（経口から静脈内投与への投与経路変更時の安全性及び忍容性の検討）	注射剤	N01166 (5.3.5.2.2)	
欧米における小児試験					
外国	第Ⅱ相試験	外国人小児てんかん患者（4～16歳）を対象とした非盲検、非対照試験（静脈内投与時の薬物動態、安全性及び忍容性の検討）	注射剤	N01274 (5.3.5.2.3)	参考
	母集団薬物動態解析	外国人小児てんかん患者のデータを用いた母集団薬物動態解析	注射剤	CL0010 (5.3.3.5.1)	
その他資料					
市販後データ		レベチラセタムに関する市販後副作用データ一覧（注射剤と経口剤の比較）	注射剤 経口剤	— (5.3.6.1)	参考

(1) 生物薬剤学に関する資料

評価資料は、日本人健康成人を対象に 15 分間静脈内投与時と経口投与時の薬物動態を比較した N01377 試験とした。

外国データについては、外国人健康成人を対象に 15 分間静脈内投与時と経口投与時の薬物動態を比較した N01077 試験^{注6)}を参考資料とした。

^{注6)} N01077試験は、初回承認申請時にも参考資料 (初回承認申請資料 : 5.3.1.1.1) として添付している。

(2) 臨床薬理に関する資料

評価資料は、EP0038 試験及び N01378 試験とした。EP0038 試験は、15 分間静脈内投与時の薬物動態を日本人と白人で比較した。N01378 試験は日本人成人てんかん患者を対象に、経口投与から 15 分間静脈内投与へ投与経路を変更した時のレベチラセタムの血漿中トラフ濃度を検討した。

外国データについては、外国人健康成人を対象に 15 分間静脈内投与時の薬物動態を検討した N01077 試験、高用量及び/又はより速い投与速度による静脈内投与時の薬物動態を検討した N01165 試験を参考資料とした。

(3) 有効性評価に関する資料

レベチラセタム注射剤は、同経口製剤が有する効能・効果における「経口投与ができない場合の一時的な代替製剤」であり、薬物動態に関する資料を基に、経口製剤の有効性結果を活用できることから、レベチラセタム注射剤に対する有効性評価を主目的とした試験は実施していない。

評価資料は、N01378 試験の 1 試験とした。N01378 試験では、日本人成人てんかん患者を対象に、経口投与から 15 分間静脈内投与へ投与経路を変更した後の 1 日あたりの部分発作回数を副次的に評価した。

(4) 安全性評価に関する資料

評価資料は、日本人被験者を有する試験（N01377 試験、EP0038 試験、N01378 試験）とした。

EP0038 試験でレベチラセタムの薬物動態に人種差がないことが確認されたことから、外国試験の安全性データも活用できるとの判断により、参考資料として外国人被験者対象の試験（N01077 試験、N01165 試験、N01166 試験）を含めた。

レベチラセタム注射剤は経口製剤と同じ適応症（てんかんの部分発作）の患者に対する一時的な代替製剤であり、経口製剤の安全性データが利用可能と考えたため、レベチラセタム注射剤に対する大規模な安全性試験は実施していない。

(5) 小児（4 歳以上）に対する適応追加に関する資料

小児を対象とした臨床薬理及び安全性評価に関する資料として、外国人小児てんかん患者対象の N01274 試験を参考資料に含めた。また、臨床薬理に関する資料には、外国人小児てんかん患者のデータを用いた母集団薬物動態解析（CL0010 解析）も含めた。

(6) 市販後データ

日本人成人及び小児におけるレベチラセタム注射剤使用時の安全性を、外国での使用成績から予測するために、1999 年 11 月 30 日（レベチラセタムの国際誕生日）～2012 年 12 月 31 日までに報告された市販後副作用データを投与経路別及び年齢区分別に集計した一覧表を作成し、これを参考資料とした。

1.5.3 レベチラセタムに係るその他の開発状況

レベチラセタム経口製剤では、本邦において「部分発作に対する併用療法」以外の適応追加を目的とした臨床試験を実施中であり、その概要を表 1.5.3-1 に示す。

2013 年 6 月現在、[redacted]を目的とした臨床試験 [redacted]試験)、 [redacted]を目的とした臨床試験 [redacted]試験、 [redacted]試験及び [redacted]試験)を実施している。

また、初回承認後の安全性対策の一環として、腎機能障害者を対象とした臨床薬理試験 [redacted]試験、製造販売後臨床試験)も実施している。

表 1.5.3-1 日本人を対象としたレベチラセタムに関するその他の臨床試験

目的 [予定される申請区分]	試験番号	試験の種類	試験の概要
[redacted] [redacted]	[redacted]	[redacted]試験 [redacted]	[redacted] [redacted]を対象とした [redacted]試験
[redacted] [redacted]	[redacted]	[redacted]試験	[redacted] [redacted]を対象とした [redacted]試験
	[redacted]	[redacted]試験	[redacted] [redacted]を対象とした [redacted]試験
	[redacted]	[redacted]試験	[redacted] [redacted]を対象とした [redacted]試験
「部分発作に対する併用療法」に関する製造販売後臨床試験	[redacted]	第 IV 相試験	腎機能障害者を対象とした臨床薬理試験

1.5.4 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守

国内及び外国臨床試験共に、ヘルシンキ宣言（改訂も含む）及び医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）に従って実施した。

1.5.5 参考文献

- 社内資料： [redacted]
[redacted]
- European Medicines Agency. European Public Assessment Report, Scientific Discussion. Product name: Keppra, Procedure No. EMEA/H/C/277/X/46 (29 Mar. 2006). Available from: <http://www.ema.europa.eu>
- 社内資料： [redacted]
- 社内資料： [redacted]
[redacted]
[redacted]

- 5) 社内資料: [REDACTED]
[REDACTED]
- 6) Pediatric Research Equity Act of 2003, Public Law No:108-155 (16 Dec. 2003).
- 7) 社内資料: [REDACTED]
- 8) 社内資料: [REDACTED]
[REDACTED]
- 9) 社内資料: [REDACTED]
[REDACTED]

1.6 外国における使用状況等に関する資料

レベチラセタムの外国での承認状況として、主要国である欧州連合（EU）及び米国における承認状況の概略を表 1.6-1 に、承認国一覧を表 1.6-2 に示した。

また、外国におけるレベチラセタム注射剤の添付文書に関する情報として、EU における製品特性概要の原文及び和訳を 1.6.1 項に、米国における添付文書の原文及び和訳を 1.6.2 項に、企業中核データシート（CCDS）を 1.6.3 項に示した。

レベチラセタムは、欧州及び米国において「成人てんかん患者の部分発作に対する併用療法」（錠剤：フィルムコート錠）を最初の承認適応として、2000 年 9 月及び 1999 年 11 月に承認されている。初回承認以降もてんかん領域での適応拡大を進め、2013 年 1 月現在、小児部分発作、ミオクロニー発作及び強直間代発作に対する併用療法の適応に加え、欧州では部分発作に対する単剤療法での適応も有している。2013 年 1 月現在、「成人てんかん患者の部分発作に対する併用療法」では、米国、欧州等 100 以上の国又は地域で承認されており、そのうち、「小児てんかん患者の部分発作に対する併用療法」では、米国、欧州等 80 以上の国又は地域で承認されている。

レベチラセタム注射剤については、「経口投与ができない場合の一時的な代替製剤」として、経口製剤に準ずる効能・効果にて、欧州では 2006 年 3 月、米国では 2006 年 7 月に承認を取得した。2013 年 1 月現在、注射剤は、40 以上の国又は地域で承認されている。

注射剤は、2006 年 4 月の販売開始から現在（ 年 月 日時点）までに、合計 バイアル（1 バイアル：500 mg/5 mL）^{注1)}が出荷されており、レベチラセタム総量は mg になる。注射剤は「経口投与ができない場合の一時的な代替製剤」として使用され、CCDS においても「4 日間を超えるレベチラセタム静脈内投与の使用経験はない」としているが、海外市販後データにおいて、注射剤の平均的な投与期間に関するデータはない。このため、推定使用患者数を算定することはできないが、レベチラセタムのDDD（WHO の定める 1 日用量：Defined Daily Dose）1.5 g を用いて、1 日あたりの注射剤使用患者数を算出すると、 名 mg /1.5g/day）になる。

^{注1)} 出荷数量は、 年 月以降のデータに基づき算出

表 1.6-1 欧州連合（EU）及び米国における承認状況概略

(2013 年 1 月現在)

地域	販売名	効能・効果	用法・用量	剤型・含量 (初回承認年月)
欧州連合	Keppra	<u>単剤療法</u> ・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）	<u>16 歳以上</u> ・ 500 mg/日から開始し、2 週後に 1000 mg/日（治療開始用量）へ増量。 ・最大 3000 mg/日まで増量可。	フィルムコート錠 250 mg 錠 500 mg 錠 750 mg 錠 1000 mg 錠 (2000 年 9 月)
		<u>併用療法</u> ・生後 1 ヶ月以上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）	<u>18 歳以上</u> <u>12～17 歳（体重 50 kg 以上）</u> ・治療は 1000 mg/日から開始。 ・最大 3000 mg/日まで増量可。	100 mg/mL 内服液 (2003 年 3 月)
		・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	<u>生後 6 ヶ月～11 歳</u> <u>12～17 歳（体重 50 kg 未満）</u> ・治療は 20 mg/kg/日から開始。 ・最大 60 mg/kg/日まで増量可。	静注用注射剤 ^{a)} 500 mg/5 mL (2006 年 3 月)
		・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	<u>生後 1～6 ヶ月未満</u> ・治療は 14 mg/kg/日から開始。 ・最大 42 mg/kg/日まで増量可。	
米国	KEPPRA	<u>併用療法</u> ・生後 1 ヶ月以上のてんかん患者における部分発作	<u>16 歳以上</u> ・治療は 1000 mg/日から開始。 ・推奨最高用量 3000 mg/日まで増量可。	フィルムコート錠 250 mg 錠 500 mg 錠 750 mg 錠 1000 mg 錠 (1999 年 11 月)
			<u>4～16 歳未満</u> ・治療は 20 mg/kg/日から開始。 ・推奨用量は 60 mg/kg/日。 ・体重 20～40 kg の小児患者に KEPPRA 錠を投与する場合：治療は 1000 mg/日から開始。推奨最高用量 1500 mg/日。 ・体重 40 kg 超の小児患者に KEPPRA 錠を投与する場合：治療は 1000 mg/日から開始。推奨最高用量 3000 mg/日。	徐放錠 ^{b)} 500 mg 錠 750 mg 錠 (2008 年 12 月)
			<u>生後 6 ヶ月～4 歳未満</u> ・治療は 20 mg/kg/日から開始。 ・推奨用量 50 mg/kg/日。	100 mg/mL 内服液 (2003 年 7 月)
			<u>生後 1～6 ヶ月未満</u> ・治療は 14 mg/kg/日から開始。 ・推奨用量 42 mg/kg/日。	静注用注射剤 ^{a)} 500 mg / 5 mL (2006 年 7 月)
		<u>併用療法</u> ・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	<u>12 歳以上</u> ・治療は 1000 mg/日から開始。 ・推奨用量は 3000 mg/日。	
		<u>併用療法</u> ・6 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	<u>16 歳以上</u> ・治療は 1000 mg/日から開始。 ・推奨用量は 3000 mg/日。 <u>6～16 歳未満</u> ・治療は 20 mg/kg/日から開始。 ・推奨用量は 60 mg/kg/日。	

a) 静注用注射剤は、経口投与が一時的に困難な場合のみ代替薬として使用される（米国では 16 歳以上の患者のみ使用可）。用法・用量は、「推奨用量を 100 mL の適切な希釈液で希釈し、15 分間かけて静脈内投与する。経口投与から静脈内投与、又はその逆への切り替えも適切な用量への検討なしに行うことができるが、1 日用量及び投与回数は維持すること。」とされている。

b) 徐放錠の 2013 年 1 月現在の承認適応は「16 歳以上のてんかん患者における部分発作（併用療法）」のみ。これまでの経口剤（フィルムコート錠及び内服液）は 1 日 2 回分割投与に対し、徐放錠は 1 日 1 回投与の製剤となる。

表 1.6-2 承認国一覧

(2013 年 1 月現在)

国又は地域	各適応の承認年月（年 / 月）					静注用 注射剤 ⁹⁾
	部分発作		単剤療法 ^{c)}	全般発作		
	併用療法			併用療法		
	成人 ^{a)}	小児 ^{b)}		ミクロン発作 ^{d)}	強直間代発作 ^{e)}	
総承認国数	104 カ国	89 カ国	83 カ国	85 カ国	82 カ国	46 カ国
EU（欧州連合） ^{g)}	2000/9	2005/9 ^{h)}	2006/8	2006/4	2007/1	2006/3
アイスランド	2002/3	2005/9 ^{h)}	2006/8	2006/4	2007/1	2006/4
アゼルバイジャン	2009/11	2009/11	2009/11	2009/11	2009/11	—
アラブ首長国連邦	2002/4	2008/1	2009/4	2009/4	2009/4	2009/6
アルジェリア	2007/5	—	—	—	—	—
アルゼンチン	2000/4	2007/8	2007/8	2007/8	2007/8	2008/12
アルバニア	2008/5	2008/5	2008/5	2008/5	2008/5	—
アルメニア	2010/6	2010/6	2010/6	2010/6	2010/6	—
イエメン	2003/5	2007/9	—	—	—	—
イスラエル	2005/3	2006/11	2008/8	2008/8	2008/8	—
インド	2006/1	2006/1 ^{h)}	—	2006/1	—	—
インドネシア	2003/11	—	—	—	—	—
ウクライナ	2008/11	2008/11	2008/11	2008/11	2008/11	—
ウズベキスタン	2010/1	2010/1	2010/1	2010/1	2010/1	—
エクアドル	2003/4	2008/1	2008/1	2008/1	2008/1	—
エジプト	2008/6	2008/6	2008/6	2008/6	2008/6	—
エルサルバドル	2009/2	2009/2	2009/2	2009/2	2009/2	—
オーストラリア	2001/1	2006/8	2008/5	2008/5	2008/5	2006/8
オマーン	2004/7	2008/2	2008/2	2008/2	2008/2	—
カザフスタン	2009/8	2009/10 ^{h)}	2009/8	2009/8	2009/8	—
カタール	2002/1	2008/4	2008/4	2008/4	2008/4	2009/3
カナダ	2003/3	—	—	—	—	—
キリギス	2009/11	2009/11	2009/11	2009/11	2009/11	—
グアテマラ	2007/8	2007/8	2007/8	2007/8	2007/8	—
クウェート	2001/10	2008/7	2008/3	2008/3	2008/3	2009/11
グルジア	2010/7	2010/7	2010/7	2010/7	2010/7	—
クロアチア	2007/4	2007/4 ^{h)}	2007/4	2007/4	2008/3	—
ケニア	2005/11	—	—	—	—	—
コスタリカ	2008/4	2008/4	2008/4	2008/4	2008/4	—
コソボ	2009/12	2009/12	2009/12	2009/12	2009/12	—
コートジボワール	2004/12	—	—	—	—	—
コロンビア	2003/11	2007/11	2007/11	2007/11	2007/10	2009/6
コンゴ民主共和国	2003/7	—	—	—	—	—
サウジアラビア	2003/7	—	—	—	—	—
ジャマイカ	2008/11	2008/11	2008/11	2008/11	2008/11	—
シンガポール	2001/9	2006/11	2009/1	2008/3	2008/3	2009/11

a) 適応年齢：16 歳以上

b) 適応年齢：4～16 歳未満

c) 適応年齢：16 歳以上

d) 適応年齢：12 歳以上

e) 適応年齢の下限が、「4 歳以上」、「6 歳以上」、「12 歳以上」など国又は地域によって異なる

f) 経口投与が一時的に困難な場合の代替治療として静注用注射剤は適用される

g) EU に含まれる承認国 (2012 年 4 月現在)：アイルランド、イタリア、英国、エストニア、オーストリア、オランダ、キプロス、ギリシャ、スウェーデン、スペイン、スロバキア、スロベニア、チェコ、デンマーク、ドイツ、ハンガリー、フィンランド、フランス、ブルガリア、ベルギー、ポーランド、ポルトガル、マルタ、ラトビア、リトアニア、ルーマニア、ルクセンブルクの計 27 カ国

h) 「生後 1 ヶ月～4 歳未満の乳幼児」の適応も取得した [承認国又は地域 (承認年月)：EU (2009/9)、アイスランド (2009/11)、インド (2011/5)、カザフスタン (2009/10)、クロアチア (2010/5)]

表 1.6-2 承認国一覧（続き）

（2013 年 1 月現在）

国又は地域	各適応の承認年月（年 / 月）					
	部分発作			全般発作		静注用 注射剤 ⁹⁾
	併用療法		単剤療法 ^{c)}	併用療法		
	成人 ^{a)}	小児 ^{b)}		ミカドール発作 ^{d)}	強直間代発作 ^{e)}	
スイス	2000/3	2006/4 ^{g)}	2007/3	2007/3	2008/8	2008/5
セネガル	2004/1	2007/10	2007/10	2007/10	2007/10	—
セルビア	2009/4	2009/4	2009/4	2009/4	2009/4	—
タイ	2002/10	2007/7	2008/6	2008/6	2008/6	2009/9
大韓民国	2006/7	2007/3 ^{g)}	2008/1	2007/3	2008/1	2009/1
台湾	2003/12	2006/8	2007/6	2007/6	2009/6	—
中華人民共和国	2006/11	2006/11	—	—	—	—
チリ	2008/11	—	—	—	—	—
ドミニカ共和国	2001/6	2007/10	2007/10	2007/10	—	—
トルコ	2004/3	2006/6 ^{g)}	2006/11	2006/6	2007/2	2009/3
ナミビア	2004/5	—	—	—	—	—
ニカラグア	2008/8	—	—	—	—	—
ニュージーランド	2004/12	2007/3 ^{b)}	—	—	—	—
日本	2010/7	2013/5	—	—	—	—
ノルウェー	2000/12	2005/9 ^{g)}	2006/8	2006/4	2007/1	2006/4
バーレーン	2001/12	2006/12	2008/1	2008/1	2008/1	—
パキスタン	2007/6	2008/7 ^{b)}	2008/7	2008/7	2008/7	—
パナマ	2008/7	2008/7	2008/7	2008/7	2008/7	—
フィリピン	2003/11	2006/10	2007/6	2007/6	2008/2	2009/9
米国	1999/11	2005/6 ^{g)}	—	2006/8	2007/3	2006/7
ベトナム	2006/7	2009/2	2009/2	2009/2	2009/2	—
ベネズエラ	2010/4	—	—	—	—	—
ベラルーシ	2010/11	2010/11	2010/11	2010/11	2010/11	—
ペルー	2006/9	—	—	—	—	—
ボスニア・ヘルツェゴビナ	2008/9	2008/9	2008/9	2008/9	2008/9	—
香港	2001/7	2006/2	2007/8	2007/8	2007/8	2009/7
ホンジュラス	2008/4	2008/4	2008/4	2008/4	2008/4	—
マカオ	2001/7	2008/5	2008/5	2008/5	2008/5	—
マケドニア	2007/6	2007/6 ^{g)}	2007/6	2007/6	—	—
マダガスカル	2004/8	2007/11	2007/11	2007/11	2007/11	—
マレーシア	2002/12	2006/7	2008/2	2008/2	2008/2	2009/11
南アフリカ	2002/8	2009/10	2009/5	2009/5	2009/5	—
ミャンマー	2006/8	—	—	—	—	—
メキシコ	2001/7	2006/10 ^{b)}	2006/10	2006/10	2006/10	2010/5
モーリシャス	2003/10	2007/9	2007/9	2007/9	2007/9	—
モザンビーク	2008/2	—	—	—	—	—
モルドバ	2005/7	2005/7	2005/7	2005/7	2005/7	—
モロッコ	2004/10	—	—	—	—	—
モンテネグロ	2012/12	2012/12	2012/12	2012/12	2012/12	—
ヨルダン	2002/12	2006/9	2008/4	2008/4	2008/4	—
レバノン	2004/2	2008/7	2008/6	2008/6	2008/6	—
ロシア	2002/12	2008/3 ^{g)}	2008/3	2008/3	2008/3	2011/2

a) 適応年齢：16 歳以上

b) 適応年齢：4～16 歳未満 [ニュージーランド：6 歳以上（2009/5 に変更）、パキスタン：6 歳以上、メキシコ：8 歳以上]

c) 適応年齢：16 歳以上

d) 適応年齢：12 歳以上

e) 適応年齢の下限が、「4 歳以上」、「6 歳以上」、「12 歳以上」など国又は地域によって異なる

f) 経口投与が一時的に困難な場合の代替治療として静注用注射剤が適用される

g) 「生後 1 ヶ月～4 歳未満の乳幼児」の適応も取得した [承認国又は地域（承認年月）：スイス（2012/3）、大韓民国（2010/5）、トルコ（2011/10）、ノルウェー（2009/10）、米国（2011/12）、マケドニア（2011/6）、ロシア（2011/4）]

1.6.1 EUにおける製品特性概要の原文及び和訳

1.6.1.1 EUにおける製品特性概要 原文

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Keppra 100 mg/ml concentrate for solution for infusion

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each ml contains 100 mg of levetiracetam.

Each 5 ml vial contains 500 mg of levetiracetam.

Excipient with known effect:

Each vial contains 19 mg of sodium.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Concentrate for solution for infusion (sterile concentrate).

Clear, colourless, concentrate.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Keppra is indicated as monotherapy in the treatment of partial onset seizures with or without secondary generalisation in adults and adolescents from 16 years of age with newly diagnosed epilepsy.

Keppra is indicated as adjunctive therapy

- in the treatment of partial onset seizures with or without secondary generalisation in adults, adolescents and children from 4 years of age with epilepsy.
- in the treatment of myoclonic seizures in adults and adolescents from 12 years of age with Juvenile Myoclonic Epilepsy.
- in the treatment of primary generalised tonic-clonic seizures in adults and adolescents from 12 years of age with Idiopathic Generalised Epilepsy.

Keppra concentrate is an alternative for patients when oral administration is temporarily not feasible.

4.2 Posology and method of administration

Posology

Monotherapy for adults and adolescents from 16 years of age

The recommended starting dose is 250 mg twice daily which should be increased to an initial therapeutic dose of 500 mg twice daily after two weeks. The dose can be further increased by 250 mg twice daily every two weeks depending upon the clinical response. The maximum dose is 1500 mg twice daily.

Add-on therapy for adults (≥ 18 years) and adolescents (12 to 17 years) weighing 50 kg or more

The initial therapeutic dose is 500 mg twice daily. This dose can be started on the first day of treatment.

Depending upon the clinical response and tolerability, the daily dose can be increased up to 1,500 mg twice daily. Dose changes can be made in 500 mg twice daily increases or decreases every two to four weeks.

Duration of treatment

There is no experience with administration of intravenous levetiracetam for longer period than 4 days.

Special populations

Elderly (65 years and older)

Adjustment of the dose is recommended in elderly patients with compromised renal function (see “Renal impairment” below).

Renal impairment

The daily dose must be individualised according to renal function.

For adult patients, refer to the following table and adjust the dose as indicated. To use this dosing table, an estimate of the patient's creatinine clearance (CLcr) in ml/min is needed. The CLcr in ml/min may be estimated from serum creatinine (mg/dl) determination, for adults and adolescents weighing 50 kg or more, the following formula:

$$\text{CLcr (ml/min)} = \frac{[140 - \text{age (years)}] \times \text{weight (kg)}}{72 \times \text{serum creatinine (mg/dl)}} \quad (\times 0.85 \text{ for women})$$

Then CLcr is adjusted for body surface area (BSA) as follows:

$$\text{CLcr (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = \frac{\text{CLcr (ml/min)}}{\text{BSA subject (m}^2\text{)}} \times 1.73$$

Dosing adjustment for adult and adolescents patients weighing more than 50 kg with impaired renal function:

Group	Creatinine clearance (ml/min/1.73m ²)	Dose and frequency
Normal	> 80	500 to 1,500 mg twice daily
Mild	50-79	500 to 1,000 mg twice daily
Moderate	30-49	250 to 750 mg twice daily
Severe	< 30	250 to 500 mg twice daily
End-stage renal disease patients undergoing dialysis ⁽¹⁾	-	500 to 1,000 mg once daily ⁽²⁾

⁽¹⁾ A 750 mg loading dose is recommended on the first day of treatment with levetiracetam.

⁽²⁾ Following dialysis, a 250 to 500 mg supplemental dose is recommended.

For children with renal impairment, levetiracetam dose needs to be adjusted based on the renal function as levetiracetam clearance is related to renal function. This recommendation is based on a study in adult renally impaired patients.

The CLcr in ml/min/1.73 m² may be estimated from serum creatinine (mg/dl) determination using, for young adolescents and children using the following formula (Schwartz formula):

$$\text{CLcr (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Height (cm)} \times \text{ks}}{\text{Serum Creatinine (mg/dl)}}$$

$ks = 0.55$ in Children to less than 13 years and in adolescent female; $ks = 0.7$ in adolescent male

Dosing adjustment for children and adolescents patients weighing less than 50 kg with impaired renal function:

Group	Creatinine clearance (ml/min/1.73m ²)	Dose and frequency
		Children from 4 years and adolescents weighing less than 50 kg
Normal	> 80	10 to 30 mg/kg (0.10 to 0.30 ml/kg) twice daily
Mild	50-79	10 to 20 mg/kg (0.10 to 0.20 ml/kg) twice daily
Moderate	30-49	5 to 15 mg/kg (0.05 to 0.15 ml/kg) twice daily
Severe	< 30	5 to 10 mg/kg (0.05 to 0.10 ml/kg) twice daily
End-stage renal disease patients undergoing dialysis	--	10 to 20 mg/kg (0.10 to 0.20 ml/kg) once daily ^{(1) (2)}

⁽¹⁾ A 15 mg/kg (0.15 ml/kg) loading dose is recommended on the first day of treatment with levetiracetam.

⁽²⁾ Following dialysis, a 5 to 10 mg/kg (0.05 to 0.10 ml/kg) supplemental dose is recommended.

Hepatic impairment

No dose adjustment is needed in patients with mild to moderate hepatic impairment. In patients with severe hepatic impairment, the creatinine clearance may underestimate the renal insufficiency. Therefore a 50 % reduction of the daily maintenance dose is recommended when the creatinine clearance is < 60 ml/min/1.73 m².

Paediatric population

The physician should prescribe the most appropriate pharmaceutical form, presentation and strength according to age, weight and dose.

Monotherapy

The safety and efficacy of Keppra in children below and adolescents 16 years as monotherapy treatment have not been established.
There are no data available.

Add-on therapy for children aged 4 to 11 years and adolescents (12 to 17 years) weighing less than 50 kg

The initial therapeutic dose is 10 mg/kg twice daily.
Depending upon the clinical response and tolerability, the dose can be increased up to 30 mg/kg twice daily. Dose changes should not exceed increases or decreases of 10 mg/kg twice daily every two weeks. The lowest effective dose should be used.
Dose in children 50 kg or greater is the same as in adults.

Dose recommendations for children and adolescents:

Weight	Starting dose: 10 mg/kg twice daily	Maximum dose: 30 mg/kg twice daily
15 kg ⁽¹⁾	150 mg twice daily	450 mg twice daily
20 kg ⁽¹⁾	200 mg twice daily	600 mg twice daily
25 kg	250 mg twice daily	750 mg twice daily
From 50 kg ⁽²⁾	500 mg twice daily	1500 mg twice daily

⁽¹⁾ Children 25 kg or less should preferably start the treatment with Keppra 100 mg/ml oral solution.

⁽²⁾ Dose in children and adolescents 50 kg or more is the same as in adults.

Add-on therapy for infants and children less than 4 years

The safety and efficacy of Keppra concentrate for solution for infusion in infants and children less than 4 years have not been established.

Currently available data are described in sections 4.8, 5.1, and 5.2 but no recommendation on a posology can be made.

Method of administration

Keppra therapy can be initiated with either intravenous or oral administration.

Conversion to or from oral to intravenous administration can be done directly without titration. The total daily dose and frequency of administration should be maintained.

Keppra concentrate is for intravenous use only and the recommended dose must be diluted in at least 100 ml of a compatible diluent and administered intravenously as a 15-minute intravenous infusion (see section 6.6).

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or other pyrrolidone derivatives or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Discontinuation

In accordance with current clinical practice, if Keppra has to be discontinued it is recommended to withdraw it gradually (*e.g.* in adults and adolescents weighing more than 50 kg: 500 mg decreases twice daily every two to four weeks; in children and adolescents weighing less than 50 kg: dose decrease should not exceed 10 mg/kg twice daily every two weeks).

Renal insufficiency

The administration of Keppra to patients with renal impairment may require dose adjustment. In patients with severely impaired hepatic function, assessment of renal function is recommended before dose selection (see section 4.2).

Suicide

Suicide, suicide attempt, suicidal ideation and behaviour have been reported in patients treated with anti-epileptic agents (including levetiracetam). A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of anti-epileptic medicinal products has shown a small increased risk of suicidal thoughts and behaviour. The mechanism of this risk is not known.

Therefore patients should be monitored for signs of depression and/or suicidal ideation and behaviours and appropriate treatment should be considered. Patients (and caregivers of patients) should be advised to seek medical advice should signs of depression and/or suicidal ideation or behaviour emerge.

Paediatric population

Available data in children did not suggest impact on growth and puberty. However, long term effects on learning, intelligence, growth, endocrine function, puberty and childbearing potential in children remain unknown.

Excipients

This medicinal product contains 2.5 mmol (or 57 mg) sodium per maximum single dose (0.8 mmol (or 19 mg) per vial). To be taken into consideration by patients on a controlled sodium diet.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Antiepileptic medicinal products

Pre-marketing data from clinical studies conducted in adults indicate that Keppra did not influence the serum concentrations of existing antiepileptic medicinal products (phenytoin, carbamazepine, valproic acid, phenobarbital, lamotrigine, gabapentin and primidone) and that these antiepileptic medicinal products did not influence the pharmacokinetics of Keppra.

As in adults, there is no evidence of clinically significant medicinal product interactions in paediatric patients receiving up to 60 mg/kg/day levetiracetam.

A retrospective assessment of pharmacokinetic interactions in children and adolescents with epilepsy (4 to 17 years) confirmed that adjunctive therapy with orally administered levetiracetam did not influence the steady-state serum concentrations of concomitantly administered carbamazepine and valproate. However, data suggested a 20 % higher levetiracetam clearance in children taking enzyme-inducing antiepileptic medicinal products. Dose adjustment is not required.

Probenecid

Probenecid (500 mg four times daily), a renal tubular secretion blocking agent, has been shown to inhibit the renal clearance of the primary metabolite, but not of levetiracetam. Nevertheless, the concentration of this metabolite remains low. It is expected that other medicinal products excreted by active tubular secretion could also reduce the renal clearance of the metabolite. The effect of levetiracetam on probenecid was not studied and the effect of levetiracetam on other actively secreted medicinal products, *e.g.* NSAIDs, sulfonamides and methotrexate, is unknown.

Oral contraceptives and other pharmacokinetics interactions

Levetiracetam 1,000 mg daily did not influence the pharmacokinetics of oral contraceptives (ethinyl-estradiol and levonorgestrel); endocrine parameters (luteinizing hormone and progesterone) were not modified. Levetiracetam 2,000 mg daily did not influence the pharmacokinetics of digoxin and warfarin; prothrombin times were not modified. Co-administration with digoxin, oral contraceptives and warfarin did not influence the pharmacokinetics of levetiracetam.

Alcohol

No data on the interaction of levetiracetam with alcohol are available.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no adequate data available from the use of levetiracetam in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). The potential risk for human is unknown. Keppra is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using contraception unless clearly necessary.

As with other antiepileptic medicinal products, physiological changes during pregnancy may affect levetiracetam concentration. Decrease in levetiracetam plasma concentrations has been observed during pregnancy. This decrease is more pronounced during the third trimester (up to 60% of baseline concentration before pregnancy). Appropriate clinical management of pregnant women treated with levetiracetam should be ensured. Discontinuation of antiepileptic treatments may result in exacerbation of the disease which could be harmful to the mother and the foetus.

Breastfeeding

Levetiracetam is excreted in human breast milk. Therefore, breast-feeding is not recommended. However, if levetiracetam treatment is needed during breastfeeding, the benefit/risk of the treatment should be weighed considering the importance of breastfeeding.

Fertility

No impact on fertility was detected in animal studies (see section 5.3). No clinical data are available, potential risk for human is unknown.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed.

Due to possible different individual sensitivity, some patients might experience somnolence or other central nervous system related symptoms, especially at the beginning of treatment or following a dose increase. Therefore, caution is recommended in those patients when performing skilled tasks, *e.g.* driving vehicles or operating machinery. Patients are advised not to drive or use machines until it is established that their ability to perform such activities is not affected.

4.8 Undesirable effectsSummary of the safety profile

The adverse event profile presented below is based on the analysis of pooled placebo-controlled clinical trials with all indications studied, with a total of 3,416 patients treated with levetiracetam. These data are supplemented with the use of levetiracetam in corresponding open-label extension studies, as well as post-marketing experience. The most frequently reported adverse reactions were nasopharyngitis, somnolence, headache, fatigue and dizziness. The safety profile of levetiracetam is generally similar across age groups (adult and paediatric patients) and across the approved epilepsy indications. Since there was limited exposure for Keppra intravenous use and since oral and intravenous formulations are bioequivalent, the safety information of Keppra intravenous will rely on Keppra oral use.

Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions reported in clinical studies (adults, adolescents, children and infants > 1 month) and from post-marketing experience are listed in the following table per System Organ Class and per frequency. The frequency is defined as follows: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$) and very rare ($< 1/10,000$).

<u>MedDRA SOC</u>	<u>Frequency category</u>			
	<u>Very common</u>	<u>Common</u>	<u>Uncommon</u>	<u>Rare</u>
<u>Infections and infestations</u>	Nasopharyngitis			Infection
<u>Blood and lymphatic system disorders</u>			Thrombocytopenia, leukopenia	Pancytopenia, neutropenia
<u>Metabolism and nutrition disorders</u>		Anorexia	Weight decreased , weight increase	
<u>Psychiatric disorders</u>		Depression, hostility/ aggression, anxiety, insomnia, nervousness/irritability	Suicide attempt, suicidal ideation, psychotic disorder, abnormal behaviour, hallucination, anger,	Completed suicide, personality disorder, thinking abnormal

<u>MedDRA SOC</u>	<u>Frequency category</u>			
	<u>Very common</u>	<u>Common</u>	<u>Uncommon</u>	<u>Rare</u>
			confusional state , panic attack, affect lability/mood swings, agitation	
<u>Nervous system disorders</u>	Somnolence, headache	Convulsion, balance disorder, dizziness, lethargy, tremor	Amnesia, memory impairment, coordination abnormal/ataxia, paraesthesia, disturbance in attention	Choreoathetosis, dyskinesia, hyperkinesia
<u>Eye disorders</u>			Diplopia, vision blurred	
<u>Ear and labyrinth disorders</u>		Vertigo		
<u>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</u>		Cough		
<u>Gastrointestinal disorders</u>		Abdominal pain, diarrhoea, dyspepsia, vomiting, nausea		Pancreatitis
<u>Hepatobiliary disorders</u>			Liver function test abnormal	Hepatic failure, hepatitis
<u>Skin and subcutaneous tissue disorders</u>		Rash	Alopecia, eczema, pruritus,	Toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, erythema multiforme
<u>Musculoskeletal and connective tissue disorders</u>			Muscular weakness, myalgia	
<u>General disorders and administration site conditions</u>		Asthenia/fatigue		
<u>Injury, poisoning and procedural complications</u>			Injury	

Description of selected adverse reactions

The risk of anorexia is higher when topiramate is coadministered with levetiracetam.
In several cases of alopecia, recovery was observed when levetiracetam was discontinued.
Bone marrow suppression was identified in some of the cases of pancytopenia.

Paediatric population

In patients aged 1 month to less than 4 years, a total of 190 patients have been treated with levetiracetam in placebo-controlled and open label extension studies. Sixty (60) of these patients were treated with levetiracetam in placebo-controlled studies. In patients aged 4-16 years, a total of 645 patients have been treated with levetiracetam in placebo-controlled and open label extension studies. 233 of these patients were treated with levetiracetam in placebo-controlled studies. In both

these paediatric age ranges, these data are supplemented with the post-marketing experience of the use of levetiracetam.

The adverse event profile of levetiracetam is generally similar across age groups and across the approved epilepsy indications. Safety results in paediatric patients in placebo-controlled clinical studies were consistent with the safety profile of levetiracetam in adults except for behavioural and psychiatric adverse reactions which were more common in children than in adults. In children and adolescents aged 4 to 16 years, vomiting (very common, 11.2%), agitation (common, 3.4%), mood swings (common, 2.1%), affect lability (common, 1.7%), aggression (common, 8.2%), abnormal behaviour (common, 5.6%), and lethargy (common, 3.9%) were reported more frequently than in other age ranges or in the overall safety profile. In infants and children aged 1 month to less than 4 years, irritability (very common, 11.7%) and coordination abnormal (common, 3.3%) were reported more frequently than in other age groups or in the overall safety profile.

A double-blind, placebo-controlled paediatric safety study with a non-inferiority design has assessed the cognitive and neuropsychological effects of Keppra in children 4 to 16 years of age with partial onset seizures. It was concluded that Keppra was not different (non inferior) from placebo with regard to the change from baseline of the Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite score in the per-protocol population. Results related to behavioural and emotional functioning indicated a worsening in Keppra treated patients on aggressive behaviour as measured in a standardised and systematic way using a validated instrument (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist). However subjects, who took Keppra in the long-term open label follow-up study, did not experience a worsening, on average, in their behavioural and emotional functioning; in particular measures of aggressive behaviour were not worse than baseline.

4.9 Overdose

Symptoms

Somnolence, agitation, aggression, depressed level of consciousness, respiratory depression and coma were observed with Keppra overdoses.

Management of overdose

There is no specific antidote for levetiracetam. Treatment of an overdose will be symptomatic and may include haemodialysis. The dialyser extraction efficiency is 60 % for levetiracetam and 74 % for the primary metabolite.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: antiepileptics, other antiepileptics, ATC code: N03AX14.

The active substance, levetiracetam, is a pyrrolidone derivative (S-enantiomer of α -ethyl-2-oxo-1-pyrrolidine acetamide), chemically unrelated to existing antiepileptic active substances.

Mechanism of action

The mechanism of action of levetiracetam still remains to be fully elucidated but appears to be different from the mechanisms of current antiepileptic medicinal products. *In vitro* and *in vivo* experiments suggest that levetiracetam does not alter basic cell characteristics and normal neurotransmission.

In vitro studies show that levetiracetam affects intraneuronal Ca^{2+} levels by partial inhibition of N-type Ca^{2+} currents and by reducing the release of Ca^{2+} from intraneuronal stores. In addition, it partially reverses the reductions in GABA- and glycine-gated currents induced by zinc and β -carbolines. Furthermore, levetiracetam has been shown in *in vitro* studies to bind to a specific site in rodent brain tissue. This binding site is the synaptic vesicle protein 2A, believed to be involved in vesicle fusion and neurotransmitter exocytosis. Levetiracetam and related analogues show a rank order of affinity for binding to the synaptic vesicle protein 2A which correlates with the potency of their anti-seizure protection in the mouse audiogenic model of epilepsy. This finding suggests that the interaction between levetiracetam and the synaptic vesicle protein 2A seems to contribute to the antiepileptic mechanism of action of the medicinal product.

Pharmacodynamic effects

Levetiracetam induces seizure protection in a broad range of animal models of partial and primary generalised seizures without having a pro-convulsant effect. The primary metabolite is inactive. In man, an activity in both partial and generalised epilepsy conditions (epileptiform discharge/photoparoxysmal response) has confirmed the broad spectrum pharmacological profile of levetiracetam.

Clinical efficacy and safety

Adjunctive therapy in the treatment of partial onset seizures with or without secondary generalisation in adults, adolescents and children from 4 years of age with epilepsy.

In adults, levetiracetam efficacy has been demonstrated in 3 double-blind, placebo-controlled studies at 1000 mg, 2000 mg, or 3000 mg/day, given in 2 divided doses, with a treatment duration of up to 18 weeks. In a pooled analysis, the percentage of patients who achieved 50 % or greater reduction from baseline in the partial onset seizure frequency per week at stable dose (12/14 weeks) was of 27.7 %, 31.6 % and 41.3 % for patients on 1000, 2000 or 3000 mg levetiracetam respectively and of 12.6 % for patients on placebo.

Paediatric population

In paediatric patients (4 to 16 years of age), levetiracetam efficacy was established in a double-blind, placebo-controlled study, which included 198 patients and had a treatment duration of 14 weeks. In this study, the patients received levetiracetam as a fixed dose of 60 mg/kg/day (with twice a day dosing).

44.6 % of the levetiracetam treated patients and 19.6 % of the patients on placebo had a 50 % or greater reduction from baseline in the partial onset seizure frequency per week. With continued long-term treatment, 11.4 % of the patients were seizure-free for at least 6 months and 7.2 % were seizure-free for at least 1 year.

Monotherapy in the treatment of partial onset seizures with or without secondary generalisation in patients from 16 years of age with newly diagnosed epilepsy.

Efficacy of levetiracetam as monotherapy was established in a double-blind, parallel group, non-inferiority comparison to carbamazepine controlled release (CR) in 576 patients 16 years of age or older with newly or recently diagnosed epilepsy. The patients had to present with unprovoked partial seizures or with generalized tonic-clonic seizures only. The patients were randomized to carbamazepine CR 400 – 1200 mg/day or levetiracetam 1000 – 3000 mg/day, the duration of the treatment was up to 121 weeks depending on the response.

Six-month seizure freedom was achieved in 73.0 % of levetiracetam-treated patients and 72.8 % of carbamazepine-CR treated patients; the adjusted absolute difference between treatments was 0.2% (95 % CI: -7.8 8.2). More than half of the subjects remained seizure free for 12 months (56.6 % and 58.5 % of subjects on levetiracetam and on carbamazepine CR respectively).

In a study reflecting clinical practice, the concomitant antiepileptic medication could be withdrawn in a limited number of patients who responded to levetiracetam adjunctive therapy (36 adult patients out of 69).

Adjunctive therapy in the treatment of myoclonic seizures in adults and adolescents from 12 years of age with Juvenile Myoclonic Epilepsy.

Levetiracetam efficacy was established in a double-blind, placebo-controlled study of 16 weeks duration, in patients 12 years of age and older suffering from idiopathic generalized epilepsy with myoclonic seizures in different syndromes. The majority of patients presented with juvenile myoclonic epilepsy.

In this study, levetiracetam, dose was 3000 mg/day given in 2 divided doses.

58.3 % of the levetiracetam treated patients and 23.3 % of the patients on placebo had at least a 50 % reduction in myoclonic seizure days per week. With continued long-term treatment, 28.6 % of the patients were free of myoclonic seizures for at least 6 months and 21.0 % were free of myoclonic seizures for at least 1 year.

Adjunctive therapy in the treatment of primary generalised tonic-clonic seizures in adults and adolescents from 12 years of age with idiopathic generalised epilepsy.

Levetiracetam efficacy was established in a 24-week double-blind, placebo-controlled study which included adults, adolescents and a limited number of children suffering from idiopathic generalized epilepsy with primary generalized tonic-clonic (PGTC) seizures in different syndromes (juvenile myoclonic epilepsy, juvenile absence epilepsy, childhood absence epilepsy, or epilepsy with Grand Mal seizures on awakening). In this study, levetiracetam dose was 3000 mg/day for adults and adolescents or 60 mg/kg/day for children, given in 2 divided doses.

72.2 % of the levetiracetam treated patients and 45.2 % of the patients on placebo had a 50 % or greater decrease in the frequency of PGTC seizures per week. With continued long-term treatment, 47.4 % of the patients were free of tonic-clonic seizures for at least 6 months and 31.5 % were free of tonic-clonic seizures for at least 1 year.

5.2 Pharmacokinetic properties

The pharmacokinetic profile has been characterized following oral administration. A single dose of 1500 mg levetiracetam diluted in 100 ml of a compatible diluent and infused intravenously over 15 minutes is bioequivalent to 1500 mg levetiracetam oral intake, given as three 500 mg tablets.

The intravenous administration of doses up to 4000 mg diluted in 100 ml of 0.9 % sodium chloride infused over 15 minutes and doses up to 2500 mg diluted in 100 ml of 0.9 % sodium chloride infused over 5 minutes was evaluated. The pharmacokinetic and safety profiles did not identify any safety concerns.

Levetiracetam is a highly soluble and permeable compound. The pharmacokinetic profile is linear with low intra- and inter-subject variability. There is no modification of the clearance after repeated administration. The time independent pharmacokinetic profile of levetiracetam was also confirmed following 1500 mg intravenous infusion for 4 days with b.i.d dosing.

There is no evidence for any relevant gender, race or circadian variability. The pharmacokinetic profile is comparable in healthy volunteers and in patients with epilepsy.

Adults and adolescents

Distribution

Peak plasma concentration (C_{max}) observed in 17 subjects following a single intravenous dose of 1500 mg infused over 15 minutes was 51 ± 19 µg/ml (arithmetic average ± standard deviation).

No tissue distribution data are available in humans.

Neither levetiracetam nor its primary metabolite are significantly bound to plasma proteins (< 10 %). The volume of distribution of levetiracetam is approximately 0.5 to 0.7 l/kg, a value close to the total body water volume.

Biotransformation

Levetiracetam is not extensively metabolised in humans. The major metabolic pathway (24 % of the dose) is an enzymatic hydrolysis of the acetamide group. Production of the primary metabolite, ucb L057, is not supported by liver cytochrome P₄₅₀ isoforms. Hydrolysis of the acetamide group was measurable in a large number of tissues including blood cells. The metabolite ucb L057 is pharmacologically inactive.

Two minor metabolites were also identified. One was obtained by hydroxylation of the pyrrolidone ring (1.6 % of the dose) and the other one by opening of the pyrrolidone ring (0.9 % of the dose). Other unidentified components accounted only for 0.6 % of the dose.

No enantiomeric interconversion was evidenced *in vivo* for either levetiracetam or its primary metabolite.

In vitro, levetiracetam and its primary metabolite have been shown not to inhibit the major human liver cytochrome P₄₅₀ isoforms (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 and 1A2), glucuronyl transferase (UGT1A1 and UGT1A6) and epoxide hydroxylase activities. In addition, levetiracetam does not affect the *in vitro* glucuronidation of valproic acid.

In human hepatocytes in culture, levetiracetam had little or no effect on CYP1A2, SULT1E1 or UGT1A1. Levetiracetam caused mild induction of CYP2B6 and CYP3A4. The *in vitro* data and *in vivo* interaction data on oral contraceptives, digoxin and warfarin indicate that no significant enzyme induction is expected *in vivo*. Therefore, the interaction of Keppra with other substances, or *vice versa*, is unlikely.

Elimination

The plasma half-life in adults was 7±1 hours and did not vary either with dose, route of administration or repeated administration. The mean total body clearance was 0.96 ml/min/kg.

The major route of excretion was via urine, accounting for a mean 95 % of the dose (approximately 93 % of the dose was excreted within 48 hours). Excretion *via* faeces accounted for only 0.3 % of the dose.

The cumulative urinary excretion of levetiracetam and its primary metabolite accounted for 66 % and 24 % of the dose, respectively during the first 48 hours.

The renal clearance of levetiracetam and ucb L057 is 0.6 and 4.2 ml/min/kg respectively indicating that levetiracetam is excreted by glomerular filtration with subsequent tubular reabsorption and that the primary metabolite is also excreted by active tubular secretion in addition to glomerular filtration. Levetiracetam elimination is correlated to creatinine clearance.

Elderly

In the elderly, the half-life is increased by about 40 % (10 to 11 hours). This is related to the decrease in renal function in this population (see section 4.2).

Renal impairment

The apparent body clearance of both levetiracetam and of its primary metabolite is correlated to the creatinine clearance. It is therefore recommended to adjust the maintenance daily dose of Keppra, based on creatinine clearance in patients with moderate and severe renal impairment (see section 4.2).

In anuric end-stage renal disease adult subjects the half-life was approximately 25 and 3.1 hours during interdialytic and intradialytic periods, respectively.

The fractional removal of levetiracetam was 51 % during a typical 4-hour dialysis session.

Hepatic impairment

In subjects with mild and moderate hepatic impairment, there was no relevant modification of the clearance of levetiracetam. In most subjects with severe hepatic impairment, the clearance of levetiracetam was reduced by more than 50 % due to a concomitant renal impairment (see section 4.2).

Paediatric population

Children (4 to 12 years)

The pharmacokinetics in paediatric patients has not been investigated after intravenous administration. However, based on the pharmacokinetic characteristics of levetiracetam, the pharmacokinetics in adults after intravenous administration and the pharmacokinetics in children after oral administration, the exposure (AUC) of levetiracetam is expected to be similar in paediatric patients aged 4 to 12 years after intravenous and oral administration.

Following single oral dose administration (20 mg/kg) to epileptic children (6 to 12 years), the half-life of levetiracetam was 6.0 hours. The apparent body weight adjusted clearance was approximately 30 % higher than in epileptic adults.

Following repeated oral dose administration (20 to 60 mg/kg/day) to epileptic children (4 to 12 years), levetiracetam was rapidly absorbed. Peak plasma concentration was observed 0.5 to 1.0 hour after dosing. Linear and dose proportional increases were observed for peak plasma concentrations and area under the curve. The elimination half-life was approximately 5 hours. The apparent body clearance was 1.1 ml/min/kg.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, genotoxicity and carcinogenicity.

Adverse effects not observed in clinical studies but seen in the rat and to a lesser extent in the mouse at exposure levels similar to human exposure levels and with possible relevance for clinical use were liver changes, indicating an adaptive response such as increased weight and centrilobular hypertrophy, fatty infiltration and increased liver enzymes in plasma.

No adverse effects on male or female fertility or reproduction performance were observed in rats at doses up to 1800 mg/kg/day (x 6 the MRHD on a mg/m² or exposure basis) in parents and F1 generation.

Two embryo-fetal development (EFD) studies were performed in rats at 400, 1200 and 3600 mg/kg/day. At 3600 mg/kg/day, in only one of the 2 EFD studies, there was a slight decrease in fetal weight associated with a marginal increase in skeletal variations/minor anomalies. There was no effect on embryomortality and no increased incidence of malformations. The NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) was 3600 mg/kg/day for pregnant female rats (x 12 the MRHD on a mg/m² basis) and 1200 mg/kg/day for fetuses.

Four embryo-fetal development studies were performed in rabbits covering doses of 200, 600, 800, 1200 and 1800 mg/kg/day. The dose level of 1800 mg/kg/day induced a marked maternal toxicity and a decrease in fetal weight associated with increased incidence of fetuses with cardiovascular/skeletal anomalies. The NOAEL was <200 mg/kg/day for the dams and 200 mg/kg/day for the fetuses (equal to the MRHD on a mg/m² basis).

A peri- and post-natal development study was performed in rats with levetiracetam doses of 70, 350 and 1800 mg/kg/day. The NOAEL was \geq 1800 mg/kg/day for the F0 females, and for the survival, growth and development of the F1 offspring up to weaning. (x 6 the MRHD on a mg/m² basis).

Neonatal and juvenile animal studies in rats and dogs demonstrated that there were no adverse effects seen in any of the standard developmental or maturation endpoints at doses up to 1800 mg/kg/day (x 6-17 the MRHD on a mg/m² basis)

Environmental Risk Assessment (ERA)

The use of Keppra in accordance with the product information is not likely to result in an unacceptable environmental impact (see section 6.6).

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Sodium acetate
Glacial acetic acid
Sodium chloride
Water for injections

6.2 Incompatibilities

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned in section 6.6.

6.3 Shelf life

2 years.

From a microbiological point of view, the product should be used immediately after dilution. If not used immediately, in-use storage time and conditions prior to use are the responsibility of the user and would normally not be longer than 24 hours at 2 to 8°C, unless dilution has taken place in controlled and validated aseptic conditions.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.
For storage conditions of the diluted medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

5 ml glass vial (type I) closed by a Teflon-faced grey chlorobutyl rubber stopper or an uncoated grey bromobutyl rubber stopper and sealed with an aluminium/polypropylene flip cap.
Each carton contains 10 vials.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

See Table 1 for the recommended preparation and administration of Keppra concentrate to achieve a total daily dose of 500 mg, 1,000 mg, 2,000 mg, or 3,000 mg in two divided doses.

Table 1. Preparation and administration of Keppra concentrate

Dose	Withdrawal Volume	Volume of Diluent	Infusion Time	Frequency of administration	Total Daily Dose
250 mg	2.5 ml (half 5 ml vial)	100 ml	15 minutes	Twice daily	500 mg/day

500 mg	5 ml (one 5 ml vial)	100 ml	15 minutes	Twice daily	1000 mg/day
1000 mg	10 ml (two 5 ml vials)	100 ml	15 minutes	Twice daily	2000 mg/day
1500 mg	15 ml (three 5 ml vials)	100 ml	15 minutes	Twice daily	3000 mg/day

This medicinal product is for single use only, any unused solution should be discarded.

Keppra concentrate was found to be physically compatible and chemically stable when mixed with the following diluents for at least 24 hours and stored in PVC bags at controlled room temperature 15-25 °C.

Diluents:

- Sodium chloride (0.9%) injection
- Lactated Ringer's injection
- Dextrose 5% injection

Medicinal product with particulate matter or discoloration should not be used.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussels
Belgium

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/00/146/030
EU/1/00/146/0xx

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 29 September 2000
Date of latest renewal: 29 September 2010

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

{MM/YYYY}

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>

1.6.1.2 EUにおける製品特性概要 和訳

1. 医薬品名

Keppra 100 mg/mL 静注用濃縮液

2. 定性的・定量的組成

1 mL あたりレベチラセタム 100 mg を含有する。

5 mL 入りバイアルに、レベチラセタム 500 mg を含有する。

作用が既知の添加剤：

1 バイアルあたりナトリウム 19 mg を含有する。

添加剤の一覧は、6.1 項を参照すること。

3. 剤型

静注用濃縮液（滅菌濃縮液）

透明、無色の濃縮液

4. 臨床に関する事項

4.1 効能・効果

Keppra は、新たにてんかんと診断された成人及び 16 歳以上の若年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、単剤療法として使用される。

Keppra は、併用療法として使用される。

- 成人、若年者及び 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 歳以上の若年者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治療
- 成人及び 12 歳以上の若年者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

Keppra 静注用濃縮液は、一時的に経口投与ができなくなった患者への代替療法として使用される。

4.2 用法・用量及び投与方法

用法・用量

成人及び16歳以上の若年者に対する単剤療法

投与開始時の推奨用量は250 mgの1日2回で、2週後に治療開始用量である500 mgの1日2回へ増量すること。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。

18歳以上の成人及び体重50 kg以上の12～17歳の若年者に対する併用療法

治療開始用量は500 mgの1日2回とする。治療初日からこの用量で開始できる。

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。

投与期間

4日間を超えるレベチラセタム静脈内投与の使用経験はない。

特別な集団

高齢者（65歳以上）

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（下記の「腎機能障害」項を参照）。

腎機能障害

1日用量は、腎機能の程度に応じて個別に用量を調節すること。

成人患者では、以下の表に示された用量に調節すること。この用量表を利用するためには、患者のクレアチンクリアランス（CLcr）の推定値（mL/min）が必要であり、成人及び体重50 kg以上の若年者におけるmL/min単位でのCLcrは血清クレアチニン値（mg/dL）を用いて、次の式により算出することができる。

$$\text{CLcr (mL/min)} = \frac{[140 - \text{年齢 (歳)}] \times \text{体重 (kg)}}{72 \times \text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}} \quad (\times 0.85 : \text{女性の場合})$$

続いて、CLcrを体表面積（BSA）で以下のとおり補正する。

$$\text{CLcr (mL/min/1.73 m}^2\text{)} = \frac{\text{CLcr (mL/min)}}{\text{BSA subject (m}^2\text{)}} \times 1.73$$

腎機能障害を有する成人患者及び体重 50 kg 以上の若年患者における用量調節方法：

区分	クレアチニンクリアランス (mL/min/1.73 m ²)	用法・用量
正常	> 80	500～1,500 mg 1 日 2 回
軽度	50-79	500～1,000 mg 1 日 2 回
中等度	30-49	250～750 mg 1 日 2 回
重度	< 30	250～500 mg 1 日 2 回
透析を受けている末期腎不全患者 ⁽¹⁾	-	500～1,000 mg 1 日 1 回 ⁽²⁾

⁽¹⁾ レベチラセタムの治療開始初日は、750 mg の負荷用量が推奨される。

⁽²⁾ 透析後に、250～500 mg の追加投与が推奨される。

腎機能障害を有する小児では、レベチラセタムのクリアランスが腎機能に関係していることから、レベチラセタムの投与量は腎機能に基づいて調節する必要がある。この推奨方法は、成人の腎機能障害を有する患者を対象とした臨床試験の結果に基づいている。

若年者及び小児における mL/min/1.73 m² 単位での CL_{Cr} は、血清クレアチニン値 (mg/dL) を用いて、次の式 (Schwartz の式) により算出することができる。

$$\text{CL}_{\text{Cr}} \text{ (mL/min/1.73 m}^2\text{)} = \frac{\text{身長 (cm)} \times \text{ks}}{\text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}}$$

ks=0.55 (13 歳未満の小児及び若年女子)、ks=0.7 (若年男子)

腎機能障害を有する体重 50 kg 未満の小児及び若年患者における用量調節方法：

区分	クレアチニン クリアランス (mL/min/1.73 m ²)	用法・用量
		体重 50 kg 未満の 4 歳以上の小児及び若年者
正常	> 80	10～30 mg/kg (0.10～0.30 mL/kg) 1 日 2 回
軽度	50-79	10～20 mg/kg (0.10～0.20 mL/kg) 1 日 2 回
中等度	30-49	5～15 mg/kg (0.05～0.15 mL/kg) 1 日 2 回
重度	< 30	5～10 mg/kg (0.05～0.10 mL/kg) 1 日 2 回
透析を受けている末期腎不全患者	--	10～20 mg/kg (0.10～0.20 mL/kg) 1 日 1 回 ⁽¹⁾⁽²⁾

⁽¹⁾ レベチラセタムの治療開始初日は、15 mg/kg (0.15 mL/kg) の負荷用量が推奨される。

⁽²⁾ 透析後に、5～10 mg/kg (0.05～0.10 mL/kg) の追加投与が推奨される。

肝機能障害

軽度から中等度の肝機能障害を有する患者では、用量調節する必要はない。重度の肝機能障害を有する患者では、クレアチニンクリアランスが腎機能障害の程度を過小評価する可能性がある。したがって、クレアチニンクリアランスが 60 mL/min/1.73 m² 未満である場合には、1 日あたりの維持用量を 50% 減量することが推奨される。

小児集団

医師は、患者の年齢、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。

単剤療法

単剤療法として、小児及び16歳未満の若年者に対する Keppra の安全性及び有効性は確立されていない。

利用できるデータはない。

体重50 kg 未満の4～11歳の小児及び12～17歳の若年者に対する併用療法

治療開始用量は10 mg/kg の1日2回とする。

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。用量変更は、2週ごとに10 mg/kg の1日2回を超えない範囲で増量又は減量すること。最小有効用量を使用すること。

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。

小児及び若年者における推奨用量：

体重	開始用量：	最大用量：
	10 mg/kg 1日2回	30 mg/kg 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	1,500 mg 1日2回

⁽¹⁾ 体重25 kg 以下の小児については、Keppra 100 mg/mL 内服液で治療を開始することが望ましい。

⁽²⁾ 体重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。

乳幼児、4歳未満の小児に対する併用療法

4歳未満の小児に対する Keppra 静注用濃縮液の安全性及び有効性は確立されていない。

現在利用可能なデータは4.8項、5.1項及び5.2項に記載しているが、用法・用量に関する推奨はできない。

投与方法

Keppra による治療は、静脈内投与又は経口投与のいずれからでも開始することができる。

経口投与から静脈内投与、又は静脈内投与から経口投与への切り換えは、用量を増減することなく行うことができる。1日投与量及び投与回数は変更しないこと。

Keppra 濃縮液は静脈内投与のみで使用し、少なくとも100 mL の適合する希釈液で希釈し、15分間で静脈内持続投与することが推奨される（6.6項を参照）。

4.3 禁忌

レベチラセタム又はその他のピロリドン誘導体、若しくは6.1項に記載されたいずれかの賦形剤に対する過敏症のある患者。

4.4 特別な警告及び使用上の注意

投与の中止

最新の臨床結果に従い、Keppra の投与中止が必要な場合には、徐々に減量することが推奨される（例：「成人及び体重 50 kg 以上の若年者：2～4 週ごとに 500 mg の 1 日 2 回を単位として減量する」「体重 50 kg 未満の小児及び若年者：2 週ごとに 10 mg/kg の 1 日 2 回を超えない範囲で減量する」）。

腎機能障害

腎機能障害を有する患者に Keppra を投与する場合には、用量調節を必要とする。重度の肝機能障害を有する患者では、用量選択のため腎機能の評価を行うことが望ましい（4.2 項を参照）。

自殺

レベチラセタムを含む抗てんかん薬の治療を受けた患者において、自殺、自殺企図、自殺念慮及び自殺行為が報告されている。抗てんかん薬の無作為割付プラセボ対照比較試験のメタアナリシスから、自殺念慮及び自殺行為のリスクのわずかな増加がみられた。このリスクの機序は不明である。

したがって、うつ病及び/又は自殺念慮/自殺行為の徴候を注意深く観察し、適切な治療を考慮すること。患者（及び介護者）に対し、うつ病及び/又は自殺念慮/自殺行為の徴候が現れた場合には医師の診察を受けるよう勧告すること。

小児集団

小児で得られているデータからは、成長及び性成熟への影響は示唆されなかった。しかし、学習、知能、成長、内分泌機能、性成熟及び生殖能力に及ぼす長期的な影響については不明である。

添加剤

本剤は、最大 1 回用量あたりナトリウム 2.5 mmol（57 mg）を含有する（1 バイアルあたり 0.8 mmol（又は 19 mg））。塩分摂取を制限している患者には慎重に投与すること。

4.5 他の薬剤との相互作用及びその他の相互作用

抗てんかん薬

成人を対象として実施された臨床試験による市販前のデータは、Keppra が、既存の抗てんかん薬（フェニトイン、カルバマゼピン、バルプロ酸、フェノバルビタール、ラモトリギン、ガバペンチン及びプリミドン）の血清中濃度に対し影響を及ぼさないこと及びこれらの抗てんかん薬が Keppra の薬物動態に影響を及ぼさないことを示唆している。

成人と同様に、60 mg/kg/日までのレベチラセタムを投与された小児患者では、臨床的に問題となる薬物相互作用は認められていない。

てんかんを有する小児及び若年患者（4～17歳）における薬物動態学的相互作用のレトロスペクティブな評価では、レベチラセタムの経口投与による併用療法は、併用されたカルバマゼピン及びバルプロ酸の定常状態の血清中濃度に影響を及ぼさないことが確認された。酵素誘導作用を有する抗てんかん薬を服用している小児では、レベチラセタムのクリアランスが20%増加することが示唆されたが、用量調節は必要ではない。

プロベネシド

腎尿細管分泌阻害剤であるプロベネシド（500 mgを1日4回）は、主代謝物の腎クリアランスを阻害したが、レベチラセタムの腎クリアランスには影響を及ぼさなかった。このような状況にもかかわらず、主代謝物の濃度は低値のままであった。腎尿細管の能動的分泌により排泄される他の薬剤でも同様に、この主代謝物の腎クリアランスを低下させる可能性が示唆される。プロベネシドに及ぼすレベチラセタムの影響に関する検討は行っておらず、非ステロイド系抗炎症薬（NSAIDs）、スルホンアミド系薬剤、メトトレキサート等その他の能動的分泌が行われる薬剤に対するレベチラセタムの影響についても不明である。

経口避妊薬及び他の薬剤との薬物動態学的相互作用

レベチラセタム 1,000 mg/日の投与は、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）の薬物動態に影響を及ぼさず、内分泌パラメータ（黄体形成ホルモン及びprogesterone）に変化は認められなかった。レベチラセタム 2,000 mg/日の投与では、ジゴキシン及びワルファリンの薬物動態に影響を及ぼさず、プロトロンビン時間に変化は認められなかった。ジゴキシン、経口避妊薬及びワルファリンとの併用投与は、レベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

アルコール

レベチラセタムとアルコールとの相互作用に関するデータは得られていない。

4.6 生殖能、妊娠及び授乳

妊娠

妊婦における Keppra の使用に関する十分なデータは得られていない。動物実験では、生殖発生毒性が認められている（5.3 項を参照）。ヒトに対する潜在的なリスクは不明である。妊娠期間及び避妊していない妊娠する可能性のある女性には、明らかに必要とされる場合を除き、Keppra を投与すべきではない。

他の抗てんかん薬と同様に、妊娠中の生理学的変化が、レベチラセタム濃度に影響を及ぼす可能性がある。レベチラセタム血漿中濃度の低下が妊娠中に認められた。濃度の低下は、妊娠第3期においてより顕著であった（妊娠前のベースライン濃度に対して、最大で60%）。レベチラセタムで治療中の妊婦における適切な臨床管理を確実に行うこと。抗てんかん薬の投与中止は、結果として母体と胎児に悪影響を与える可能性のある原疾患の症状悪化を招く可能性がある。

授乳

レベチラセタムはヒト乳汁中に移行するため、授乳は推奨できない。

しかしながら、レベチラセタムの治療が授乳中に必要とされる場合は、授乳の重要性について考慮し、治療のベネフィット/リスクを検討すること。

生殖能

動物実験において、生殖能に対する影響は検出されていない（5.3 項を参照）。臨床において利用できるデータはなく、ヒトに対する潜在的なリスクは不明である。

4.7 自動車の運転又は機械の操作への影響

自動車の運転及び機械の操作への影響に関する試験は行われていない。

患者個々の感受性の違いがありえるので、特に投与開始時又は用量増量後には一部の患者で傾眠の発現や中枢神経系に関連した症状を呈する可能性がある。したがって、患者が技術を要する行為（例：自動車の運転や機械の操作）を行う際は、注意を喚起すること。また、このような行為を行う能力に影響がないことが確認されるまで、自動車の運転や機械の操作を行わないよう患者へ勧告すること。

4.8 副作用

安全性プロファイルの要約

以下に示す有害事象のプロファイルは、検討されたすべての適応症におけるプラセボ対照比較試験（レベチラセタムの投与を受けた合計 3,416 例の患者が含まれている）の併合解析に基づいている。

これらのデータは、上記試験の非盲検、継続投与試験のレベチラセタム投与からのデータに加えて、市販後の使用経験からのデータも補足されている。最もよく報告された副作用は、鼻咽頭炎、傾眠、頭痛、疲労及び浮動性めまいであった。レベチラセタムの安全性プロファイルは、全般的に各年齢群（成人及び小児患者）及び承認されている各てんかん適応にわたって同様である。Keppra 静脈内投与での使用例は限られていること、及び Keppra 経口製剤と Keppra 静注用濃縮液は生物学的に同等であることから、Keppra 静脈内投与の安全性情報は経口投与時の情報に基づいている。

副作用の一覧

臨床試験（成人、若年者、小児及び生後 1 ヶ月以上の乳幼児）及び市販後の使用経験から報告された副作用を、器官別大分類及び頻度別に以下の表に示す。発現頻度は次のとおり定義した：きわめてよくみられる（ $\geq 1/10$ ）；よくみられる（ $\geq 1/100 - < 1/10$ ）；ときにみられる（ $\geq 1/1,000 - < 1/100$ ）；まれ（ $\geq 1/10,000 - < 1/1,000$ ）；きわめてまれ（ $< 1/10,000$ ）。

MedDRA 器官別大分類	頻度区分			
	きわめてよく みられる	よくみられる	ときにみられる	まれ
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎			感染
血液およびリンパ系障害			血小板減少症、白血 球減少症	汎血球減少症、好中 球減少症
代謝および栄養障害		食欲不振	体重減少、体重増加	
精神障害		うつ病、敵意 / 攻 撃性、不安、不眠 症、神経過敏 / 易 刺激性	自殺企図、自殺念 慮、精神病性障害、 異常行動、幻覚、怒 り、錯乱状態、パニ ック発作、感情不安 定 / 気分動揺、激越	自殺既遂、人格障 害、思考異常
神経系障害	傾眠、頭痛	痙攣、平衡障害、 浮動性めまい、嗜 眠、振戦	健忘、記憶障害、協 調運動異常 / 運動失 調、錯感覚、注意力 障害	舞蹈病アテトーゼ、 ジスキネジー、運動 過多
眼障害			複視、霧視	
耳および迷路障害		回転性めまい		
呼吸器、胸郭および縦隔 障害		咳嗽		
胃腸障害		腹痛、下痢、消化 不良、嘔吐、悪心		膵炎
肝胆道系障害			肝機能検査異常	肝不全、肝炎
皮膚および皮下組織 障害		発疹	脱毛症、湿疹、そう 痒症	中毒性表皮壊死融解 症、スティーブンス ・ジョンソン症候 群、多形紅斑
筋骨格系および結合組織 障害			筋力低下、筋肉痛	
一般・全身障害および投 与部位の状態		無力症 / 疲労		
傷害、中毒および処置合 併症			損傷	

特筆すべき副作用の解説

食欲不振のリスクは、レベチラセタムにトピラマートを併用したときに高い。

脱毛症のいくつかの症例では、レベチラセタムを中止後、回復が認められた。

汎血球減少症のいくつかの症例では、骨髄抑制が認められた。

小児集団

生後1ヵ月～4歳未満の小児患者では、計190例の患者がプラセボ対照比較試験及び非盲検継続投与試験でレベチラセタムの投与を受けた。これらの患者のうち60例がプラセボ対照比較試験でレベチラセタムの投与を受けた。4～16歳の小児患者では、計645例の患者がプラセボ対照比較試験及び非盲検継続投与試験でレベチラセタムの投与を受けた。これらの患者のうち233例がプラセボ対照比較試験でレベチラセタムの投与を受けた。両方の小児の年齢範囲については、市販後のレベチラセタムの使用経験データから補足した。

レベチラセタムの有害事象プロファイルは、全般的に各年齢群及び承認されている各てんかん適応にわたって、同様である。プラセボ対照比較試験での小児患者の安全性成績は、成人に比べ小児で

より多くみられた行動及び精神系の副作用を除き、成人の安全性プロファイルと一致していた。4～16歳の小児及び若年者では、嘔吐（きわめてよくみられる、11.2%）、激越（よくみられる、3.4%）、気分動揺（よくみられる、2.1%）、感情不安定（よくみられる、1.7%）、攻撃性（よくみられる、8.2%）、異常行動（よくみられる、5.6%）及び嗜眠（よくみられる、3.9%）が、他の年齢群又は全体の安全性プロファイルに比べ多く報告された。生後1ヵ月～4歳未満の乳幼児及び小児では、易刺激性（きわめてよくみられる、11.7%）及び協調運動異常（よくみられる、3.3%）が、他の年齢群又は全体の安全性プロファイルに比べ多く報告された。

非劣性デザインを用いた、二重盲検、プラセボ対照比較、小児安全性検証試験で、部分てんかん発作を有する4～16歳の小児でのKeppraの認知機能及び神経心理学的影響を評価した。治験実施計画書に適合した対象集団において、Memory Screen Composite スコアである Leiter-R Attention and Memory の観察期間からの変化は、Keppra とプラセボで差がないことを確認した（非劣性）。行動機能及び感情機能において、バリデートされた手法 [CBCL (Achenbach Child Behavior Checklist)] を用いた標準的かつ体系的な方法で評価した結果、Keppra 投与患者で攻撃的行動の悪化が示唆された。しかしながら、非盲検長期継続投与試験にて Keppra を長期投与された被験者では、概して行動機能及び感情機能の悪化はみられなかった。攻撃的行動の評価は、ベースラインから悪化はしていなかった。

4.9 過量投与

症状

Keppra の過量投与によって、傾眠、激越、攻撃性、意識レベルの低下、呼吸抑制及び昏睡が認められた。

過量投与時の処置

レベチラセタムに対する特定の解毒剤はない。過量投与に対する処置は対症療法であり、血液透析も含まれる。血液透析装置による除去効率、レベチラセタムで 60%、主代謝物で 74%である。

5. 薬理に関する事項

5.1 薬理作用

薬物療法的分類：抗てんかん薬、その他抗てんかん薬、ATC コード：N03AX14

有効成分であるレベチラセタムはピロリドン誘導体 [α -エチル-2-オキシ-1-ピロリジンアセトアミドの(S)-エナンチオマー（光学異性体）] であり、既存の抗てんかん活性を有する物質と化学的に異なる。

作用機序

レベチラセタムの作用機序については、現在のところ十分には解明されていないが、既存の抗てんかん薬の作用機序とは異なると考えられている。*in vitro* 及び *in vivo* での実験結果から、レベチラセタムは基本的な細胞特性や正常な神経伝達に変化を与えないことが示唆される。

in vitro 試験から、レベチラセタムは N 型 Ca^{2+} 電流を部分的に抑制し、かつ神経細胞内の小胞体からの Ca^{2+} 放出量を減少させることで、神経細胞内 Ca^{2+} 濃度に影響を与えることが示されている。更に亜鉛や β -カルボリンにより誘導される GABA 及びグリシン作動性電流の減少を部分的に阻害する。また、レベチラセタムは、*in vitro* での研究から、げっ歯類の脳組織の特定部位に結合することが示された。この結合部位は、小胞の融合や神経伝達物質の開口分泌に関与しているとみられているシナプス小胞たん白質 2A (SV2A) である。レベチラセタムとその類似物質には、SV2A に対する結合親和性に序列があり、この序列とマウス聴原性発作モデルにおける発作抑制作用との間には相関が認められている。この結果は、レベチラセタムと SV2A との間の相互作用が、本剤の抗てんかん作用の機序に寄与している可能性を示唆している。

薬力学的作用

レベチラセタムは、部分発作及び全般発作の動物モデルにおいて、けいれん誘発作用を示さずに幅広く発作抑制を誘導する。また、主代謝物には活性がない。

ヒトにおいては、部分発作及び全般発作状態（てんかん様放電 / 光突発脳波反応）の両者に対する活性から、レベチラセタムは薬理学的特性として、幅広いスペクトルを有していることが確認されている。

臨床の有効性及び安全性

成人、若年者及び 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）に対する併用療法

成人におけるレベチラセタムの有効性は、1000 mg、2000 mg 又は 3000 mg/日（1 日 2 回の分割投与）を投与した（投与期間は最大で 18 週間）二重盲検、プラセボ対照比較試験 3 試験によって示されている。併合解析において、固定用量（12 又は 14 週間）で、週あたりの部分発作回数が観察期間から 50%以上減少した患者の割合は、レベチラセタム 1000 mg、2000 mg 及び 3000 mg/日投与患者で、それぞれ 27.7%、31.6%及び 41.3%で、プラセボ投与患者では 12.6%であった。

小児集団

小児患者（4～16 歳）におけるレベチラセタムの有効性は、198 例の患者を対象として 14 週間の投与期間で実施した二重盲検、プラセボ対照比較試験によって検証された。本試験では、患者に対し、60 mg/kg/日（1 日 2 回投与）の固定用量でレベチラセタムを投与した。

レベチラセタム投与患者の 44.6% 及びプラセボ投与患者の 19.6%において、週あたりの部分発作回数が観察期間から 50%以上減少した。継続して行われた長期投与試験では、11.4%の患者に 6 ヶ月以上の発作消失を認め、7.2%の患者に 1 年以上の発作消失を認めた。

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）に対する単剤療法

単剤療法としてのレベチラセタムの有効性については、新たに又は最近てんかんと診断された 16 歳以上の 576 例の患者において、カルバマゼピン徐放製剤（CR）群を比較対照として実施した二

重盲検、並行群間、非劣性比較試験によって検証された。対象は部分発作又は強直間代発作のみを有する患者とした。患者は、カルバマゼピン CR（400～1200 mg/日）又はレベチラセタム（1000～3000 mg/日）のいずれかに無作為割付され、投与期間は臨床効果に応じて最大で 121 週間であった。

6 ヶ月間の発作消失は、レベチラセタム投与患者の 73.0%、カルバマゼピン CR 投与患者の 72.8% に認められた。調整済みの投与群間の差の絶対値は 0.2%（95%信頼区間：-7.8, 8.2）であった。半数以上の被験者が 12 ヶ月間にわたって発作消失を認めた（レベチラセタム投与被験者：56.6%、カルバマゼピン CR 投与被験者：58.5%）。

臨床実態を反映した試験において、レベチラセタムの併用療法が奏効した一部の限られた患者において、併用抗てんかん薬の投与を中止することができた（成人患者 69 例中の 36 例）。

成人及び12歳以上の若年者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

レベチラセタムの有効性は、種々の症候群でミオクロニー発作を有する特発性全般てんかんを有する 12 歳以上の患者を対象として、16 週間の投与期間で実施した二重盲検、プラセボ対照比較試験によって検証された。大部分の患者が、若年ミオクロニーてんかんであった。

本試験におけるレベチラセタムの用量は、3000 mg/日（1 日 2 回の分割投与）であった。

レベチラセタム投与患者の 58.3%、及びプラセボ投与患者の 23.3%において、週あたりのミオクロニー発作発現日数が 50%以上減少した。継続して行われた長期投与試験では、28.6%の患者に 6 ヶ月以上のミオクロニー発作の消失を認め、21.0%の患者に 1 年以上のミオクロニー発作の消失を認めた。

成人及び12歳以上の若年者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

レベチラセタムの有効性は、種々の症候群（若年ミオクロニーてんかん、若年欠神てんかん、小児欠神てんかん又は覚醒時大発作てんかん）で強直間代（PGTC）発作を有する特発性全般てんかんの成人及び若年患者並びに少数の小児患者を対象として、24 週間の投与期間で実施した二重盲検プラセボ対照比較試験によって検証された。本試験におけるレベチラセタムの用量は、成人及び若年者で 3000 mg/日、小児で 60 mg/kg/日（いずれも 1 日 2 回の分割投与）であった。

レベチラセタム投与患者の 72.2%、及びプラセボ投与患者の 45.2%において、週あたりの PGTC 発作回数が 50%以上減少した。継続して行われた長期投与試験では、47.4%の患者に 6 ヶ月以上の強直間代発作の消失を認め、31.5%の患者に 1 年以上の強直間代発作の消失を認めた。

5.2 薬物動態

Keppra の薬物動態プロファイルは、経口投与後の特性が明らかにされている。レベチラセタム単回静脈内投与（レベチラセタム 1500 mg を適合する希釈液 100 mL で希釈し、15 分間静脈内持続投与）とレベチラセタム経口投与〔レベチラセタム 1500 mg（500 mg 錠を 3 錠）を投与〕は生物学的に同等である。

最高 4000 mg のレベチラセタムを 0.9%塩化ナトリウム溶液 100 mL で希釈し、15 分間静脈内持続投与した場合、及び最高 2500 mg のレベチラセタムを 0.9%塩化ナトリウム溶液 100 mL で希釈し、5

分間静脈内持続投与した場合の薬物動態及び安全性を検討した。薬物動態及び安全性プロファイルに、安全性の懸念は認められなかった。

レベチラセタムは、きわめて溶けやすく吸収されやすい化合物である。薬物動態は線形性を示し、個体内及び個体間の変動は小さい。反復投与によるクリアランスの変化は認められない。レベチラセタム 1500 mg を 1 日 2 回、4 日間静脈内投与したとき、レベチラセタムの薬物動態プロファイルは時間に依存しないことが確認された。

性別、人種又は日内変動との関連性についての根拠データはない。薬物動態プロファイルは、健康被験者及びてんかん患者において同様である。

成人及び若年者

分布

17 例の被験者にレベチラセタム 1500 mg を 15 分間単回静脈内投与したとき、最高血漿中濃度 (C_{max}) は $51 \pm 19 \mu\text{g/mL}$ (平均値 \pm 標準偏差) であった。

ヒトにおける組織分布データは得られていない。

レベチラセタム及びその主代謝物は、いずれも血漿たん白とは顕著な結合を示さない (<10%)。

レベチラセタムの分布容積は、およそ 0.5 L/kg から 0.7 L/kg であり、体内総水分量に近い値である。

代謝

レベチラセタムは、ヒトにおいて広範に代謝されない。主代謝経路 (投与量の 24%) はアセトアミド基の酵素的加水分解である。主代謝物である ucb L057 の生成は、肝チトクロム P450 分子種を介さない。アセトアミド基の加水分解は血球を含む多くの組織において測定可能であった。代謝物である ucb L057 に薬理学的な活性はない。

その他 2 種類の副代謝物が同定された。一つは、ピロリドン環のヒドロキシル化により得られる代謝物 (投与量の 1.6%) であり、もう一つは、ピロリドン環の開環により得られる化合物 (投与量の 0.9%) であった。その他の未同定の成分の割合は投与量の 0.6% 程度であった。

レベチラセタム及びその主代謝物については、光学異性体への相互変換はないことが *in vivo* で確認された。

In vitro で、レベチラセタム及びその主代謝物は、主要なヒト肝チトクロム P450 分子種 (CYP3A4、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の活性を阻害しないことが認められている。更に、レベチラセタムは *in vitro* でバルプロ酸のグルクロン酸抱合に影響を与えない。

ヒト培養肝細胞において、レベチラセタムは CYP1A2、SULT1E1 又は UGT1A1 にほとんど又は全く影響を与えなかった。レベチラセタムに CYP2B6 及び CYP3A4 に対する軽度の誘導作用を認めた。*in vitro* でのデータと *in vivo* で実施した経口避妊薬、ジゴキシシン及びワルファリンとの相互作用に関するデータは、*in vivo* において問題となる酵素誘導はないことを示している。したがって、Keppra による他の物質への相互作用及び他の物質による Keppra への相互作用が起こる可能性も低いと考えられる。

排泄

本剤の成人における血漿中消失半減期は 7 ± 1 時間であり、用量、投与経路又は反復投与のいずれでも差異は認められなかった。全身クリアランスの平均値は、 0.96 mL/min/kg であった。

主排泄経路は尿中であり、投与量の平均 95% であった（投与量の約 93% が 48 時間以内に排泄された）。糞中への排泄は投与量の 0.3% にすぎなかった。

投与後 48 時間以内の尿中へのレベチラセタム及びその主代謝物の累積排泄率は、それぞれ投与量の 66% 及び 24% であった。

レベチラセタム及び ucb L057 の腎クリアランスは、それぞれ 0.6 mL/min/kg 及び 4.2 mL/min/kg であり、この結果は、レベチラセタムが糸球体ろ過で排泄後、尿細管で再吸収されること、また、主代謝物は、糸球体ろ過に加え尿細管からも能動的分泌されることを示している。レベチラセタムの排泄はクレアチニンクリアランスと相関している。

高齢者

高齢者では、消失半減期が約 40% 延長する（10～11 時間）。これは、本集団における腎機能の低下と関係している（4.2 項を参照）。

腎機能障害

レベチラセタム及び主要代謝物のみかけの全身クリアランスは、クレアチニンクリアランスと相関している。したがって、中等度及び重度の腎機能障害の患者ではクレアチニンクリアランスを基に Keppra の 1 日維持用量を調節することが推奨される（4.2 項を参照）。

末期腎不全による無尿症の成人被験者における消失半減期は非透析時で約 25 時間であり、透析中で約 3.1 時間であった。

標準的な 4 時間の血液透析によるレベチラセタムの除去率は 51% であった。

肝機能障害

軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者では、レベチラセタムのクリアランスと関連した変化は認められなかった。重度の肝機能障害を有する被験者の多くでは、合併する腎機能障害によりレベチラセタムのクリアランスが 50% 以上低下した（4.2 項を参照）。

小児集団

小児（4～12 歳）

小児てんかん患者におけるレベチラセタム静脈内投与後の薬物動態は検討していない。しかし、レベチラセタムの薬物動態の特性、成人におけるレベチラセタム静脈内投与後の薬物動態及び小児におけるレベチラセタム経口投与後の薬物動態に基づくと、4～12 歳の小児患者におけるレベチラセタムの曝露量（AUC）は、静脈内投与後と経口投与後と同様であると考えられる。

小児てんかん患者（6～12歳）における単回経口投与（20 mg/kg）後のレベチラセタムの消失半減期は、6.0時間であった。体重補正したみかけのクリアランスは、成人てんかん患者よりも約30%高かった。

小児てんかん患者（4～12歳）を対象に反復経口投与（20～60 mg/kg/日）したとき、レベチラセタムは速やかに吸収された。最高血漿中濃度は、投与後0.5～1.0時間に認められた。最高血漿中濃度及び血漿中濃度－時間曲線下面積には線形性が認められ、投与量に比例して増加した。消失半減期は約5時間であった。みかけの全身クリアランスは、1.1 mL/min/kgであった。

5.3 非臨床安全性試験

安全性薬理、遺伝毒性及びがん原性に関する非臨床試験データから、ヒトに対する特別な危険性は示されていない。

臨床試験では認められなかったが、ヒトへの曝露量と同程度の曝露量において、ラット及び程度は少ないがマウスで肝臓の変化が認められた。この変化は、肝臓重量増加と肝小葉中心域の肥大、脂肪浸潤及び血漿中肝酵素増加など、適応性変化を示唆するものであり、臨床使用時において関連する可能性がある。

ラットに1800 mg/kg/日（体表面積あたりの投与量又は曝露量比でMRHDの6倍）までの投与量で親動物及びF1世代のいずれにおいても雌雄の生殖能及び繁殖行動に有害な影響は認められなかった。

ラットにレベチラセタム400、1200及び3600 mg/kg/日を投与した胚・胎児発生に関する試験を2試験実施した。2試験のうち1試験において、3600 mg/kg/日投与時に骨格変異及び軽度の骨格異常発生率のわずかな増加を伴う軽度の胎児体重減少がみられた。胎児死亡率に及ぼす影響はみられず、奇形発生率の増加はみられなかった。無毒性量は妊娠母ラットで3600 mg/kg/日（体表面積換算でMRHDの12倍）、胎児で1200 mg/kg/日であった。

ウサギの胚・胎児発生に関する試験を4試験実施し、レベチラセタム200、600、800、1200及び1800 mg/kg/日の投与量範囲を検討した。1800 mg/kg/日では顕著な母体毒性がみられ、胎児では心血管及び骨格異常の発生率増加を伴う胎児体重の減少がみられた。無毒性量は妊娠母動物で<200 mg/kg/日、胎児で200 mg/kg/日であった（体表面積換算でMRHDと同等）。

ラットにレベチラセタム70、350及び1800 mg/kg/日を投与し、出生前及び出生後の発生に関する試験を実施した。無毒性量はF0雌で≥1800 mg/kg/日、F1出生児の離乳期までの生存、成長及び発生に対して≥1800 mg/kg/日であった（体表面積換算でMRHDの6倍）。

ラット及びイヌを用いた新生児及び幼若動物試験では、1800 mg/kg/日（体表面積換算でMRHDの6～17倍）までの投与量において、一般的な発生及び発育に関する評価項目に有害な影響は認められなかった。

環境リスクアセスメント（ERA）

製品情報に従ったKeppraの使用において、許容できない環境影響をもたらす可能性は低い（6.6項参照）。

6. 製剤に関する事項

6.1 添加剤の一覧

酢酸ナトリウム水和物

氷酢酸

塩化ナトリウム

注射用水

6.2 配合禁忌

6.6 項に示した製剤を除き、他剤と配合しないこと。

6.3 有効期間

2 年

微生物学的観点から、希釈後はすぐに使用すること。すぐに使用しない場合は、使用するまでの保存期間及び保存条件は使用者の責任により、管理及びバリデートされた無菌状態で希釈する場合を除き 2～8℃ で保存し、24 時間以内に使用すること。

6.4 貯法（特別な注意）

本剤に特別な保存条件は必要とされない。

希釈後の本剤の保存条件は、6.3 項を参照すること。

6.5 容器の材質と内容量

テフロン加工されたクロロブチルゴム栓（灰色）又は加工されていないブロモブチルゴム栓（灰色）と、アルミニウム/ポリプロピレン製のフリップオフキャップで密封された 5 mL 入りガラスバイアル（Type 1）

1 箱 10 バイアル入り。

6.6 廃棄及びその他の取り扱いに関する特別な注意

レベチラセタム 500 mg/日、1,000 mg/日、2,000 mg/日又は 3,000 mg/日を 1 日 2 回投与するときの、Keppra 静注用濃縮液の推奨調節方法及び投与方法を表 1 に示す。

表 1. Keppra 静注用濃縮液の調節方法及び投与方法

1 回投与量	使用量	希釈液	点滴時間	投与回数	1 日投与量
250 mg	2.5 mL (1/2 × 5 mL バイアル)	100 mL	15 分間	1 日 2 回	500 mg/日
500 mg	5 mL (1 × 5 mL バイアル)	100 mL	15 分間	1 日 2 回	1000 mg/日
1000 mg	10 mL (2 × 5 mL バイアル)	100 mL	15 分間	1 日 2 回	2000 mg/日
1500 mg	15 mL (3 × 5 mL バイアル)	100 mL	15 分間	1 日 2 回	3000 mg/日

本剤は 1 回限りの使い切り製品であり、使用しなかった液は廃棄すること。

Keppra 静注用濃縮液は、以下の溶液に対して物理的に適合性があり、以下の希釈液を用いて希釈した後、PVC 製バック内で管理された室温下（15～25℃）で保管する場合は、少なくとも 24 時間は化学的に安定している。

希釈液

- 0.9%塩化ナトリウム注射液
- 乳酸リンゲル液
- 5%ブドウ糖注射液

微粒子が混入した製品又は変色した製品は使用しないこと。

未使用の製品又は廃棄物質は地域の規定に従い廃棄すること。

7. 製造販売業者

UCB Parma S.A.

Allée de la Recherche 60

B-1070 Brussels

Belgium

8. 製造販売承認番号

EU/1/00/146/030

EU/1/00/146/0xx

9. 初回承認日 / 承認事項変更日

初回承認日：2000 年 9 月 29 日

最新の事項変更日：2010 年 9 月 29 日

10. 改訂日

{MM/YYYY}

本剤の詳細な情報は欧州医薬品庁のウェブサイト（<http://www.ema.europa.eu>）で入手可能である。

1.6.2 米国における添付文書の原文及び和訳

1.6.2.1 米国における添付文書 原文

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use KEPPRA[®] injection safely and effectively. See full prescribing information for KEPPRA[®] injection.

KEPPRA[®] (levetiracetam) Injection for Intravenous Use
Initial U.S. Approval: 1999

INDICATIONS AND USAGE

KEPPRA injection is an antiepileptic drug indicated for adjunct therapy in adults (≥16 years of age) with the following seizure types when oral administration of KEPPRA is temporarily not feasible:

- Partial Onset Seizures (**1.1**)
- Myoclonic Seizures in Patients with Juvenile Myoclonic Epilepsy (**1.2**)
- Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures (**1.3**)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

KEPPRA injection should be diluted in 100 mL of a compatible diluent and administered intravenously as a 15-minute infusion (**2.1**).

Initial Exposure To KEPPRA (2.2):

- **Partial Onset Seizures:** 1000 mg/day, given as twice-daily dosing (500 mg twice daily), increased as needed and as tolerated in increments of 1000 mg/day additional every 2 weeks to a maximum recommended daily dose of 3000 mg.
- **Myoclonic Seizures in Patients with Juvenile Myoclonic Epilepsy:** 1000 mg/day, given as twice-daily dosing (500 mg twice daily), increased by 1000 mg/day every 2 weeks to the recommended daily dose of 3000 mg. The effectiveness of doses lower than 3000 mg/day has not been adequately studied.
- **Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures:** Treatment should be initiated with a dose of 1000 mg/day, given as twice-daily dosing (500 mg BID). Dosage should be increased by 1000 mg/day every 2 weeks to the recommended daily dose of 3000 mg. The effectiveness of doses lower than 3000 mg/day has not been adequately studied.

Replacement Therapy (2.3):

When switching from oral KEPPRA, the initial total daily intravenous dosage of KEPPRA should be equivalent to the total daily dosage and frequency of oral KEPPRA. At the end of the intravenous treatment period, the patient may

be switched to KEPPRA oral administration at the equivalent daily dosage and frequency of the intravenous administration.

See full prescribing information for dosing instructions (**2.5**), adult patients with impaired renal function (**2.6**), and compatibility and stability (**2.7**).

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- 500 mg/5 mL single-use vial (**3**)

CONTRAINDICATIONS

- None (**4**)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- **Neuropsychiatric Adverse Reactions:** Including: 1) Somnolence and fatigue, 2) Coordination difficulties and 3) Behavioral Abnormalities (e.g., psychotic symptoms, suicide ideation, and other abnormalities). (**5.1**)
- **Withdrawal Seizures:** KEPPRA must be gradually withdrawn. (**5.2**)

ADVERSE REACTIONS

- Most common adverse reactions (difference in incidence rate is ≥5% between KEPPRA-treated patients and placebo-treated patients) and occurred more frequently in KEPPRA-treated patients) include: somnolence, asthenia, infection, and dizziness (**6.1**).
- Important behavioral adverse reactions (incidence of KEPPRA-treated patients > placebo-treated patients, but <5%) include depression, nervousness, anxiety, and emotional lability (**6.1**).

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact UCB, Inc. at 866-822-0068 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact at or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- To enroll in the UCB AED Pregnancy Registry call 888-537-7734 (toll free). To enroll in the North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry call (888) 233-2334 (toll free). (**8.1**)
- A dose adjustment is recommended for patients with impaired renal function, based on the patient's estimated creatinine clearance (**8.6**).

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION

Revised: 06/2011

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS ***1 INDICATIONS AND USAGE**

- 1.1 Partial Onset Seizures
- 1.2 Myoclonic Seizures in Patients with Juvenile Myoclonic Epilepsy
- 1.3 Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 General Information
- 2.2 Initial Exposure to KEPPRA
- 2.3 Replacement Therapy
- 2.4 Switching to Oral Dosing
- 2.5 Dosing Instructions
- 2.6 Adult Patients with Impaired Renal Function
- 2.7 Compatibility and Stability

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**4 CONTRAINDICATIONS****5 WARNINGS AND PRECAUTIONS**

- 5.1 Neuropsychiatric Adverse Reactions
- 5.2 Withdrawal Seizures
- 5.3 Hematologic Abnormalities
- 5.4 Hepatic Abnormalities
- 5.5 Laboratory Tests

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Studies Experience
- 6.2 Postmarketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS

- 7.1 General Information
- 7.2 Phenytoin
- 7.3 Valproate
- 7.4 Other Antiepileptic Drugs

7.5 Oral Contraceptives

7.6 Digoxin

7.7 Warfarin

7.8 Probenecid

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Labor and Delivery
- 8.3 Nursing Mothers
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Use in Patients with Impaired Renal Function

9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE**10 OVERDOSAGE****11 DESCRIPTION****12 CLINICAL PHARMACOLOGY**

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
- 13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

14 CLINICAL STUDIES

- 14.1 Partial Onset Seizures
- 14.2 Myoclonic Seizures in Patients with Juvenile Myoclonic Epilepsy
- 14.3 Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

- 16.1 How Supplied
- 16.2 Storage

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed

FULL PRESCRIBING INFORMATION**1 INDICATIONS AND USAGE**

KEPPRA injection is an alternative for adult patients (16 years and older) when oral administration is temporarily not feasible.

1.1 Partial Onset Seizures

KEPPRA is indicated as adjunctive therapy in the treatment of partial onset seizures in adults with epilepsy.

1.2 Myoclonic Seizures in Patients with Juvenile Myoclonic Epilepsy

KEPPRA is indicated as adjunctive therapy in the treatment of myoclonic seizures in adults with juvenile myoclonic epilepsy.

1.3 Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures

KEPPRA is indicated as adjunctive therapy in the treatment of primary generalized tonic-clonic seizures in adults with idiopathic generalized epilepsy.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION**2.1 General Information**

KEPPRA injection is for intravenous use only and must be diluted prior to administration. KEPPRA injection (500 mg/5 mL) should be diluted in 100 mL of a compatible diluent [*see Dosage and Administration (2.7)*] and administered intravenously as a 15-minute IV infusion.

Product with particulate matter or discoloration should not be used.

Any unused portion of the KEPPRA injection vial contents should be discarded.

2.2 Initial Exposure to KEPPRA

KEPPRA can be initiated with either intravenous or oral administration.

Partial Onset Seizures

In clinical trials of oral KEPPRA, daily doses of 1000 mg, 2000 mg, and 3000 mg, given as twice-daily dosing, were shown to be effective. Although in some studies there was a tendency toward greater response with higher dose [*see Clinical Studies (14.1)*], a consistent increase in response with increased dose has not been shown.

Treatment should be initiated with a daily dose of 1000 mg/day, given as twice-daily dosing (500 mg twice daily). Additional dosing increments may be given (1000 mg/day additional every 2 weeks) to a maximum recommended daily dose of 3000 mg. Doses greater than 3000 mg/day have been used in open-label studies with KEPPRA tablets for periods of 6 months and longer. There is no evidence that doses greater than 3000 mg/day confer additional benefit.

Myoclonic Seizures in Patients with Juvenile Myoclonic Epilepsy

Treatment should be initiated with a dose of 1000 mg/day, given as twice-daily dosing (500 mg twice daily). Dosage should be increased by 1000 mg/day every 2 weeks to the recommended daily dose of 3000 mg. The effectiveness of doses lower than 3000 mg/day has not been studied.

Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures

Treatment should be initiated with a dose of 1000 mg/day, given as twice-daily dosing (500 mg BID). Dosage should be increased by 1000 mg/day every 2 weeks to the recommended daily dose of 3000 mg. The effectiveness of doses lower than 3000 mg/day has not been adequately studied.

2.3 Replacement Therapy

When switching from oral KEPPRA, the initial total daily intravenous dosage of KEPPRA should be equivalent to the total daily dosage and frequency of oral KEPPRA and should be administered as a 15-minute intravenous infusion following dilution in 100 mL of a compatible diluent.

2.4 Switching to Oral Dosing

At the end of the intravenous treatment period, the patient may be switched to KEPPRA oral administration at the equivalent daily dosage and frequency of the intravenous administration.

2.5 Dosing Instructions

KEPPRA injection is for intravenous use only and must be diluted prior to administration. One vial of KEPPRA injection contains 500 mg levetiracetam (500 mg/5 mL). See Table 1 for the recommended preparation and administration of KEPPRA injection to achieve a dose of 500 mg, 1000 mg, or 1500 mg.

Table 1: Preparation and Administration of KEPPRA Injection

Dose	Withdraw Volume	Volume of Diluent	Infusion Time
500 mg	5 mL (5 mL vial)	100 mL	15 minutes
1000 mg	10 mL (two 5 mL vials)	100 mL	15 minutes
1500 mg	15 mL (three 5 mL vials)	100 mL	15 minutes

For example, to prepare a 1000 mg dose, dilute 10 mL of KEPPRA injection in 100 mL of a compatible diluent [see *Dosage and Administration* (2.7)] and administer intravenously as a 15-minute infusion.

2.6 Adult Patients with Impaired Renal Function

KEPPRA dosing must be individualized according to the patient's renal function status. Recommended doses and adjustment for dose for adults are shown in Table 2. To use this dosing table, an estimate of the patient's creatinine clearance (CLcr) in mL/min is needed. CLcr in mL/min may be estimated from serum creatinine (mg/dL) determination using the following formula:

$$\text{CLcr} = \frac{[140 - \text{age (years)}] \times \text{weight (kg)}}{72 \times \text{serum creatinine (mg/dL)}} \times 1.04$$

¹. For female patients

Table 2: Dosing Adjustment Regimen for Adult Patients with Impaired Renal Function

Group	Creatinine Clearance (mL/min)	Dosage (mg)	Frequency
Normal	> 80	500 to 1,500	Every 12 h
Mild	50 – 80	500 to 1,000	Every 12 h
Moderate	30 – 50	250 to 750	Every 12 h
Severe	< 30	250 to 500	Every 12 h
ESRD patients using dialysis	----	500 to 1,000	¹ Every 24 h

¹ Following dialysis, a 250 to 500 mg supplemental dose is recommended.

2.7 Compatibility and Stability

KEPPRA injection was found to be physically compatible and chemically stable when mixed with the following diluents and antiepileptic drugs for at least 24 hours and stored in polyvinyl chloride (PVC) bags at controlled room temperature 15-30°C (59-86°F).

Diluents

Sodium chloride (0.9%) injection, USP

Lactated Ringer's injection

Dextrose 5% injection, USP

Other Antiepileptic Drugs

Lorazepam

Diazepam

Valproate sodium

There is no data to support the physical compatibility of KEPPRA injection with antiepileptic drugs that are not listed above.

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration whenever solution and container permit.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

One vial of KEPPRA injection contains 500 mg levetiracetam (500 mg/5 mL).

4 CONTRAINDICATIONS

None

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Neuropsychiatric Adverse Reactions

Partial Onset Seizures

In some adults experiencing partial onset seizures, KEPPRA causes the occurrence of central nervous system adverse reactions that can be classified into the following categories: 1) somnolence and fatigue, 2) coordination difficulties, and 3) behavioral abnormalities.

In controlled trials of adult patients with epilepsy experiencing partial onset seizures, 14.8% of KEPPRA-treated patients reported somnolence, compared to 8.4% of placebo patients. There was no clear dose response up to 3000 mg/day. In a study where there was no titration, about 45% of patients receiving 4000 mg/day reported somnolence. The somnolence was considered serious in 0.3% of the treated patients, compared to 0% in the placebo group. About 3% of KEPPRA-treated patients discontinued treatment due to somnolence, compared to 0.7% of placebo patients. In 1.4% of treated patients and in 0.9% of placebo patients the dose was reduced, while 0.3% of the treated patients were hospitalized due to somnolence.

In controlled trials of adult patients with epilepsy experiencing partial onset seizures, 14.7% of treated patients reported asthenia, compared to 9.1% of placebo patients. Treatment was discontinued in 0.8% of treated patients as compared to 0.5% of placebo patients. In 0.5% of treated patients and in 0.2% of placebo patients the dose was reduced.

A total of 3.4% of KEPPRA-treated patients experienced coordination difficulties, (reported as either ataxia, abnormal gait, or incoordination) compared to 1.6% of placebo patients. A total of 0.4% of patients in controlled trials discontinued KEPPRA treatment due to ataxia, compared to 0% of placebo patients. In 0.7% of treated patients and in 0.2% of placebo patients the dose was reduced due to coordination difficulties, while one of the treated patients was hospitalized due to worsening of pre-existing ataxia.

Somnolence, asthenia and coordination difficulties occurred most frequently within the first 4 weeks of treatment.

In controlled trials of patients with epilepsy experiencing partial onset seizures, 5 (0.7%) of KEPPRA-treated patients experienced psychotic symptoms compared to 1 (0.2%) placebo patient. Two (0.3%) KEPPRA-treated patients were hospitalized and their treatment was discontinued. Both events, reported as psychosis, developed within the first week of treatment and resolved within 1 to 2 weeks following treatment discontinuation. Two other events, reported as hallucinations, occurred after 1-5 months and resolved within 2-7 days while the patients remained on treatment. In one patient experiencing psychotic depression occurring within a month, symptoms resolved within 45 days while the patient continued treatment. A total of 13.3% of KEPPRA patients experienced other behavioral symptoms (reported as aggression, agitation, anger, anxiety, apathy, depersonalization, depression, emotional lability, hostility, irritability, etc.) compared to 6.2% of placebo patients. Approximately half of these patients reported these events within the first 4 weeks. A total of 1.7% of treated patients discontinued treatment due to these events, compared to 0.2% of placebo patients. The treatment dose was reduced in 0.8% of treated patients and in 0.5% of placebo patients. A total of 0.8% of treated patients had a serious behavioral event (compared to 0.2% of placebo patients) and were hospitalized.

In addition, 4 (0.5%) of treated patients attempted suicide compared to 0% of placebo patients. One of these patients completed suicide. In the other 3 patients, the events did not lead to discontinuation or dose reduction. The events occurred after patients had been treated for between 4 weeks and 6 months [see *Patient Counseling Information (17)*].

Myoclonic Seizures

During clinical development, the number of patients with myoclonic seizures exposed to KEPPRA was considerably smaller than the number with partial seizures. Therefore, under-reporting of certain adverse reactions was more likely to occur in the myoclonic seizure population. In some patients experiencing myoclonic seizures, KEPPRA causes somnolence and behavioral abnormalities. It is expected that the events seen in partial seizure patients would occur in patients with JME.

In the double-blind, controlled trial in patients with juvenile myoclonic epilepsy experiencing myoclonic seizures, 11.7% of KEPPRA-treated patients experienced somnolence compared to 1.7% of placebo patients. No patient discontinued treatment as a result of somnolence. In 1.7% of KEPPRA-treated patients and in 0% of placebo patients the dose was reduced as a result of somnolence.

Non-psychotic behavioral disorders (reported as aggression and irritability) occurred in 5% of the KEPPRA-treated patients compared to 0% of placebo patients. Non-psychotic mood disorders (reported as depressed mood, depression, and mood swings) occurred in 6.7% of KEPPRA-treated patients compared to 3.3% of placebo patients. A total of 5.0% of KEPPRA-treated patients had a reduction in dose or discontinued treatment due to behavioral or psychiatric events (reported as anxiety, depressed mood, depression, irritability, and nervousness), compared to 1.7% of placebo patients.

Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures

During clinical development, the number of patients with primary generalized tonic-clonic epilepsy exposed to KEPPRA was considerably smaller than the number with partial epilepsy, described above. As in the partial seizure patients, behavioral symptoms appeared to be associated with KEPPRA treatment. Gait disorders and somnolence were also described in the study in primary generalized seizures, but with no difference between placebo and KEPPRA treatment groups and no appreciable discontinuations. Although it may be expected that drug related events seen in partial seizure patients would be seen in primary generalized epilepsy patients (e.g. somnolence and gait disturbance), these events may not have been observed because of the smaller sample size.

In some patients experiencing primary generalized tonic-clonic seizures, KEPPRA causes behavioral abnormalities.

In the double-blind, controlled trial in patients with idiopathic generalized epilepsy experiencing primary generalized tonic-clonic seizures, irritability was the most frequently reported psychiatric adverse event occurring in 6.3% of KEPPRA-treated patients compared to 2.4% of placebo patients. Additionally, non-psychotic behavioral disorders (reported as abnormal behavior, aggression, conduct disorder, and irritability) occurred in 11.4% of the KEPPRA-treated patients compared to 3.6% of placebo patients. Of the KEPPRA-treated patients experiencing non-psychotic behavioral disorders, one patient discontinued treatment due to aggression.

Non-psychotic mood disorders (reported as anger, apathy, depression, mood altered, mood swings, negativism, suicidal ideation, and tearfulness) occurred in 12.7% of KEPPRA-treated patients compared to 8.3% of placebo patients. No KEPPRA-treated patients discontinued or had a dose reduction as a result of these events. One KEPPRA-treated patient experienced suicidal ideation. One patient experienced delusional behavior that required the lowering of the dose of KEPPRA.

In a long-term open label study that examined patients with various forms of primary generalized epilepsy, along with the non-psychotic behavioral disorders, 2 of 192 patients studied exhibited psychotic-like behavior. Behavior in one case was characterized by auditory hallucinations and suicidal thoughts and led to KEPPRA discontinuation. The other case was described as worsening of pre-existent schizophrenia and did not lead to drug discontinuation.

5.2 Withdrawal Seizures

Antiepileptic drugs, including KEPPRA, should be withdrawn gradually to minimize the potential of increased seizure frequency.

5.3 Hematologic Abnormalities

Partial Onset Seizures

Minor, but statistically significant, decreases compared to placebo in total mean RBC count ($0.03 \times 10^6/\text{mm}^3$), mean hemoglobin (0.09 g/dL), and mean hematocrit (0.38%), were seen in KEPPRA-treated patients in controlled trials.

A total of 3.2% of treated and 1.8% of placebo patients had at least one possibly significant ($\leq 2.8 \times 10^9/\text{L}$) decreased WBC, and 2.4% of treated and 1.4% of placebo patients had at least one possibly significant ($\leq 1.0 \times 10^9/\text{L}$) decreased neutrophil count. Of the treated

patients with a low neutrophil count, all but one rose towards or to baseline with continued treatment. No patient was discontinued secondary to low neutrophil counts.

Juvenile Myoclonic Epilepsy

Although there were no obvious hematologic abnormalities observed in patients with JME, the limited number of patients makes any conclusion tentative. The data from the partial seizure patients should be considered to be relevant for JME patients.

5.4 Hepatic Abnormalities

There were no meaningful changes in mean liver function tests (LFT) in controlled trials in adult patients; lesser LFT abnormalities were similar in drug and placebo treated patients in controlled trials (1.4%). No patients were discontinued from controlled trials for LFT abnormalities except for 1 (0.07%) adult epilepsy patient receiving open treatment.

5.5 Laboratory Tests

Although most laboratory tests are not systematically altered with KEPPRA treatment, there have been relatively infrequent abnormalities seen in hematologic parameters and liver function tests.

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Studies Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice. The adverse reactions that result from KEPPRA injection use include all of those reported for KEPPRA tablets and oral solution. Equivalent doses of intravenous (IV) levetiracetam and oral levetiracetam result in equivalent C_{max} , C_{min} , and total systemic exposure to levetiracetam when the IV levetiracetam is administered as a 15 minute infusion.

The prescriber should be aware that the adverse reaction incidence figures in the following tables, obtained when KEPPRA was added to concurrent AED therapy, cannot be used to predict the frequency of adverse experiences in the course of usual medical practice where patient characteristics and other factors may differ from those prevailing during clinical studies. Similarly, the cited frequencies cannot be directly compared with figures obtained from other clinical investigations involving different treatments, uses, or investigators. An inspection of these frequencies, however, does provide the prescriber with one basis to estimate the relative contribution of drug and non-drug factors to the adverse reaction incidences in the population studied.

Partial Onset Seizures

In well-controlled clinical studies using KEPPRA tablets in adults with partial onset seizures, the most frequently reported adverse reactions in patients receiving KEPPRA in combination with other AEDs, not seen at an equivalent frequency among placebo-treated patients, were somnolence, asthenia, infection and dizziness.

Of the most frequently reported adverse reactions in placebo-controlled studies using KEPPRA tablets in adults experiencing partial onset seizures, asthenia, somnolence and dizziness appeared to occur predominantly during the first 4 weeks of treatment with KEPPRA.

Table 3 lists treatment-emergent adverse reactions that occurred in at least 1% of adult epilepsy patients treated with KEPPRA tablets participating in placebo-controlled studies and were numerically more common than in patients treated with placebo. In these studies, either KEPPRA or placebo was added to concurrent AED therapy. Adverse reactions were usually mild to moderate in intensity.

Table 3: Incidence (%) of Treatment-Emergent Adverse Reactions in Placebo-Controlled, Add-On Studies in Adults Experiencing Partial Onset Seizures by Body System (Adverse Reactions Occurred in at Least 1% of KEPPRA-Treated Patients and Occurred More Frequently than Placebo-Treated Patients)

Body System/ Adverse Reaction	KEPPRA (N=769) %	Placebo (N=439) %
Body as a Whole		
Asthenia	15	9
Headache	14	13
Infection	13	8
Pain	7	6
Digestive System		
Anorexia	3	2

Nervous System		
Somnolence	15	8
Dizziness	9	4
Depression	4	2
Nervousness	4	2
Ataxia	3	1
Vertigo	3	1
Amnesia	2	1
Anxiety	2	1
Hostility	2	1
Paresthesia	2	1
Emotional Lability	2	0
Respiratory System		
Pharyngitis	6	4
Rhinitis	4	3
Cough Increased	2	1
Sinusitis	2	1
Special Senses		
Diplopia	2	1

Myoclonic Seizures

Although the pattern of adverse reactions in this study seems somewhat different from that seen in patients with partial seizures, this is likely due to the much smaller number of patients in this study compared to partial seizure studies. The adverse reaction pattern for patients with JME is expected to be essentially the same as for patients with partial seizures.

In the well-controlled clinical study using KEPPRA tablets in patients with myoclonic seizures, the most frequently reported adverse reactions in patients using KEPPRA in combination with other AEDs, not seen at an equivalent frequency among placebo-treated patients, were somnolence, neck pain, and pharyngitis.

Table 4 lists treatment-emergent adverse reactions that occurred in at least 5% of juvenile myoclonic epilepsy patients experiencing myoclonic seizures treated with KEPPRA tablets and were numerically more common than in patients treated with placebo. In this study, either KEPPRA or placebo was added to concurrent AED therapy. Adverse reactions were usually mild to moderate in intensity.

Table 4: Incidence (%) of Treatment-Emergent Adverse Reactions in a Placebo-Controlled, Add-On Study in Patients with Myoclonic Seizures by Body System (Adverse Reactions Occurred in at Least 5% of KEPPRA-Treated Patients and Occurred More Frequently than Placebo-Treated Patients)

Body System/ Adverse Reaction	KEPPRA (N=60) %	Placebo (N=60) %
Ear and labyrinth disorders		
Vertigo	5	3
Infections and infestations		
Pharyngitis	7	0
Influenza	5	2
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Neck pain	8	2
Nervous system disorders		
Somnolence	12	2
Psychiatric disorders		

Depression	5	2
------------	---	---

Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures

Although the pattern of adverse reactions in this study seems somewhat different from that seen in patients with partial seizures, this is likely due to the much smaller number of patients in this study compared to partial seizure studies. The adverse reaction pattern for patients with PGTC seizures is expected to be essentially the same as for patients with partial seizures.

In the well-controlled clinical study that included patients 4 years of age and older with primary generalized tonic-clonic (PGTC) seizures, the most frequently reported adverse reaction associated with the use of KEPPRA in combination with other AEDs, not seen at an equivalent frequency among placebo-treated patients, was nasopharyngitis.

Table 5 lists treatment-emergent adverse reactions that occurred in at least 5% of idiopathic generalized epilepsy patients experiencing PGTC seizures treated with KEPPRA and were numerically more common than in patients treated with placebo. In this study, either KEPPRA or placebo was added to concurrent AED therapy. Adverse reactions were usually mild to moderate in intensity.

Table 5: Incidence (%) of Treatment-Emergent Adverse Reactions in a Placebo-Controlled, Add-On Study in Patients 4 Years of Age and Older with PGTC Seizures by MedDRA System Organ Class (Adverse Reactions Occurred in at Least 5% of KEPPRA-Treated Patients and Occurred More Frequently than Placebo-Treated Patients)

Body System/ Adverse Reaction	KEPPRA (N=79) %	Placebo (N=84) %
Gastrointestinal disorders		
Diarrhea	8	7
General disorders and administration site conditions		
Fatigue	10	8
Infections and infestations		
Nasopharyngitis	14	5
Psychiatric disorders		
Irritability	6	2
Mood swings	5	1

Discontinuation or Dose Reduction in Well-Controlled Clinical Studies

Partial Onset Seizures

In well-controlled adult clinical studies using KEPPRA tablets, 15.0% of patients receiving KEPPRA and 11.6% receiving placebo either discontinued or had a dose reduction as a result of an adverse event. Table 6 lists the most common (>1%) adverse reactions that resulted in discontinuation or dose reduction and that occurred more frequently in KEPPRA-treated patients than in placebo-treated patients.

Table 6: Adverse Reactions that Most Commonly Resulted in Discontinuation or Dose Reduction that Occurred More Frequently in KEPPRA-Treated Patients in Placebo-Controlled Studies in Adult Patients Experiencing Partial Onset Seizures

Adverse Reaction	KEPPRA (N=769) n (%)	Placebo (N=439) n (%)
Asthenia	10 (1.3%)	3 (0.7%)
Dizziness	11 (1.4%)	0
Somnolence	34 (4.4%)	7 (1.6%)

Myoclonic Seizures

In the placebo-controlled study using KEPPRA tablets, 8.3% of patients receiving KEPPRA and 1.7% receiving placebo either discontinued or had a dose reduction as a result of an adverse event. The adverse reactions that led to discontinuation or dose reduction in the well-controlled study and that occurred more frequently in KEPPRA-treated patients than in placebo-treated patients are presented in Table 7.

Table 7: Adverse Reactions that Resulted in Discontinuation or Dose Reduction that Occurred More Frequently in KEPPRA-Treated Patients in the Placebo-Controlled Study in Patients With Juvenile Myoclonic Epilepsy

Adverse Reaction	KEPPRA (N=60) n (%)	Placebo (N=60) n (%)
Anxiety	2 (3.3%)	1 (1.7%)
Depressed mood	1 (1.7%)	0
Depression	1 (1.7%)	0
Diplopia	1 (1.7%)	0
Hypersomnia	1 (1.7%)	0
Insomnia	1 (1.7%)	0
Irritability	1 (1.7%)	0
Nervousness	1 (1.7%)	0
Somnolence	1 (1.7%)	0

Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures

In the placebo-controlled study, 5.1% of patients receiving KEPPRA and 8.3% receiving placebo either discontinued or had a dose reduction during the treatment period as a result of a treatment-emergent adverse reaction.

This study was too small to adequately characterize the adverse reactions leading to discontinuation. It is expected that the adverse reactions that would lead to discontinuation in this population would be similar to those resulting in discontinuation in other epilepsy trials (see tables 6 - 7).

Comparison of Gender, Age and Race

The overall adverse experience profile of KEPPRA was similar between females and males. There are insufficient data to support a statement regarding the distribution of adverse experience reports by age and race.

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse events have been identified during postapproval use of KEPPRA. Because these events are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

In addition to the adverse reactions listed above [see *Adverse Reactions* (6.1)], the following adverse events have been reported in patients receiving marketed KEPPRA worldwide. The listing is alphabetized: abnormal liver function test, choreoathetosis, dyskinesia, erythema multiforme, hepatic failure, hepatitis, leukopenia, neutropenia, pancreatitis, pancytopenia (with bone marrow suppression identified in some of these cases), Stevens-Johnson syndrome, thrombocytopenia, toxic epidermal necrolysis, and weight loss. Alopecia has been reported with KEPPRA use; recovery was observed in majority of cases where KEPPRA was discontinued. There have been reports of suicidal behavior (including completed suicide, suicide attempt and suicidal ideation) with marketed KEPPRA [see *Patient Counseling Information* (17)].

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 General Information

In vitro data on metabolic interactions indicate that KEPPRA is unlikely to produce, or be subject to, pharmacokinetic interactions. Levetiracetam and its major metabolite, at concentrations well above C_{max} levels achieved within the therapeutic dose range, are neither inhibitors of nor high affinity substrates for human liver cytochrome P450 isoforms, epoxide hydrolase or UDP-glucuronidation enzymes. In addition, levetiracetam does not affect the *in vitro* glucuronidation of valproic acid. Levetiracetam circulates largely unbound (<10% bound) to plasma proteins; clinically significant interactions with other drugs through competition for protein binding sites are therefore unlikely.

Potential pharmacokinetic interactions were assessed in clinical pharmacokinetic studies (phenytoin, valproate, oral contraceptive, digoxin, warfarin, probenecid) and through pharmacokinetic screening in the placebo-controlled clinical studies in epilepsy patients.

7.2 Phenytoin

KEPPRA (3000 mg daily) had no effect on the pharmacokinetic disposition of phenytoin in patients with refractory epilepsy. Pharmacokinetics of levetiracetam were also not affected by phenytoin.

7.3 Valproate

KEPPRA (1500 mg twice daily) did not alter the pharmacokinetics of valproate in healthy volunteers. Valproate 500 mg twice daily did not modify the rate or extent of levetiracetam absorption or its plasma clearance or urinary excretion. There also was no effect on exposure to and the excretion of the primary metabolite, ucb L057.

7.4 Other Antiepileptic Drugs

Potential drug interactions between KEPPRA and other AEDs (carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, phenobarbital, phenytoin, primidone and valproate) were also assessed by evaluating the serum concentrations of levetiracetam and these AEDs during placebo-controlled clinical studies. These data indicate that levetiracetam does not influence the plasma concentration of other AEDs and that these AEDs do not influence the pharmacokinetics of levetiracetam.

7.5 Oral Contraceptives

KEPPRA (500 mg twice daily) did not influence the pharmacokinetics of an oral contraceptive containing 0.03 mg ethinyl estradiol and 0.15 mg levonorgestrel, or of the luteinizing hormone and progesterone levels, indicating that impairment of contraceptive efficacy is unlikely. Coadministration of this oral contraceptive did not influence the pharmacokinetics of levetiracetam.

7.6 Digoxin

KEPPRA (1000 mg twice daily) did not influence the pharmacokinetics and pharmacodynamics (ECG) of digoxin given as a 0.25 mg dose every day. Coadministration of digoxin did not influence the pharmacokinetics of levetiracetam.

7.7 Warfarin

KEPPRA (1000 mg twice daily) did not influence the pharmacokinetics of R and S warfarin. Prothrombin time was not affected by levetiracetam. Coadministration of warfarin did not affect the pharmacokinetics of levetiracetam.

7.8 Probenecid

Probenecid, a renal tubular secretion blocking agent, administered at a dose of 500 mg four times a day, did not change the pharmacokinetics of levetiracetam 1000 mg twice daily. C_{\max}^{ss} of the metabolite, ucb L057, was approximately doubled in the presence of probenecid while the fraction of drug excreted unchanged in the urine remained the same. Renal clearance of ucb L057 in the presence of probenecid decreased 60%, probably related to competitive inhibition of tubular secretion of ucb L057. The effect of KEPPRA on probenecid was not studied.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category C

There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. In animal studies, levetiracetam produced evidence of developmental toxicity, including teratogenic effects, at doses similar to or greater than human therapeutic doses. KEPPRA should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus. As with other antiepileptic drugs, physiological changes during pregnancy may affect levetiracetam concentration. There have been reports of decreased levetiracetam concentration during pregnancy. Discontinuation of antiepileptic treatments may result in disease worsening, which can be harmful to the mother and the fetus.

Administration to female rats throughout pregnancy and lactation led to increased incidences of minor fetal skeletal abnormalities and retarded offspring growth pre- and/or postnatally at doses ≥ 350 mg/kg/day (approximately equivalent to the maximum recommended human dose of 3000 mg [MRHD] on a mg/m² basis) and with increased pup mortality and offspring behavioral alterations at a dose of 1800 mg/kg/day (6 times the MRHD on a mg/m² basis). The developmental no effect dose was 70 mg/kg/day (0.2 times the MRHD on a mg/m² basis). There was no overt maternal toxicity at the doses used in this study.

Treatment of pregnant rabbits during the period of organogenesis resulted in increased embryofetal mortality and increased incidences of minor fetal skeletal abnormalities at doses ≥ 600 mg/kg/day (approximately 4 times MRHD on a mg/m² basis) and in decreased fetal weights and increased incidences of fetal malformations at a dose of 1800 mg/kg/day (12 times the MRHD on a mg/m² basis). The developmental no effect dose was 200 mg/kg/day (1.3 times the MRHD on a mg/m² basis). Maternal toxicity was also observed at 1800 mg/kg/day.

When pregnant rats were treated during the period of organogenesis, fetal weights were decreased and the incidence of fetal skeletal variations was increased at a dose of 3600 mg/kg/day (12 times the MRHD). 1200 mg/kg/day (4 times the MRHD) was a developmental no effect dose. There was no evidence of maternal toxicity in this study.

Treatment of rats during the last third of gestation and throughout lactation produced no adverse developmental or maternal effects at doses of up to 1800 mg/kg/day (6 times the MRHD on a mg/m² basis).

UCB AED Pregnancy Registry

UCB, Inc. has established the UCB AED Pregnancy Registry to advance scientific knowledge about safety and outcomes in pregnant women being treated with all UCB antiepileptic drugs including KEPPRA. To ensure broad program access and reach, either a healthcare provider or the patient can initiate enrollment in the UCB AED Pregnancy Registry by calling (888) 537-7734 (toll free). Patients may also enroll in the North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry by calling (888) 233-2334 (toll free).

8.2 Labor and Delivery

The effect of KEPPRA on labor and delivery in humans is unknown.

8.3 Nursing Mothers

Levetiracetam is excreted in breast milk. Because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants from KEPPRA, a decision should be made whether to discontinue nursing or discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of KEPPRA injection in patients below the age of 16 years have not been established.

8.5 Geriatric Use

Of the total number of subjects in clinical studies of levetiracetam, 347 were 65 and over. No overall differences in safety were observed between these subjects and younger subjects. There were insufficient numbers of elderly subjects in controlled trials of epilepsy to adequately assess the effectiveness of KEPPRA in these patients.

A study in 16 elderly subjects (age 61-88 years) with oral administration of single dose and multiple twice-daily doses for 10 days showed no pharmacokinetic differences related to age alone.

Levetiracetam is known to be substantially excreted by the kidney, and the risk of adverse reactions to this drug may be greater in patients with impaired renal function. Because elderly patients are more likely to have decreased renal function, care should be taken in dose selection, and it may be useful to monitor renal function.

8.6 Use in Patients with Impaired Renal Function

Clearance of levetiracetam is decreased in patients with renal impairment and is correlated with creatinine clearance. Caution should be taken in dosing patients with moderate and severe renal impairment and in patients undergoing hemodialysis. The dosage should be reduced in patients with impaired renal function receiving KEPPRA and supplemental doses should be given to patients after dialysis [see *Clinical Pharmacology (12.3) and Dosage and Administration (2.6)*].

9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE

The abuse and dependence potential of KEPPRA has not been evaluated in human studies.

10 OVERDOSAGE

Signs, Symptoms and Laboratory Findings of Acute Overdosage in Humans

The highest known dose of oral KEPPRA received in the clinical development program was 6000 mg/day. Other than drowsiness, there were no adverse reactions in the few known cases of overdose in clinical trials. Cases of somnolence, agitation, aggression, depressed level of consciousness, respiratory depression and coma were observed with KEPPRA overdoses in postmarketing use.

Treatment or Management of Overdose

There is no specific antidote for overdose with KEPPRA. If indicated, elimination of unabsorbed drug should be attempted by emesis or gastric lavage; usual precautions should be observed to maintain airway. General supportive care of the patient is indicated including monitoring of vital signs and observation of the patient's clinical status. A Certified Poison Control Center should be contacted for up to date information on the management of overdose with KEPPRA.

Hemodialysis

Standard hemodialysis procedures result in significant clearance of levetiracetam (approximately 50% in 4 hours) and should be considered in cases of overdose. Although hemodialysis has not been performed in the few known cases of overdose, it may be indicated by the patient's clinical state or in patients with significant renal impairment.

11 DESCRIPTION

KEPPRA injection is an antiepileptic drug available as a clear, colorless, sterile solution (100 mg/mL) for intravenous administration. The chemical name of levetiracetam, a single enantiomer, is (-)-(S)- α -ethyl-2-oxo-1-pyrrolidine acetamide, its molecular formula is C₈H₁₄N₂O₂ and its molecular weight is 170.21. Levetiracetam is chemically unrelated to existing antiepileptic drugs (AEDs). It has the following structural formula:



Levetiracetam is a white to off-white crystalline powder with a faint odor and a bitter taste. It is very soluble in water (104.0 g/100 mL). It is freely soluble in chloroform (65.3 g/100 mL) and in methanol (53.6 g/100 mL), soluble in ethanol (16.5 g/100 mL), sparingly soluble in acetonitrile (5.7 g/100 mL) and practically insoluble in n-hexane. (Solubility limits are expressed as g/100 mL solvent.)

KEPPRA injection contains 100 mg of levetiracetam per mL. It is supplied in single-use 5 mL vials containing 500 mg levetiracetam, water for injection, 45 mg sodium chloride, and buffered at approximately pH 5.5 with glacial acetic acid and 8.2 mg sodium acetate trihydrate. KEPPRA injection must be diluted prior to intravenous infusion [see *Dosage and Administration* (2.1)].

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

The precise mechanism(s) by which levetiracetam exerts its antiepileptic effect is unknown. The antiepileptic activity of levetiracetam was assessed in a number of animal models of epileptic seizures. Levetiracetam did not inhibit single seizures induced by maximal stimulation with electrical current or different chemoconvulsants and showed only minimal activity in submaximal stimulation and in threshold tests. Protection was observed, however, against secondarily generalized activity from focal seizures induced by pilocarpine and kainic acid, two chemoconvulsants that induce seizures that mimic some features of human complex partial seizures with secondary generalization. Levetiracetam also displayed inhibitory properties in the kindling model in rats, another model of human complex partial seizures, both during kindling development and in the fully kindled state. The predictive value of these animal models for specific types of human epilepsy is uncertain.

In vitro and *in vivo* recordings of epileptiform activity from the hippocampus have shown that levetiracetam inhibits burst firing without affecting normal neuronal excitability, suggesting that levetiracetam may selectively prevent hypersynchronization of epileptiform burst firing and propagation of seizure activity.

Levetiracetam at concentrations of up to 10 μ M did not demonstrate binding affinity for a variety of known receptors, such as those associated with benzodiazepines, GABA (gamma-aminobutyric acid), glycine, NMDA (N-methyl-D-aspartate), re-uptake sites, and second messenger systems. Furthermore, *in vitro* studies have failed to find an effect of levetiracetam on neuronal voltage-gated sodium or T-type calcium currents and levetiracetam does not appear to directly facilitate GABAergic neurotransmission. However, *in vitro* studies have demonstrated that levetiracetam opposes the activity of negative modulators of GABA- and glycine-gated currents and partially inhibits N-type calcium currents in neuronal cells.

A saturable and stereoselective neuronal binding site in rat brain tissue has been described for levetiracetam. Experimental data indicate that this binding site is the synaptic vesicle protein SV2A, thought to be involved in the regulation of vesicle exocytosis. Although the molecular significance of levetiracetam binding to synaptic vesicle protein SV2A is not understood, levetiracetam and related analogs showed a rank order of affinity for SV2A which correlated with the potency of their antiseizure activity in audiogenic seizure-prone mice. These findings suggest that the interaction of levetiracetam with the SV2A protein may contribute to the antiepileptic mechanism of action of the drug.

12.3 Pharmacokinetics

Equivalent doses of intravenous (IV) levetiracetam and oral levetiracetam result in equivalent C_{max} , C_{min} , and total systemic exposure to levetiracetam when the IV levetiracetam is administered as a 15 minute infusion.

The pharmacokinetics of levetiracetam have been studied in healthy adult subjects, adults and pediatric patients with epilepsy, elderly subjects and subjects with renal and hepatic impairment.

Overview

Levetiracetam is rapidly and almost completely absorbed after oral administration. Levetiracetam injection and tablets are bioequivalent. The pharmacokinetics of levetiracetam are linear and time-invariant, with low intra- and inter-subject variability. Levetiracetam is not significantly protein-bound (<10% bound) and its volume of distribution is close to the volume of intracellular and extracellular water. Sixty-six percent (66%) of the dose is renally excreted unchanged. The major metabolic pathway of levetiracetam (24% of dose) is an enzymatic hydrolysis of the acetamide group. It is not liver cytochrome P450 dependent. The metabolites have no known pharmacological activity and are renally excreted. Plasma half-life of levetiracetam across studies is approximately 6-8 hours. It is increased in the elderly (primarily due to impaired renal clearance) and in subjects with renal impairment.

Distribution

The equivalence of levetiracetam injection and the oral formulation was demonstrated in a bioavailability study of 17 healthy volunteers. In this study, levetiracetam 1500 mg was diluted in 100 mL 0.9% sterile saline solution and was infused over 15 minutes. The selected infusion rate provided plasma concentrations of levetiracetam at the end of the infusion period similar to those achieved at T_{max} after an equivalent oral dose. It is demonstrated that levetiracetam 1500 mg intravenous infusion is equivalent to levetiracetam 3 x 500 mg oral tablets. The time independent pharmacokinetic profile of levetiracetam was demonstrated following 1500 mg

intravenous infusion for 4 days with BID dosing. The $AUC_{(0-12)}$ at steady-state was equivalent to AUC_{inf} following an equivalent single dose.

Levetiracetam and its major metabolite are less than 10% bound to plasma proteins; clinically significant interactions with other drugs through competition for protein binding sites are therefore unlikely.

Metabolism

Levetiracetam is not extensively metabolized in humans. The major metabolic pathway is the enzymatic hydrolysis of the acetamide group, which produces the carboxylic acid metabolite, ucb L057 (24% of dose) and is not dependent on any liver cytochrome P450 isoenzymes. The major metabolite is inactive in animal seizure models. Two minor metabolites were identified as the product of hydroxylation of the 2-oxo-pyrrolidine ring (2% of dose) and opening of the 2-oxo-pyrrolidine ring in position 5 (1% of dose). There is no enantiomeric interconversion of levetiracetam or its major metabolite.

Elimination

Levetiracetam plasma half-life in adults is 7 ± 1 hour and is unaffected by either dose, route of administration or repeated administration. Levetiracetam is eliminated from the systemic circulation by renal excretion as unchanged drug which represents 66% of administered dose. The total body clearance is 0.96 mL/min/kg and the renal clearance is 0.6 mL/min/kg. The mechanism of excretion is glomerular filtration with subsequent partial tubular reabsorption. The metabolite ucb L057 is excreted by glomerular filtration and active tubular secretion with a renal clearance of 4 mL/min/kg. Levetiracetam elimination is correlated to creatinine clearance. Levetiracetam clearance is reduced in patients with impaired renal function [see *Use in Specific Populations* (8.6) and *Dosage and Administration* (2.6)].

Pharmacokinetic Interactions

In vitro data on metabolic interactions indicate that levetiracetam is unlikely to produce, or be subject to, pharmacokinetic interactions. Levetiracetam and its major metabolite, at concentrations well above C_{max} levels achieved within the therapeutic dose range, are neither inhibitors of, nor high affinity substrates for, human liver cytochrome P450 isoforms, epoxide hydrolase or UDP-glucuronidation enzymes. In addition, levetiracetam does not affect the *in vitro* glucuronidation of valproic acid.

Potential pharmacokinetic interactions of or with levetiracetam were assessed in clinical pharmacokinetic studies (phenytoin, valproate, warfarin, digoxin, oral contraceptive, probenecid) and through pharmacokinetic screening in the placebo-controlled clinical studies in epilepsy patients [see *Drug Interactions* (7)].

Special Populations

Elderly

Pharmacokinetics of levetiracetam were evaluated in 16 elderly subjects (age 61-88 years) with creatinine clearance ranging from 30 to 74 mL/min. Following oral administration of twice-daily dosing for 10 days, total body clearance decreased by 38% and the half-life was 2.5 hours longer in the elderly compared to healthy adults. This is most likely due to the decrease in renal function in these subjects.

Pediatric Patients

Safety and effectiveness of KEPPRA injection in patients below the age of 16 years have not been established.

Gender

Levetiracetam C_{max} and AUC were 20% higher in women (N=11) compared to men (N=12). However, clearances adjusted for body weight were comparable.

Race

Formal pharmacokinetic studies of the effects of race have not been conducted. Cross study comparisons involving Caucasians (N=12) and Asians (N=12), however, show that pharmacokinetics of levetiracetam were comparable between the two races. Because levetiracetam is primarily renally excreted and there are no important racial differences in creatinine clearance, pharmacokinetic differences due to race are not expected.

Renal Impairment

The disposition of levetiracetam was studied in adult subjects with varying degrees of renal function. Total body clearance of levetiracetam is reduced in patients with impaired renal function by 40% in the mild group (CLcr = 50-80 mL/min), 50% in the moderate group (CLcr = 30-50 mL/min) and 60% in the severe renal impairment group (CLcr <30 mL/min). Clearance of levetiracetam is correlated with creatinine clearance.

In anuric (end stage renal disease) patients, the total body clearance decreased 70% compared to normal subjects (CLcr >80mL/min). Approximately 50% of the pool of levetiracetam in the body is removed during a standard 4 hour hemodialysis procedure.

Dosage should be reduced in patients with impaired renal function receiving levetiracetam, and supplemental doses should be given to patients after dialysis [see *Dosage and Administration* (2.6)].

Hepatic Impairment

In subjects with mild (Child-Pugh A) to moderate (Child-Pugh B) hepatic impairment, the pharmacokinetics of levetiracetam were unchanged. In patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C), total body clearance was 50% that of normal subjects, but decreased renal clearance accounted for most of the decrease. No dose adjustment is needed for patients with hepatic impairment.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis

Rats were dosed with levetiracetam in the diet for 104 weeks at doses of 50, 300 and 1800 mg/kg/day. The highest dose corresponds to 6 times the maximum recommended daily human dose (MRHD) of 3000 mg on a mg/m² basis and it also provided systemic exposure (AUC) approximately 6 times that achieved in humans receiving the MRHD. There was no evidence of carcinogenicity. A study was conducted in which mice received levetiracetam in the diet for 80 weeks at doses of 60, 240 and 960 mg/kg/day (high dose is equivalent to 2 times the MRHD on a mg/m² or exposure basis). Although no evidence for carcinogenicity was seen, the potential for a carcinogenic response has not been fully evaluated in that species because adequate doses have not been studied.

Mutagenesis

Levetiracetam was not mutagenic in the Ames test or in mammalian cells *in vitro* in the Chinese hamster ovary/HGPRT locus assay. It was not clastogenic in an *in vitro* analysis of metaphase chromosomes obtained from Chinese hamster ovary cells or in an *in vivo* mouse micronucleus assay. The hydrolysis product and major human metabolite of levetiracetam (ucb L057) was not mutagenic in the Ames test or the *in vitro* mouse lymphoma assay.

Impairment of Fertility

No adverse effects on male or female fertility or reproductive performance were observed in rats at doses up to 1800 mg/kg/day (approximately 6 times the maximum recommended human dose on a mg/m² or exposure basis).

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

In animal studies, levetiracetam produced evidence of developmental toxicity at doses similar to or greater than human therapeutic doses.

14 CLINICAL STUDIES

All efficacy trials utilized oral formulations. The recommendation for the parenteral formulation is based upon these studies as well as the demonstration of comparable bioavailability of the oral and the parenteral formulation [see *Pharmacokinetics* (12.3)]. In the following studies, statistical significance versus placebo indicates a p value <0.05.

14.1 Partial Onset Seizures

Effectiveness in Partial Onset Seizures in Adults with Epilepsy

The effectiveness of KEPPRA as adjunctive therapy (added to other antiepileptic drugs) in adults was established in three multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical studies in patients who had refractory partial onset seizures with or without secondary generalization. The tablet formulation was used in all these studies. In these studies, 904 patients were randomized to placebo, 1000 mg, 2000 mg, or 3000 mg/day. Patients enrolled in Study 1 or Study 2 had refractory partial onset seizures for at least two years and had taken two or more classical AEDs. Patients enrolled in Study 3 had refractory partial onset seizures for at least 1 year and had taken one classical AED. At the time of the study, patients were taking a stable dose regimen of at least one and could

take a maximum of two AEDs. During the baseline period, patients had to have experienced at least two partial onset seizures during each 4-week period.

The criteria for statistical significance in all studies was a $p < 0.05$.

Study 1

Study 1 was a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study conducted at 41 sites in the United States comparing KEPPRA 1000 mg/day (N=97), KEPPRA 3000 mg/day (N=101), and placebo (N=95) given in equally divided doses twice daily. After a prospective baseline period of 12 weeks, patients were randomized to one of the three treatment groups described above. The 18-week treatment period consisted of a 6-week titration period, followed by a 12-week fixed dose evaluation period, during which concomitant AED regimens were held constant. The primary measure of effectiveness was a between group comparison of the percent reduction in weekly partial seizure frequency relative to placebo over the entire randomized treatment period (titration + evaluation period). Secondary outcome variables included the responder rate (incidence of patients with $\geq 50\%$ reduction from baseline in partial onset seizure frequency). The results of the analysis of Study 1 are displayed in Table 8.

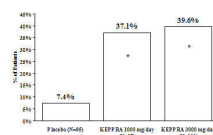
Table 8: Reduction in Mean Over Placebo in Weekly Frequency of Partial Onset Seizures in Study 1

	Placebo (N=95)	KEPPRA 1000 mg/day (N=97)	KEPPRA 3000 mg/day (N=101)
Percent reduction in partial seizure frequency over placebo	—	26.1%*	30.1%*

* Statistically significant versus placebo

The percentage of patients (y-axis) who achieved $\geq 50\%$ reduction in weekly seizure rates from baseline in partial onset seizure frequency over the entire randomized treatment period (titration + evaluation period) within the three treatment groups (x-axis) is presented in Figure 1.

Figure 1: Responder Rate ($\geq 50\%$ Reduction from Baseline) in Study 1



* Statistically significant versus placebo

Study 2

Study 2 was a double-blind, placebo-controlled, crossover study conducted at 62 centers in Europe comparing KEPPRA 1000 mg/day (N=106), KEPPRA 2000 mg/day (N=105), and placebo (N=111) given in equally divided doses twice daily.

The first period of the study (Period A) was designed to be analyzed as a parallel-group study. After a prospective baseline period of up to 12 weeks, patients were randomized to one of the three treatment groups described above. The 16-week treatment period consisted of the 4-week titration period followed by a 12-week fixed dose evaluation period, during which concomitant AED regimens were held constant. The primary measure of effectiveness was a between group comparison of the percent reduction in weekly partial seizure frequency relative to placebo over the entire randomized treatment period (titration + evaluation period). Secondary outcome variables included the responder rate (incidence of patients with $\geq 50\%$ reduction from baseline in partial onset seizure frequency). The results of the analysis of Period A are displayed in Table 9.

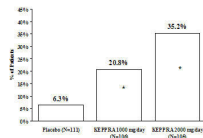
Table 9: Reduction in Mean Over Placebo in Weekly Frequency of Partial Onset Seizures in Study 2: Period A

	Placebo (N=111)	KEPPRA 1000 mg/day (N=106)	KEPPRA 2000 mg/day (N=105)
Percent reduction in partial seizure frequency over placebo	—	17.1%*	21.4%*

* Statistically significant versus placebo

The percentage of patients (y-axis) who achieved $\geq 50\%$ reduction in weekly seizure rates from baseline in partial onset seizure frequency over the entire randomized treatment period (titration + evaluation period) within the three treatment groups (x-axis) is presented in Figure 2.

Figure 2: Responder Rate ($\geq 50\%$ Reduction from Baseline) in Study 2: Period A



* Statistically significant versus placebo

The comparison of KEPPRA 2000 mg/day to KEPPRA 1000 mg/day for responder rate was statistically significant ($P=0.02$). Analysis of the trial as a cross-over yielded similar results.

Study 3

Study 3 was a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study conducted at 47 centers in Europe comparing KEPPRA 3000 mg/day (N=180) and placebo (N=104) in patients with refractory partial onset seizures, with or without secondary generalization, receiving only one concomitant AED. Study drug was given in two divided doses. After a prospective baseline period of 12 weeks, patients were randomized to one of two treatment groups described above. The 16-week treatment period consisted of a 4-week titration period, followed by a 12-week fixed dose evaluation period, during which concomitant AED doses were held constant. The primary measure of effectiveness was a between group comparison of the percent reduction in weekly seizure frequency relative to placebo over the entire randomized treatment period (titration + evaluation period). Secondary outcome variables included the responder rate (incidence of patients with $\geq 50\%$ reduction from baseline in partial onset seizure frequency). Table 10 displays the results of the analysis of Study 3.

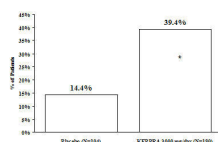
Table 10: Reduction in Mean Over Placebo in Weekly Frequency of Partial Onset Seizures in Study 3

	Placebo (N=104)	KEPPRA 3000 mg/day (N=180)
Percent reduction in partial seizure frequency over placebo	—	23.0%*

* Statistically significant versus placebo

The percentage of patients (y-axis) who achieved $\geq 50\%$ reduction in weekly seizure rates from baseline in partial onset seizure frequency over the entire randomized treatment period (titration + evaluation period) within the two treatment groups (x-axis) is presented in Figure 3.

Figure 3: Responder Rate ($\geq 50\%$ Reduction from Baseline) in Study 3



* Statistically significant versus placebo

14.2 Myoclonic Seizures in Patients with Juvenile Myoclonic Epilepsy

Effectiveness in Myoclonic Seizures in Patients with Juvenile Myoclonic Epilepsy (JME)

The effectiveness of KEPPRA as adjunctive therapy (added to other antiepileptic drugs) in patients with juvenile myoclonic epilepsy (JME) experiencing myoclonic seizures was established in one multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study, conducted at 37 sites in 14 countries. Of the 120 patients enrolled, 113 had a diagnosis of confirmed or suspected JME. Eligible patients on a stable dose of 1 antiepileptic drug (AED) experiencing one or more myoclonic seizures per day for at least 8 days during the prospective 8-week baseline period were randomized to either KEPPRA or placebo (KEPPRA N=60, placebo N=60). Patients were titrated over 4 weeks to a target dose of 3000 mg/day and treated at a stable dose of 3000 mg/day over 12 weeks (evaluation period). Study drug was given in 2 divided doses.

The primary measure of effectiveness was the proportion of patients with at least 50% reduction in the number of days per week with one or more myoclonic seizures during the treatment period (titration + evaluation periods) as compared to baseline. Table 11 displays the results for the 113 patients with JME in this study.

Table 11: Responder Rate ($\geq 50\%$ Reduction from Baseline) in Myoclonic Seizure Days per Week for Patients with JME

	Placebo (N=59)	KEPPRA (N=54)
Percentage of responders	23.7%	60.4% *

* Statistically significant versus placebo

14.3 Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures

The effectiveness of KEPPRA as adjunctive therapy (added to other antiepileptic drugs) in patients with idiopathic generalized epilepsy experiencing primary generalized tonic-clonic (PGTC) seizures was established in one multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study, conducted at 50 sites in 8 countries. Eligible patients on a stable dose of 1 or 2 antiepileptic drugs (AEDs) experiencing at least 3 PGTC seizures during the 8-week combined baseline period (at least one PGTC seizure during the 4 weeks prior to the prospective baseline period and at least one PGTC seizure during the 4-week prospective baseline period) were randomized to either KEPPRA or placebo. The 8-week combined baseline period is referred to as "baseline" in the remainder of this section. The population included 164 patients (KEPPRA N=80, placebo N=84) with idiopathic generalized epilepsy (predominately juvenile myoclonic epilepsy, juvenile absence epilepsy, childhood absence epilepsy, or epilepsy with Grand Mal seizures on awakening) experiencing primary generalized tonic-clonic seizures. Each of these syndromes of idiopathic generalized epilepsy was well represented in this patient population. Patients were titrated over 4 weeks to a target dose of 3000 mg/day for adults or a pediatric target dose of 60 mg/kg/day and treated at a stable dose of 3000 mg/day (or 60 mg/kg/day for children) over 20 weeks (evaluation period). Study drug was given in 2 equally divided doses per day.

The primary measure of effectiveness was the percent reduction from baseline in weekly PGTC seizure frequency for KEPPRA and placebo treatment groups over the treatment period (titration + evaluation periods). There was a statistically significant decrease from baseline in PGTC frequency in the KEPPRA-treated patients compared to the placebo-treated patients.

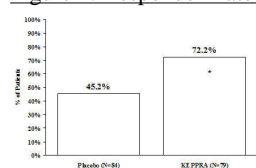
Table 12: Median Percent Reduction from Baseline in PGTC Seizure Frequency per Week

	Placebo (N=84)	KEPPRA (N=78)
Percentage reduction in PGTC seizure frequency	44.6%	77.6% *

* Statistically significant versus placebo

The percentage of patients (y-axis) who achieved $\geq 50\%$ reduction in weekly seizure rates from baseline in PGTC seizure frequency over the entire randomized treatment period (titration + evaluation period) within the two treatment groups (x-axis) is presented in Figure 4.

Figure 4: Responder Rate ($\geq 50\%$ Reduction from Baseline) in PGTC Seizure Frequency per Week



* Statistically significant versus placebo

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

KEPPRA (levetiracetam) 500 mg/5 mL injection is a clear, colorless, sterile solution. It is supplied in single-use 5 mL vials, available in cartons of 10 vials (NDC 50474-002-63).

16.2 Storage

Store at 25°C (77°F); excursions permitted to 15-30°C (59-86°F) [see USP Controlled Room Temperature].

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Patients should be advised to notify their physician if they are pregnant prior to therapy.

Patients should be advised that KEPPRA may cause dizziness and somnolence. Accordingly, patients should be advised not to drive or operate heavy machinery or engage in other hazardous activities until they have gained sufficient experience on KEPPRA to gauge whether it adversely affects their performance of these activities.

Patients should be advised that KEPPRA may cause changes in behavior (e.g. aggression, agitation, anger, anxiety, apathy, depression, hostility, and irritability) and in rare cases patients may experience psychotic symptoms. Patients should be advised to immediately report any symptoms of depression and/or suicidal ideation to their prescribing physician as suicide, suicide attempt and suicidal ideation have been reported in patients treated with levetiracetam.

KEPPRA injection manufactured for

UCB, Inc.

Smyrna, GA 30080

KEPPRA is a registered trademark of UCB S.A.

© 2011, UCB, Inc., Smyrna, GA 30080

All rights reserved.

Printed in the U.S.A.

8E

PRINCIPAL DISPLAY PANEL - 100 mg Vial Carton

NDC 50474-002-63

10 single-use 5 mL vials

Keppra[®]

(levetiracetam) injection

500 mg/5 mL

(100 mg/mL)

FOR INTRAVENOUS USE ONLY

MUST BE DILUTED PRIOR TO ADMINISTRATION

Rx only



1.6.2.2 米国における添付文書 和文

全処方情報の重要事項

これらの重要事項は、KEPPRA[®]注射剤を安全かつ効果的に使用するために必要なすべての情報を網羅していない。KEPPRA[®]注射剤の全処方情報を参照のこと。

KEPPRA（レベチラセタム）注射剤（静注用）

米国における初回承認：1999 年

-----効能・効果-----

KEPPRA 注射剤は、以下の発作型を有する成人患者（16 歳以上）に対して、KEPPRA の経口投与が一時的に困難な場合に併用療法として使用される。

- ・部分発作（1.1）
- ・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（1.2）
- ・強直間代発作（1.3）

-----用法・用量-----

KEPPRA 注射剤は混合可能な希釈液 100 mL に希釈し、15 分間で静脈内持続投与する（2.1）

KEPPRA の初期投与量（2.2）：

- ・部分発作：1000 mg/日を 1 日 2 回（500 mg を 1 日 2 回）から開始し、必要性和忍容性に応じて推奨最高用量の 3000 mg/日まで、2 週ごとに 1000 mg/日ずつ増量する。
- ・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：1000 mg/日を 1 日 2 回（500 mg を 1 日 2 回）から開始し、推奨用量の 3000 mg/日まで、2 週ごとに 1000 mg/日ずつ増量する。3000 mg/日未満の有効性については、十分に検討されていない。
- ・強直間代発作：治療は、1000 mg/日を 1 日 2 回（500 mg を 1 日 2 回）から開始する。用量は推奨用量の 3000 mg/日まで、2 週ごとに 1000 mg/日ずつ増量する。3000 mg/日未満の有効性については、十分に検討されていない。

代替療法（2.3）：

KEPPRA の経口投与から切り替える場合、KEPPRA 静脈内投与の初回 1 日用量は、KEPPRA 経口投与と同じ 1 日用量及び投与回数とする。患者は、静脈内療法の終了時に KEPPRA 経口投与に切り替えることができ、経口投与の 1 日用量は、静脈内投与と同じ 1 日用量及び投与回数とする。

投与方法（2.5）、腎機能障害を有する成人患者（2.6）、適合性と安定性（2.7）の処方情報の全文を参照すること。

-----剤型・含量-----

- ・ 500 mg/5 mL 使い切り用バイアル（3）

-----禁 忌-----

- ・ なし。（4）

-----警告及び使用上の注意-----

- ・精神神経系の副作用：1) 傾眠及び疲労、2) 協調運動障害、3) 異常行動（例：精神病性の症状、自殺念慮及びその他の異常行動）を含む。（5.1）
- ・離脱発作：KEPPRA は徐々に減量すること。（5.2）

-----副作用-----

- ・最もよくみられた副作用（KEPPRA 投与患者とプラセボ投与患者での発現頻度の差が 5% 以上であり、かつ KEPPRA 投与患者でより発現頻度の高い事象）は、傾眠、無力症、感染及び浮動性めまいであった。（6.1）
- ・行動に関連した重要な副作用（KEPPRA 投与患者での発現頻度がプラセボ投与患者に比べて高いが、その差が 5% 未満の事象）は、うつ病、神経過敏、不安及び情動不安定であった。（6.1）

副作用の報告は、UCB 社（866-822-0068）又は FDA（1-800-FDA-1088 又は www.fda.gov/medwatch）に連絡を取って行うこと。

副作用の報告は、FDA（1-800-FDA-1088 又は www.fda.gov/medwatch）に連絡を取って行うこと。

-----特別な集団への投与-----

- ・「UCB AED Pregnancy Registry」への登録は、888-537-7734（通話料無料）へ連絡すること。「North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry」への登録は、888-233-2334（通話料無料）へ連絡すること。（8.1）
- ・腎機能障害患者では、患者ごとに算出したクレアチニンクリアランスを基に用量を調節することを推奨する。（8.6）

患者への説明事項に関する情報については、17 項を参照のこと。

改訂：2011 年 6 月

全処方情報：目次*

- 1 効能・効果
 - 1.1 部分発作
 - 1.2 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
 - 1.3 強直間代発作
- 2 用法・用量
 - 2.1 概説
 - 2.2 KEPPRA の初回投与
 - 2.3 代替療法
 - 2.4 経口投与への切り換え
 - 2.5 投与方法
 - 2.6 腎機能障害を有する成人患者
 - 2.7 適合性と安定性
- 3 剤型及び含量
- 4 禁忌
- 5 警告及び使用上の注意
 - 5.1 精神神経系の副作用
 - 5.2 離脱発作
 - 5.3 血液学的検査値異常
 - 5.4 肝機能異常
 - 5.5 臨床検査
- 6 副作用
 - 6.1 臨床試験での使用経験
 - 6.2 市販後の使用経験
- 7 薬物相互作用
 - 7.1 概説
 - 7.2 フェニトイン
 - 7.3 バルプロ酸
 - 7.4 他の抗てんかん薬
 - 7.5 経口避妊薬
 - 7.6 ジゴキシン
 - 7.7 ワルファリン
 - 7.8 プロベネシド
- 8 特別な集団への投与
 - 8.1 妊娠
 - 8.2 分娩及び出産
 - 8.3 授乳婦
 - 8.4 小児への投与
 - 8.5 高齢者への投与
 - 8.6 腎機能障害患者への投与
- 9 薬物乱用及び依存
- 10 過量投与
- 11 性状
- 12 臨床薬理
 - 12.1 作用機序
 - 12.3 薬物動態
- 13 非臨床毒性
 - 13.1 がん原性・遺伝毒性・受胎能への影響
 - 13.2 動物での毒性及び/又は薬効薬理
- 14 臨床試験
 - 14.1 部分発作
 - 14.2 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
 - 14.3 強直間代発作
- 16 供給方法 / 貯法及び取り扱い
 - 16.1 供給方法
 - 16.2 貯法
- 17 患者への説明事項に関する情報

* 全処方情報で省略されているセクション及びサブセクションは記載されていない。

全処方情報

1 効能・効果

KEPPRA 注射剤は、成人患者（16 歳以上）に対して、経口投与が一時的に困難なときの代替療法である。

1.1 部分発作

KEPPRA は、成人てんかん患者における部分発作に対し、併用療法として使用される。

1.2 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

KEPPRA は、成人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し、併用療法として使用される。

1.3 強直間代発作

KEPPRA は、成人の特発性全般てんかん患者における強直間代発作に対し、併用療法として使用される。

2 用法・用量

2.1 概説

KEPPRA 注射剤は、静注のみに使用し、必ず投与前に希釈する。KEPPRA 注射剤（500 mg/5 mL）は、適合する希釈液 100 mL で希釈し〔用法・用量（2.7）を参照〕、15 分間静脈内持続投与する。

粒子状物質や変色が認められる製剤は使用しない。

KEPPRA 注射剤バイアル中の未使用分はすべて廃棄する。

2.2 KEPPRA の初回投与

KEPPRA は、静脈内投与又は経口投与のいずれからでも開始することができる。

部分発作

臨床試験において、1 日用量として 1000 mg、2000 mg 及び 3000 mg（1 日 2 回分割投与）が有効であることが示された。用量が高くなるに従って効果が高くなる傾向が示された試験もあるが〔臨床試験（14.1）を参照〕、用量の増加に伴う一貫した効果の増大は認められていない。

治療は 1 日 1000 mg、1 日 2 回投与（500 mg を 1 日 2 回）から開始すること。推奨 1 日最高用量の 3000 mg まで増量できる（2 週ごとに 1000 mg/日ずつ増量）。非盲検試験において、3000 mg/日を超える用量が 6 ヶ月以上投与されたが、3000 mg/日を超える用量において、より大きなベネフィットが得られる根拠データはない。

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

治療は 1 日 1000 mg、1 日 2 回投与（500 mg を 1 日 2 回）から開始すること。用量は、推奨 1 日用量の 3000 mg まで 2 週ごとに 1000 mg/日ずつ増量すること。3000 mg/日未満の用量の有効性については、検討されていない。

強直間代発作

治療は 1 日 1000 mg、1 日 2 回分割投与（500 mg を 1 日 2 回）から開始すること。用量は、推奨 1 日用量の 3000 mg まで 2 週ごとに 1000 mg/日ずつ増量すること。3000 mg/日未満の用量の有効性については、十分に検討されていない。

2.3 代替療法

KEPPRA 経口投与から切り替える場合、KEPPRA 静脈内投与の初回 1 日用量は、KEPPRA 経口投与と同じ 1 日用量及び投与回数とし、適合する希釈液 100 mL で希釈して、15 分間静脈内持続投与する。

2.4 経口投与への切り替え

静脈内投与の投与期間終了時に KEPPRA の経口投与へ切り替える場合、KEPPRA 静脈内投与と同じ 1 日用量及び投与回数で投与する。

2.5 投与方法

KEPPRA 注射剤は静注のみに使用し、投与前に希釈する。KEPPRA 注射剤 1 バイアルは、レベチラセタム 500 mg (500 mg/5 mL) を含有する。KEPPRA 注射剤の 500 mg、1000 mg 及び 1500 mg への推奨される調節方法及び投与方法を表 1 に示す。

表 1：KEPPRA 静注用濃縮液の調節方法及び投与方法

投与量	使用量	希釈液	点滴時間
500 mg	5 mL (1 × 5 mL バイアル)	100 mL	15 分間
1000 mg	10 mL (2 × 5 mL バイアル)	100 mL	15 分間
1500 mg	15 mL (3 × 5 mL バイアル)	100 mL	15 分間

投与量 1000 mg を調節する場合、KEPPRA 10 mL を適合する希釈液 100 mL で希釈し〔用法・用量 (2.7) を参照〕、15 分間持続静脈内投与する。

2.6 腎機能障害を有する成人患者

KEPPRA の投与方法は、患者の腎機能の程度に応じて個別に調節すること。成人における推奨用量と用量調節方法を表 2 に示す。以下の表を用いるためには、クレアチニンクリアランス (CLcr) の推定値 (mL/min) を算出する必要がある。CLcr の推定値 (mL/min) は、以下の式を用いて血清クレアチニン値 (mg/dL) から算出する。

$$\text{CLcr} = \frac{[140 - \text{年齢 (歳)}] \times \text{体重 (kg)}}{72 \times \text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}} \quad (\times {}^1 0.85)$$

¹ 女性患者の場合

表 2：腎機能障害を有する成人患者に関する用量調節方法

区分	クレアチニンクリアランス (mL/min)	1 回投与量 (mg)	投与間隔
正常	> 80	500～1,500	12 時間ごと
軽度	50～80	500～1,000	12 時間ごと
中等度	30～50	250～750	12 時間ごと
重度	< 30	250～500	12 時間ごと
透析を受けている末期腎不全患者	—	500～1,000	¹ 24 時間ごと

¹ 透析後に、250～500 mg の追加投与が推奨される。

2.7 適合性と安定性

KEPPRA 注射剤は以下に示す希釈液及び抗てんかん薬と物理的に適合性があり、混合した後 PVC 製バック内で、15～30℃ の管理された室温下（59～86°F）で保存する場合は、少なくとも 24 時間は化学的に安定である。

希釈液

0.9%塩化ナトリウム注射液、USP

乳酸リンゲル液

5%ブドウ糖注射液、USP

他の抗てんかん薬

ロラゼパム

ジアゼパム

バルプロ酸ナトリウム

上記に示した以外の抗てんかん薬と KEPPRA 注射剤との物理的適合性に関するデータはない。

非経口製剤については、溶液と容器について可能な限り、投与前に微粒子及び変色について視覚的な検査が必要である。

3 剤型及び含量

KEPPRA 注射剤 1 バイアルは、レベチラセタム 500 mg を含有する（500 mg/5 mL）。

4 禁忌

なし。

5 警告及び使用上の注意

5.1 精神神経系の副作用

部分発作

部分発作を有する成人患者において、KEPPRA 投与により以下に示すカテゴリーに分類される中枢神経系の副作用が発現する場合がある。1) 傾眠及び疲労、2) 協調運動障害、並びに 3) 異常行動である。

部分発作を有する成人てんかん患者におけるプラセボ対照比較試験において、KEPPRA 投与患者の 14.8%に傾眠が認められたのに対し、プラセボ投与患者では 8.4%であった。3000 mg/kg までの用量反応性は明確ではなかった。用量漸増を行わなかった試験では、4000 mg/日を投与した患者の約 45%に傾眠が認められた。重篤と判断された傾眠は、プラセボ投与患者の 0%に対し、KEPPRA 投与患者で 0.3%であった。傾眠により KEPPRA 投与患者の約 3%が投与を中止したのに対し、プラセボ投与患者では 0.7%であった。また、傾眠により KEPPRA 投与患者の 1.4%及びプラセボ投与患者の 0.9%で用量を減量し、更に KEPPRA 投与患者の 0.3%が入院した。

部分発作を有する成人てんかん患者におけるプラセボ対照比較試験において、KEPPRA 投与患者の 14.7%に無力症が認められたのに対し、プラセボ投与患者では 9.1%であった。無力症により KEPPRA 投与患者の 0.8%で投与を中止したのに対し、プラセボ投与患者では 0.5%であった。無力症により KEPPRA 投与患者の 0.5%及びプラセボ投与患者の 0.2%が用量を減量した。

成人 KEPPRA 投与患者の 3.4%に協調運動障害（運動失調、異常歩行又は協調運動障害として報告）が認められたのに対し、プラセボ投与患者では 1.6%であった。プラセボ対照比較試験において、KEPPRA 投与患者の 0.4%が運動失調により投与を中止したのに対し、プラセボ投与患者では 0%であった。また、協調運動障害により KEPPRA 投与患者の 0.7%及びプラセボ投与患者の 0.2%で用量を減量し、更に KEPPRA 投与患者の 1 例が合併していた運動失調の悪化により入院した。

傾眠、無力症及び協調運動障害は、投与開始後 4 週間以内に最も多く発現した。

部分発作を有するてんかん患者におけるプラセボ対照比較試験において、KEPPRA 投与患者の 5 例（0.7%）に精神症状が認められたのに対し、プラセボ投与患者では 1 例（0.2%）であった。

KEPPRA 投与患者の 2 例（0.3%）が入院し、投与を中止した。精神病として報告された 2 件の事象は投与後 1 週目に発現し、投与中止後 1～2 週で消失した。幻覚として報告されたその他の 2 件は、投与開始の 1～5 ヶ月後に発現したが、投与を継続した状態で 2～7 日以内に消失した。1 例に認められた精神病性うつ病は、投与開始から 1 ヶ月以内に発現したが、投与を継続した状態で 45 日以内に回復した。KEPPRA 投与患者の 13.3%にその他の行動関連の症状（攻撃性、激越、怒り、不安、無感情、離人症、うつ病、情動不安定、敵意、易刺激性などとして報告）が認められたのに対し、プラセボ投与患者では 6.2%であった。これらの患者の約半数は、投与開始後 4 週間以内にこれらの事象が認められた。KEPPRA 投与患者の 1.7%がこれらの事象により投与を中止したのに対し、プラセボ投与患者では 0.2%であった。また、KEPPRA 投与患者の 0.8%及びプラセボ投与患者の 0.5%で用量を減量した。KEPPRA 投与患者の合計 0.8%が重篤な行動関連の事象（プラセボ投与患者では 0.2%）により入院した。

更に、KEPPRA 投与患者 4 例（0.5%）で自殺企図が認められたのに対し、プラセボ患者では 0%であった。これらの患者のうち 1 例は自殺を遂げた。他の 3 例の患者では、本事象により投与中止又は投与量の減量には至らなかった。これらの事象は投与開始後 4 週間～6 ヶ月に発現した〔患者への説明事項に関する情報（17）を参照〕。

ミオクロニー発作

臨床開発段階において、KEPPRA の投与を受けたミオクロニー発作を有する患者数は、部分発作を有する患者数と比較するとかなり少数であった。したがって、ミオクロニー発作の集団では、一部の副作用は過少報告となっていた可能性があった。一部のミオクロニー発作を有する患者において、KEPPRA 投与による傾眠及び異常行動が認められた。部分発作を有する患者において認められた事象は、若年ミオクロニーてんかんの患者でも発現することが予測される。

ミオクロニー発作を有する若年ミオクロニーてんかん患者を対象とした二重盲検、プラセボ対照比較試験において、KEPPRA 投与患者の 11.7%で傾眠が認められたのに対し、プラセボ投与患者では 1.7%であった。傾眠により投与を中止した患者はいなかった。KEPPRA 投与患者の 1.7%及びプラセボ投与患者の 0%が傾眠により投与量を減量した。

非精神病性の行動障害（攻撃性及び易刺激性として報告）が KEPPRA 投与患者の 5%に認められたのに対し、プラセボ投与患者では 0%であった。非精神病性の気分障害（抑うつ気分、うつ病、及び気分動揺として報告）が KEPPRA 投与患者の 6.7%に認められたのに対し、プラセボ投与患者では 3.3%であった。KEPPRA 投与患者の 5.0%で、行動又は精神に現れる事象（不安、抑うつ気分、うつ病、易刺激性、及び神経過敏として報告）により、投与を中止又は投与量を減量したのに対し、プラセボ投与患者では 1.7%であった。

強直間代発作

上述したように、臨床開発段階において、KEPPRA の投与を受けた強直間代発作を有する患者数は、部分発作を有する患者数と比較すると少数であった。部分発作を有する患者と同様に、行動関連の症状には KEPPRA 投与との関連性が示唆された。全般発作を対象とした試験において、歩行障害及び傾眠が認められたが、プラセボ投与群と KEPPRA 投与群の間に差は認められず、またこれらの事象による中止例も認められなかった。部分発作を有するてんかん患者で認められた薬剤に関連する事象（例、傾眠及び歩行障害）が、全般発作を有するてんかん患者においても認められると予測されるが、患者数が少なかったため、これらの事象が認められなかった可能性がある。

強直間代発作を有する一部の患者において、KEPPRA 投与による異常行動の発現が示唆される。

強直間代発作を有する特発性全般てんかん患者を対象とした二重盲検、プラセボ対照比較試験において、最もよくみられた精神障害に関連する有害事象は易刺激性であり、KEPPRA 投与患者の 6.3%に認められたのに対し、プラセボ投与患者では 2.4%であった。また、非精神病性の行動障害（異常行動、攻撃性、行為障害及び易刺激性として報告）が、KEPPRA 投与患者の 11.4%に認められたのに対し、プラセボ投与患者では 3.6%であった。非精神病性の行動障害が認められた KEPPRA 投与患者のうち、1 例が攻撃性により投与を中止した。

非精神病性の気分障害（怒り、無感情、うつ病、気分変動、気分動揺、拒絶症、自殺念慮及び涙ぐむとして報告）が、KEPPRA 投与患者の 12.7%に認められたのに対し、プラセボ投与患者では 8.3%であった。これらの事象により投与を中止又は減量した KEPPRA 投与患者はいなかった。KEPPRA 投与患者の 1 例に自殺念慮が認められた。1 例の患者で、妄想性障害により KEPPRA の減量が必要となった。

非精神病性の行動障害を合併する種々の発作型の発作を有する全般てんかん患者を対象とした長期非盲検試験において、192 例中 2 例の患者に精神病性の行動が認められた。1 例は、幻聴及び自殺

念慮を特徴とする行動が認められ、KEPPRA の投与中止に至った。他の 1 例は、合併する統合失調症の悪化が認められたが、投与中止には至らなかった。

5.2 離脱発作

KEPPRA を含む抗てんかん薬では、てんかん発作回数増加の可能性を最小限にするために、徐々に減量すること。

5.3 血液学的検査値異常

部分発作

プラセボ対照比較試験における KEPPRA 投与患者では、わずかであるがプラセボに比べ統計学的に有意な減少 [赤血球数の平均値 ($0.03 \times 10^6/\text{mm}^3$)、ヘモグロビンの平均値 (0.09 g/dL) 及びヘマトクリットの平均値 (0.38%)] が認められた。

KEPPRA 投与患者の 3.2%及びプラセボ投与患者の 1.8%に少なくとも 1 回の臨床的に意味のある白血球数減少 ($\leq 2.8 \times 10^9/\text{L}$) が認められ、KEPPRA 投与患者の 2.4%及びプラセボ投与患者の 1.4% に少なくとも 1 回の臨床的に意味のある好中球数減少 ($\leq 1.0 \times 10^9/\text{L}$) が認められた。好中球数減少が認められた KEPPRA 投与患者のうち、1 例を除くすべての患者で投与継続中に増加傾向となったか、ベースライン値へと回復した。なお、好中球数減少により投与を中止した患者はいなかった。

若年ミオクロニーてんかん

若年ミオクロニーてんかん患者において、明らかな血液学的検査値異常は認められなかったが、限られた数の患者による暫定的な結論であり、部分発作患者におけるデータが、若年ミオクロニーてんかん患者でも該当すると考えるべきである。

5.4 肝機能異常

成人患者を対象としたプラセボ対照比較試験における肝機能検査 (LFT) の平均値に意味のある変動は認められなかった。プラセボ対照比較試験における LFT 異常は KEPPRA 投与患者及びプラセボ投与患者で同程度であり、その頻度は低かった (1.4%)。非盲検で投与を受けた成人患者 1 例 (0.07%) を除き、LFT 異常により試験を中止した患者はいなかった。

5.5 臨床検査

ほとんどの臨床検査値には、KEPPRA 投与による体系的な変化は認められないが、血液学的パラメータと肝機能検査では比較的まれに異常が認められている。

6 副作用

6.1 臨床試験での使用経験

臨床試験は様々な条件で行われるため、ある薬剤の臨床試験で観察された副作用の発現率は、別の薬剤の臨床試験での発現率と直接比較できるものではなく、実際の臨床現場での発現率を反映するものでもない。

KEPPRA 注射剤の使用による副作用には KEPPRA の錠剤及び内服液について報告されたすべての副作用が含まれている。

レベチラセタムを 15 分間静脈内持続投与した場合、同用量のレベチラセタム静脈内投与とレベチラセタム経口投与の C_{max} 、 C_{min} 及び全身曝露は同等であった。

KEPPRA を他の抗てんかん薬と併用した際に認められた以下の表に示されている副作用の発現頻度は、患者背景やその他因子が日常診療と異なる臨床試験より得られたものであるため、日常診療の過程で発現頻度の予測には使用できないことに、処方医は留意すること。同様に、ここで引用した発現頻度と用法・用量又は治験担当医師が異なる他の臨床研究で得られた数値を直接比較することはできない。しかしながら、以下の発現頻度の記載は、試験対象集団における副作用の発現状況について、薬剤に関連する要因と関連しない要因の相対的な寄与を評価する一つの根拠として、処方医に対し提供するものである。

部分発作

部分発作を有する成人患者を対象としたプラセボ対照比較試験において、KEPPRA 錠を他の抗てんかん薬と併用した患者で最もよく報告された副作用のうち、発現頻度がプラセボ投与患者より高かった副作用は、傾眠、無力症、感染及び浮動性めまいであった。

部分発作を有する成人患者で最もよく報告された副作用である無力症、傾眠及び浮動性めまいの大部分は、KEPPRA 錠の投与開始から 4 週間以内に発現が認められた。

成人てんかん患者を対象としたプラセボ対照比較試験において、KEPPRA 錠投与患者の 1%以上に発現し、かつプラセボ投与患者に比べて発現頻度が高かった副作用を表 3 に示す。これらの試験では、既存の抗てんかん薬に KEPPRA 又はプラセボが併用投与された。ほとんどの副作用で、重症度は軽度から中等度であった。

表 3：部分発作を有する成人患者を対象とした、併用投与、プラセボ対照比較試験における器官分類ごとの副作用発現頻度（％）（KEPPRA 投与患者の 1%以上に発現し、かつプラセボ投与患者に比べて発現頻度が高かった副作用）

器官分類/ 副作用	KEPPRA (N=769) %	プラセボ (N=439) %
全身		
無力症	15	9
頭痛	14	13
感染	13	8
疼痛	7	6
消化器系		
食欲不振	3	2
神経系		
傾眠	15	8
浮動性めまい	9	4
うつ病	4	2
神経過敏	4	2
運動失調	3	1
回転性めまい	3	1
健忘	2	1
不安	2	1
敵意	2	1
錯感覚	2	1
情動不安定	2	0
呼吸器系		
咽頭炎	6	4
鼻炎	4	3
咳嗽増加	2	1
副鼻腔炎	2	1
特殊感覚器		
複視	2	1

ミオクロニー発作

本試験における副作用の傾向は、部分発作を有する患者を対象とした試験と比べ、若干異なるようにみられるが、これは、本試験の被験者数が部分発作の試験と比べ非常に少なかったことに起因している可能性が高い。JME を有する患者における副作用の傾向は、部分発作を有する患者における副作用と本質的に同じであると推測される。

ミオクロニー発作を有する患者を対象としたプラセボ対照比較試験において、KEPPRA 錠を他の抗てんかん薬と併用した患者で最もよく報告された副作用のうち、発現頻度がプラセボ投与患者より高かった副作用は、傾眠、頸部痛及び咽頭炎であった。

KEPPRA 錠の投与を受けたミオクロニー発作を有する若年ミオクロニーてんかん患者の 5%以上に発現し、かつプラセボ投与患者に比べて発現頻度が高かった副作用を表 4 に示す。本試験では、既存の抗てんかん薬に KEPPRA 又はプラセボが併用投与された。ほとんどの副作用で、重症度は軽度から中等度であった。

表 4：ミオクロニー発作を有する患者を対象とした、併用投与、プラセボ対照比較試験における器官別大分類ごとの副作用発現頻度（%）（KEPPRA 投与患者の 5%以上に発現し、かつプラセボ投与患者に比べて発現頻度が高かった副作用）

器官別大分類 /副作用	KEPPRA (N=60) %	プラセボ (N=60) %
耳および迷路障害		
回転性めまい	5	3
感染症および寄生虫症		
咽頭炎	7	0
インフルエンザ	5	2
筋骨格系および結合組織障害		
頸部痛	8	2
神経系障害		
傾眠	12	2
精神障害		
うつ病	5	2

強直間代発作

本試験における副作用の傾向は、部分発作を有する患者を対象とした試験と比べ、若干異なる傾向がみられるが、これは、本試験の被験者数が部分発作を有する患者を対象とした試験と比べ非常に少なかったことに起因している可能性が高い。PGTC 発作を有する患者における副作用の傾向は、部分発作を有する患者における副作用と本質的に同じであると推測される。

4 歳以上の強直間代（PGTC）発作を有する患者を対象としたプラセボ対照比較試験において、KEPPRA を他の抗てんかん薬と併用した患者で最もよく報告された副作用のうち、プラセボ投与患者に比べて発現頻度が高かった副作用は鼻咽頭炎であった。

KEPPRA の投与を受けた PGTC 発作を有する特発性全般てんかん患者の 5%以上に発現し、かつプラセボ投与患者に比べて発現頻度が高かった副作用を表 5 に示す。本試験では、既存の抗てんかん薬治療に KEPPRA 又はプラセボが併用投与された。ほとんどの副作用で、重症度は軽度から中等度であった。

表 5：PGTC 発作を有する 4 歳以上の患者を対象とした、併用投与、プラセボ対照比較試験における MedDRA 器官別大分類ごとの副作用発現頻度（%）（KEPPRA 投与患者の 5%以上に発現し、かつプラセボ投与患者に比べて発現頻度が高かった副作用）

器官別大分類/ 副作用	KEPPRA (N=79) %	プラセボ (N=84) %
胃腸障害		
下痢	8	7
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	10	8
感染症および寄生虫症		
鼻咽頭炎	14	5
精神障害		
易刺激性	6	2
気分動揺	5	1

プラセボ対照比較試験での投与中止及び投与量の減量

部分発作

成人を対象とした KEPPRA 錠のプラセボ対照比較試験において、KEPPRA 投与患者の 15.0%及びプラセボ投与患者の 11.6%が、有害事象の発現により投与を中止又は投与量を減量した。最もよくみられた (>1%) 投与中止又は投与量の減量に至った副作用のうち、プラセボ投与患者に比べ KEPPRA 投与患者で発現頻度が高かった副作用を表 6 に示す。

表 6：部分発作を有する成人患者を対象としたプラセボ対照比較試験の KEPPRA 投与患者で最もよくみられた投与中止又は投与量の減量に至った副作用のうち、プラセボ投与患者に比べて発現頻度が高かった副作用

副作用	KEPPRA (N=769) n (%)	プラセボ (N=439) n (%)
無力症	10 (1.3%)	3 (0.7%)
浮動性めまい	11 (1.4%)	0
傾眠	34 (4.4%)	7 (1.6%)

ミオクロニー発作

KEPPRA 錠のプラセボ対照比較試験において、KEPPRA 投与患者の 8.3%及びプラセボ投与患者の 1.7%が副作用の発現により投与を中止又は減量した。プラセボ対照比較試験において、投与中止又は投与量の減量に至った副作用のうち、プラセボ投与患者に比べて KEPPRA 投与患者での発現頻度が高かった副作用を表 7 に示す。

表 7：若年ミオクロニーてんかん患者を対象としたプラセボ対照比較試験において、KEPPRA 投与患者でより発現頻度が高かった投与中止又は投与量の減量に至った副作用

副作用	KEPPRA (N=60) n (%)	プラセボ (N=60) n (%)
不安	2 (3.3%)	1 (1.7%)
抑うつ気分	1 (1.7%)	0
うつ病	1 (1.7%)	0
複視	1 (1.7%)	0
過眠症	1 (1.7%)	0
不眠症	1 (1.7%)	0
易刺激性	1 (1.7%)	0
神経過敏	1 (1.7%)	0
傾眠	1 (1.7%)	0

強直間代発作

プラセボ対照比較試験において、KEPPRA 投与患者の 5.1%とプラセボ投与患者の 8.3%が、副作用により、治療期間中に投与を中止又は投与量を減量した。

本試験は被験者数が少なかったため、本対象集団での投与中止に至った副作用の特徴を十分に明らかにすることができなかった。本対象集団において、中止に至る可能性のある副作用は、他のてんかんの試験で中止に至った副作用と類似していると予測される（表 6 及び表 7 を参照）。

性別、年齢及び人種の比較

KEPPRA の全般的な副作用のプロファイルは、女性と男性で同様であった。有害事象報告の年齢及び人種別における分布について、説明を裏付ける十分なデータはない。

6.2 市販後の使用経験

下記に示す有害事象は、KEPPRA の市販後の使用で確認された。これらの有害事象は、規模が不明な母集団から自発的に報告されたものであることから、これらの発現頻度を高い信頼性で推定する、又は薬剤投与との因果関係を確立することは、必ずしも可能ではない。

上記の表に示した副作用〔副作用 (6.1) を参照〕に加え、市販後の KEPPRA 投与患者において、次の有害事象が世界各地から報告されている：肝機能検査異常、舞踏病アテトーゼ、ジスキネジー、多形紅斑、肝不全、肝炎、白血球減少症、好中球減少症、脾炎、汎血球減少症（いくつかの症例では、骨髄抑制が認められた）、スティーブンス・ジョンソン症候群、血小板減少症、中毒性表皮壊死融解症及び体重減少（記載はアルファベット順）。KEPPRA の投与により脱毛症が報告されているが、KEPPRA の投与を中止した大半の症例で回復が認められた。市販後の KEPPRA で自殺行為（自殺既遂、自殺企図及び自殺念慮など）が報告されている〔患者への説明事項に関する情報 (17) を参照〕。

7 薬物相互作用

7.1 概説

代謝に関する相互作用の *in vitro* データは、KEPPRA が薬物動態学的相互作用を引き起こす可能性、又は受ける可能性が低いことを示している。レベチラセタムとその主代謝物は、治療用量の範囲内で得られる C_{max} 値より十分に高い濃度において、ヒト肝チトクロム P450 分子種、エポキシドヒドラーゼ又は UDP-グルクロン酸転移酵素の阻害剤でもなく、高親和性の基質でもない。また、レベチラセタムは *in vitro* でバルプロ酸のグルクロン酸抱合に影響を与えない。

レベチラセタムの大部分は血漿たん白に結合せず（結合率<10%）に全身に循環する（したがって、たん白結合部位での競合による他の薬物との臨床的に問題となる相互作用の可能性はほとんどない）。

薬物動態学的相互作用の可能性については、臨床薬物動態試験（フェニトイン、バルプロ酸、経口避妊薬、ジゴキシン、ワルファリン、プロベネシド）において、またてんかん患者におけるプラセボ対照比較試験における薬物動態スクリーニングによって評価した。

7.2 フェニトイン

KEPPRA（3000 mg/日投与）は難治てんかんを有する患者におけるフェニトインの薬物動態に影響を及ぼさなかった。また、レベチラセタムの薬物動態もフェニトインによる影響を受けなかった。

7.3 バルプロ酸

KEPPRA (1500 mg 1 日 2 回投与) は、健康成人におけるバルプロ酸の薬物動態に影響を及ぼさなかった。バルプロ酸 500 mg 1 日 2 回投与は、レベチラセタムの吸収速度及び吸収量、又は血漿クリアランス及び尿中排泄に影響を及ぼさなかった。また、主代謝物である ucb L057 の生成及び排泄にも影響はなかった。

7.4 他の抗てんかん薬

KEPPRA と他の抗てんかん薬 (カルバマゼピン、ガバペンチン、ラモトリギン、フェノバルビタール、フェニトイン、プリミドン、バルプロ酸) との薬物相互作用の可能性は、プラセボ対照比較試験においてレベチラセタム及び他の抗てんかん薬の血漿中濃度を評価することにより検討した。これらのデータから、レベチラセタムは他の抗てんかん薬の血漿中濃度に影響を及ぼさず、また、これらの抗てんかん薬もレベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさないことが示された。

7.5 経口避妊薬

KEPPRA (500 mg 1 日 2 回投与) は、エチニルエストラジオール 0.03 mg 及びレボノルゲストレル 0.15 mg を含有する経口避妊薬、又は黄体形成ホルモン及びプロゲステロンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。このことから、避妊薬としての効果を減弱させることはほとんどないことが示唆された。また、この経口避妊薬との併用は、レベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

7.6 ジゴキシシン

KEPPRA (1000 mg 1 日 2 回投与) は、ジゴキシシン 0.25 mg 1 日 1 回連日投与の薬物動態及び薬力学 (心電図) に影響を及ぼさなかった。また、ジゴキシシンとの併用は、レベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

7.7 ワルファリン

KEPPRA (1000 mg 1 日 2 回投与) は R 及び S ワルファリンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。また、プロトロンビン時間はレベチラセタムの影響を受けなかった。ワルファリンとの併用は、レベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

7.8 プロベネシド

腎尿細管分泌阻害剤であるプロベネシド (500 mg 1 日 4 回投与) は、レベチラセタム 1000 mg 1 日 2 回投与の薬物動態を変化させなかった。代謝物である ucb L057 の C_{\max}^{ss} は、プロベネシドとの併用により約 2 倍になったが、尿中に未変化体で排泄される量に変化はなかった。プロベネシド併用下で ucb L057 の腎クリアランスが 60 % 低下したが、おそらく ucb L057 の尿細管分泌に対するプロベネシドの競合阻害が関連すると考えられた。プロベネシドに及ぼす KEPPRA の影響については検討していない。

8 特別な集団への投与

8.1 妊娠

妊娠カテゴリーC

ヒト妊婦において適切な比較試験は実施されていない。動物実験において、レベチラセタムはヒト治療用量と同等又はそれ以上の用量で催奇形性作用等の発生毒性を示した。KEPPRA は妊娠中において予想されるベネフィットが胎児へのリスクを上回ると判断された場合にのみ使用すること。他の抗てんかん薬と同様に、妊娠中の生理学的変化がレベチラセタム濃度に影響を及ぼす可能性がある。妊娠中にレベチラセタムの血中濃度が減少したとの報告がある。抗てんかん薬の投与中止により、結果として母体と胎児に悪影響を与えることもありえる疾患の悪化を招く可能性がある。

妊娠及び授乳期の雌ラットにおいて、レベチラセタム 350 mg/kg/日 [体表面積換算でヒト推奨 1 日最高用量 (MRHD) である 3000 mg におおよそ相当] 以上の用量による経口投与で、胎児の軽度の骨格異常の発現率増加及び胎児・出生児の発育遅延が認められ、1800 mg/kg/日 (体表面積換算で MRHD の 6 倍) では、胎児死亡率の増加及び出生児の行動変化が認められた。胎児発生に対する無影響量は 70 mg/kg/日 (体表面積換算で MRHD の 0.2 倍) であった。本試験で用いた投与量で明らかな母体毒性は認められなかった。

器官形成期の妊娠ウサギでは、レベチラセタム 600 mg/kg/日 (体表面積換算で MRHD の約 4 倍) 以上の用量による経口投与で、胚・胎児死亡率増加及び軽度の胎児骨格異常の発現率増加が認められ、1800 mg/kg/日 (体表面積換算で MRHD の 12 倍) で、胎児体重の減少と胎児奇形の発現率増加が認められた。胎児発生に対する無影響量は 200 mg/kg/日 (体表面積換算で MRHD の 1.3 倍) であった。また、母体毒性は 1800 mg/kg/日で認められた。

器官形成期の妊娠ラットでは、レベチラセタム 3600 mg/kg/日 (MRHD の 12 倍) を投与したとき、胎児体重の減少及び胎児骨格異常の発現率増加が認められた。胎児発生に対する無影響量は 1200 mg/kg/日 (MRHD の 4 倍) であり、本試験では母体毒性は認められなかった。

妊娠後期 (3 週目) 及び授乳期のラットにレベチラセタム最大 1800 mg/kg/日 (体表面積換算で MRHD の 6 倍) を投与したとき、胎児発生及び母体への有害な影響は認められなかった。

UCB AED Pregnancy Registry (妊娠の登録窓口)

UCB 社は、KEPPRA を含むすべての UCB の抗てんかん薬を服用した妊婦に関する安全性及び転帰について、科学的知見を提供する「UCB AED Pregnancy Registry」を開設している。プログラムにアクセスしやすいように、「UCB AED Pregnancy Registry」への登録は、医療従事者又は患者のどちらでも(888) 537-7734 (通話料無料) に電話し開始できる。また、患者は、(888) 233-2334 (通話料無料) に電話し、「North American Antiepileptic Drug pregnancy registry」に登録することもできる。

8.2 分娩及び出産

ヒトの分娩及び出産に与える KEPPRA の影響は不明である。

8.3 授乳婦

レベチラセタムは母乳中に移行する。KEPPRA 投与中の母親から授乳中の乳児に重篤な副作用の可能性があるため、授乳を中止するべきか、薬剤を中止するべきであるかは、母親への薬剤投与の重要性を考慮に入れて決定すること。

8.4 小児への投与

16 歳未満の小児患者における KEPPRA 注射剤の安全性及び有効性は確立されていない。

8.5 高齢者への投与

レベチラセタムの臨床試験における被験者のうち、347 例が 65 歳以上であった。安全性において、これらの高齢者とそれより若い被験者との間に全体的な差はなかった。なお、てんかんのプラセボ対照比較試験における高齢の被験者数は、KEPPRA の有効性を適切に評価するには十分ではなかった。

高齢者（61～88 歳）16 例を対象とした単回経口投与及び 1 日 2 回 10 日間の反復経口投与試験では、薬物動態に年齢による差は認められなかった。

レベチラセタムは主に腎から排泄されることが知られており、本剤の副作用によるリスクは、腎機能障害患者でより高いと思われる。高齢の患者では腎機能が低下している可能性があるため、投与量は注意して選択すべきであり、腎機能のモニタリングも有用であると思われる。

8.6 腎機能障害患者への投与

レベチラセタムのクリアランスは腎機能障害患者で低下しており、クレアチニンクリアランスと相関している。中等度及び重度の腎機能障害患者並びに血液透析を受けている患者への投与には、注意が必要である。KEPPRA 投与を受けている腎機能障害患者では投与量を減量し、血液透析を受けている患者では透析後に追加投与することが推奨される〔臨床薬理 (12.3) 及び用法・用量 (2.6) を参照〕。

9 薬物乱用及び依存

KEPPRA の薬物乱用及び薬物依存の可能性を評価するヒトでの試験は、実施していない。

10 過量投与

ヒトにおける急性過量投与時の症状、徴候及び臨床検査所見

臨床開発段階において、投与された KEPPRA の経口投与による既知の最高投与量は 6000 mg/日であった。臨床試験で過量投与が確認された少数例では、傾眠状態を除き副作用は認められなかった。市販後における KEPPRA の過量投与では、傾眠、激越、攻撃性、意識レベルの低下、呼吸抑制及び昏睡が認められた。

過量投与時における処置又は管理

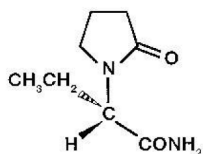
KEPPRA 過量投与に対し特定の解毒剤はない。過量投与が認められた場合、催吐又は胃洗浄により、吸収されていない薬剤を除去するよう試みる。その際、患者の気道確保には十分に注意すること。患者に対する一般的な対症療法として、バイタルサインのモニタリング及び臨床症状の観察などが挙げられる。「Certified Poison Control Center」は KEPPRA 過量投与時の管理に関する情報を随時更新しているため、連絡を取ること。

血液透析

標準的な血液透析によって、レベチラセタムが十分に除去されるため（4時間で約 50 %）、過量投与の際には考慮すること。少数の既知の過量投与例では血液透析は行われなかったが、患者の臨床症状によって又は腎機能障害が顕著である患者においては必要とされるかもしれない。

11 性状

KEPPRA 注射剤は抗てんかん薬であり、静脈内投与用の無色澄明な滅菌溶液（100 mg/mL）である。レベチラセタムは光学異性体であり、化学名は(-)-(S)- α -ethyl-2-oxo-1-pyrrolidine acetamide、分子式は $C_8H_{14}N_2O_2$ 、分子量は 170.21 である。レベチラセタムは既存の抗てんかん薬（AEDs）とは化学的に異なる。構造式は以下のとおりである。



レベチラセタムは白色～淡灰白色の結晶性の粉末で、わずかに特異なおいがあり、味は苦い。水にきわめて溶けやすく（104.0 g/100 mL）、クロロホルム（65.3 g/100 mL）及びメタノール（53.6 g/100 mL）に溶けやすく、エタノールに溶けやすく（16.5 g/100 mL）、アセトニトリルにやや溶けやすく（5.7 g/100 mL）、n-ヘキサンにほとんど溶けない（溶解性は g/100 mL 溶媒として示す）。

KEPPRA 注射剤は、1 mL あたりレベチラセタム 100 mg を含有する。緩衝液（氷酢酸及び酢酸ナトリウム水和物 8.2 mg）で約 pH 5.5 に調整された、レベチラセタム 500 mg、注射用水、塩化ナトリウム 45 mg を含有する 1 回使い切りの 5 mL バイアルで供給される。KEPPRA 注射剤は静脈内投与前に希釈する〔用法・用量 (2.1) を参照〕。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

レベチラセタムが抗てんかん作用を示す明確な作用機序は不明である。レベチラセタムの抗てんかん作用は、多くのてんかん発作動物モデルで評価された。レベチラセタムは電気刺激又はけいれん誘発物質による最大刺激によって誘発した単回の発作を抑制せず、亜最大刺激及びけいれん閾値モデルの試験でごくわずかに活性を示すのみであった。一方で、ヒトにおける二次性全般化を伴う複

雑部分発作の一部の特性に類似する発作を誘発する2種のけいれん誘発物質（ピロカルピン及びカイニン酸）が誘発する焦点性発作から二次性全般化する発作に対して、抑制作用が認められた。また、ヒト複雑部分発作の他のモデルであるラットキンドリングモデルにおいて、レベチラセタムはキンドリング進展及びキンドリング完成後の状態のいずれに対しても、抑制作用を示した。なお、これらの動物モデルがヒトてんかんのどのタイプに相当するのかは明確ではない。

海馬からのてんかん様活性を記録した *in vitro* 及び *in vivo* 試験から、レベチラセタムは正常な神経興奮性に影響を与えずに、群発発火を抑制することが示されており、本剤はてんかん様群発発火の過剰な同期化と発作拡大を選択的に抑制する可能性があることを示唆している。

レベチラセタムは 10 μ M までの濃度において、ベンゾジアゼピン、GABA (γ -アミノ酪酸)、グリシン、NMDA (N-メチル-D-アスパラギン酸) などの既知の受容体、再取込部位及び二次情報伝達系に対し結合親和性を示さなかった。更に *in vitro* 試験では、神経の電位作動性ナトリウム電流又はT型カルシウム電流に影響を及ぼさなかった。また、GABA 作動性の神経伝達を直接促進しない。一方、レベチラセタムは GABA 及びグリシン作動性電流の負の調節因子の活性を抑え、神経細胞のN型カルシウム電流を部分的に阻害することが *in vitro* 試験で示された。

ラット脳組織におけるレベチラセタムの飽和性で立体選択的な神経結合部位が示された。この結合部位はシナプス小胞たん白質 SV2A であることが実験データから示された。SV2A はシナプス小胞開口分泌の制御に関与していると考えられている。シナプス小胞たん白質 SV2A に結合するレベチラセタムの分子的意義は把握されていないが、レベチラセタムとその類似物質には、SV2A に対する結合親和性に序列があり、この序列とマウス聴原性発作モデルにおける発作抑制作用との間に相関が認められた。この結果は、レベチラセタムと SV2A との間の相互作用が、本剤の抗てんかん作用の機序に寄与している可能性を示唆している。

12.3 薬物動態

レベチラセタムを 15 分間で静脈内持続投与した場合、同用量のレベチラセタム静脈内投与とレベチラセタム経口投与の C_{max} 、 C_{min} 及び全身曝露は同等であった。

健康成人被験者、成人てんかん患者、小児てんかん患者、高齢者、並びに腎及び肝機能低下者を対象に、レベチラセタムの薬物動態を検討した。

概要

レベチラセタムは、経口投与後速やかにかつほぼ完全に吸収される。レベチラセタムの注射剤と錠液は生物学的に同等である。レベチラセタムの薬物動態は線形であり、時間に依存せず、個体内変動及び個体間変動は小さい。レベチラセタムは血漿たん白とは顕著な結合を示さず（結合率 <10 %）、分布容積は細胞内及び細胞外の水分量に近似している。投与量の 66 %は、未変化体として腎から排泄される。レベチラセタムの主代謝経路（投与量の 24 %）は、アセトアミド基の酵素的加水分解である。肝チトクロム P450 には依存しない。代謝物に薬理活性はなく、腎から排泄される。レベチラセタムの血漿中消失半減期は、各試験を通して約 6～8 時間であった。高齢者（主に腎クリアランス低下による）及び腎機能障害を有する者では血漿中消失半減期は延長する。

分布

健康被験者 17 例を対象とした生物学的同等性試験において、レベチラセタム注射剤と経口製剤の同等性が確認された。本試験では、レベチラセタム 1500 mg を滅菌した 0.9% 塩化ナトリウム溶液 100 mL で溶解し、15 分間静脈内持続投与した。選択した点滴速度では、投与終了時のレベチラセタム血漿中濃度は同じ投与量での経口投与後の T_{\max} における血漿中濃度と同様であった。レベチラセタム 1500 mg の静脈内持続投与は、レベチラセタム 500 mg 経口錠 3 錠と同等であることが示された。レベチラセタム 1500 mg を 1 日 2 回 4 日間静脈内投与した後のレベチラセタムの薬物動態プロファイルは時間に依存しないことが示された。定常状態における $AUC(0-12)$ は、単回投与後の AUC_{inf} と同様であった。

レベチラセタム及びその主要代謝物の血漿中たん白との結合率は 10% 未満であり、たん白結合部位での競合による他の薬物との臨床的に問題となる相互作用の可能性はほとんどない。

代謝

レベチラセタムは、ヒトにおいて広範に代謝されない。主代謝経路はアセトアミド基の酵素的加水分解であり、カルボン酸代謝物である ucb L057（投与量の 24%）の生成は、肝チトクロム P450 分子種を介さない。主代謝物は動物発作モデルにおいて活性を示さない。2 種類の副代謝物は、2-オキシ-ピロリドン環（投与量の 2%）及び 5 位の 2-オキシ-ピロリジン環の開環物（投与量の 1%）と同定された。レベチラセタム又はその主代謝物における光学異性体の相互変換はない。

排泄

成人におけるレベチラセタムの血漿中消失半減期は 7 ± 1 時間で、投与量、投与経路又は反復投与のいずれによっても影響されない。レベチラセタムは投与量の 66% が未変化体として、腎排泄により体循環から排泄される。全身クリアランスは 0.96 mL/min/kg であり、腎クリアランスは 0.6 mL/min/kg である。排泄の機序は糸球体ろ過で、一部は尿細管から再吸収される。代謝物の ucb L057 は糸球体ろ過と尿細管の能動的分泌により排泄され、腎クリアランスは 4 mL/min/kg であった。レベチラセタムの体内からの消失はクレアチニンクリアランスと相関している。レベチラセタムのクリアランスは腎機能障害を有する患者で低下する〔特別な集団への投与 (8.6) 及び用法・用量 (2.6) を参照〕。

薬物動態学的相互作用

代謝過程の相互作用に関する *in vitro* データは、レベチラセタムが薬物動態学的相互作用を及ぼす可能性又は受ける可能性が低いことを示している。レベチラセタムとその主代謝物は、治療用量の範囲内で得られる C_{\max} 値より十分に高い濃度において、ヒト肝チトクロム P450 分子種、エポキシドヒドロラーゼ又は UDP-グルクロン酸転移酵素の阻害剤でもなく、高親和性の基質でもない。また、レベチラセタムは *in vitro* でバルプロ酸のグルクロン酸抱合に影響を与えない。

レベチラセタムの薬物動態的相互作用の可能性については、臨床薬物動態試験（フェニトイン、バルプロ酸、ワルファリン、ジゴキシン、経口避妊薬、プロベネシド）において、またてんかん患者におけるプラセボ対照比較試験における薬物動態スクリーニングによって評価されている〔薬剤相互作用 (7) を参照〕。

特別な集団

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 30～74 mL/min の被験者 16 例（年齢 61～88 歳）を対象として評価した。1 日 2 回 10 日間の反復経口投与後、高齢者における全身クリアランスは、健康成人に比べ 38% 低く、消失半減期は 2.5 時間長かった。これは、おそらく被験者の腎機能低下による。

小児患者

16 歳未満の小児患者における KEPPRA 注射剤の安全性及び有効性は確立されていない。

性別

レベチラセタムの C_{\max} と AUC は男性（12 例）と比較して女性（11 例）の方が 20% 高かった。しかし、体重で補正したクリアランスは同程度であった。

人種

人種の影響を目的とした薬物動態試験は行われていない。白人（12 例）を対象にした試験とアジア人（12 例）を対象とした試験を比較したところ、レベチラセタムの薬物動態は同様であった。レベチラセタムは主に腎から排泄され、クレアチニンクリアランスに、重要な人種差はないことから、人種により薬物動態が異なる可能性はないと考えられる。

腎機能障害

程度の異なる腎機能を有する成人被験者を対象にレベチラセタムの薬物動態について検討した。レベチラセタムの全身クリアランスは、軽度低下者群（CLcr = 50～80 mL/min）で 40%、中等度低下者群（CLcr = 30～50 mL/min）で 50%、重度低下者群（CLcr < 30 mL/min）で 60% 低下する。レベチラセタムのクリアランスはクレアチニンクリアランスと関連する。

無尿症（末期腎不全）患者における全身クリアランスは、腎機能正常者（CLcr > 80 mL/min）に比べ、70% 低下した。体内にあるレベチラセタムの約 50% が、標準的な 4 時間の血液透析によって除去される。

レベチラセタムの投与を受ける腎機能障害を有する患者では用量の減量を行うと共に、血液透析後に追加投与すること〔用法・用量（2.6）を参照〕。

肝機能障害

軽度（Child - Pugh スコア A）から中等度（Child - Pugh スコア B）の肝機能低下者では、レベチラセタムの薬物動態は変化しなかった。重度（Child - Pugh スコア C）の肝機能低下者における全身クリアランスは、肝機能正常者の 50% であったが、低下のほとんどは腎クリアランス低下が理由と考えられた。肝機能障害を有する患者では投与量の調節の必要はない。

13 非臨床毒性

13.1 がん原性・遺伝毒性・受胎能への影響

がん原性

ラットにレベチラセタムの 50、300 及び 1800 mg/kg/日を 104 週間混餌投与した。最大用量は体表面積換算でヒト推奨 1 日最高用量 (MRHD) である 3000 mg の 6 倍に相当し、得られた全身曝露 (AUC) は MRHD を投与したヒトで得られる AUC の約 6 倍であった。がん原性は示唆されなかった。マウスにレベチラセタム 60、240 及び 960 mg/kg/日を 80 週間混餌投与した (高用量は体表面積又は曝露量換算で MRHD の 2 倍に相当)。がん原性は示唆されなかったが、適切な投与量を用いた検討ではなかったため、この種に対するがん原性について十分な評価はできなかった。

遺伝毒性

レベチラセタムは Ames 試験又はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた遺伝子突然変異試験において遺伝毒性を示さなかった。チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた *in vitro* 分裂中期染色体異常試験及びマウスを用いた *in vivo* 小核試験において、レベチラセタムは染色体異常を誘発しなかった。レベチラセタムの加水分解生成物でありヒトにおける主代謝物である ucb L057 は、Ames 試験及び *in vitro* のマウスリンフォーマ試験において遺伝毒性を示さなかった。

受胎能への影響

雌雄ラットにおいて、1800 mg/kg/日 [体表面積又は曝露量換算でヒト推奨 1 日最高用量の約 6 倍] までの用量を経口投与したとき、受胎能又は生殖能への有害な影響は認められなかった。

13.2 動物での毒性及び/又は薬効薬理

動物試験では、レベチラセタムはヒト治療用量と同等又はそれ以上の用量で発生毒性を示した。

14 臨床試験

すべての有効性試験で経口製剤を用いた。非経口剤の推奨は、これらの有効性試験及び経口剤と非経口剤でバイオアベイラビリティが同様であったこと [薬物動態 (12.3) を参照] に基づく。

以下に示す臨床試験において、「プラセボに対し、統計学的な有意差あり」は、 $p < 0.05$ を示す。

14.1 部分発作

成人てんかん患者における部分発作に対する有効性

成人での併用療法 (他の抗てんかん薬との併用投与) における KEPPRA の有効性は、難治性の部分発作を有する (二次性全般化の有無を問わない) 患者を対象とした多施設共同、無作為割付、二重盲検、プラセボ対照比較試験 3 試験により検証された。これらすべての試験は、錠剤にて実施されている。これらの試験において、904 例の患者がプラセボ、1000 mg、2000 mg 又は 3000 mg/日のいずれかに無作為割付された。試験 1 又は試験 2 で組み入れられた患者は、難治性部分発作を有し

(2年以上)、古典的な抗てんかん薬を2剤以上服用しており、試験3で組み入れられた患者は、難治性部分発作を有し(1年以上)、古典的な抗てんかん薬を1剤服用していた。試験時、患者は少なくとも1剤の一定した抗てんかん薬治療を受けており、最大2剤の抗てんかん薬を服用することができた。また、観察期間において4週間ごとに2回以上の部分発作を有する患者を対象とした。すべての臨床試験で、統計学的な有意差は、 $p < 0.05$ を示す。

試験1

試験1は、米国の41施設で実施された、二重盲検、プラセボ対照並行群間比較試験で、KEPPRA 1000 mg/日(97例)、KEPPRA 3000 mg/日(101例)及びプラセボ(95例)を比較した(用法は1日2回の等量分割投与)。12週間の観察期間終了後、患者は上述の3群のいずれかに無作為割付された。18週間の治療期間は、6週間の増量期間とそれに続く12週間の評価期間(固定用量)で構成され、その間の併用抗てんかん薬の用法・用量は一定とした。有効性の主要評価指標は、無作為割付後の全治療期間(増量+評価期間)における週あたりの部分発作回数のプラセボに対する減少率による群間比較とした。副次評価指標はレスポonderレート(週あたりの部分発作回数が観察期間から50%以上減少した患者の割合)とした。試験1の解析結果を表8に示す。

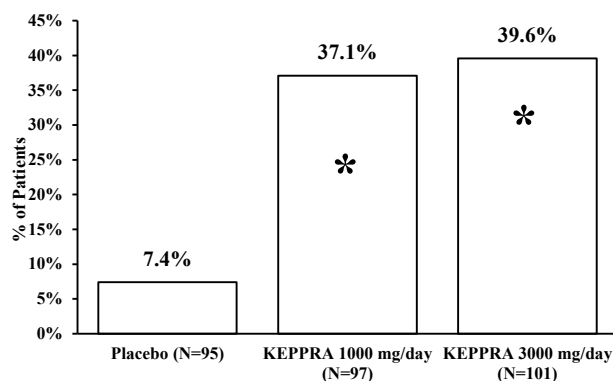
表8：試験1におけるプラセボに対する週あたりの部分発作回数平均減少率

	プラセボ (N=95)	KEPPRA 1000 mg/日 (N=97)	KEPPRA 3000 mg/日 (N=101)
プラセボに対する 部分発作回数減少率	—	26.1%*	30.1%*

*プラセボに対し、統計学的な有意差あり

無作為割付後の全治療期間(増量+評価期間)における週あたりの部分発作回数が観察期間から50%以上減少した患者の割合(y軸)を3つの投与群(x軸)ごとに図1に示す。

図1 試験1におけるレスポonderレート(観察期間から50%以上の減少)



* プラセボに対し、統計学的な有意差あり

試験 2

試験 2 は、欧州の 62 施設で実施された、二重盲検、プラセボ対照クロスオーバー試験で、KEPPRA 1000 mg/日（106 例）、KEPPRA 2000 mg/日（105 例）及びプラセボ（111 例）を比較した（用法は 1 日 2 回の等量分割投与）。

本試験の最初の期間（期間 A）は、並行群間比較試験として解析されるように設定された。最大 12 週間の観察期間終了後、患者は上述の 3 群のいずれかに無作為割付された。16 週間の治療期間は、4 週間の増量期間とそれに続く 12 週間の評価期間（固定用量）とし、その間併用抗てんかん薬の用法・用量は一定とした。有効性の主要評価指標は、無作為割付後の全治療期間（増量＋評価期間）における週あたりの部分発作回数のプラセボに対する減少率による群間比較とした。副次評価指標はレスポnderレート（週あたりの部分発作回数が観察期間から 50%以上減少した患者の割合）とした。試験 2 の期間 A の解析結果を表 9 に示す。

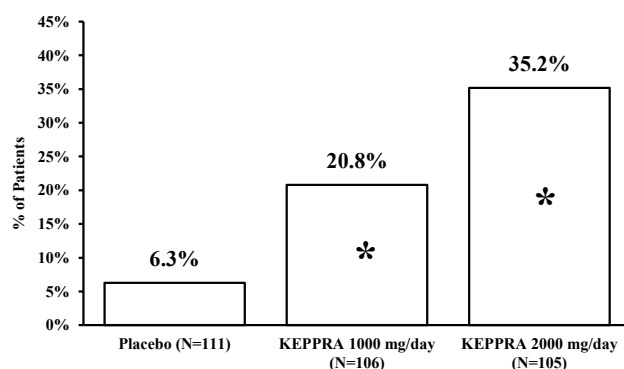
表 9：試験 2 におけるプラセボに対する週あたりの部分発作回数平均減少率：期間 A

	プラセボ (N=111)	KEPPRA 1000 mg/日 (N=106)	KEPPRA 2000 mg/日 (N=105)
プラセボに対する 部分発作回数減少率	—	17.1%*	21.4%*

*プラセボに対し、統計学的な有意差あり

無作為割付後の全治療期間（増量＋評価期間）における週あたりの部分発作回数が観察期間から 50%以上減少した患者の割合（y 軸）を 3 つの投与群（x 軸）ごとに図 2 に示す。

図 2：試験 2 におけるレスポnderレート（観察期間から 50 %以上の減少）：期間 A



*プラセボに対し、統計学的な有意差あり

レスポnderレートの群間比較の結果、KEPPRA 2000 mg/日と KEPPRA 1000 mg/日の間に、統計学的に有意な差が認められた（ $P=0.02$ ）。また、クロスオーバー試験としての解析結果も同様であった。

試験 3

試験 3 は、欧州の 47 施設で実施された、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験で、難治性部分発作（二次性全般化の有無を問わない）を有し、1 剤のみの抗てんかん薬治療を受けている患者を対象として、KEPPRA 3000 mg/日（180 例）とプラセボ（104 例）を比較検討した。試験薬は 1 日 2 回に分割投与した。12 週間の観察期間終了後、患者は上述の 2 群のいずれかに無作為割付された。16 週間の治療期間は、4 週間の増量期間とそれに続く 12 週間の評価期間（固定用量）とし、その間の併用抗てんかん薬の用法・用量は一定とした。有効性の主要評価指標は、無作為割付後の全治療期間（増量＋評価期間）における週あたりの部分発作回数のプラセボに対する減少率による群間比較とした。副次評価指標はレスポonderレート（週あたりの部分発作回数が観察期間から 50%以上減少した患者の割合）とした。試験 3 の解析結果を表 10 に示す。

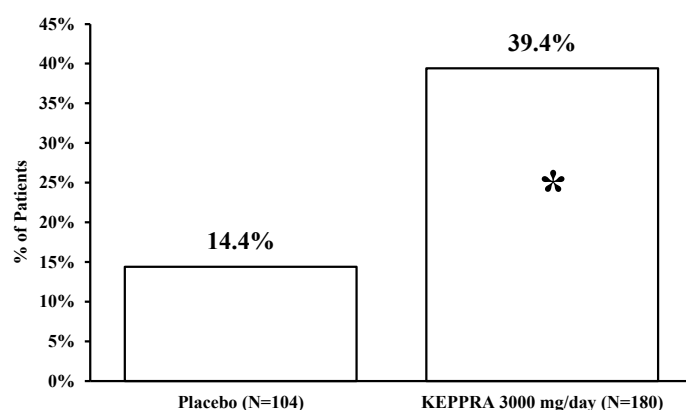
表 10：試験 3 におけるプラセボに対する週あたりの部分発作回数平均減少率

	プラセボ (N=104)	KEPPRA 3000 mg/日 (N=180)
プラセボに対する 部分発作回数減少率	—	23.0%*

*プラセボに対し、統計学的な有意差あり

無作為割付後の全治療期間（増量＋評価期間）における週あたりの部分発作回数が観察期間から 50%以上減少した患者の割合（y 軸）を 2 つの投与群（x 軸）ごとに図 3 に示す。

図 3：試験 3 におけるレスポonderレート（観察期間から 50%以上の減少）



*プラセボに対し、統計学的な有意差あり

14.2 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

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有効性

ミオクロニー発作を有する若年ミオクロニーてんかん (JME) 患者での併用療法（他の抗てんかん薬との併用投与）における KEPPRA の有効性は、14 カ国、37 施設で実施された、多施設共同、無

作為割付、二重盲検、プラセボ対照比較試験により検証された。組み入れられた 120 例中、113 例が若年ミオクロニーてんかん若しくはその疑いがあると診断された患者であった。1 剤の抗てんかん薬（AED）を一定用量で服用し、8 週間の観察期間中に 1 日 1 回以上のミオクロニー発作が 8 日間以上認められた患者を対象として、KEPPRA 又はプラセボ（KEPPRA 群：60 例、プラセボ群：60 例）のいずれかに無作為割付した。目標用量である 3000 mg/日まで 4 週間かけて増量した後、3000 mg/日の固定用量で 12 週間（評価期間）投与した。治験薬は 1 日 2 回の分割投与とした。

有効性の主要評価指標は、全治療期間（増量＋評価期間）において、ミオクロニー発作が 1 回以上認められた週あたりの日数が観察期間と比較して 50%以上減少した患者の割合とした。本試験における若年ミオクロニーてんかん患者 113 例の結果を表 11 に示す。

表 11：若年ミオクロニーてんかん患者での週あたりのミオクロニー発作発現日数におけるレスポonderレート（観察期間から 50%以上の減少）

	プラセボ (N=59)	KEPPRA (N=54)
レスポonderレート	23.7%	60.4%*

*プラセボに対し、統計学的な有意差あり

14.3 強直間代発作

強直間代（PGTC）発作を有する特発性全般てんかん患者での併用療法（他の抗てんかん薬との併用投与）における KEPPRA の有効性は、8 カ国、50 施設で実施された、多施設共同、無作為割付、二重盲検、プラセボ対照比較試験により検証された。1 又は 2 剤の抗てんかん薬（AEDs）を一定用量で服用し、8 週間の併合したベースライン期間において 3 回以上の PGTC 発作（ベースライン前 4 週間に 1 回以上、かつ 4 週間のベースラインに 1 回以上）が認められた患者を対象として、KEPPRA 又はプラセボのいずれかに無作為割付した。本項では、8 週間の併合したベースライン期間を「観察期間」とした。本試験は、強直間代発作を有する特発性全般てんかん（主に、若年ミオクロニーてんかん、若年欠伸てんかん、小児欠伸てんかん、又は覚醒時大発作てんかん）患者 164 例（KEPPRA 群：80 例、プラセボ群：84 例）を対象とした。特発性全般てんかんのこれら症候群は、本患者集団でよくみられた。4 週間かけて、成人の目標用量である 3000 mg/日（小児では 60 mg/kg/日）へ増量した後、3000 mg/日（小児では 60 mg/kg/日）の固定用量で 20 週間（評価期間）投与した。治験薬は 1 日 2 回の分割投与とした。

有効性の主要評価指標は、KEPPRA 群とプラセボ群の全治療期間（増量＋評価期間）における観察期間からの週あたりの PGTC 発作回数減少率とした。プラセボ投与患者と比較して、KEPPRA 投与患者において、統計的に有意な観察期間からの PGTC 発作回数の減少が認められた。

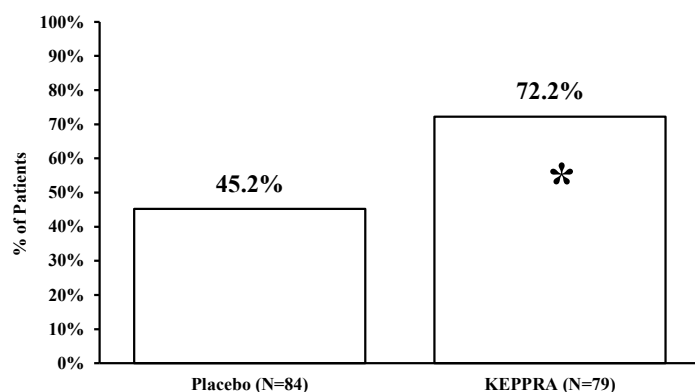
表 12：観察期間からの週あたりの PGTC 発作回数減少率（中央値）

	プラセボ (N=84)	KEPPRA (N=78)
PGTC 発作回数の減少率	44.6 %	77.6 %*

*プラセボに対し、統計学的な有意差あり

無作為割付後の全治療期間（増量＋評価期間）における週あたりの PGTC 発作回数が観察期間から 50%以上減少した患者の割合（y 軸）を 2 つの投与群（x 軸）ごとに図 4 に示す。

図 4：週あたりの PGTC 発作回数におけるレスポンス率（観察期間から 50%以上の減少）



* プラセボに対し、統計学的な有意差あり

16 供給方法 / 貯法及び取り扱い

16.1 供給方法

KEPPRA（レベチラセタム）500 mg/5 mL 注射剤は、透明、無色の滅菌液である。使いきりの 5 mL バイアルで供給され、1 箱に 10 バイアルが詰められている（NDC 50474-002-63）。

16.2 貯法

25°C（77°F）で保管する。15～30°C（59～86°F）の範囲は可（米国薬局方「Controlled Room Temperature」を参照）。

17 患者への説明事項に関する情報

治療開始前に妊娠している場合は、医師に知らせるように患者に指導すること。

患者に対し、KEPPRA の投与により浮動性めまい及び傾眠が生じる可能性があることを知らせること。そのため、KEPPRA が自動車の運転や機械操作又はその他危険な作業に対して、悪影響を及ぼすか否かを判断するための十分な使用経験が得られるまでは、患者に対しそれらの作業に従事しないよう説明すること。

患者に対し、KEPPRA の投与により行動の変化（攻撃性、激越、怒り、不安、無感情、うつ病、敵意及び易刺激性など）や、まれに精神病的症状が認められることを勧告すること。

レベチラセタムが投与された患者において、自殺、自殺企図、及び自殺念慮が報告されているため、患者に対し、うつ病及び/又は自殺念慮の何らかの症状が認められる場合は、すぐに処方した医師に報告するよう勧告すること。

KEPPRA注射剤の製造販売元

UCB, Inc

Smyrna, GA 30080

KEPPRA is a registered trademark of the UCB S.A.

© 2011, UCB, Inc., Smyrna, GA 30080.

All rights reserved.

Printed in the U.S.A.

8E

1.6.3 企業中核データシート（CCDS : Company Core Data Sheet）

[illegible]

1.7 同種同効品一覧表

同種同効品として、イーケプラ点滴静注 500 mg（本剤）、ホストイン静注 750 mg、ノーベルパール静注用 250 mg、アレビアチン注 250 mg、ブロカル静注 2%、セルシン注射液 5 mg/10 mg、ダイアモックス注射用 500 mg、フェノバル注射液 100 mg を表 1.7-1～表 1.7-8 に示した。

表 1.7-1 同種同効品一覧表（イーケプラ点滴静注 500 mg）

一般名	レベチラセタム																												
販売名	イーケプラ点滴静注 500 mg																												
会社名	ユーシービージャパン株式会社																												
承認年月日	－																												
再審査又は再評価年月日	－																												
規制区分	処方せん医薬品																												
化学名	(2S)-2-(2-Oxopyrrolidine-1-yl)butyramide																												
化学構造式	<div></div> <p>分子式：C₈H₁₄N₂O₂、分子量：170.21</p>																												
剤形・含量	注射剤、1 バイアル（5 mL）中にレベチラセタム 500 mg 含有																												
効能・効果	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 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部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法																												
用法・用量	<p>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1000 mgを1日2回に分け、1回量を15分かけて静脈内投与する。 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20 mg/kgを1日2回に分け、1回量を15分かけて静脈内投与する。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。</p> <p>《用法・用量に関連する使用上の注意》</p> <ol style="list-style-type: none">本剤は、希釈してから投与すること。本剤は他の抗てんかん薬と併用して使用すること。〔国内臨床試験において、本剤単独投与での使用経験はない。〕成人腎機能障害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・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、各患者ごとに慎重に観察しながら、用法・用量を調節すること。（「薬物動態」の項参照） <table><tr><td>クレアチニン クリアランス (mL/min)</td><td>≥80</td><td>≥50-<80</td><td>≥30-<50</td><td><30</td><td>透析中の 腎不全患者</td><td>血液透析後 の補充用量</td></tr><tr><td>1日投与量</td><td>1000～ 3000 mg</td><td>1000～ 2000mg</td><td>500～ 1500 mg</td><td>500～ 1000 mg</td><td>500～ 1000 mg</td><td></td></tr><tr><td>通常投与量</td><td>1回500 mg 1日2回</td><td>1回500 mg 1日2回</td><td>1回250 mg 1日2回</td><td>1回250 mg 1日2回</td><td>1回500 mg 1日1回</td><td>250 mg</td></tr><tr><td>最高投与量</td><td>1回1500 mg 1日2回</td><td>1回1000 mg 1日2回</td><td>1回750 mg 1日2回</td><td>1回500 mg 1日2回</td><td>1回1000 mg 1日1回</td><td>500 mg</td></tr></table> <ol style="list-style-type: none">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・用量を調節すること。	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～ 3000 mg	1000～ 2000mg	500～ 1500 mg	500～ 1000 mg	500～ 1000 mg		通常投与量	1回500 mg 1日2回	1回500 mg 1日2回	1回250 mg 1日2回	1回250 mg 1日2回	1回500 mg 1日1回	250 mg	最高投与量	1回1500 mg 1日2回	1回1000 mg 1日2回	1回750 mg 1日2回	1回500 mg 1日2回	1回1000 mg 1日1回	500 mg
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～ 3000 mg	1000～ 2000mg	500～ 1500 mg	500～ 1000 mg	500～ 1000 mg																								
通常投与量	1回500 mg 1日2回	1回500 mg 1日2回	1回250 mg 1日2回	1回250 mg 1日2回	1回500 mg 1日1回	250 mg																							
最高投与量	1回1500 mg 1日2回	1回1000 mg 1日2回	1回750 mg 1日2回	1回500 mg 1日2回	1回1000 mg 1日1回	500 mg																							

一般名	レベチラセタム
	<p>5. 静脈内投与から経口投与に切り替える際の経口投与の用法・用量は、静脈内投与と同じ1日用量及び投与回数とすること。</p> <p>6. 経口投与が可能になった場合は速やかにレベチラセタム経口製剤に切り替えること〔国内外の臨床試験において、5日間以上の静脈内投与の使用経験はない〕。</p>
警告	—
禁忌	<p>(次の患者には投与しないこと)</p> <p>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</p>
使用上の注意	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 腎機能障害のある患者（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照）</p> <p>(2) 重度肝機能障害のある患者（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照）</p> <p>(3) 高齢者（「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照）</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(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積状態があらわれることがあるので、レベチラセタムの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。</p> <p>(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に注意すること。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>3. 副作用</p> <p>〔注射剤における試験成績〕</p> <p>成人：既存の抗てんかん薬とレベチラセタム錠を併用中の部分発作を有する成人（16歳以上）てんかん患者16例を対象として、レベチラセタムの投与経路を経口投与から15分間静脈内投与（4日間）に切り替えたとき、3例（18.8%）に副作用が認められた。その内訳は、注射部位炎症、注射部位疼痛、注射部位腫脹が各1例（6.3%）であった。</p> <p>〔経口剤における試験成績〕</p> <p>成人：承認申請時までの国内プラセボ対照比較試験及びそれに続く長期継続投与試験における安全性解析対象例543例のうち、490例（90.2%）に副作用が認められた。主な副作用は、鼻咽頭炎（53.0%）、傾眠（35.5%）、頭痛（19.9%）、浮動性めまい（17.5%）、下痢（13.8%）、便秘（10.9%）等であった。また、主な臨床検査値異常（副作用）は、γ-GTP増加（6.8%）、体重減少（5.7%）、好中球数減少（5.5%）であった。</p> <p>小児：承認申請時までの国内第Ⅲ相試験（長期投与を含む）における安全性解析対象例73例のうち、43例（58.9%）に副作用が認められた。主な副作用は、傾眠（42.5%）であった。また、臨床検査値異常（副作用）は、好中球数減少（1.4%）、白血球数増加（1.4%）であった。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）（頻度不明*） 観察を十分に行い、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。</p> <p>2) 薬剤性過敏症症候群（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ので、観察を十分に行い、このような症状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。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。</p> <p>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し、適切な処置を行うこと。</p> <p>4) 肝不全、肝炎（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ので、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。</p> <p>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、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>6) 攻撃性、自殺企図（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ので、患者の状態に十分注意し、これらの症状があらわれた場合には、徐々に減量し中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>* 市販後の自発報告及び外国の臨床試験成績に基づく記載のため頻度不明とした。</p> <p>(2) その他の副作用 次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。</p>

一般名	レベチラセタム				
	種類/頻度	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、頭痛、不眠症、傾眠、痙攣、抑うつ	不安、体位性めまい、感覚鈍麻、気分変動、睡眠障害、緊張性頭痛、振戦、精神病的障害	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、易刺激性、怒り、ジスキネジー	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、パニック発作、嗜眠
	眼	複視、結膜炎	眼精疲労、眼そう痒症、麦粒腫	霧視	
	血液	白血球数減少、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		
	循環器		高血圧		
	消化器	腹痛、便秘、下痢、胃腸炎、悪心、口内炎、嘔吐、齦歯、歯痛	口唇炎、歯肉腫脹、歯肉炎、痔核、歯周炎、胃不快感	消化不良	
	肝臓	肝機能異常	ALP 増加		
	泌尿・生殖器	月経困難症	膀胱炎、頻尿、尿中ブドウ糖陽性、尿中血陽性、尿中蛋白陽性		
	呼吸器	鼻咽頭炎、咽頭炎、咽喉頭疼痛、上気道の炎症、インフルエンザ、鼻炎	気管支炎、咳嗽、鼻出血、肺炎、鼻漏		
	代謝及び栄養	食欲不振			
	皮膚	湿疹、発疹、ざ瘡	皮膚炎、単純ヘルペス、帯状疱疹、そう痒症、白癬感染	脱毛症	多形紅斑
	筋骨格系	関節痛、背部痛	肩痛、筋肉痛、四肢痛、頸部痛、筋骨格硬直		筋力低下
	感覚器		耳鳴	回転性めまい	
	その他	倦怠感、発熱、体重減少、体重増加、注射部位炎症 ^{注)} 、注射部位疼痛 ^{注)} 、注射部位腫脹 ^{注)}	血中トリグリセリド増加、胸痛、末梢性浮腫、抗痙攣剤濃度増加	無力症、疲労	事故による外傷（皮膚裂傷等）

* 市販後の自発報告及び外国の臨床試験成績に基づく記載のため頻度不明とした。

注) 国内臨床試験（経口剤から注射剤への切り替え試験）で認められた副作用

4. 高齢者への投与

高齢者では腎機能が低下していることが多いため、クレアチニ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。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照）

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

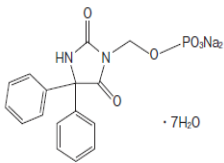
- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、ヒトにおいて、妊娠中にレベチラセタムの血中濃度が低下したとの報告があり、第3トリメスター期間に多く、最大で妊娠前の60%となったとの報告がある。ラットにおいて胎児移行性が認められている。動物実験において、ラットではヒトへの曝露量と同程度以上の曝露で骨格変異及び軽度の骨格異常の増加、成長遅延、児の死亡率増加が認められ、ウサギでは、ヒトへの曝露量の4~5倍の曝露で胚致死、骨格異常の増加及び奇形の増加が認められている。〕
- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔ヒト乳汁中へ移行することが報告されている。〕

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、4歳未満の幼児に対する安全性は確立していない（国内では、4歳未満での使用経験がなく、4~16歳未満での使用経験は経口剤に限られる）。

一般名	レベチラセタム
	<p>7. 過量投与</p> <p>(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 15～140 g 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。</p> <p>(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。 （「薬物動態」の項参照）</p> <p>8. 適用上の注意</p> <p>(1) 本剤は静脈内へのみ投与すること。</p> <p>(2) 調製方法</p> <p>1) 本剤の 1 回投与量（500～1500mg）を 100mL の生理食塩液、乳酸リンゲル液又は 5%ブドウ糖注射液で希釈すること。小児では、成人での希釈濃度を目安に希釈液量の減量を考慮すること。</p> <p>2) 希釈後は、速やかに使用すること。</p> <p>3) 希釈後、変色又は溶液中に異物を認める場合は使用しないこと。</p> <p>9. その他の注意</p> <p>(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、抗てんかん薬の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%）、抗てんかん薬の服用群では、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。</p> <p>(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。</p> <p>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。</p>
添付文書の作成年月	—
備考	—

表 1.7-2 同種同効品一覧表（ホストイン静注 750mg）

一般名	ホスフェニトインナトリウム水和物
販売名	ホストイン静注 750mg
会社名	ノーベルファーマ株式会社
承認年月日	2011 年 7 月 1 日
再審査又は再評価年月日	—
規制区分	劇薬、処方せん医薬品
化学名	Disodium (2,5-dioxo-4, 4-diphenylimidazolidin-1-yl) methyl phosphate heptahydrate
化学構造式	 <p>分子式：C₁₆H₁₃N₂Na₂O₆P·7H₂O、分子量：532.34（無水物として 406.24）</p>
剤形・含量	注射剤、1 バイアル 10mL 中にホスフェニトインナトリウム 750mg 含有（ホスフェニトインナトリウム水和物として 982.8mg）
効能・効果	<ol style="list-style-type: none"> てんかん重積状態 脳外科手術又は意識障害（頭部外傷等）時のてんかん発作の発現抑制 フェニトインを経口投与しているてんかん患者における一時的な代替療法 <p>【効能・効果に関連する使用上の注意】 フェニトインを経口投与しているてんかん患者における一時的な代替療法に用いる場合には、フェニトインの経口投与により発作がコントロールされているてんかん患者で、一時的にフェニトインの経口投与が不可能となった場合にのみ投与すること。</p>
用法・用量	<p>通常、成人又は 2 歳以上の小児には、以下の用法・用量にて投与すること。</p> <ol style="list-style-type: none"> てんかん重積状態 初回投与 ホスフェニトインナトリウムとして 22.5mg/kg を静脈内投与する。投与速度は 3mg/kg/分又は 150mg/分のいずれか低い方を超えないこと。 維持投与 ホスフェニトインナトリウムとして 5～7.5mg/kg/日を 1 回又は分割にて静脈内投与する。投与速度は 1mg/kg/分又は 75mg/分のいずれか低い方を超えないこと。 脳外科手術又は意識障害（頭部外傷等）時のてんかん発作の発現抑制 初回投与 ホスフェニトインナトリウムとして 15～18mg/kg を静脈内投与する。投与速度は 1mg/kg/分又は 75mg/分のいずれか低い方を超えないこと。 維持投与 ホスフェニトインナトリウムとして 5～7.5mg/kg/日を 1 回又は分割にて静脈内投与する。投与速度は 1mg/kg/分又は 75mg/分のいずれか低い方を超えないこと。 フェニトインを経口投与しているてんかん患者における一時的な代替療法 ホスフェニトインナトリウムとして経口フェニトインの 1 日投与量の 1.5 倍量を、1 日 1 回又は分割にて静脈内投与する。投与速度は 1mg/kg/分又は 75mg/分のいずれか低い方を超えないこと。 <p>【用法・用量に関連する使用上の注意】</p> <ol style="list-style-type: none"> 急速に静脈内投与した場合、心停止、一過性の血圧低下、呼吸抑制等の循環・呼吸障害を起こすことがあるので、用法・用量を遵守すること。また、衰弱の著しい患者、高齢者、心疾患、肝障害又は腎障害のある患者等では、通常の投与速度よりも、より緩徐に投与するなど注意すること。〔「慎重投与」の項参照〕 維持投与は、初回投与から 12～24 時間あけて行うこと。また、本剤を投与しても発作が止まらない場合、他の抗てんかん薬の投与を考慮し、本剤の追加投与はしないこと。〔血漿蛋白との結合部位においてホスフェニトインとフェニトインの置換が生じることにより、血中非結合型フェニトイン濃度が上昇するおそれがある。〕 初回投与、維持投与前には、可能な限り血中フェニトイン濃度を測定し、過量投与とならないよう注意すること。なお、初回投与時に神経症状等が発現した患者では、血中フェニトイン濃度の測定を行うとともに、維持投与速度の減速を考慮すること。〔「臨床検査結果に及ぼす影響」の項参照〕 経口投与が可能になった場合は速やかに経口フェニトイン製剤に切り替えること。〔国内では、3 日間を超えて連用した経験がない。〕 本薬（ホスフェニトインナトリウムとして）の分子量はフェニトインナトリウムの約 1.5 倍である。 本剤を希釈する場合には、配合変化に注意すること。〔「適用上の注意」の項参照〕 フェニトインを経口投与しているてんかん患者における一時的な代替療法における用法は、フェニトイン経口投与時と同じ用法とすること。
警告	—

一般名	ホスフェニトインナトリウム水和物																		
禁忌	(次の患者には投与しないこと) 1. 本剤の成分又はヒダントイン系化合物に対し過敏症の患者 2. 洞性徐脈、高度の刺激伝導障害のある患者〔心停止を起こすことがある。〕 3. タダラフィル（アドシルカ）、リルピビリンを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕																		
使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 衰弱の著しい患者、高齢者、低血圧又は心疾患のある患者〔心停止、呼吸停止が起こりやすい。〕 (2) 肝障害のある患者〔肝障害の悪化、また、血中非結合型フェニトイン濃度が上昇するおそれがある。〕 (3) 腎障害のある患者、低アルブミン血症の患者〔血中非結合型フェニトイン濃度が上昇するおそれがある。〕 (4) 血液障害のある患者〔血液障害が悪化するおそれがある。〕 (5) 薬物過敏症の患者 (6) 甲状腺機能低下症の患者〔甲状腺機能の異常をきたすおそれがある。〕 (7) 糖尿病の患者〔2型糖尿病の患者で、高血糖を起こしたとの報告がある。〕 2. 重要な基本的注意 (1) 投与に際しては、心電図、血圧、呼吸機能等のバイタルサインのモニタリングを実施するなど、慎重に患者の状態を観察すること。また、意識障害、血圧低下、心抑制、呼吸障害があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。 (2) 連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、てんかん重積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、徐々に減量するなど慎重に行うこと。なお、高齢者、虚弱者の場合は特に注意すること。 (3) 連用する場合には、定期的に肝・腎機能、血液検査を行うことが望ましい。 (4) 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など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。 3. 相互作用 本剤は、フェニトインのプロドラッグである。フェニトインは、主として薬物代謝酵素 CYP2C9 及び一部 CYP2C19 で代謝される。また、CYP3A4 及び CYP2B6 の誘導作用を有する。 (1) 併用禁忌（併用しないこと）																		
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>タダラフィル （アドシルカ） リルピビリン （エジュラント）</td><td>これらの薬剤の代謝が促進され、血中濃度が低下することがある。</td><td>フェニトインの肝薬物代謝酵素（CYP3A4）誘導による。</td></tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	タダラフィル （アドシルカ） リルピビリン （エジュラント）	これらの薬剤の代謝が促進され、血中濃度が低下することがある。	フェニトインの肝薬物代謝酵素（CYP3A4）誘導による。												
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																	
タダラフィル （アドシルカ） リルピビリン （エジュラント）	これらの薬剤の代謝が促進され、血中濃度が低下することがある。	フェニトインの肝薬物代謝酵素（CYP3A4）誘導による。																	
	(2) 併用注意（併用に注意すること）																		
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ゾニサミド トピラマート ポリコナゾール スチリペントール</td><td rowspan="3">(1) フェニトインの血中濃度が上昇することがある^(注1)。 (2) これらの薬剤の血中濃度が低下することがある^(注2)。</td><td>(1) これらの薬剤が肝代謝を抑制すると考えられている。 (2) フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導によると考えられている。</td></tr> <tr> <td>クロバザム タクロリムス</td><td>(1) 機序は不明である。 (2) フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。</td></tr> <tr> <td>ルフィナミド</td><td>(1)、(2) 機序は不明である。</td></tr> <tr> <td>カルバマゼピン</td><td rowspan="3">(1) フェニトインの血中濃度が上昇することがある^(注1)。 (2) フェニトインの血中濃度が低下することがある^(注3)。 (3) これらの薬剤の血中濃度が低下することがある^(注2)。</td><td>(1) カルバマゼピンが肝代謝を抑制する。 (2) カルバマゼピンの肝薬物代謝酵素誘導による。 (3) フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。</td></tr> <tr> <td>バルプロ酸</td><td>(1) バルプロ酸が肝代謝を抑制する。 (2) バルプロ酸による蛋白結合からの置換により、非結合型フェニトイン濃度が上昇し、肝代謝が促進すると考えられている。 (3) フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。</td></tr> <tr> <td>ネルフィナビル</td><td>(1) ネルフィナビルが肝代謝を抑制すると考えられている。 (2) 機序は不明である。 (3) 機序は不明であるが、フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導等が考えられている。</td></tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	ゾニサミド トピラマート ポリコナゾール スチリペントール	(1) フェニトインの血中濃度が上昇することがある ^(注1) 。 (2) これらの薬剤の血中濃度が低下することがある ^(注2) 。	(1) これらの薬剤が肝代謝を抑制すると考えられている。 (2) フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導によると考えられている。	クロバザム タクロリムス	(1) 機序は不明である。 (2) フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。	ルフィナミド	(1)、(2) 機序は不明である。	カルバマゼピン	(1) フェニトインの血中濃度が上昇することがある ^(注1) 。 (2) フェニトインの血中濃度が低下することがある ^(注3) 。 (3) これらの薬剤の血中濃度が低下することがある ^(注2) 。	(1) カルバマゼピンが肝代謝を抑制する。 (2) カルバマゼピンの肝薬物代謝酵素誘導による。 (3) フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。	バルプロ酸	(1) バルプロ酸が肝代謝を抑制する。 (2) バルプロ酸による蛋白結合からの置換により、非結合型フェニトイン濃度が上昇し、肝代謝が促進すると考えられている。 (3) フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。	ネルフィナビル	(1) ネルフィナビルが肝代謝を抑制すると考えられている。 (2) 機序は不明である。 (3) 機序は不明であるが、フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導等が考えられている。	
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																	
ゾニサミド トピラマート ポリコナゾール スチリペントール	(1) フェニトインの血中濃度が上昇することがある ^(注1) 。 (2) これらの薬剤の血中濃度が低下することがある ^(注2) 。	(1) これらの薬剤が肝代謝を抑制すると考えられている。 (2) フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導によると考えられている。																	
クロバザム タクロリムス		(1) 機序は不明である。 (2) フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。																	
ルフィナミド		(1)、(2) 機序は不明である。																	
カルバマゼピン	(1) フェニトインの血中濃度が上昇することがある ^(注1) 。 (2) フェニトインの血中濃度が低下することがある ^(注3) 。 (3) これらの薬剤の血中濃度が低下することがある ^(注2) 。	(1) カルバマゼピンが肝代謝を抑制する。 (2) カルバマゼピンの肝薬物代謝酵素誘導による。 (3) フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。																	
バルプロ酸		(1) バルプロ酸が肝代謝を抑制する。 (2) バルプロ酸による蛋白結合からの置換により、非結合型フェニトイン濃度が上昇し、肝代謝が促進すると考えられている。 (3) フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。																	
ネルフィナビル		(1) ネルフィナビルが肝代謝を抑制すると考えられている。 (2) 機序は不明である。 (3) 機序は不明であるが、フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導等が考えられている。																	

一般名	ホスフェニトインナトリウム水和物		
	ラモトリギン デフェラシロクス	これらの薬剤の血中濃度が低下することがある ^(注2) 。	フェニトインがこれらの薬剤のグルクロン酸抱合を促進する。
	クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	(1) フェニトインの血中濃度が上昇することがある ^(注1) 。 (2) クマリン系抗凝血剤の作用が増強することがある。 (3) クマリン系抗凝血剤の作用が減弱することがある。 通常より頻回に血液凝固時間の測定を行い、クマリン系抗凝血剤の用量を調整すること。	(1) クマリン系抗凝血剤が肝代謝を抑制する。 (2) フェニトインによる蛋白結合からの置換により、クマリン系抗凝血剤の血中濃度が上昇する。 (3) フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。
	アミオダロン アロプリノール イソニアジド エトスクシミド オメプラゾール クロラムフェニコール ジスルフィラム シメチジン ジルチアゼム スルチアム スルファメトキサゾール・トリ メトプリム チクロピジン パラアミノサリチル酸 フルコナゾール フルボキサミン ホスフルコナゾール ミコナゾール メチルフェニデート	フェニトインの血中濃度が上昇することがある ^(注1) 。	これらの薬剤又は代謝物が肝代謝を抑制すると考えられている。
	フルオロウラシル系薬剤 テガフル製剤 ドキシフルリジン等 三環系抗うつ剤 イミプラミン等 四環系抗うつ剤 マプロチリン等 トラゾドン		機序は不明である。
	テオフィリン アミノフィリン	(1) フェニトインの血中濃度が低下することがある ^(注3) 。 (2) テオフィリンの血中濃度が低下することがある ^(注2) 。	(1) 機序は不明である。 (2) フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。
	リファンビシン	フェニトインの血中濃度が低下することがある ^(注3) 。	リファンビシンの肝薬物代謝酵素誘導による。
	ジアゾキシド シスプラチン ビンカルカロイド ビンクリスチン等 シプロフロキサシン		機序は不明である。
	イリノテカン	イリノテカンの活性代謝物の血中濃度が低下し、作用が減弱することがあるので、併用を避けることが望ましい。	フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。
	主に CYP3A4 で代謝される薬剤 アゼルニジピン イトラコナゾール イマチニブ インジナビル オンダンセトロン キニジン クエチアピン サキナビル ジソピラミド ニソルジピン ニフェジピン	これらの薬剤の血中濃度が低下することがある ^(注2) 。	フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。

一般名	ホスフェニトインナトリウム水和物		
	フェロジピン プラジカンテル ベラパミル等 副腎皮質ホルモン剤 デキサメタゾン等 卵胞ホルモン剤・黄体ホルモ ン剤 ノルゲストレル・エチニル エストラジオール等 PDE5 阻害剤 タダラフィル (シアリス) シルデナフィル バルデナフィル		
	パロキセチン フレカイニド メキシレチン		
	シクロスポリン		フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。また、フェニトインが吸収を阻害する。
	甲状腺ホルモン剤 レボチロキシシン等		機序は不明である。
	カスポファンギン		フェニトインがカスポファンギンの取り込み輸送過程に影響し、カスポファンギンのクリアランス誘導が起これと考えられている。
	ドキシサイクリン	ドキシサイクリンの血中濃度半減期が短縮することがある。	フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。
	アルベンダゾール	アルベンダゾールの活性代謝物の血中濃度が低下し、効果が減弱することがある。	機序は不明である。
	非脱分極性筋弛緩剤 ベクロニウム等	フェニトインを長期前投与した場合、非脱分極性筋弛緩剤の作用が減弱することがある。	機序は不明である。
	血糖降下剤 インスリン 経口血糖降下剤	血糖降下剤の作用が減弱され、高血糖を起こすことがあるので、血糖の上昇に注意すること。	フェニトインのインスリン分泌抑制作用による。
	アセタゾラミド	クル病、骨軟化症があらわれやすい。	フェニトインによるビタミンD不活性化促進、アセタゾラミドによる代謝性アシドーシス、腎尿細管障害の影響が考えられている。
	アセトアミノフェン	フェニトインの長期連用者は、アセトアミノフェンの代謝物による肝障害を生じやすくなる。	フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導により、アセトアミノフェンから肝毒性を持つ <i>N</i> -アセチル- <i>p</i> -ベンゾキノニンイミンへの代謝が促進されると考えられている。
	セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	フェニトインの代謝が促進され、血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウの肝薬物代謝酵素誘導によると考えられている。
注1：フェニトインの中毒症状があらわれることがあるので、このような場合には、減量するなど注意すること。 注2：これらの薬剤の作用が減弱することがあるので、用量に注意すること。また、本剤を減量又は中止する場合には、これらの薬剤の血中濃度の上昇に注意すること。 注3：フェニトインの作用が減弱することがあるので、けいれん等のてんかん発作の発現に注意すること。また、これらの薬剤を減量又は中止する場合には、フェニトインの血中濃度の上昇に注意すること。			
4. 副作用 国内の患者を対象とした第Ⅲ相試験において安全性を評価した 47 例中、副作用（臨床検査値異常を含む）発現症例は 29 例（61.7%）で、主な副作用は、血圧低下 8 例（17.0%）、眼振 4 例（8.5%）、ふらつき 4 例（8.5%）、そう痒症 3 例（6.4%）、発熱 3 例（6.4%）、肝機能障害 3 例（6.4%）、尿蛋白陽性 3 例（6.4%）であった。（承認時）			
(1) 重大な副作用 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） 観察を十分に行い、発熱、紅斑、水疱・びらん、そう痒症、咽頭痛、眼充血、口内炎等の異常が認められた			

一般名	ホスフェニトインナトリウム水和物			
	<p>場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 過敏症候群 初期症状として発疹、発熱がみられ、さらにリンパ節腫脹、肝機能障害等の臓器障害、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ので、観察を十分に行い、このような症状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。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、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。</p> <p>3) SLE 様症状 SLE 様症状（発熱、紅斑、関節痛、肺炎、白血球減少、血小板減少、抗核抗体陽性等）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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>4) 再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症、単球性白血病、血小板減少、溶血性貧血、赤芽球癆 観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>5) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸 劇症肝炎、著しいAST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTPの上昇等を伴う重篤な肝機能障害、黄疸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。</p> <p>6) 間質性肺炎 発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎（肺臓炎）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</p> <p>7) 心停止、心室細動、呼吸停止 投与速度や患者の状態により、これらの症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような場合には、投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。〔「禁忌」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」の項参照〕</p> <p>8) 強直発作 観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>9) 悪性リンパ腫、リンパ節腫脹 観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、減量するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>10) 小脳萎縮 長期投与例で、小脳萎縮があらわれることがあり、持続したフェニトインの血中濃度上昇との関連が示唆されているので、小脳症状（眼振、構音障害、運動失調等）に注意し、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>11) 横紋筋融解症 横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK（CPK）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。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。</p> <p>12) 急性腎不全、間質性腎炎 急性腎不全、間質性腎炎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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>13) 悪性症候群 悪性症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、意識障害、筋強剛、不随意運動、発汗、頻脈等があらわれた場合には、本剤の投与中止、体冷却、水分補給、呼吸管理等の適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清CK（CPK）の上昇がみられることが多く、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。</p> <p>(2) その他の副作用 次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。</p>			
	頻度	5%以上 (注1)	0.1～5%未満 (注1)	頻度不明 (注2)
分類				
過敏症			アレルギー反応	蕁麻疹、中毒性皮疹
感染症				敗血症
血液及びリンパ系			白血球増加症	貧血、白血球減少症
内分泌系				尿崩症
代謝及び栄養			血糖値上昇	低カルシウム血症、アシドーシス
精神神経系	眼振、めまい、ふらつき、傾眠、失調性歩行	頭痛、片頭痛、昏睡、落ち着きのなさ、気分不良、浮遊感、倦怠感、睡眠障害、意識レベル低下、振戦、錯乱状態、失神、協調運動異常、反射亢進、頭蓋内圧上昇、動作緩慢、歩行障害、構語障害、反射減弱、多幸感、感覚鈍麻、神経過敏、うつ病、感情不安定、人格障害、運動過多、ニューロパシー、ミオクローヌス、錯感覚、不安、嗅覚錯誤、錐体外路障害、伸展性足底反応		脳症、せん妄

一般名	ホスフェニトインナトリウム水和物			
	眼		複視、弱視	
	耳		耳鳴、難聴	聴覚過敏
	心及び血管系	血圧低下	心拍数増加、血圧上昇、頻脈、動悸、徐脈、チアノーゼ、不整脈、血管炎	心不全、ショック、心房細動、房室ブロック、播種性血管内凝固、心筋梗塞、血栓症
	呼吸器		呼吸数増加、呼吸数減少、過換気、咳嗽、しゃっくり	呼吸不全、無呼吸、肺炎、慢性閉塞性肺疾患
	胃腸		悪心、嘔吐、下痢、腹痛、便秘、味覚異常	嚥下障害
	肝胆道系	肝機能異常	ALT (GPT) 上昇	AST (GOT) 上昇、γ-GTP 上昇、胆汁うっ滞
	皮膚及び皮下組織	そう痒症	水疱、発疹、斑状丘疹状皮疹、皮膚変色、斑状出血、多汗症、口唇炎	紅斑性皮疹、紅斑、血管浮腫
	筋骨格系		筋痛、関節痛、背部痛、筋力低下、筋痙攣	CK (CPK) 上昇
	腎及び尿路	尿蛋白陽性		乏尿、血尿
	全身及び投与局所	発熱	疼痛、浮腫、無力症、胸痛、口渇、注射部位腫脹、注射部位紅斑、注射部位疼痛、注射部位硬結、注射部位内出血、擦過部位腫脹	多臓器不全、溢血

注1：承認時の国内及び海外の臨床試験成績に基づき記載した。

注2：海外の市販後の自発報告に基づく記載のため、頻度不明とした。

5. 高齢者への投与

本剤の初回投与量の減量又は投与速度の減速を考慮し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔高齢者では、心抑制、呼吸抑制が起こりやすいので、投与速度を減速するなど、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。〕〔用法・用量に関連する使用上の注意〕、〔慎重投与〕、〔重要な基本的注意〕の項参照

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性（母体のでんかん発作頻発を防ぎ、胎児を低酸素状態から守る）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。
 - 妊娠中にフェニトインを投与された患者の中に、奇形を有する児（口唇裂、口蓋裂、心奇形等）を出産した例が多いとの疫学的調査報告がある。
 - 妊娠中のフェニトイン投与により、児に腫瘍（神経芽細胞腫等）がみられたとの報告がある。
 - 妊娠中のフェニトイン投与により、新生児に出血傾向があらわれることがある。
 - 本薬をラットの交配前から妊娠期間中に投与した場合、胎児の脳及び心血管系等に奇形がみられた。また、周産期の投与では、母動物に分娩の遅延、致死量の低下がみられ、新生児に回避行動の増加傾向がみられた。
 - 妊娠期間中にフェニトインを投与されたラットの新生児においては、行動発達の抑制、自発運動の増加あるいは減少、異常回転運動、迷路学習の抑制等の報告がある。
- 妊娠中にやむを得ず本剤を投与する場合には、可能な限り単独投与することが望ましい。
 - 妊娠中に他の抗てんかん剤（特にプリミドン）と併用してフェニトイン投与された患者群に、奇形を有する児を出産した例がフェニトイン単独投与群と比較して多いとの疫学的調査報告がある。
 - 妊娠中のフェニトイン投与により、血中葉酸低下が生じるとの報告がある。
- 授乳中の婦人に投与する場合は、授乳を避けさせること。〔ラット及びウサギにおいて、乳汁中へ移行することが報告されている。〕

7. 小児等への投与

2歳未満の小児に対する有効性及び安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

8. 過量投与

(1) 症状

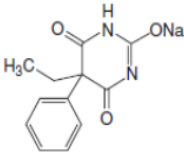
本剤を過量投与した症例でそう痒症、眼振、傾眠、運動失調、悪心、嘔吐、耳鳴、嗜眠、頻脈、徐脈、心不全、心停止、低血圧、失神、低カルシウム血症、代謝性アシドーシス、死亡が報告されている。また、フェニトインを過量投与した症例では、上記の事象に加えて、構音障害、眼筋麻痺、振戦、過度の緊張亢進、言語障害、昏睡状態、呼吸障害、血管系の抑制が報告されている。

(2) 処置

特異的解毒剤は知られていないので、人工呼吸、酸素吸入、昇圧剤の投与など適切な処置を行うこと。また、フェニトインは血漿蛋白と完全には結合していないので、重症の場合は、血液透析又は血漿交換を考慮すること。

一般名	ホスフェニトインナトリウム水和物
	<p>9. 適用上の注意</p> <p>(1) 投与経路 本剤は静脈内注射にのみ使用すること。</p> <p>(2) 調製方法</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 本剤は、使用直前に適宜希釈すること。 2) 液に不溶性異物又は微粒子が認められる場合は本剤を使用しないこと。 3) 希釈後の残液は廃棄すること。 <p>(3) 投与 投与にあたっては、投与速度を適切に調節できる方法で行うこと。</p> <p>(4) 配合変化 本剤を生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液に 30 倍 (2.5mg/mL) で希釈したとき、室温で 8 時間、冷所 (5~8℃) で 24 時間安定であった。また、乳酸リンゲル液、酢酸リンゲル液、重炭酸リンゲル液又は維持液に 5 倍 (15mg/mL) で希釈したとき、室温で 24 時間安定であった。</p> <p>10. 臨床検査結果に及ぼす影響 本剤投与後 2 時間は免疫分析法による血中フェニトイン濃度測定を行わないこと。[ホスフェニトインとフェニトインの交叉反応性のため、血中フェニトイン濃度を過大評価する可能性がある。]</p> <p>11. その他の注意</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) フェニトイン製剤では、血清免疫グロブリン (IgA、IgG 等) の異常があらわれることがある。 (2) フェニトイン製剤では、経腸栄養剤を投与中の患者で、血中フェニトイン濃度が低下したとの報告がある。 (3) 5 日間を超える投与期間においては、安全性及び有効性の体系的な評価は行われていない。 (4) フェニトインと他の抗てんかん薬 (フェノバルビタール、カルバマゼピン) との間に交差過敏症 (過敏症候群を含む皮膚過敏症) を起こしたとの報告がある。 (5) 海外で実施された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、抗てんかん薬の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%)、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ 1,000 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 1,000 人あたり 2.4 人多いと計算されている。
添付文書の作成年月	2013 年 10 月改訂 (第 4 版)
備考	—

表 1.7-3 同種同効品一覧表（ノーベルバル静注用 250mg）

一般名	フェノバルビタールナトリウム
販売名	ノーベルバル静注用 250mg
会社名	ノーベルファーマ株式会社
承認年月日	2008 年 10 月 16 日
再審査又は 再評価年月日	—
規制区分	劇薬、向精神薬、習慣性医薬品、処方せん医薬品
化学名	5-Ethyl-5-phenyl-2,4,6 (1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-pyrimidinetrione, monosodium salt
化学構造式	 <p>分子式：C₁₂H₁₂N₂NaO₃、分子量：254.22</p>
剤形・含量	注射剤、1 バイアル中にフェノバルビタールナトリウム 274mg 含有（フェノバルビタールとして 250mg）
効能・効果	<p>1. 新生児けいれん</p> <p>2. てんかん重積状態</p> <p>【効能・効果に関連する使用上の注意】</p> <p>本剤は、作用発現が遅く、長時間作用型に属することから、てんかん重積状態の患者では、速効性の薬剤を第一選択とし、本剤は第二選択以降に使用することが望ましい。（「薬効薬理」の項参照）</p>
用法・用量	<p>1. 新生児けいれん</p> <p>初回投与</p> <p>フェノバルビタールとして、20mg/kg を静脈内投与する。けいれんがコントロールできない場合は、患者の状態に応じ、初回投与量を超えない範囲で用量を調節し、静脈内に追加投与する。</p> <p>維持投与</p> <p>フェノバルビタールとして、2.5～5mg/kg を 1 日 1 回静脈内投与する。</p> <p>2. てんかん重積状態</p> <p>フェノバルビタールとして、15～20mg/kg を 1 日 1 回静脈内投与する。</p> <p>【用法・用量に関連する使用上の注意】</p> <p>〈新生児けいれん及びてんかん重積状態〉</p> <p>意識障害、血圧低下、呼吸抑制があらわれることがあるので、用量調節を適切に行うために、本剤の血中濃度測定を行うことが望ましい。また、呼吸抑制があらわれた場合には、直ちに人工呼吸など適切な処置を行うこと。（「小児等への投与」、「過量投与」の項参照）</p> <p>〈新生児けいれん〉</p> <p>新生児では、5～10 分かけて緩徐に投与すること。ただし、患者の状態に応じ、より緩徐に投与することも考慮すること。また、追加投与を行う際には、患者の状態を観察し、初回投与から十分な間隔をあけた上で、実施すること。（「臨床成績」の項参照）</p> <p>〈てんかん重積状態〉</p> <p>小児及び成人では、10 分以上かけて緩徐に投与すること。ただし、100mg/分の投与速度を超えないこと。</p>
警告	—
禁忌	<p>（次の患者には投与しないこと）</p> <p>1. 本剤の成分又はバルビツール酸系化合物に対して過敏症の既往歴のある患者</p> <p>2. 急性間欠性ポルフィリン症の患者〔ポルフィリン合成が増加し、症状が悪化するおそれがある。〕</p> <p>3. ポリコナゾール、タダラフィル（アドシルカ）、リルビピリンを投与中の患者（「相互作用」の項参照）</p>
使用上の注意	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 低出生体重児〔これらの症例に対する投与経験が少ない（「小児等への投与」の項参照）。〕</p> <p>(2) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）</p> <p>(3) 虚弱者、呼吸機能の低下している患者〔呼吸抑制を起こすことがある。〕</p> <p>(4) 頭部外傷後遺症又は進行した動脈硬化症の患者〔本剤の作用が強くなるおそれがある。〕</p> <p>(5) 心障害のある患者〔血圧低下や心拍数減少を起こすおそれがある。〕</p> <p>(6) 肝障害、腎障害のある患者〔これらの症状の悪化、また血中濃度上昇のおそれがある。〕</p> <p>(7) 薬物過敏症の患者</p> <p>(8) アルコール中毒のある患者〔中枢抑制作用が増強される。〕</p> <p>(9) 薬物依存の傾向又は既往歴のある患者〔精神依存及び身体依存を示すことがある。〕</p> <p>(10) 重篤な神経症の患者〔依存を示すおそれがある。〕</p> <p>(11) 甲状腺機能低下症の患者〔甲状腺機能の異常をきたすおそれがある。〕</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、てんかん重積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、徐々に減量するなど慎重に行うこと。なお、高齢者、虚弱者の場合は特に注意すること。</p> <p>(2) 連用中は定期的に肝・腎機能、血液検査を行うことが望ましい。</p> <p>(3) 連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。（「副作用」の項</p>

一般名	フェノバルビタールナトリウム		
	参照) (4) 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に注意すること。		
	3. 相互作用 本剤は薬物代謝酵素 CYP3A 等の誘導作用を有する。		
	(1) 併用禁忌（併用しないこと）		
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	ポリコナゾール （ブイフェンド） タダラフィル （アドシルカ） リルビピリン （エジュラント）	これらの薬剤の代謝が促進され、血中濃度が低下するおそれがある。	本剤の肝薬物代謝酵素（CYP3A4）誘導作用による。
	(2) 併用注意（併用に注意すること）		
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体 バルビツール酸誘導体 トランキライザー トピラマート等 抗ヒスタミン剤 ジフェンヒドラミン等 アルコール	相互に作用が増強されることがあるので、減量するなど注意すること。	相加的中枢神経抑制作用による。
	MAO 阻害剤		機序不明
	三環系抗うつ剤 イミプラミン等 四環系抗うつ剤 マプロチリン等	(1) 相互に作用が増強されることがあるので、減量するなど注意すること。 (2) これらの抗うつ剤の血中濃度が低下することがある ^{注3)} 。	(1) 相加的中枢神経抑制作用による。 (2) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。
	メチルフェニデート	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、本剤を減量するなど注意すること。	メチルフェニデートが肝代謝を抑制すると考えられている。
	バルプロ酸 スチリペントール	(1) 本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されることがある。 (2) これらの薬剤の血中濃度が低下することがある ^{注3)} 。	(1) これらの薬剤が肝代謝を抑制する。 (2) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。
	クロバザム	(1) 本剤の血中濃度が上昇することがある。 (2) クロバザムの血中濃度が低下することがある ^{注3)} 。	(1) 機序不明 (2) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。
	イリノカテン	イリノカテンの活性代謝物の血中濃度が低下し、作用が減弱することがあるので、作用を避けることが望ましい。	本剤の肝臓薬物代謝酵素誘導作用による。
	主に CYP3A4 で代謝される薬剤 アゼルニジピン イグラチモド イマチニブ インジナビル カルバマゼピン サキナビル シクロスポリン ゾニサミド タクロリムス フェロジピン ベラパミル モンテルカスト等 副腎皮質ホルモン剤 デキサメタゾン等 卵胞ホルモン剤・黄体ホルモン剤 ノルゲストレル・エチニル	これらの薬剤の血中濃度が低下し、作用が減弱することがあるので、用量に注意すること ^{注3)} 。	

一般名	フェノバルビタールナトリウム		
	エストラジオール等 PDE5 阻害剤 タダラフィル（シアリス）、 シルデナフィル、バルデナ フィル		
	アミノフィリン水和物 クロラムフェニコール テオフィリン トロピセトロン パロキセチン フレカイニド		
	ラモトリギン デフェラシロクス	これらの薬剤の血中濃度が低下す ることがある ^{注3)} 。	本剤がこれらの薬剤のグルクロ ン酸抱合を促進する。
	ルフィナミド		機序不明
	ドキシサイクリン	ドキシサイクリンの血中濃度半減 期が短縮することがある。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用に よる。
	クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	クマリン系抗凝血剤の作用が減弱 することがあるので、通常より頻回 に血液凝固時間の測定を行い、クマ リン系抗凝血剤の量を調整するこ と。	
	アルベンダゾール	アルベンダゾールの活性代謝物の 血中濃度が低下し、効果が減弱する ことがある。	機序不明
	利尿剤 チアジド系降圧利尿剤等	起立性低血圧が増強されることが あるので、減量するなど注意するこ と。	機序は不明であるが、高用量の本 剤は血圧を低下させることがあ る。
	アセタゾラミド	クル病、骨軟化症があらわれやす い。	本剤によるビタミンDの不活性化 促進、又は、アセタゾラミドによ る腎尿細管障害、代謝性アシドー シス等が考えられている。
	アセトアミノフェン	本剤の長期連用者は、アセトアミ ノフェンの代謝物による肝障害を生 じやすくなる。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用に より、アセトアミノフェンから肝 毒性を持つN-アセチル-p-ベンゾ キノニンイミンへの代謝が促進され ると考えられている。
	セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーン ズ・ワート）含有食品	本剤の代謝が促進され血中濃度が 低下するおそれがあるので、本剤投 与時はセイヨウオトギリソウ含有 食品を摂取しないよう注意するこ と。	セイヨウオトギリソウの肝薬物代 謝酵素誘導によると考えられてい る。

注3) 本剤を減量又は中止する場合には、これらの薬剤の血中濃度の上昇に注意すること。

4. 副作用

新生児けいれんを対象として実施された国内臨床試験において安全性を評価した10例中、副作用（臨床検査値異常を含む）発現症例は6例（60%）で、呼吸抑制3例3件（30%）、酸素飽和度低下2例2件（20%）、血圧低下1例1件（10%）、徐脈1例1件（10%）、体温低下1例1件（10%）、気管支分泌増加1例1件（10%）、尿量減少1例1件（10%）であった。（承認時）

(1) 重大な副作用

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）、紅皮症（剥脱性皮膚炎）（頻度不明）

観察を十分に行い、発熱、紅斑、水疱・びらん、そう痒感、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、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

2) 過敏症症候群（頻度不明）

初期症状として発疹、発熱がみられ、さらにリンパ節腫脹、肝機能障害等の臓器障害、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ので、観察を十分に行い、このような症状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。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、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。

3) 依存性（頻度不明）

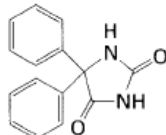
連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、用量を超えないよう慎重に投与すること。また、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、不安、不眠、けいれん、悪心、幻覚、妄想、興奮、錯乱又は抑うつ状態等の離脱症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。

4) 顆粒球減少、血小板減少（頻度不明）

一般名	フェノバルビタールナトリウム	
	<p>観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>5) 肝機能障害（頻度不明） AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTPの上昇等を伴う肝機能障害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。</p> <p>6) 呼吸抑制（5%以上） 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。</p>	
	(2) その他の副作用	
	5%以上	頻度不明
過敏症 ^{注4)}		猩紅熱様発疹、麻疹様発疹、中毒疹様発疹
血液 ^{注5)}		血小板減少、巨赤芽球性貧血
肝臓 ^{注6)}		AST（GOT）・ALT（GPT）・ γ -GTP上昇等の肝機能障害、黄疸
腎臓 ^{注7)}		蛋白尿等の腎障害
精神神経系		眠気、アステリキシス（asterixis）、眩暈、頭痛、せん妄、昏迷、鈍重、構音障害、知覚異常、運動失調、精神機能低下、興奮、多動
循環器	血圧低下、徐脈	
消化器		食欲不振
骨・歯		クル病 ^{注8)} 、骨軟化症 ^{注8)} 、歯牙の形成不全 ^{注8)} 、低カルシウム血症
内分泌		甲状腺機能検査値（血清T ₄ 値等）の異常
その他	酸素飽和度低下、気管支分泌増加、尿量減少、体温低下	血清葉酸値の低下、ヘマトポルフィリン尿 ^{注7)} 、発熱
<p>注4) 投与を中止すること。</p> <p>注5) 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>注6) 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。</p> <p>注7) 連用によりあらわれることがある。</p> <p>注8) 連用によりあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常（血清アルカリフォスファターゼ値の上昇、血清カルシウム・無機リンの低下等）があらわれた場合には、減量又はビタミンDの投与等適切な処置を行うこと。</p>		
5. 高齢者への投与		
<p>少量から投与を開始するなど慎重に投与すること。なお、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。〔高齢者では、呼吸抑制、興奮、抑うつ、錯乱等があらわれやすい（「重要な基本的注意」の項参照）。〕</p>		
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与		
<p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性（母体のてんかん発作頻発を防ぎ、胎児を低酸素状態から守る）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。〔妊娠中に本剤を単独、又は併用投与された患者の中に、奇形を有する児（口唇裂、口蓋裂、心奇形、大動脈縮窄症等）を出産した例が多いとの疫学的調査報告がある。〕</p> <p>(2) 妊娠中の投与により、新生児に出血傾向、呼吸抑制等を起こすことがある。</p> <p>(3) 分娩前に連用した場合、出産後新生児に離脱症状（多動、振戦、反射亢進、過緊張等）があらわれることがある。</p> <p>(4) 妊娠中の投与により、葉酸低下が生じるとの報告がある。</p> <p>(5) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合には、授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中へ移行し、新生児、乳児に傾眠、哺乳量低下を起こすことがある。〕</p>		
7. 小児等への投与		
<p>本剤の主要代謝系は生後10日～20日に完成するとの報告があることから、特に低出生体重児及び新生児では血中濃度モニタリングを実施することが望ましい。</p>		
8. 過量投与		
(1) 症状		
<p>本中枢神経系及び心血管系抑制。血中濃度40～45μg/mL以上で眠気、眼振、運動失調が起こり、重症の中毒では昏睡状態となる。呼吸は早期より抑制され、脈拍は弱く、皮膚には冷汗があり、体温は下降する。肺の合併症や腎障害の危険性もある。</p>		
(2) 処置		
<p>呼吸管理。炭酸水素ナトリウム投与による尿アルカリ化、利尿剤投与により薬物の排泄を促進させる。重症の場合は、血液透析や血液灌流を考慮すること。</p>		
9. 適用上の注意		
(1) 本剤は静脈注射にのみ使用すること。		
(2) 調製方法		
<p>1) 投与に際しては、通常、1バイアルを5mLの注射用水又は生理食塩液に溶解する（溶解後の濃度：フェノバルビタールとして50mg/mL）。なお、溶解後は、速やか（6時間以内）に使用すること。</p>		

一般名	フェノバルビタールナトリウム
	<p>2) 以下に示す注射剤との配合変化を起こすことが確認されているので、混合しないこと。ドパミン塩酸塩、L-アスパラギン酸カリウム、メナテトレノン（ビタミン K）、ペクロニウム臭化物、アミカシン硫酸塩、ゲンタマイシン硫酸塩、注射用エリスロマイシン（エリスロマイシンラクトビオン酸塩）。</p> <p>10. その他の注意</p> <p>(1) ラット新生児への大量反復投与（60mg/kg 皮下投与）で、脳の成長が対照群に比較して抑制されたとの報告がある。</p> <p>(2) ラット及びマウスに長期間大量投与（ラット：25mg/kg、マウス：75mg/kg）したところ、対照群に比較して肝腫瘍の発生が有意に増加したとの報告がある。</p> <p>(3) 血清免疫グロブリン（IgA、IgG 等）の異常があらわれることがある。</p> <p>(4) 本剤と他の抗てんかん薬（フェニトイン、カルバマゼピン）との間に交差過敏症（過敏症候群を含む皮膚過敏症）を起こしたとの報告がある。</p>
添付文書の作成年月	2013 年 10 月改訂（第 5 版）
備考	—

表 1.7-4 同種同効品一覧表（アレビアチン注 250mg）

一般名	フェニトイン						
販売名	アレビアチン注 250mg						
会社名	大日本住友製薬株式会社						
承認年月日	2003 年 2 月 27 日（旧販売名 アレビアチン注射液：1978 年 5 月 18 日）						
再審査又は再評価年月日	－						
規制区分	劇薬、処方せん医薬品						
化学名	5, 5-Diphenylimidazolidine-2, 4-dione						
化学構造式	<div></div> <p>分子式：C₁₅H₁₂N₂O₂、分子量：252.27</p>						
剤形・含量	アンプル注射剤、1 アンプル 5mL 中フェニトインをフェニトインナトリウムとして 250mg 含有						
効能・効果	1. てんかん様けいれん発作が長時間引き続いて起こる場合（てんかん発作重積症） 2. 経口投与が不可能で、かつ、けいれん発作の出現が濃厚に疑われる場合（特に意識障害、術中、術後） 3. 急速にてんかん様けいれん発作の抑制が必要な場合						
用法・用量	本剤の有効投与量は、発作の程度、患者の耐薬性等により異なるが、通常成人には、本剤 2.5～5mL（フェニトインナトリウムとして 125～250mg）を、1 分間 1mL を超えない速度で徐々に静脈内注射する。 以上の用量で発作が抑制できないときには、30 分後さらに 2～3mL（フェニトインナトリウムとして 100～150mg）を追加投与するか、他の対策を考慮する。小児には、成人量を基準として、体重により決定する。本剤の投与により、けいれんが消失し、意識が回復すれば経口投与に切り替える。 【用法・用量に関連する使用上の注意】 (1) 眼振、構音障害、運動失調、眼筋麻痺等があらわれた場合は過量になっているので、投与を直ちに中止すること。また、意識障害、血圧降下、呼吸障害があらわれた場合には、直ちに人工呼吸、酸素吸入、昇圧剤の投与など適切な処置を行うこと。用量調整をより適切に行うためには、本剤の血中濃度測定を行うことが望ましい。 (2) 急速に静注した場合、心停止、一過性の血圧降下、呼吸抑制等の循環・呼吸障害を起こすことがあるので、1 分間 1mL を超えない速度で徐々に注射すること。また、衰弱の著しい患者、高齢者、心疾患のある患者ではこれらの副作用が発現しやすいので、注射速度をさらに遅くするなど注意すること。						
警告	－						
禁忌	((次の患者には投与しないこと) 1. 本剤の成分またはヒダントイン系化合物に対し過敏症の患者 2. 洞性徐脈、高度の刺激伝導障害のある患者〔心停止を起こすことがある。〕 3. タダラフィル（アドシルカ）、リルビピリンを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕						
使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 衰弱の著しい患者、高齢者、心疾患のある患者〔心停止、呼吸停止が起こりやすい。〕 (2) 肝障害のある患者〔肝障害の悪化、また、血中濃度上昇のおそれがある。〕 (3) 血液障害のある患者〔血液障害が悪化するおそれがある。〕 (4) 薬物過敏症の患者 (5) 甲状腺機能低下症の患者〔甲状腺機能の異常をきたすおそれがある。〕 (6) 糖尿病の患者〔2 型糖尿病の患者で、高血糖を起こしたとの報告がある。〕 2. 重要な基本的注意 (1) 混合発作型では、単独投与により小発作の誘発または増悪を招くことがある。 (2) 連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、てんかん重積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、徐々に減量するなど慎重に行うこと。なお、高齢者、虚弱者の場合は特に注意すること。 (3) 連用中は定期的に肝・腎機能、血液検査を行うことが望ましい。 (4) 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など危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。 3. 相互作用 本剤は、主として薬物代謝酵素 CYP2C9 および一部 CYP2C19 で代謝される。また、CYP3A および CYP2B6 の誘導作用を有する。〔「薬物動態」の項参照〕 (1) 併用禁忌（併用しないこと） <table><tr><th>薬剤名</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>タダラフィル アドシルカ リルビピリン エジュラント</td><td>これらの薬剤の代謝が促進され、血中濃度が低下することがある。</td><td>本剤の肝薬物代謝酵素（CYP3A4）誘導による。</td></tr></table>	薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	タダラフィル アドシルカ リルビピリン エジュラント	これらの薬剤の代謝が促進され、血中濃度が低下することがある。	本剤の肝薬物代謝酵素（CYP3A4）誘導による。
薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子					
タダラフィル アドシルカ リルビピリン エジュラント	これらの薬剤の代謝が促進され、血中濃度が低下することがある。	本剤の肝薬物代謝酵素（CYP3A4）誘導による。					

一般名	フェニトイン		
	(2) 併用注意（併用に注意すること）		
	薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	ゾニサミド トピラマート ポリコナゾール スチリペンツール	(1) フェニトインの血中濃度が上昇することがある ^(注1) 。 (2) これらの薬剤の血中濃度が低下することがある ^(注2) 。	(1) これらの薬剤が肝代謝を抑制すると考えられている。 (2) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導によると考えられている。
	クロバザム タクロリムス		(1) 機序は不明である。 (2) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。
	ルフィナミド		(1)、(2) 機序は不明である。
	カルバマゼピン	(1) フェニトインの血中濃度が上昇することがある ^(注1) 。 (2) フェニトインの血中濃度が低下することがある ^(注3) 。 (3) これらの薬剤の血中濃度が低下することがある ^(注2) 。	(1) カルバマゼピンが肝代謝を抑制する。 (2) カルバマゼピンの肝薬物代謝酵素誘導による。 (3) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。
	バルプロ酸		(1) バルプロ酸が肝代謝を抑制する。 (2) バルプロ酸による蛋白結合からの置換により、遊離フェニトイン濃度が上昇し、肝代謝が促進すると考えられている。 (3) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。
	ネルフィナビル		(1) ネルフィナビルが肝代謝を抑制すると考えられている。 (2) 機序は不明である。 (3) 機序は不明であるが、フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導等が考えられている。
	ラモトリギン デフェラシロクス	これらの薬剤の血中濃度が低下することがある ^(注2) 。	本剤がこれらの薬剤のグルクロン酸抱合を促進する。
	クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	(1) フェニトインの血中濃度が上昇することがある ^(注1) 。 (2) クマリン系抗凝血剤の作用が増強することがある。 (3) クマリン系抗凝血剤の作用が減弱することがある。 通常より頻回に血液凝固時間の測定を行い、クマリン系抗凝血剤の用量を調整すること。	(1) クマリン系抗凝血剤が肝代謝を抑制する。 (2) 本剤による蛋白結合からの置換により、クマリン系抗凝血剤の血中濃度が上昇する。 (3) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。
	アミオダロン アロプリノール イソニアジド エトスクシミド オメプラゾール クロラムフェニコール ジスルフィラム シメチジン ジルチアゼム スルチアム スルファメトキサゾール・トリ メトプリム チクロピジン パラアミノサリチル酸 フルコナゾール フルボキサミン ホスフルコナゾール ミコナゾール メチルフェニデート	フェニトインの血中濃度が上昇することがある ^(注1) 。	これらの薬剤または代謝物が肝代謝を抑制すると考えられている。
	フルオロウラシル系薬剤 テガフル製剤 ドキシフルリジン等 三環系抗うつ剤 イミプラミン等		機序は不明である。

一般名	フェニトイン		
	四環系抗うつ剤 マプロチリン等 トラゾドン		
	テオフィリン アミノフィリン	(1) フェニトインの血中濃度が低下することがある ^(注3) 。 (2) テオフィリンの血中濃度が低下することがある ^(注2) 。	(1) 機序は不明である。 (2) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。
	リファンピシン	フェニトインの血中濃度が低下することがある ^(注3) 。	リファンピシンの肝薬物代謝酵素誘導による。
	ジアゾキシド シスプラチン ビンカルカロイド ビンクリスチン等 シプロフロキサシン		機序は不明である。
	イリノテカン	イリノテカンの活性代謝物の血中濃度が低下し、作用が減弱することがあるので、併用を避けることが望ましい。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。
	主に CYP3A4 で代謝される薬剤 アゼルニジピン イトラコナゾール イマチニブ インジナビル オンダンセトロン キニジン クエチアピン サキナビル ジソピラミド ニソルジピン ニフェジピン フェロジピン ブラジカンテル ベラパミル等 副腎皮質ホルモン剤 デキサメタゾン等 卵胞ホルモン剤・黄体ホルモン剤 ノルゲストレル・エチニル エストラジオール等 PDE5 阻害剤 タダラフィル (シアリス) シルデナフィル バルデナフィル	これらの薬剤の血中濃度が低下することがある ^(注2) 。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。
	パロキセチン フレカイニド メキシレチン		
	シクロスポリン		
	甲状腺ホルモン剤 レボチロキシシン等		
	カスポファンギン		
	ドキシサイクリン	ドキシサイクリンの血中濃度半減期が短縮することがある。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。
	アルベンダゾール	アルベンダゾールの活性代謝物の血中濃度が低下し、効果が減弱することがある。	機序は不明である。
	非脱分極性筋弛緩剤 バクロニウム等	フェニトインを長期前投与した場合、非脱分極性筋弛緩剤の作用が減弱することがある。	機序は不明である。
	血糖降下剤 インスリン 経口血糖降下剤	血糖降下剤の作用が減弱され、高血糖を起こすことがあるので、血糖の上昇に注意すること。	本剤のインスリン分泌抑制作用による。

一般名	フェニトイン		
	アセタゾラミド	クル病、骨軟化症があらわれやすい。〔「副作用」の項参照〕	本剤によるビタミンD不活性化促進、アセタゾラミドによる代謝性アシドーシス、腎尿細管障害の影響が考えられている。
	アセトアミノフェン	本剤の長期連用者は、アセトアミノフェンの代謝物による肝障害を生じやすくなる。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導により、アセトアミノフェンから肝毒性を持つN-アセチル-p-ベンゾキノイミンへの代謝が促進されると考えられている。
	セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	フェニトインの代謝が促進され、血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウの肝薬物代謝酵素誘導によると考えられている。

注1：フェニトインの中毒症状があらわれることがあるので、このような場合には、減量するなど注意すること。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕

注2：これらの薬剤の作用が減弱することがあるので、用量に注意すること。また、本剤を減量又は中止する場合には、これらの薬剤の血中濃度の上昇に注意すること。

注3：本剤の作用が減弱することがあるので、けいれん等のてんかん発作の発現に注意すること。また、これらの薬剤を減量又は中止する場合には、本剤の血中濃度の上昇に注意すること。

4. 副作用
本剤は副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) **重大な副作用**

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)**
観察を十分に行い、発熱、紅斑、水疱・びらん、そう痒感、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、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

2) **過敏症候群**
初期症状として発疹、発熱がみられ、さらにリンパ節腫脹、肝機能障害等の臓器障害、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ので、観察を十分に行い、このような症状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。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、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。

3) **SLE 様症状**
SLE 様症状 (発熱、紅斑、関節痛、肺炎、白血球減少、血小板減少、抗核抗体陽性等) 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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4) **再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症、単球性白血病、血小板減少、溶血性貧血、赤芽球癆**
観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

5) **劇症肝炎、肝機能障害、黄疸**
劇症肝炎、著しいAST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTPの上昇等を伴う重篤な肝機能障害、黄疸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。

6) **間質性肺炎**
発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎 (肺臓炎) があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

7) **心停止、心室細動、呼吸停止**
注射速度や患者の状態により、これらの症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような場合には、投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。〔「禁忌」、「慎重投与」、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕

8) **強直発作**
観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

9) **悪性リンパ腫、リンパ節腫脹**
観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、減量するなど適切な処置を行うこと。

10) **小脳萎縮**
長期投与例で、小脳萎縮があらわれることがあり、持続した本剤の血中濃度上昇との関連が示唆されているので、小脳症状 (眼振、構音障害、運動失調等) に注意し、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11) **横紋筋融解症**
横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 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。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。

12) **急性腎不全、間質性腎炎**
急性腎不全、間質性腎炎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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

13) **悪性症候群**

一般名	フェニトイン																				
	<p>悪性症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、意識障害、筋強剛、不随意運動、発汗、頻脈等があらわれた場合には、本剤の投与中止、体冷却、水分補給、呼吸管理等の適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清 CK（CPK）の上昇がみられることが多く、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。</p> <p>(2) その他の副作用</p> <table border="1"> <tr> <th>分類</th><th>頻度不明</th></tr> <tr> <td>過敏症^(注1)</td><td>猩紅熱様・麻疹様・中毒疹様発疹</td></tr> <tr> <td>血液^(注2)</td><td>巨赤芽球性貧血</td></tr> <tr> <td>肝臓^(注3)</td><td>AST（GOT）・ALT（GPT）・γ-GTP の上昇等の肝機能障害、黄疸</td></tr> <tr> <td>腎臓</td><td>蛋白尿等の腎障害</td></tr> <tr> <td>精神神経系</td><td>不随意運動〔ジスキネジア、舞蹈病アテトーゼ、アステリキシス（asterixis）等〕、ニューロパシー、注意力・集中力・反射運動能力等の低下、倦怠感、けいれん・てんかん増悪</td></tr> <tr> <td>歯肉増殖^(注4)</td><td>歯肉増殖</td></tr> <tr> <td>骨・歯^(注5)</td><td>クル病、骨軟化症、歯牙の形成不全</td></tr> <tr> <td>内分泌系</td><td>甲状腺機能検査値（血清 T₃、T₄ 値等）の異常、高血糖</td></tr> <tr> <td>その他</td><td>口渇、血管痛、血清葉酸値の低下、CK（CPK）上昇、免疫グロブリン低下（IgA、IgG 等）</td></tr> </table> <p>注1：このような場合には、投与を中止すること。 注2：このような場合には、減量するなど適切な処置を行うこと。 注3：これらの症状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。 注4：連用により、歯肉増殖があらわれることがある。 注5：連用により、これらの症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常（血清アルカリフォスファターゼ値の上昇、血清カルシウム・無機リンの低下等）があらわれた場合には、減量またはビタミン D の投与など適切な処置を行うこと。</p> <p>5. 高齢者への投与 患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。〔高齢者では、心停止、呼吸停止が起こりやすい。〕「重要な基本的注意」の項参照〕</p> <p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性（母体のてんかん発作頻発を防ぎ、胎児を低酸素状態から守る）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。〔妊娠中に本剤を投与された患者の中に、奇形を有する児（口唇裂、口蓋裂、心奇形等）を出産した例が多いとの疫学的調査報告がある。〕 (2) 妊娠中にやむを得ず本剤を投与する場合には、可能な限り単独投与することが望ましい。〔妊娠中に他の抗てんかん剤（特にブリドン）と併用して投与された患者群に、奇形を有する児を出産した例が本剤単独投与群と比較して多いとの疫学的調査報告がある。〕 (3) 妊娠中の投与により、児に腫瘍（神経芽細胞腫等）がみられたとの報告がある。 (4) 妊娠中の投与により、新生児に出血傾向があらわれることがある。 (5) 妊娠中の投与により、葉酸低下が生じるとの報告がある。</p> <p>7. 過量投与 (1) 症状 主な初期症状は、眼振、構音障害、運動失調、眼筋麻痺等である。その他の徴候として、振戦、過度の緊張亢進、嗜眠、言語障害、嘔気、嘔吐がみられる。重症の場合は、昏睡状態、血圧低下になり、呼吸障害、血管系の抑制により死亡することがある。 (2) 処置 特異的解毒剤は知られていないので、人工呼吸、酸素吸入、昇圧剤の投与など適切な処置を行うこと。また、フェニトインは血漿蛋白と完全には結合していないので、重症の場合は、血液透析を考慮すること。</p> <p>8. 適用上の注意 (1) 投与経路 本剤は静脈内注射にのみ使用すること。 1) 強アルカリ性で組織障害を起こすおそれがあるので、皮下、筋肉内または血管周辺には注射しないこと。 2) 動脈内に注射した場合には、末梢の壊死を起こすおそれがあるので、動脈内には絶対に注射しないこと。 (2) 投与時 1) 静脈内注射に際しては、薬液が血管外に漏れると疼痛、発赤、腫脹等の炎症、壊死を起こすことがあるので、慎重に投与すること。 2) 静脈内注射時に、血管外漏出が明らかではない場合においても、投与部位に皮膚の変色、疼痛、浮腫が起こり、次第に遠位部に広がり、さらに壊死に至ることもあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、適切な処置を行うこと。 3) 静脈内注射により血管痛を起こすことがあるので、注射部位、注射方法等について十分注意すること。 (3) アンプルカット時 アンプルカット時には異物の混入を避けるため、エタノール綿等で清拭することが望ましい。</p>	分類	頻度不明	過敏症 ^(注1)	猩紅熱様・麻疹様・中毒疹様発疹	血液 ^(注2)	巨赤芽球性貧血	肝臓 ^(注3)	AST（GOT）・ALT（GPT）・γ-GTP の上昇等の肝機能障害、黄疸	腎臓	蛋白尿等の腎障害	精神神経系	不随意運動〔ジスキネジア、舞蹈病アテトーゼ、アステリキシス（asterixis）等〕、ニューロパシー、注意力・集中力・反射運動能力等の低下、倦怠感、けいれん・てんかん増悪	歯肉増殖 ^(注4)	歯肉増殖	骨・歯 ^(注5)	クル病、骨軟化症、歯牙の形成不全	内分泌系	甲状腺機能検査値（血清 T ₃ 、T ₄ 値等）の異常、高血糖	その他	口渇、血管痛、血清葉酸値の低下、CK（CPK）上昇、免疫グロブリン低下（IgA、IgG 等）
分類	頻度不明																				
過敏症 ^(注1)	猩紅熱様・麻疹様・中毒疹様発疹																				
血液 ^(注2)	巨赤芽球性貧血																				
肝臓 ^(注3)	AST（GOT）・ALT（GPT）・γ-GTP の上昇等の肝機能障害、黄疸																				
腎臓	蛋白尿等の腎障害																				
精神神経系	不随意運動〔ジスキネジア、舞蹈病アテトーゼ、アステリキシス（asterixis）等〕、ニューロパシー、注意力・集中力・反射運動能力等の低下、倦怠感、けいれん・てんかん増悪																				
歯肉増殖 ^(注4)	歯肉増殖																				
骨・歯 ^(注5)	クル病、骨軟化症、歯牙の形成不全																				
内分泌系	甲状腺機能検査値（血清 T ₃ 、T ₄ 値等）の異常、高血糖																				
その他	口渇、血管痛、血清葉酸値の低下、CK（CPK）上昇、免疫グロブリン低下（IgA、IgG 等）																				

一般名	フェニトイン
	<p>9. その他の注意</p> <p>(1) 血清免疫グロブリン (IgA、IgG 等) の異常があらわれることがある。</p> <p>(2) 経腸栄養剤を投与中の患者で、本剤の血中濃度が低下したとの報告がある。</p> <p>(3) 本剤と他の抗てんかん薬 (フェノバルビタール、カルバマゼピン) との間に交差過敏症 (過敏症候群を含む皮膚過敏症) を起こしたとの報告がある。</p> <p>(4) 海外で実施された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、自殺念慮および自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の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%)、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ 1,000 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 1,000 人あたり 2.4 人多いと計算されている。</p>
添付文書の作成年月	2013 年 10 月改訂 (第 13 版)
備考	—

表 1.7-5 同種同効品一覧表（プロカル静注 2%）

一般名	臭化カルシウム														
販売名	プロカル静注 2%														
会社名	大塚製薬株式会社														
承認年月日	2008 年 2 月 28 日（旧販売名 プロカル注「オーツカ」：1970 年 5 月 19 日）														
再審査又は再評価年月日	再評価：1976 年 7 月 23 日														
規制区分	処方せん医薬品														
化学名	Calcium Bromide														
化学構造式	分子式：CaBr ₂ ・2H ₂ O、分子量：235.92														
剤形・含量	水性注射剤、1 管（20mL）中に臭化カルシウム（CaBr ₂ として）を 0.4g（2%）含有する。														
効能・効果	1. 不安緊張状態の鎮静 2. 小児の難治性てんかん														
用法・用量	通常成人、臭化カルシウムとして 1 回 0.2～0.6g（10～30mL）を 1 日 1～2 回静脈内注射する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。														
警告	—														
禁忌	（次の患者には投与しないこと） 1. 本剤又は臭素化合物に対し過敏症の患者 2. 腎機能障害のある患者、脱水症の患者、全身に衰弱がみられる患者、低塩性食事を摂取している患者〔プロム中毒に陥りやすい。〕 3. 器質的大脑障害のある患者、うつ病の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕 4. 緑内障の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕														
使用上の注意	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） （1）肝障害のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕 （2）小児〔プロム中毒に陥りやすい。〕</p> <p>2. 重要な基本的注意 （1）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は従事させないよう注意すること。 （2）本剤には蓄積傾向があり、中毒量と薬用量の比が小さいので、血中濃度、副作用等を観察しつつ慎重に投与すること。</p> <p>3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること） 止むを得ず投与する場合には慎重に投与すること。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td> 飲酒（アルコール類） 中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体 バルビツール酸誘導体等 </td><td>中枢神経抑制作用が増強されることがある。</td></tr> </tbody> </table> <p>4. 副作用 本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。 副作用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。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>種類/頻度</th><th>頻度不明</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症</td><td>発疹、紅斑、痒痒感等</td></tr> <tr> <td>消化器</td><td>悪心・嘔吐、食欲減退、下痢等</td></tr> <tr> <td>精神神経系</td><td>頭痛、めまい、ふらつき、興奮、運動失調、抑うつ、構音障害、意識障害等</td></tr> <tr> <td>皮膚</td><td>痤瘡</td></tr> </tbody> </table> <p>第一次再評価結果その 9、1976 年</p> <p>5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、投与速度を緩徐にし、減量するなど注意すること。</p> <p>6. 適用上の注意 投与前：① 投与に際しては、感染に対する配慮をすること（患者の皮膚や器具消毒）。 ② 寒冷期には体温程度に温めて使用すること。 ③ 開封後直ちに使用し、残液は決して使用しないこと。</p> <p>7. その他の注意 海外で実施された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、抗てんかん薬の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%）、抗てんかん薬の服用群では、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。</p>	薬剤名等	機序・危険因子	飲酒（アルコール類） 中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体 バルビツール酸誘導体等	中枢神経抑制作用が増強されることがある。	種類/頻度	頻度不明	過敏症	発疹、紅斑、痒痒感等	消化器	悪心・嘔吐、食欲減退、下痢等	精神神経系	頭痛、めまい、ふらつき、興奮、運動失調、抑うつ、構音障害、意識障害等	皮膚	痤瘡
薬剤名等	機序・危険因子														
飲酒（アルコール類） 中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体 バルビツール酸誘導体等	中枢神経抑制作用が増強されることがある。														
種類/頻度	頻度不明														
過敏症	発疹、紅斑、痒痒感等														
消化器	悪心・嘔吐、食欲減退、下痢等														
精神神経系	頭痛、めまい、ふらつき、興奮、運動失調、抑うつ、構音障害、意識障害等														
皮膚	痤瘡														

一般名	臭化カルシウム
添付文書の 作成年月	2009 年 7 月改訂（第 4 版）
備考	—

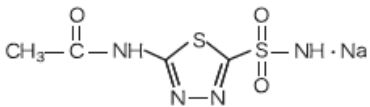
表 1.7-6 同種同効品一覧表（セルシン注射液 5 mg/10 mg）

一般名	ジアゼパム																
販売名	セルシン注射液 5 mg、セルシン注射液 10 mg																
会社名	武田薬品工業株式会社																
承認年月日	2001 年 8 月 24 日 [旧販売名 セルシン注射液 (5mg・1mL)、セルシン注射液 (10mg・2mL) : 1969 年 8 月 30 日]																
再審査又は再評価年月日	再評価 : 1997 年 6 月 5 日																
規制区分	向精神薬、処方せん医薬品																
化学名	7- Chloro-1-methyl-5-phenyl-1, 3-dihydro-2H-1, 4-benzodiazepin-2-one																
化学構造式	 <p>分子式 : C₁₆H₁₃ClN₂O、分子量 : 284.74</p>																
剤形・含量	水性注射剤 5mg (1 管中ジアゼパムを 5mg 含有)、水性注射剤 10mg (1 管中ジアゼパムを 10mg 含有)																
効能・効果	<ol style="list-style-type: none"> 1. 神経症における不安・緊張・抑うつ 2. 下記疾患及び状態における不安・興奮・抑うつ軽減 麻酔前、麻酔導入時、麻酔中、術後、アルコール依存症の禁断（離脱）症状、分娩時 3. てんかん様重積状態におけるけいれんの抑制 																
用法・用量	<p>本剤は、疾患の種類、症状の程度、年齢及び体重などを考慮して用いる。 一般に成人には、初回 2mL（ジアゼパムとして 10mg）を静脈内又は筋肉内に、できるだけ緩徐に注射する。以後、必要に応じて 3～4 時間ごとに注射する。 静脈内に注射する場合には、なるべく太い静脈を選んで、できるだけ緩徐に（2 分間以上の時間をかけて）注射する。</p> <p>【用法・用量に関連する使用上の注意】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児には、筋肉内注射しないこと。 2. 痙攣の抑制のために本剤を投与する時、特に追加投与を繰り返す際には、呼吸器・循環器系の抑制に注意すること。 																
警告	—																
禁忌	<p>（次の患者には投与しないこと）</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 急性狭隅角緑内障のある患者 [本剤の弱い抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状が悪化するおそれがある。] 2. 重症筋無力症のある患者 [本剤の筋弛緩作用により症状が悪化するおそれがある。] 3. ショック、昏睡、バイタルサインの悪い急性アルコール中毒の患者 [ときに頻脈、徐脈、血圧低下、循環性ショックがあらわれることがある。] 4. リトナビル（HIV プロテアーゼ阻害剤）を投与中の患者（「相互作用」の項参照） 																
使用上の注意	<ol style="list-style-type: none"> 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） <ol style="list-style-type: none"> (1) 心障害、肝障害、腎障害のある患者 [心障害では症状が悪化、肝・腎障害では排泄が遅延するおそれがある。] (2) 脳に器質的障害のある患者 [作用が強くあらわれる。] (3) 乳児、幼児 [作用が強くあらわれる。] (4) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照） (5) 衰弱患者 [作用が強くあらわれる。] (6) 高度重症患者、呼吸予備力の制限されている患者 [静脈内注射時、無呼吸、心停止が起こり易い。] 2. 重要な基本的注意 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に注意すること。 3. 相互作用 <ol style="list-style-type: none"> (1) 併用禁忌（併用しないこと） <table border="1" data-bbox="359 1624 1388 1769"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>リトナビル ノービア®</td><td>過度の鎮静や呼吸抑制等が起こる可能性がある。</td><td>チトクローム P450 に対する競合的阻害により、本剤の血中濃度が大幅に上昇することが予測されている。</td></tr> </tbody> </table> (2) 併用注意（併用に注意すること） <table border="1" data-bbox="359 1825 1388 2016"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体、バルビツール酸誘導体等 モノアミン酸化酵素阻害剤</td><td>眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が増強することがある。</td><td>相互に中枢神経抑制作用を増強することが考えられている。</td></tr> <tr> <td>アルコール (飲酒)</td><td>眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が増強することがある。</td><td>相互に中枢神経抑制作用を増強することが考えられている。</td></tr> </tbody> </table> 		薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	リトナビル ノービア®	過度の鎮静や呼吸抑制等が起こる可能性がある。	チトクローム P450 に対する競合的阻害により、本剤の血中濃度が大幅に上昇することが予測されている。	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体、バルビツール酸誘導体等 モノアミン酸化酵素阻害剤	眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が増強することがある。	相互に中枢神経抑制作用を増強することが考えられている。	アルコール (飲酒)	眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が増強することがある。	相互に中枢神経抑制作用を増強することが考えられている。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子															
リトナビル ノービア®	過度の鎮静や呼吸抑制等が起こる可能性がある。	チトクローム P450 に対する競合的阻害により、本剤の血中濃度が大幅に上昇することが予測されている。															
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子															
中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体、バルビツール酸誘導体等 モノアミン酸化酵素阻害剤	眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が増強することがある。	相互に中枢神経抑制作用を増強することが考えられている。															
アルコール (飲酒)	眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が増強することがある。	相互に中枢神経抑制作用を増強することが考えられている。															

一般名	ジアゼパム																																		
	シメチジン、 オメプラゾール	眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が増強することがある。	本剤のクリアランスがシメチジンとの併用により 27～51%、オメプラゾールとの併用により 27～55% 減少することが報告されている。																																
	シプロフロキサシン	眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が増強することがある。	本剤のクリアランスが37%減少することが報告されている。																																
	フルボキサミンマレイン酸塩	眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が増強することがある。	本剤のクリアランスが65%減少することが報告されている。																																
	マプロチリン塩酸塩	1) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が増強することがある。 2) 併用中の本剤を急速に減量又は中止すると痙攣発作がおこる可能性がある。	1) 相互に中枢神経抑制作用を増強することが考えられている。 2) 本剤の抗痙攣作用により抑制されていたマプロチリン塩酸塩の痙攣誘発作用が本剤の減量・中止によりあらわれることが考えられている。																																
	ダントロレン ナトリウム水和物	筋弛緩作用が増強する可能性がある。	相互に筋弛緩作用を増強することが考えられている。																																
<p>4. 副作用</p> <p>承認時までの調査では 1,221 例中 315 例 (25.8%) に、市販後の副作用の頻度調査 (1973 年 9 月時点) では 1,091 例中 263 例 (24.1%) に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。</p> <p>以下の副作用は上記の調査あるいは自発報告等で認められたものである。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 大量連用により、薬物依存 (頻度不明) を生じることがあるので、観察を十分に行い、用量を超えないよう慎重に投与すること。また、大量投与又は連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、痙攣発作、せん妄、振戦、不眠、不安、幻覚、妄想等の離脱症状 (頻度不明) があらわれることがあるので、投与を中止する場合には徐々に減量するなど慎重に行うこと。</p> <p>2) 舌根の沈下による上気道閉塞 (0.1～5%未満) が、また、慢性気管支炎等の呼吸器疾患に用いた場合、呼吸抑制 (頻度不明) 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。</p> <p>3) 統合失調症等の精神障害者に投与すると逆に刺激興奮、錯乱 (0.1～5%未満) 等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。</p> <p>4) 循環性ショック (頻度不明) 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。</p> <p>(2) その他の副作用</p> <table><tr><th>頻度 分類</th><th>5%以上</th><th>0.1～5%未満</th><th>0.1%未満</th></tr><tr><td>精神神経系</td><td>眠気</td><td>ふらつき、眩暈、頭痛、言語障害</td><td>振戦、複視、霧視、眼振、失神、失禁、歩行失調、多幸症</td></tr><tr><td>肝臓^{注2)}</td><td></td><td></td><td>黄疸</td></tr><tr><td>血液^{注2)}</td><td></td><td></td><td>顆粒球減少、白血球減少</td></tr><tr><td>循環器</td><td></td><td>血圧低下</td><td>頻脈、徐脈</td></tr><tr><td>消化器</td><td></td><td>悪心、嘔吐、便秘、口渇</td><td>食欲不振</td></tr><tr><td>過敏症^{注3)}</td><td></td><td></td><td>発疹</td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>倦怠感、脱力感</td><td>浮腫</td></tr></table> <p>注2：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。</p> <p>注3：このような場合には投与を中止すること。</p> <p>5. 高齢者への投与</p> <p>高齢者へ投与する場合には、少量から投与を開始するなど慎重に投与すること。〔運動失調等の副作用が発現しやすい。〕</p> <p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦 (3 ヶ月以内) 又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中に本剤の投与を受けた患者の中に奇形を有する児等の障害児を出産した例が対照群と比較して有意に多いとの疫学的調査報告がある。〕</p> <p>(2) 妊娠後期の婦人には治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。〔ベンゾジアゼピン系化合物で新生児に哺乳困難、嘔吐、活動低下、筋緊張低下、過緊張、嗜眠、傾眠、呼吸抑制・無呼吸、チアノーゼ、易刺激性、神経過敏、振戦、低体温、頻脈等を起こすことが報告されている。なお、これらの症状は、離脱症状あるいは新生児仮死として報告される場合もある。ベンゾジアゼピン系化合物で新生児に黄疸の増強を起こすことが報告されている。また、分娩時に静脈内注射した例に Sleeping baby が報告されている。〕</p> <p>(3) 分娩前に連用した場合、出産後新生児に離脱症状があらわれることが、ベンゾジアゼピン系化合物で報告されている。</p>				頻度 分類	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	精神神経系	眠気	ふらつき、眩暈、頭痛、言語障害	振戦、複視、霧視、眼振、失神、失禁、歩行失調、多幸症	肝臓 ^{注2)}			黄疸	血液 ^{注2)}			顆粒球減少、白血球減少	循環器		血圧低下	頻脈、徐脈	消化器		悪心、嘔吐、便秘、口渇	食欲不振	過敏症 ^{注3)}			発疹	その他		倦怠感、脱力感	浮腫
頻度 分類	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満																																
精神神経系	眠気	ふらつき、眩暈、頭痛、言語障害	振戦、複視、霧視、眼振、失神、失禁、歩行失調、多幸症																																
肝臓 ^{注2)}			黄疸																																
血液 ^{注2)}			顆粒球減少、白血球減少																																
循環器		血圧低下	頻脈、徐脈																																
消化器		悪心、嘔吐、便秘、口渇	食欲不振																																
過敏症 ^{注3)}			発疹																																
その他		倦怠感、脱力感	浮腫																																

一般名	ジアゼパム
	<p>(4) 授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中へ移行し、新生児に嗜眠、体重減少等を起こすことがあり、また、黄疸を増強する可能性がある。〕</p> <p>7. 過量投与 本剤の過量投与が明白又は疑われた場合の処置としてフルマゼニル（ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤）を投与する場合には、使用前にフルマゼニルの使用上の注意（禁忌、慎重投与、相互作用等）を必ず読むこと。</p> <p>8. 適用上の注意 (1) 投与経路 1) 経口投与が困難な場合や、緊急の場合、また、経口投与で効果が不十分と考えられる場合にのみ使用すること。なお、経口投与が可能で効果が十分と判断された場合には、速やかに経口投与にきりかえること。 2) 投与経路は静脈内注射を原則とすること。 (2) 投与方法 1) 筋肉内注射にあたっては、組織・神経等への影響を避けるため下記の点に注意すること。 ① 筋肉内注射は、やむを得ない場合にのみ、必要最少限に行うこと。なお、特に同一部位への反復注射は行わないこと。 ② 神経走行部位を避けるよう注意すること。 ③ 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は、直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。 2) 急速に静脈内に注射した場合、あるいは細い静脈内に注射した場合には、血栓性静脈炎を起こすおそれがある。 3) 動脈内に注射した場合には、末梢の壊死を起こすおそれがあるので、動脈内には絶対に注射しないこと。 (3) 投与部位 静脈内注射時に血管痛が、また、筋肉内注射時に注射部痛、硬結がみられることがある。 (4) 配合変化 他の注射液と混合又は希釈して使用しないこと。</p> <p>9. その他の注意 投与した薬剤が特定されないままにフルマゼニル（ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤）を投与された患者で、新たに本剤を投与する場合、本剤の鎮静・抗痙攣作用が変化、遅延するおそれがある。</p>
添付文書の作成年月	2010年9月改訂（第8版）
備考	—

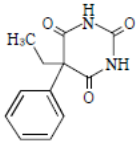
表 1.7-7 同種同効品一覧表（ダイアモックス注射用 500mg）

一般名	アセタゾラミドナトリウム										
販売名	ダイアモックス注射用 500mg										
会社名	株式会社三和化学研究所										
承認年月日	2006 年 7 月 24 日（旧販売名 注射用ダイアモックス：1963 年 11 月 8 日）										
再審査又は再評価年月日	再評価：1982 年 1 月 8 日										
規制区分	処方せん医薬品										
化学名	N-(5-Sulfamoyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-acetamide monosodium salt										
化学構造式	 <p>分子式：C₄H₅N₄NaO₃S₂、分子量：244.23</p>										
剤形・含量	注射剤、1 バイアル中アセタゾラミドナトリウム 550mg（アセタゾラミドとして 500mg）を含有										
効能・効果	<ol style="list-style-type: none"> 1. 緑内障 2. てんかん（他の抗てんかん薬で効果不十分な場合に付加） 3. 肺気腫における呼吸性アシドーシスの改善 4. メニエル病及びメニエル症候群 										
用法・用量	<ol style="list-style-type: none"> 1. 緑内障 アセタゾラミドとして、通常成人 1 日 250mg～1g を分割して静脈内又は筋肉内注射する。 2. てんかん（他の抗てんかん薬で効果不十分な場合に付加） アセタゾラミドとして、通常成人 1 日 250～750mg を分割して静脈内又は筋肉内注射する。 3. 肺気腫における呼吸性アシドーシスの改善 アセタゾラミドとして、通常成人 1 日 1 回 250～500mg を静脈内又は筋肉内注射する。 4. メニエル病及びメニエル症候群 アセタゾラミドとして、通常成人 1 日 1 回 250～750mg を静脈内又は筋肉内注射する。 <p>なお、いずれの場合も、年齢、症状により適宜増減する。</p> <p>【用法・用量に関連する使用上の注意】 経口投与が困難な場合や緊急の場合、また、経口投与で効果が不十分と考えられる場合にのみ行うこと。 なお、経口投与が可能で効果が十分と判断された場合には速やかに経口投与に切り替えること。</p>										
警告	—										
禁忌	<p>（次の患者には投与しないこと）</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 本剤の成分又はスルホンアミド系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 肝硬変等の進行した肝疾患又は高度の肝機能障害のある患者〔血中アンモニア濃度を上昇させ、肝性昏睡を誘発するおそれがある。〕 3. 無尿、急性腎不全の患者〔本剤の排泄遅延により副作用が強くあらわれるおそれがある。〕 4. 高クロール血症性アシドーシス、体液中のナトリウム・カリウムが明らかに減少している患者、副腎機能不全・アジソン病の患者〔電解質異常が増悪されるおそれがある。〕 <p>（次の患者には長期投与しないこと） 慢性閉塞隅角緑内障の患者〔緑内障の悪化が不顕性化されるおそれがある。〕</p>										
使用上の注意	<ol style="list-style-type: none"> 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） <ol style="list-style-type: none"> (1) 重篤な冠硬化症又は脳動脈硬化症の患者〔急激な利尿があらわれた場合、急速な血漿量減少、血液濃縮を来し、血栓塞栓症を誘発するおそれがある。〕 (2) 重篤な腎障害のある患者〔本剤の排泄遅延により副作用が強くあらわれるおそれがある。〕 (3) 肝疾患・肝機能障害のある患者〔血中アンモニア濃度を上昇させ、肝性昏睡を誘発するおそれがある。〕 (4) 糖尿病又は耐糖能異常のある患者〔血糖値の異常変動が報告されている。〕 (5) レスピレータ等が必要とする重篤な高炭酸ガス血症の患者〔アシドーシスを進行させることがある。〕 (6) ジギタリス剤、糖質副腎皮質ホルモン剤又は ACTH を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕 (7) 減塩療法時の患者〔低ナトリウム血症を起こすおそれがある。〕 (8) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕 (9) 乳児〔「小児等への投与」の項参照〕 2. 重要な基本的注意 <ol style="list-style-type: none"> (1) 連用する場合、電解質異常があらわれることがあるので定期的に検査を行うこと。 (2) 降圧作用に基づくめまい、ふらつきがあらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。 3. 相互作用 <ol style="list-style-type: none"> (1) 併用注意（併用に注意すること） <table border="1" data-bbox="359 1892 1385 2031"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>降圧剤</td><td>降圧剤の作用を増強するおそれがある。</td><td>機序は明らかではないが、降圧剤の作用を増強するといわれている。</td></tr> <tr> <td>ジギタリス製剤 ジゴキシン</td><td>これらの心臓への作用を増強するおそれがあるため、併用する場合は血中カリ</td><td>本剤による血清カリウムの低下により、ジギタリスの作用が増強する</td></tr> </tbody> </table> 		薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	降圧剤	降圧剤の作用を増強するおそれがある。	機序は明らかではないが、降圧剤の作用を増強するといわれている。	ジギタリス製剤 ジゴキシン	これらの心臓への作用を増強するおそれがあるため、併用する場合は血中カリ	本剤による血清カリウムの低下により、ジギタリスの作用が増強する
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子									
降圧剤	降圧剤の作用を増強するおそれがある。	機序は明らかではないが、降圧剤の作用を増強するといわれている。									
ジギタリス製剤 ジゴキシン	これらの心臓への作用を増強するおそれがあるため、併用する場合は血中カリ	本剤による血清カリウムの低下により、ジギタリスの作用が増強する									

一般名	アセタゾラミドナトリウム		
	ジギトキシン	ウム値をモニターし、カリウム補給を考慮すること。	と考えられる。
	カルバマゼピン	カルバマゼピンの中毒症状が発現することがあるので、併用する場合にはカルバマゼピンの中毒症状の発現に注意し、その血清中濃度を測定して、その減量を考慮すること。	機序は明らかではないが、併用によりカルバマゼピンの血清中濃度が上昇するとの報告がある。
	糖質副腎皮質ホルモン剤 ACTH	過剰のカリウム放出を起こすおそれがある。	両剤ともにカリウム排泄を促進するので、併用によってカリウム排泄が増大すると考えられる。
	塩化アンモニウム	本剤の効果が阻害される。	機序は不明である。
	ビタミン C の大量投与	腎・尿路結石が起こりやすい。	大量のビタミン C 服用後は、その代謝物である尿酸の尿中排泄が増加し、カルシウム析出を助長して腎・尿路結石が発生しやすくなると考えられる。
	フェノバルビタール フェニトイン等	クル病、骨軟化症があらわれたとの報告がある。このような症状があらわれた場合には減量あるいは投与を中止すること。	明らかではないが、本剤による代謝性アシドーシスのため、カルシウムやリン酸塩の排泄が促進され、抗てんかん剤による骨代謝障害が増悪すると考えられる。
	アスピリンの大量投与	本剤の副作用が増強されるとの報告がある。異常が認められた場合には減量あるいは投与を中止すること。	血漿蛋白における競合結合や腎排泄の競合により、本剤の排泄遅延が起こることが考えられる。
4. 副作用			
本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。			
(1) 重大な副作用			
1) 代謝性アシドーシス、電解質異常			
代謝性アシドーシス、低カリウム血症、低ナトリウム血症等の電解質異常があらわれることがあるので、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。			
2) ショック、アナフィラキシー様症状			
ショック、アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので、観察を十分に行い、不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便意、耳鳴、発汗、血圧低下、呼吸困難、蕁麻疹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。			
3) 再生不良性貧血、溶血性貧血、無顆粒球症、血小板減少			
再生不良性貧血、溶血性貧血、無顆粒球症（前駆症状として発熱、咽頭痛、インフルエンザ様症状等があらわれる場合がある）の重篤な血液障害、また、骨髓機能低下、白血球減少、血小板減少、血小板減少性紫斑病等があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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。			
4) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）			
皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、紅斑、掻痒感、眼充血、口内炎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。			
5) 急性腎不全、腎・尿路結石			
急性腎不全、腎・尿路結石があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血尿、結晶尿、乏尿等があらわれた場合には、投与を中止すること。			
6) 精神錯乱、痙攣			
精神錯乱、痙攣等の中枢神経症状があらわれることがあるので観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。			
7) 肝機能障害、黄疸			
AST（GOT）、ALT（GPT）、ALP 等の上昇を伴う肝機能障害や黄疸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し、適切な処置を行うこと。			
(2) その他の副作用			
以下のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。			
	頻度不明		
代謝異常 ^{注1)}	高尿酸血症、血糖値上昇、血糖値低下		
皮膚	光線過敏症		
過敏症 ^{注2)}	発熱、発疹		
消化器	食欲不振、悪心、嘔吐、下痢、腹痛、便秘、味覚異常		
精神神経系	知覚異常（しびれ等）、麻痺、めまい、頭痛、興奮、いらいら感、うつ状態、傾眠、見当識障害、振戦		
感覚器	一過性近視、聴覚障害		
腎・尿路系	多尿、尿糖		

一般名	アセタゾラミドナトリウム
	<div> <div>その他</div> <div>倦怠感、潮紅</div> </div> <p>注 1) 観察を十分に行い、減量又は休薬等適切な処置を行うこと。</p> <p>注 2) 投与を中止すること。</p> <p>5. 高齢者への投与 次の点に注意し、低用量から投与を開始するとともに、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</p> <p>(1) 高齢者では、急激な利尿があらわれた場合、急速な血漿量減少、血液濃縮を来し、血栓塞栓症等を誘発するおそれがある。</p> <p>(2) 腎機能の低下した高齢者において、代謝性アシドーシスにより、低ナトリウム血症、低カリウム血症があらわれることがある。</p> <p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊娠初期又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないことが望ましい。〔妊娠マウスの器官形成期に皮下投与した実験で、死亡胎児の増加及び骨形成不全等が認められている。〕</p> <p>(2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔ヒト母乳中への移行が報告されている。〕</p> <p>7. 小児等への投与</p> <p>(1) 小児等に対する安全性は確立されていない。</p> <p>(2) 小児に長期投与した場合、成長遅延が報告されている。〔慢性的な代謝性アシドーシスによると考えられている。〕</p> <p>8. 過量投与</p> <p>(1) 徴候、症状 電解質異常（特に低カリウム血症）、アシドーシス及び中枢神経系障害を起こす可能性がある。</p> <p>(2) 処置 本剤の特異的解毒薬は不明である。過量投与が生じた場合は、電解質（特にカリウム）及び血液 pH のモニターを行い、必要により電解質の補充、炭酸水素ナトリウムを投与すること。本剤は腎排泄性でありかつ血液透析により除去されることより、特に腎障害者において過量投与により状態が悪化した場合は血液透析の適応も考慮すること。</p> <p>9. 適用上の注意</p> <p>(1) 投与経路：投与経路は静脈内注射を原則とし、他剤との混注は避けること。</p> <p>(2) 筋肉内注射時：筋肉内注射にあたっては、組織・神経等への影響を避けるため下記の点に注意すること。 また、筋肉内注射により、注射部位に疼痛があらわれることがある。</p> <p>1) 筋肉内投与はやむを得ない場合にのみ、必要最小限に行うこと。なお、特に同一部位への反復注射は行わないこと。また、新生児、低出生体重児、乳児、小児には特に注意すること。</p> <p>2) 神経走行部位を避けるよう注意すること。</p> <p>3) 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は、直ちに針を抜き、部位を変えて注射すること。</p> <p>(3) 静脈内注射時：静脈内注射により、血管痛があらわれることがあるので、注射はできるだけゆっくり行うこと。</p> <p>10. その他の注意</p> <p>(1) 適応外であるが、脳梗塞、モヤモヤ病等の患者に脳循環予備能の検査目的で本剤を静脈内投与した際に、脳梗塞等の症状の増悪あるいは再発、急性心不全が認められたとの報告がある。</p> <p>(2) 夜間の休息が特に必要な患者には、夜間の排尿を避けるため、午前中に投与することが望ましい。</p> <p>(3) 海外で実施された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、抗てんかん薬の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%）、抗てんかん薬の服用群では、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。</p>
添付文書の作成年月	2011 年 12 月改訂（第 7 版）
備考	—

表 1.7-8 同種同効品一覧表（フェノバルビタール注射液 100mg）

一般名	フェノバルビタール										
販売名	フェノバル注射液 100mg										
会社名	藤永製薬株式会社										
承認年月日	2006 年 1 月 30 日（旧販売名 10%フェノバル：1956 年 7 月 2 日）										
再審査又は再評価年月日	再評価：1975 年 6 月 26 日										
規制区分	劇薬、向精神薬、習慣性医薬品、処方せん医薬品										
化学名	5-Ethyl-5-phenylpyrimidine -2,4,6(1H,3H,5H)-trione										
化学構造式	 <p>分子式：C₁₂H₁₂N₂O₃、分子量：232.24</p>										
剤形・含量	注射液、アンプル（1mL）中日本薬局方フェノバルビタール 100mg を含有 添加物としてクロロブタノール 5mg、グリセリンジエチルエーテル 450mg を含有										
効能・効果	1. 不安緊張状態の鎮静（緊急に必要な場合） 2. てんかんのけいれん発作 強直間代発作（全般けいれん発作、大発作）、焦点発作（ジャクソン型発作を含む） 3. 自律神経発作、精神運動発作										
用法・用量	フェノバルビタールとして、通常成人 1 回 50～200mg を 1 日 1～2 回、皮下又は筋肉内注射する。なお、年齢、症状により適宜増減する。										
警告	—										
禁忌	（次の患者には投与しないこと） 1. 本剤の成分又はバルビツール酸系化合物に対して過敏症の患者 2. 急性間欠性ポルフィリン症の患者〔ポルフィリン合成が増加し、症状が悪化するおそれがある。〕 3. ボリコナゾール、タダラフィル（アドシルカ）、リルビピリンを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕										
使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） （1）高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕 （2）虚弱者、呼吸機能の低下している患者〔呼吸抑制を起こすことがある。〕 （3）頭部外傷後遺症又は進行した動脈硬化症の患者〔本剤の作用が強くあらわれることがある。〕 （4）心障害のある患者〔血圧低下や心拍数減少を起こすおそれがある。〕 （5）肝障害、腎障害のある患者〔これらの症状の悪化、また血中濃度上昇のおそれがある。〕 （6）薬物過敏症の患者 （7）アルコール中毒のある患者〔中枢抑制作用が増強される。〕 （8）薬物依存の傾向又は既往歴のある患者〔精神依存及び身体依存を示すことがある。〕 （9）重篤な神経症の患者〔依存を示すおそれがある。〕 （10）甲状腺機能低下症の患者〔甲状腺機能の異常をきたすおそれがある。〕 2. 重要な基本的注意 （1）有機溶媒を用いた製剤である。注射局所に壊死を起こすことがあるので、内服不可能な患者の場合、又は緊急に必要とする場合以外は使用しない。 （2）連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、てんかん重積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、徐々に減量するなど慎重に行うこと。なお、高齢者、虚弱者の場合は特に注意すること。 （3）連用中は定期的に肝・腎機能、血液検査を行うことが望ましい。 （4）連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること（「副作用」の項参照）。 （5）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。 3. 相互作用 本剤は薬物代謝酵素 CYP3A 等の誘導作用を有する。 （1）併用禁忌（併用しないこと） <table border="1" data-bbox="357 1758 1388 1957"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ボリコナゾール （ブイフェンド） タダラフィル （アドシルカ） リルビピリン （エジュラント）</td><td>これらの薬剤の代謝が促進され、血中濃度が低下するおそれがある。</td><td>本剤の肝薬物代謝酵素（CYP3A4）誘導作用による。</td></tr> </tbody> </table> （2）併用注意（併用に注意すること） <table border="1" data-bbox="357 2011 1388 2042"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> </table>		薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	ボリコナゾール （ブイフェンド） タダラフィル （アドシルカ） リルビピリン （エジュラント）	これらの薬剤の代謝が促進され、血中濃度が低下するおそれがある。	本剤の肝薬物代謝酵素（CYP3A4）誘導作用による。	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子									
ボリコナゾール （ブイフェンド） タダラフィル （アドシルカ） リルビピリン （エジュラント）	これらの薬剤の代謝が促進され、血中濃度が低下するおそれがある。	本剤の肝薬物代謝酵素（CYP3A4）誘導作用による。									
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子									

一般名	フェノバルビタール		
	中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体 バルビツール酸誘導体 トランキライザー トピラマート等 抗ヒスタミン剤 ジフェンヒドラミン等 アルコール	相互に作用が増強されることがあるので、減量するなど注意すること。	相加的中枢神経抑制作用による。
	MAO 阻害剤		機序不明
	三環系抗うつ剤 イミプラミン等 四環系抗うつ剤 マプロチリン等	(1) 相互に作用が増強されることがあるので、減量するなど注意すること。 (2) これらの抗うつ剤の血中濃度が低下することがある。 ^{注)}	(1) 相加的中枢神経抑制作用による。 (2) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。
	メチルフェニデート	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、本剤を減量するなど注意すること。	メチルフェニデートが肝代謝を抑制すると考えられている。
	バルプロ酸 スチリペントール	(1) 本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されることがある。 (2) これらの薬剤の血中濃度が低下することがある ^{注)} 。	(1) これらの薬剤が肝代謝を抑制する。 (2) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。
	クロバザム	(1) 本剤の血中濃度が上昇することがある。 (2) クロバザムの血中濃度が低下することがある ^{注)} 。	(1) 機序不明 (2) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。
	イリノカテン	イリノカテンの活性代謝物の血中濃度が低下し、作用が減弱することがあるので、作用を避けることが望ましい。	本剤の肝臓薬物代謝酵素誘導作用による。
	主に CYP3A4 で代謝される薬剤 アゼルニジピン イグラチモド イマチニブ インジナビル カルパマゼピン サキナビル シクロスボリン ゴニサミド タクロリムス フェロジピン ベラパミル モンテルカスト等 副腎皮質ホルモン剤 デキサメタゾン等 卵胞ホルモン剤・黄体ホルモン剤 ノルゲストレル・エチニル エストラジオール等 PDE5 阻害剤 タダラフィル (シアリス)、 シルデナフィル、バルデナ フィル	これらの薬剤の血中濃度が低下し、作用が減弱することがあるので、用量に注意すること ^{注)} 。	
	アミノフィリン水和物 クロラムフェニコール テオフィリン トロピセトロン パロキセチン フレカイニド		
	ラモトリギン デフェラシロクス ルフィナミド	これらの薬剤の血中濃度が低下することがある ^{注)} 。	
	ドキシサイクリン	ドキシサイクリンの血中濃度半減期が短縮することがある。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。
	クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	クマリン系抗凝血剤の作用が減弱することがあるので、通常より頻回	

一般名	フェノバルビタール		
		に血液凝固時間の測定を行い、クマリン系抗凝血剤の量を調整すること。	
アルベンダゾール	アルベンダゾールの活性代謝物の血中濃度が低下し、効果が減弱することがある	機序不明	
利尿剤 チアジド系高圧利尿剤等	起立性低血圧が増強されることがあるので、減量するなど注意すること。	機序は不明であるが、高用量の本剤は血圧を低下させることがある。	
アセタゾラミド	クル病、骨軟化症があらわれやすい。	本剤によるビタミンDの不活性化促進、又はアセタゾラミドによる腎尿細管障害、代謝性アシドーシス等が考えられている。	
アセトアミノフェン	本剤の長期連用者は、アセトアミノフェンの代謝物による肝障害を生じやすくなる。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用により、アセトアミノフェンから肝毒性を持つN-アセチル-p-ベンゾキノニンイミンへの代謝が促進されると考えられている。	
セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort)、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウの肝薬物代謝酵素誘導によると考えられている。	

注) 本剤を減量又は中止する場合には、これらの薬剤の血中濃度の上昇に注意すること。

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用 (頻度不明)

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)、紅皮症 (剥脱性皮膚炎)

観察を十分に行い、発熱、紅斑、水疱・びらん、そう痒感、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、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

2) 過敏症候群

初期症状として発疹、発熱がみられ、さらにリンパ節腫脹、肝機能障害等の臓器障害、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ので、観察を十分に行い、このような症状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。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、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。

3) 依存性

連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、用量を超えないよう慎重に投与すること。また、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、不安、不眠、けいれん、悪心、幻覚、妄想、興奮、錯乱又は抑うつ状態等の離脱症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。

4) 局所壊死

注射局所の組織に壊死を起こすことがある。

5) 顆粒球減少、血小板減少

観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6) 肝機能障害

AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP の上昇等を伴う肝機能障害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。

7) 呼吸抑制

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。

(2) その他の副作用

	頻度不明
過敏症 ^{注1)}	猩紅熱様発疹、麻疹様発疹、中毒疹様発疹
血液 ^{注2)}	血小板減少、巨赤芽球性貧血
肝臓 ^{注3)}	AST (GOT)・ALT (GPT)・ γ -GTP 上昇等の肝機能障害、黄疸
腎臓 ^{注4)}	蛋白尿等の腎障害
精神神経系	眠気、アステリキシス (asterixis)、眩暈、頭痛、せん妄、昏迷、鈍重、構音障害、知覚異常、運動失調、精神機能低下、興奮、多動
消化器	食欲不振
骨・歯	クル病 ^{注5)} 、骨軟化症 ^{注5)} 、歯牙の形成不全 ^{注5)} 、低カルシウム血症
内分泌	甲状腺機能検査値 (血清 T ₄ 値等) の異常
その他	血清葉酸値の低下、ヘマトポフィリン尿 ^{注4)} 、発熱

一般名	フェノバルビタール
	<p>注 1) 投与を中止すること。</p> <p>注 2) 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>注 3) 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。</p> <p>注 4) 連用によりあらわれることがある。</p> <p>注 5) 連用によりあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常（血清アルカリフォスファターゼ値の上昇、血清カルシウム・無機リンの低下等）があらわれた場合には、減量又はビタミン D の投与等適切な処置を行うこと。</p> <p>5. 高齢者への投与 少量から投与を開始するなど慎重に投与すること。なお、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。〔高齢者では、呼吸抑制、興奮、抑うつ、錯乱等があらわれやすい。〕（「重要な基本的注意」の項参照）。</p> <p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性（母体のてんかん発作頻発を防ぎ、胎児を低酸素状態から守る）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〔妊娠中に本剤を単独、又は併用投与された患者の中に、奇形を有する児（口唇裂、口蓋裂、心奇形、大動脈縮窄症等）を出産した例が多いとの疫学的調査報告がある。〕。 (2) 妊娠中の投与により、新生児に出血傾向、呼吸抑制等を起こすことがある。 (3) 分娩前に連用した場合、出産後新生児に離脱症状（多動、振戦、反射亢進、過緊張等）があらわれることがある。 (4) 妊娠中の投与により、葉酸低下が生じるとの報告がある。 (5) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合には、授乳を避けさせること〔ヒト母乳中へ移行し、新生児、乳児に傾眠、哺乳量低下を起こすことがある。〕。</p> <p>7. 過量投与 (1) 症状 中枢神経系及び心血管系抑制。血中濃度 40～45$\mu\text{g/mL}$ 以上で眠気、眼振、運動失調が起り、重症の中毒では昏睡状態となる。呼吸は早期より抑制され、脈拍は弱く、皮膚には冷汗があり、体温は下降する。肺の合併症や腎障害の危険性もある。 (2) 処置 呼吸管理。炭酸水素ナトリウム投与による尿アルカリ化、利尿剤投与により薬物の排泄を促進させる。重症の場合は、血液透析や血液灌流を考慮すること。</p> <p>8. 適用上の注意 (1) 投与経路：静脈内注射はできない。 (2) 筋肉内注射時：筋肉内注射にあたっては、組織・神経等への影響を避けるため、下記の点に配慮すること。 1) 神経走行部位を避けるよう注意して注射すること。 2) 繰り返し注射する場合には、同一注射部位を避けること。なお、乳児、幼児、小児には連用しないことが望ましい。 3) 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流を見た場合は、直ちに針を抜き部位を変えて注射すること。 (3) 投与速度：呼吸抑制、血圧降下があらわれることがあるので、注射方法については十分注意し、注射速度はできるだけ遅くすること。 (4) 他剤との配合：本剤は、水によって主薬を析出するので、静脈内注射及び他の注射剤との混合はしないこと。 (5) 投与时：本剤の投与により、注射局所の腫脹、硬結を起こすことがある。 (6) アンプルカット時：本品はワンポイントアンプルであるが、アンプルの首部をエタノール綿等で清拭してから、カットすることが望ましい。</p> <p>9. その他の注意 (1) ラット及びマウスに長期間大量投与（ラット：25mg/kg、マウス：75mg/kg）したところ、対照群に比較して肝腫瘍の発生が有意に増加したとの報告がある。 (2) 血清免疫グロブリン（IgA、IgG 等）の異常があらわれることがある。 (3) 本剤と他の抗てんかん薬（フェニトイン、カルバマゼピン）との間に交差過敏症（過敏症候群を含む皮膚過敏症）を起こしたとの報告がある。 (4) 海外で実施された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、抗てんかん薬の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%）、抗てんかん薬の服用群では、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。</p>
添付文書の作成年月	2013 年 10 月改訂（第 13 版）
備考	—

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

「イーケブラ点滴静注 500 mg」の添付文書（案）を次頁より示す。

20 年 月作成（第 版）

日本標準商品分類番号
871139

抗てんかん剤

処方せん医薬品

（注意－医師等の処方せんにより使用すること）

イーケブラ点滴静注500mg

貯 法：室温保存
使用期限：包装に表示

レベチラセタム点滴静注 500mg
E Kepra® for I.V. infusion 500mg

承認番号	XXXXXXXXXX
薬価収載	20xx年xx月
販売開始	20xx年xx月
国際誕生	1999年11月

〔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

〔組成・性状〕

販売名	イーケブラ点滴静注500mg
成分・分量 [※]	1バイアル（5mL）中レベチラセタム500mg
添加物	酢酸ナトリウム水和物、氷酢酸、塩化ナトリウム、注射用水
性状	無色澄明な注射液
pH	5.0～6.0
浸透圧比	約 3（生理食塩液に対する比）

※ 本剤の実際の充てん量は表示量より多く、表示量を吸引するに足る量である。

〔効能・効果〕

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

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部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法

〔用法・用量〕

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。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

1. 本剤は、希釈してから投与すること。
2. 本剤は他の抗てんかん薬と併用して使用すること。〔国内臨床試験において、本剤単独投与での使用経験はない。〕
3. 成人腎機能障害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・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、各患者ごとに慎重に観察しながら、用法・用量を調節すること。（「薬物動態」の項参照）

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

4. 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・用量を調節すること。
5. 静脈内投与から経口投与に切り替える際の経口投与の用法・用量は、静脈内投与と同じ1日用量及び投与回数とすること。
6. 経口投与が可能になった場合は速やかにレベチラセタム経口製剤に切り替えること〔国内外の臨床試験において、5日間以上の静脈内投与の使用経験はない〕。

〔使用上の注意〕

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 腎機能障害のある患者（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照）
- (2) 重度肝機能障害のある患者（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照）
- (3) 高齢者（「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- (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積状態があらわれることがあるので、レベチラセタムの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。
- (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。
- (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。
- (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。

3. 副作用

〔注射剤における試験成績〕

成人：既存の抗てんかん薬とレベチラセタム錠を併用中の部分発作を有する成人（16歳以上）てんかん患者16例を対象として、レベチラセタムの投与経路を経口投与から15分間静脈内投与（4日間）に切り替えたとき、3例（18.8%）に副作用が認められた。その内訳は、注射部位炎症、注射部位疼痛、注射部位腫脹が各1例（6.3%）であった。

〔経口剤における試験成績〕

成人：承認申請時までの国内プラセボ対照比較試験及びそれに続く長期継続投与試験における安全性解析対象例543例のうち、490例（90.2％）に副作用が認められた。主な副作用は、鼻咽頭炎（53.0％）、傾眠（35.5％）、頭痛（19.9％）、浮動性めまい（17.5％）、下痢（13.8％）、便秘（10.9％）等であった。また、主な臨床検査値異常（副作用）は、 γ -GTP増加（6.8％）、体重減少（5.7％）、好中球数減少（5.5％）であった。

小児：承認申請時までの国内第Ⅲ相試験（長期投与を含む）における安全性解析対象例73例のうち、43例（58.9％）に副作用が認められた。主な副作用は、傾眠（42.5％）であった。また、臨床検査値異常（副作用）は、好中球数減少（1.4％）、白血球数増加（1.4％）であった。

(1) 重大な副作用

- 1) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）（頻度不明*）
観察を十分に行い、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。
- 2) 薬剤性過敏症症候群¹⁾（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ので、観察を十分に行い、このような症状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。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。
- 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し、適切な処置を行うこと。
- 4) 肝不全、肝炎（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ので、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。
- 5) 脾炎（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、脾酵素値の上昇が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) 攻撃性、自殺企図（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ので、患者の状態に十分注意し、これらの症状があらわれた場合には、徐々に減量し中止するなど適切な処置を行うこと。

* 市販後の自発報告及び外国の臨床試験成績に基づく記載のため頻度不明とした。

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

種類/頻度	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、頭痛、不眠症、傾眠、痙攣、抑うつ	不安、体位性めまい、感覚鈍麻、気分変動、睡眠障害、緊張性頭痛、振戦、精神病的障害	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、易刺激性、怒り、ジスキネジー	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、パニック発作、嗜眠
眼	複視、結膜炎	眼精疲労、眼そう痒症、麦粒腫	霧視	

種類/頻度	3%以上	1～3%未満	1%未満	頻度不明*
血液	白血球数減少、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		
循環器		高血圧		
消化器	腹痛、便秘、下痢、胃腸炎、悪心、口内炎、嘔吐、齦歯、歯痛	口唇炎、歯肉腫脹、歯肉炎、痔核、歯周炎、胃不快感	消化不良	
肝臓	肝機能異常	ALP増加		
泌尿・生殖器	月経困難症	膀胱炎、頻尿、尿中ブドウ糖陽性、尿中血陽性、尿中蛋白陽性		
呼吸器	鼻咽頭炎、咽頭炎、咽喉頭疼痛、上気道の炎症、インフルエンザ、鼻炎	気管支炎、咳嗽、鼻出血、肺炎、鼻漏		
代謝及び栄養	食欲不振			
皮膚	湿疹、発疹、ざ瘡	皮膚炎、単純ヘルペス、帯状疱疹、そう痒症、白癬感染	脱毛症	多形紅斑
筋骨格系	関節痛、背部痛	肩痛、筋肉痛、四肢痛、頸部痛、筋骨格硬直		筋力低下
感覚器		耳鳴	回転性めまい	
その他	倦怠感、発熱、体重減少、体重増加、注射部位炎症 ²⁾ 、注射部位疼痛 ²⁾ 、注射部位腫脹 ²⁾	血中トリグリセリド増加、胸痛、末梢性浮腫、抗痙攣剤濃度増加	無力症、疲労	事故による外傷（皮膚裂傷等）

* 市販後の自発報告及び外国の臨床試験成績に基づく記載のため頻度不明とした。

注) 国内臨床試験（経口剤から注射剤への切り替え試験）で認められた副作用

4. 高齢者への投与

高齢者では腎機能が低下していることが多いため、クレアチニ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。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照）

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、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。〕
- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔ヒト乳汁中へ移行することが報告されている。〕

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、4歳未満の幼児に対する安全性は確立していない（国内では、4歳未満での使用経験がなく、4～16歳未満での使用経験は経口剤に限られる）。

7. 過量投与

(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。

(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。（「薬物動態」の項参照）

8. 適用上の注意

(1) 本剤は静脈内にのみ投与すること。

(2) 調製方法

- 1) 本剤の1回投与量（500～1500mg）を100mLの生理食塩液、乳酸リンゲル液又は5%ブドウ糖注射液で希釈すること。小児では、成人での希釈濃度を目安に希釈液量の減量を考慮すること。
- 2) 希釈後は、速やかに使用すること。
- 3) 希釈後、変色又は溶液中に異物を認める場合は使用しないこと。

9. その他の注意

- (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、抗てんかん薬の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%）、抗てんかん薬の服用群では、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。
- (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。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 成人

1) 単回投与及び反復投与²⁾

健康成人にレベチラセタム1500mgを15分間にて単回静脈内投与及び1日2回4.5日間反復静脈内投与したとき、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。

薬物動態パラメータ	単回投与 (N=16)	反復投与 (N=16)
C_{max} (μg/mL)	108.7 [17.5]	109.0 [17.3]
t_{max} (h)	0.25 (0.25-0.25)	0.25 (0.25-0.25)
AUC_{0-12h} (μg·h/mL)	—	390.8 [10.0]
$AUC_{0-∞}$ (μg·h/mL)	437.3 [11.7]	—
$t_{1/2}$ (h)	7.21 [11.9]	—
CL (L/h) ^{a)}	3.43 [11.7]	3.84 [10.0]

幾何平均値 [CV (%)]、 t_{max} では中央値（最小値-最大値）

a) 反復投与ではCL_{ss}

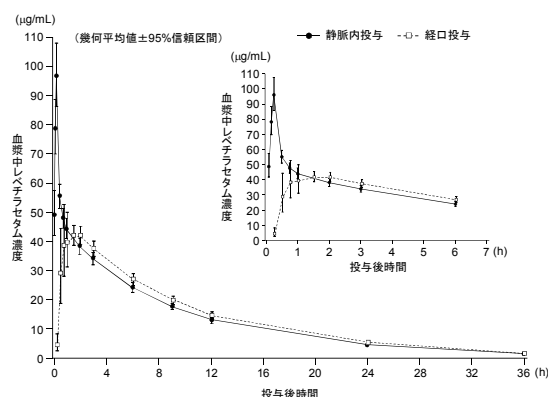
C_{max} : 最高血中濃度 t_{max} : 最高血中濃度到達時間

AUC : 血中薬物濃度-時間曲線下面積 $t_{1/2}$: 消失半減期

CL : 全身クリアランス

2) 静脈内投与と経口投与の比較³⁾

健康成人にレベチラセタム1500mgを15分間静脈内投与又は経口投与したとき、レベチラセタムの血漿中濃度推移及び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、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。



薬物動態パラメータ	静脈内投与 (N=25)	経口投与 (N=25)	幾何平均比 ^{a)} (90%信頼区間)
C_{max} (μg/mL)	97.0 [27.6]	58.9 [37.0]	1.64 (1.47-1.83)
$AUC_{0-∞}$ (μg·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} では中央値（最小値-最大値）

a) 静脈内投与/経口投与

(2) 小児

1) 外国人小児てんかん患者⁴⁾

外国人小児てんかん患者（計49例：生後1ヵ月～4歳未満17例、4～16歳未満32例）から収集した血漿中レベチラセタム濃度データを用いて、レベチラセタム15分間静脈内投与後の薬物動態を検討した。本剤投与時の血漿中レベチラセタム濃度は、レベチラセタム経口投与時と同程度であった。また、本剤の母集団薬物動態解析の結果、全身クリアランスに対して体重及び腎機能成熟度、分布容積に対して体重が統計学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。

2) 母集団薬物動態解析（経口剤における試験成績）⁵⁾

日本人小児（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学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。日本人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、日本人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、日本人成人てんかん患者に500～1500mg1日2回投与した際と同様と予測された。

2. 分布^{2,6)}

健康成人にレベチラセタム1500mgを単回静脈内投与したときの分布容積の平均値は35.8L (0.54L/kg) であり²⁾、体内総水分量に近い値であった。*in vitro*及び*ex vivo*試験⁶⁾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。

3. 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。

*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。

4. 排泄^{2,6,7)}

健康成人にレベチラセタム1500mgを単回静脈内投与したときの全身クリアランスの平均値は0.87mL/min/kgであった²⁾。

健康成人（各投与量6例）にレベチラセタム250～5000mg^(注)を空腹時に単回経口投与したとき⁷⁾、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。健康成人男性（外国人）4例に¹⁴C-レベチラセタム500mgを単回経口投与したとき⁶⁾、投与48時間後までに投与量の92.8%の放射能が尿中から、0.1%が糞中から回収された。投与48時間後までの投与量に対する尿中排泄率は、未変化体として65.9%、ucb L057として23.7%であった。レベチラセタムの排泄には糸球体ろ過及び尿細管再吸収が、ucb L057には糸球体ろ過と能動的尿細管分泌が関与している。

注) 国内で承認された本剤の1日最高投与量は3000mgである。

5. 腎機能障害患者（経口剤における試験成績）⁸⁾

腎機能の程度の異なる成人被験者を対象に、レベチラセタムを単回経口投与したとき、見かけの全身クリアランスは腎機能正常者（CL_{CR}: ≥80mL/min/1.73m²）と比較して、軽度低下者（CL_{CR}: 50～<80mL/min/1.73m²）では40%、中等度低下者（CL_{CR}: 30～<50mL/min/1.73m²）で52%、重度低下者（CL_{CR}: <30mL/min/1.73m²）で60%低下した。レベチラセタムとucb L057の腎クリアランスはクレアチニンクリアランスと有意に相関した。

薬物動態 パラメータ	腎機能の程度			
	正常 (N=6)	軽度 (N=6)	中等度 (N=6)	重度 (N=6)
CL _{CR} (mL/min/1.73m ²)	≥80	50～<80	30～<50	<30
投与量	500mg	500mg	250mg	250mg
レベチラセタム				
C _{max} (μg/mL)	22.8±6.3	16.0±4.1	11.0±2.2	9.5±3.0
t _{max} (h)	0.5 (0.5-2.0)	1.0 (0.5-2.0)	0.5 (0.5-1.0)	0.5 (0.5-1.0)
AUC ₀₋₄ (μg·h/mL)	167.9±27.9	250.5±41.0	171.2±27.8	215.3±41.0
t _{1/2} (h)	7.6±0.5	12.7±1.4	15.7±2.6	20.3±5.5
CL/F (mL/min/1.73m ²)	51.7±4.1	31.2±4.8	24.9±3.9	20.6±4.0
CL _R (mL/min/1.73m ²)	32.5±8.3	15.7±4.1	10.0±2.4	6.6±2.7
ucb L057				
C _{max} (μg/mL)	0.36±0.03	0.77±0.17	0.58±0.17	1.10±0.36
t _{max} (h)	5.0 (2.0-8.0)	8.0 (6.0-12.0)	12.0 (8.0-12.0)	24.0 (12.0-24.0)
AUC ₀₋₄ (μg·h/mL)	5.9±0.6	24.0±7.6	20.7±10.0	66.5±45.8
t _{1/2} (h)	12.4 (11.3-15.3)	19.0 (17.3-19.9)	20.3 (19.7-23.6)	26.8 (17.2-33.3)
CL _R (mL/min/1.73m ²)	251.4±35.8	111.8±43.9	88.8±44.1	31.3±11.6

平均値±SD、t_{max}は中央値（最小値-最大値）

CL/F: 見かけの全身クリアランス CL_R: 腎クリアランス

6. 血液透析を受けている末期腎機能障害患者（経口剤における試験成績）⁸⁾

血液透析を受けている末期腎機能障害の成人被験者にレベチラセタム500mgを透析開始44時間前に単回経口投与したとき、レベチラセタムの非透析時の消失半減期は34.7時間であったが、透析中は2.3時間に短縮した。レベチラセタム及びucb L057の透析による除去効率は高く、81%及び87%であった。

薬物動態パラメータ	レベチラセタム	ucb L057
C _{max} (μg/mL)	18.7±1.6	8.86±0.63
t _{max} (h)	0.7(0.4-1.0)	44.0(44.0-44.0)
t _{1/2} (h)	34.7(29.2-38.6)	—
AUC _{0-4h} (μg·h/mL)	464.6±49.6	231.0±18.0
CL/F (mL/min/1.73m ²)	10.9(9.4-13.1)	—
ダイアライザーの除去効率 (%)	81.3±5.8	86.9±5.9
血液透析中の消失半減期 (h)	2.3(2.1-2.6)	2.1(1.9-2.6)
血液透析クリアランス (mL/min/1.73m ²)	115.7±9.3	123.1±8.6

N=6、平均値±SD

t_{max}、t_{1/2}、CL/F、血液透析中の消失半減期は中央値（最小値-最大値）

7. 肝機能障害患者（経口剤における試験成績、外国人データ）⁹⁾

軽度及び中等度（Child-Pugh分類A及びB）の成人肝機能低下者にレベチラセタムを単回経口投与したとき、レベチラセタムの全身クリアランスに変化はみられなかった。重度（Child-Pugh分類C）の肝機能低下者では、全身クリアランスが健康成人の約50%となった。

薬物動態 パラメータ	健康成人 (N=5)	肝機能低下者		
		Child-Pugh 分類 A (N=5)	Child-Pugh 分類 B (N=6)	Child-Pugh 分類 C (N=5)
CL _{CR} (mL/min/1.73m ²) ^{a)}	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

a) レベチラセタム投与後の値

8. 高齢者（経口剤における試験成績、外国人データ）¹⁰⁾

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。

9. 薬物相互作用

(1) フェニトイン（経口剤における試験成績、外国人データ）¹¹⁾

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二次性全般化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、フェニトインの血清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。

(2) バルプロ酸ナトリウム（経口剤における試験成績、外国人データ）¹²⁾

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。

(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）（経口剤における試験成績、外国人データ）¹³⁾

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。

(4) ジゴキシシン（経口剤における試験成績、外国人データ）¹⁴⁾

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。

(5) ワルファリン（経口剤における試験成績、外国人データ）¹⁵⁾

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。

(6) プロベネシド（経口剤における試験成績、外国人データ）¹⁶⁾

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。

〔臨床成績〕

1. 経口剤から注射剤への切り替え試験¹⁷⁾

部分発作を有する16歳以上のてんかん患者16例を対象に、レベチラセタム1000～3000mg/日を経口投与から15日間静脈内投与（4日間、1日2回）に切り替えたとき、経口投与時及び静脈投与時における1日あたりの部分発作回数の中央値（第1四分位点～第3四分位点）は、0.59（0.04～1.12）回及び0.38（0.00～1.00）回であった。

2. 経口剤における臨床試験成績

(1) プラセボ対照試験（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部分発作を有する成人てんかん患者を対象として、二重盲検比較試験を実施した。

1) 試験1¹⁸⁾

本剤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、プラセボ群と本剤群（1000及び3000mg/日）並びに本剤1000mg/日群の間で統計学的な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onderレート（週あたりの部分発作回数が観察期間と比べて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。

	例数 ^{a)}	週あたりの部分発作回数 ^{b)}		減少率 ^{c)} (%)	プラセボ群に対する減少率 ^{d)}	
		観察期間	評価期間		[95%信頼区間] (p値)	
プラセボ群	65	2.73	2.67	6.11		
1000mg/日群	64	3.58	2.25	19.61	20.9 [10.2, 30.4] ($p < 0.001$)	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]

a) 観察期間及び評価期間の両データが揃っている症例数

b) 中央値

c) 対数化調整済平均値に基づく減少率

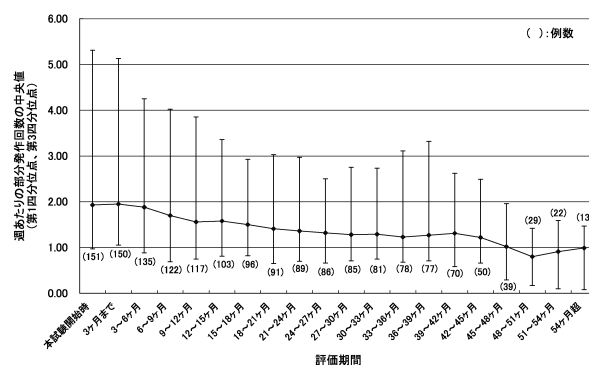
d) 投与群を因子、観察期間における対数変換した週あたりの部分発作回数を共変量とする共分散分析

2) 試験2¹⁹⁾

本剤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本剤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onderレートは、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。

(2) 長期継続投与試験（成人）²⁰⁾

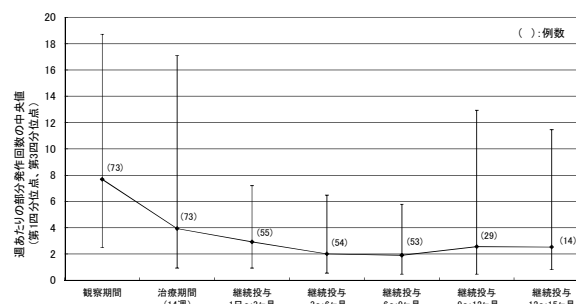
試験1を完了した患者151例を対象として、本剤1000～3000mg/日を1日2回に分けて経口投与したときの部分発作回数は以下のとおりであった。



(注) 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（33～36ヶ月で1例、36～48ヶ月で47例、48ヶ月以降で28例）。

(3) 小児国内第Ⅲ相試験（非盲検試験）²¹⁾

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4～16歳の小児てんかん患者73例を対象として、本剤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週以降も本剤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。



〔薬効薬理〕

1. てんかん発作に対する作用²²⁻²⁴⁾

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ペンチレン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²²⁾が、角膜電気刺激キンドリングマウス²²⁾、ペンチレントラゾールキンドリングマウス²²⁾、ピロカルピン又はカイニン酸を投与のラット²²⁾、ストラズプール遺伝性欠損てんかんラット（GAERS）²³⁾、聴原性発作マウス²⁴⁾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。

2. 抗てんかん原性作用²⁵⁾

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。

3. 中枢神経に対するその他の作用^{22, 26, 27)}

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²⁶⁾、ローターロード試験では運動機能に影響を及ぼさなかった²²⁾。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²⁷⁾。

4. 作用機序²⁸⁻³⁴⁾

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が²⁸⁾、神経終末のシナプス小胞たん白質2A（SV2A）との結合^{28, 29)}、N型Ca²⁺チャネル阻害³⁰⁾、細胞内Ca²⁺の遊離抑制³¹⁾、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³²⁾、神経細胞間の過剰な同期化

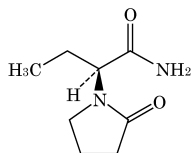
の抑制³³⁾などが確認されている。SV2Aに対する結合親和性と各種てんかん動物モデルにおける発作抑制作用との間には相関が認められることから、レベチラセタムとSV2Aの結合が、発作抑制作用に寄与しているものと考えられる³⁴⁾。

〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名：レベチラセタム〔Levetiracetam (JAN)〕

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

構造式：



分子式：C₈H₁₄N₂O₂

分子量：170.21

融点：115～119℃

性状：白色～淡灰白色の結晶性の粉末である。水に極めて溶けやすく、メタノール及びエタノール（99.5）に溶けやすく、2-プロパノール及びアセトニトリルにやや溶けやすく、トルエン及びジエチルエーテルに溶けにくく、ヘキサンにほとんど溶けない。

分配係数：-0.60（pH7.4、1-オクタノール／リン酸緩衝液）

〔包装〕

イーケブラ点滴静注500mg：6バイアル

〔主要文献及び文献請求先〕

主要文献

- 1) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性過敏症候群
- 2) 社内資料：日本人健康成人におけるレベチラセタム注射剤の単回及び反復投与時の薬物動態
- 3) 社内資料：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
- 4) 社内資料：外国人小児てんかん患者におけるレベチラセタムの母集団薬物動態解析
- 5) Toubian, N., et al.: *Drug Metab. Pharmacokinet.* **29**, 61 (2014)
- 6) Strolin Benedetti, M., et al.: *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **59**, 621 (2003)
- 7) 社内資料：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
- 8) 社内資料：日本人腎機能低下者及び血液透析を受けている末期腎不全患者におけるレベチラセタムの薬物動態
- 9) Brockmüller, J., et al.: *Clin. Pharmacol. Ther.* **77**, 529 (2005)
- 10) 社内資料：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
- 11) Browne, T. R., et al.: *J. Clin. Pharmacol.* **40**, 590 (2000)
- 12) Coupe, R., et al.: *Epilepsia* **44**, 171 (2003)
- 13) Ragueneau-Majlessi, I., et al.: *Epilepsia* **43**, 697 (2002)
- 14) Levy, R. H., et al.: *Epilepsy Res.* **46**, 93 (2001)
- 15) Ragueneau-Majlessi, I., et al.: *Epilepsy Res.* **47**, 55 (2001)
- 16) 社内資料：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
- 17) 井上有史 他：臨床精神薬理 **17**, 413 (2014)
- 18) 社内資料：日本におけるプラセボ対照比較試験（試験1）
- 19) 社内資料：日本におけるプラセボ対照比較試験（試験2）
- 20) 八木和一 他：てんかん研究 **29**, 441 (2012)
- 21) 社内資料：日本における小児第Ⅲ相試験
- 22) Klitgaard, H., et al.: *Eur. J. Pharmacol.* **353**, 191 (1998)
- 23) Gower, A. J., et al.: *Epilepsy Res.* **22**, 207 (1995)
- 24) Gower, A. J., et al.: *Eur. J. Pharmacol.* **222**, 193 (1992)
- 25) Löscher, W., et al.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **284**, 474 (1998)
- 26) Lamberty, Y., et al.: *Epilepsy Behav.* **1**, 333 (2000)
- 27) Hanon, E., et al.: *Seizure* **10**, 287 (2001)
- 28) Noyer, M., et al.: *Eur. J. Pharmacol.* **286**, 137 (1995)
- 29) Lynch, B. A., et al.: *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A.* **101**, 9861 (2004)
- 30) Lukyanetz, E. A., et al.: *Epilepsia* **43**, 9 (2002)
- 31) Pisani, A., et al.: *Epilepsia* **45**, 719 (2004)
- 32) Rigo, J. M., et al.: *Br. J. Pharmacol.* **136**, 659 (2002)
- 33) Margineanu, D. G., et al.: *Pharmacol. Res.* **42**, 281 (2000)
- 34) Kaminski, R. M., et al.: *Neuropharmacology* **54**, 715 (2008)

文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

大塚製薬株式会社

信頼性保証本部 医薬情報センター

〒108-8242 東京都港区港南2-16-4

品川グランドセントラルタワー

電話 0120-189-840

FAX 03-6717-1414



製造販売元

ユーシービー・ジャパン株式会社

東京都新宿区西新宿8丁目17番1号



販売

大塚製薬株式会社

Otsuka 東京都千代田区神田司町2-9

1.8.2 効能・効果及び用法・用量（案）の設定根拠

1.8.2.1 効能・効果及び用法・用量（案）

レベチラセタム注射剤の効能・効果及び用法・用量（案）を以下に示した。

注射剤は「経口投与ができない場合の一時的な代替製剤」として、イーケプラ錠 250 mg、同錠 500 mg 及び同ドライシロップ 50%（以下、経口剤と略す）に準じるものであり、経口剤の添付文書との相違箇所に、下線を付記した。

〔効能・効果〕

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

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部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法

〔用法・用量〕

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 1000 mg を 1 日 2 回に分け、1 回量を 15 分かけて静脈内投与する。

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 20 mg/kg を 1 日 2 回に分け、1 回量を 15 分かけて静脈内投与する。ただし、体重 50 kg 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。

1.8.2.2 効能・効果及び用法・用量（案）の設定根拠

注射剤は「経口投与ができない場合の一時的な代替製剤」として、経口剤に準じるものであり、「効能・効果」の記載は、「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」と投与条件を明記した上、経口剤と同一とすることが適切と考えた。

「用法・用量」の記載については、以下の根拠を基に設定した。

(1) 成人に対する用法・用量の設定根拠

本剤の位置づけは「経口投与ができない場合の一時的な代替製剤」であり、欧米の承認申請にあたっては、レベチラセタム注射剤の有効性を検討する試験は実施せず〔2.5.1.4.1 項参照〕、注射剤の用法・用量は経口剤と同様とし、投与方法を「本剤は、100 mLの適合する希釈液^{注1)}で希釈し、15 分間かけて静脈内投与する」と規定した〔1.6 項参照〕。

本邦の承認申請にあたっては、日本人成人てんかん患者に対しても欧米と同様の投与方法が適用できるか否かを確かめる試験を実施し、以下の結果を得た。

- ・ 外国人健康成人を対象とした N01077 試験 Part A の試験デザインを参考に、日本人健康成人を対象とした N01377 試験を実施し、レベチラセタム 1500 mg の 15 分間単回静脈内投与時と単回経口投与時の薬物動態を比較した。その結果、15 分間静脈内投与時の C_{max} は経口投与時に比べて高くなるものの（経口投与時に対する静脈内投与時の C_{max} の比：約 1.6）、AUC 及びその他の薬物動態パラメータはほぼ等しかった。また、経口投与時に対する静脈内投与時の C_{max} の比については、N01377 試験（約 1.6）と N01077 試験 Part A（約 1.0）に相違が認められた〔2.7.1.2.1 項参照〕。
- ・ N01377 試験と N01077 試験の試験結果の相違について検討するため、日本人及び白人健康成人男性を対象とした EP0038 試験を実施し、レベチラセタム 1500 mg を 15 分間静脈内投与にて単回及び 1 日 2 回 4.5 日間反復静脈内投与した時の薬物動態及び安全性について検討した。その結果、レベチラセタム単回及び反復静脈内投与時の薬物動態に人種差は認められず、日本人及び白人ともに安全かつ良好な忍容性を示した〔2.7.6.3.1 項参照〕。
- ・ 外国人成人てんかん患者を対象とした N01166 試験の試験デザインを参考に、日本人成人てんかん患者を対象とした N01378 試験を実施し、経口投与時と同一用量のレベチラセタム注射剤を経口投与から 15 分間静脈内投与へ 4 日間切り替えた時の安全性及び薬物動態について検討した。その結果、15 分間静脈内投与は安全かつ良好な忍容性を示した〔2.7.6.4.1 項参照〕。また、レベチラセタムの血漿中トラフ濃度は切り替え前後で同程度であり、投与経路変更時に投与量を調節する必要はないと考えられた〔2.7.2.2 (2) 項参照〕。
- ・ 有効性を主目的とした臨床試験は、国内外において実施していない。上記 N01378 試験では、副次的に有効性を評価しており、経口投与から 15 分間静脈内投与へ切り替えた時の 1 日あたりの部分発作回数に大きな変動はみられなかった〔2.7.3.2.1 (3) 項参照〕。

これらの結果を要約すると、レベチラセタムの 15 分間静脈内投与は、経口投与時に比べて C_{max} が高くなるものの、AUC 及びその他の薬物動態パラメータはほぼ等しく（N01377 試験）、日本人

注1) 適合する希釈液として、生理食塩液、乳酸リンゲル液、5%ブドウ糖注射液が挙げられている。

成人てんかん患者を対象とした経口投与から 15 分間静脈内投与への切り替え試験においても、安全かつ良好な忍容性を示した（N01378 試験）。経口投与時に対する静脈内投与時の C_{max} の比について、日本人対象試験（N01377 試験）と外国人対象試験（N01077 試験）で相違がみられたが、EP0038 試験の結果からこれらの違いは人種差によるものではなく、試験間の差に起因すると考えられた。

非臨床試験での検討から高濃度の薬液を急速に投与した場合の影響が懸念されたが〔2.6.2.1 項参照〕、外国人健康成人を対象とした N01165 試験の結果から、より高用量（最高 4000 mg を生理食塩液 100 mL で希釈、15 分間投与）及びより速い投与速度（最高 2500 mg を生理食塩液 100 mL で希釈、5 分間投与）で静脈内投与した場合でも安全性に問題はみられなかった〔2.7.6.2.1 項参照〕。したがって、静脈内投与時の C_{max} が経口投与時に比較して約 1.6 高い（N01377 試験）ことが、安全性に影響を与えるような違いにはなりえず、臨床用量（1 回最高投与量：1500 mg）における 15 分間静脈内投与の安全性は担保されていると考えられる。

EP0038 試験での結果を踏まえ、薬物動態に人種差は認められなかったことから、これまでの外国臨床試験及び外国の市販後安全性データは日本人にも外挿できると考えられる。日本人におけるレベチラセタム注射剤の安全性を外国での使用成績から予測するために、レベチラセタムに関する市販後副作用データを投与経路別に検討した結果、注射剤の使用にあたって、安全性上特に懸念される問題はみられなかった〔2.7.4.6 項参照〕。

これらのことから、日本人成人てんかん患者に対する注射剤の用法・用量は、欧米と同じく、経口剤と同様とし、投与方法を「本剤は、100 mL の適合する希釈液で希釈し、15 分かけて静脈内投与する」と設定することにより、経口投与の代替ができると判断した。

（2） 小児に対する用法・用量の設定根拠

日本人小児を対象とした注射剤の臨床試験データはないが、経口剤での薬物動態の結果から、日本人小児てんかん患者と外国人小児てんかん患者の薬物動態は同様であること〔一部変更承認申請資料〔小児用量〕：CTD 2.7.2.3.4（2）項〕、成人でも日本人と外国人の薬物動態に違いはないと考えられることから〔初回承認申請資料：CTD 2.7.2.3.5 項〕、外国人小児てんかん患者のデータを活用し、日本人小児に対する用法・用量の設定が可能と考えた。

以下に、これまでに得られている外国人小児てんかん患者での結果を要約した。

- ・ 外国人小児てんかん患者を対象とした経口剤の母集団薬物動態解析（N01288 解析）及び注射剤の母集団薬物動態解析（CL0010 解析）において、レベチラセタムの静脈内投与時と経口投与時で用いた血漿中レベチラセタム濃度の実測値は、体重あたりの投与量別で同じ範囲内であった。したがって、経口投与から静脈内投与、又は静脈内投与から経口投与への投与経路変更時に投与量を調節する必要はないと考えられた〔2.7.2.2（6）項参照〕。
- ・ N01274 試験の結果より、レベチラセタム静脈内投与による治療が一時的に必要なとなった 4 歳以上の外国人小児てんかん患者に対するレベチラセタムの 15 分間静脈内投与は、安全かつ良好な忍容性を示した〔2.7.6.4.3 項参照〕。
- ・ レベチラセタムに関する市販後副作用データを評価した結果、小児においても安全性上、特に懸念される問題はなかった〔2.7.4.6 項参照〕。

これらのことから、4 歳以上の日本人小児てんかん患者に対するレベチラセタム注射剤の用法・用量も、欧米と同じく、経口剤と同様とし、投与方法を「本剤は、100 mL の適合する希釈液で希釈し、15 分かけて静脈内投与する」と設定することにより、経口投与の代替ができると判断した。

（3） 用法・用量の記載方法に関する設定根拠

用法・用量の記載方法としては、「レベチラセタムの経口投与から本剤に切り替える場合」、「経口投与に先立ち、本剤を投与する場合」が想定されており、それぞれの場合に応じた用法・用量の記載方法とした。

経口剤で設定されている1日最高投与量及び増量方法^{注2)}の記載の必要性について検討した。本剤の想定される投与期間は、多くの場合、短期間であると考えられるため、本剤での投与開始後、「2週間以上の間隔をあけて」増量する前に、通常は、本剤から経口剤への切り替えが行われるものと考えられる。しかしながら、場合によっては増量されるケースも想定され、経口剤の用法・用量に準じ、1日最高投与量及び増量方法についても明記しておくことが適切であると判断した。

なお、注射剤は「100 mLの適合する希釈液で希釈すること」を前提としているが、希釈の必要性については「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に、希釈液量及び適合する希釈液については「適用上の注意」の項に、それぞれ記載することが適切と考え、「用法・用量」とは区別して記載整備することとした。

^{注2)} 成人では「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」、小児では「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」と設定している。

1.8.3 使用上の注意（案）及び設定根拠

前述のとおり、注射剤は経口剤に準じる製剤であり、経口剤の添付文書〔イーケプラ錠 250 mg、同錠 500 mg 添付文書：2014 年 3 月改訂（第 7 版）〕に規定している「使用上の注意」を基に、本承認申請資料の情報を加味して、注射剤の「使用上の注意（案）」を設定した。

注射剤の「使用上の注意（案）」中、経口剤との記載内容の違いを明示するため、注射剤に限られる記載箇所には、下線を付記した。

〔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

〔設定根拠〕

一般的な注意事項であり、CCDS の記載を参考に設定した。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

1. 本剤は、希釈してから投与すること。
2. 本剤は他の抗てんかん薬と併用して使用すること。〔国内臨床試験において、本剤単独投与での使用経験はない。〕
3. 成人腎機能障害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・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、各患者ごとに慎重に観察しながら、用法・用量を調節すること。

（「薬物動態」の項参照）

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～ 3000 mg	1000～ 2000 mg	500～ 1500 mg	500～ 1000 mg	500～ 1000 mg	
通常投与量	1 回 500 mg 1 日 2 回	1 回 500 mg 1 日 2 回	1 回 250 mg 1 日 2 回	1 回 250 mg 1 日 2 回	1 回 500 mg 1 日 1 回	250 mg
最高投与量	1 回 1500 mg 1 日 2 回	1 回 1000 mg 1 日 2 回	1 回 750 mg 1 日 2 回	1 回 500 mg 1 日 2 回	1 回 1000 mg 1 日 1 回	500 mg

4. 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・用量を調節すること。

5. 静脈内投与から経口投与に切り替える際の経口投与の用法・用量は、静脈内投与と同じ1日用量及び投与回数とすること。
6. 経口投与が可能になった場合は速やかにレベチラセタム経口剤に切り替えること〔国内外の臨床試験において、5日間以上の静脈内投与の使用経験はない〕。

〔設定根拠〕

「1.」について、本剤の投与にあたっては希釈が必要であり、その旨明記した〔1.8.2.2（3）項参照〕。

「2.～4.」は、経口剤の添付文書の記載に基づき、設定した。

「5.」について、1.8.2.2項に記載のとおり、注射剤として設定した投与方法であれば、経口投与と相互に代替ができることから、静脈内投与から経口投与に切り替える際の経口投与の用法・用量については、静脈内投与と同じ1日用量及び投与回数で切り替えることが適切であると明記した。

「6.」について、本剤は「効能・効果」に明記のとおり、「一時的に経口投与ができない場合に投与すること」を想定した製剤であり、国内臨床試験においても、注射剤の最長投与期間は4.5日間で長期に連用した場合の評価は実施していない。そのため、経口投与が可能になった場合は速やかにレベチラセタム経口剤に切り替えることが適切であると考え、設定した。

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 腎機能障害のある患者（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照）
- (2) 重度肝機能障害のある患者（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照）
- (3) 高齢者（「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照）

〔設定根拠〕

経口剤の添付文書の記載に基づき、設定した。

2. 重要な基本的注意

- (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積状態があらわれることがあるので、レベチラセタムの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。
- (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。
- (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。
- (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。

〔設定根拠〕

経口剤の添付文書の記載に基づき、設定した。(1)については、注射剤での連用は想定されないため、経口剤を含めたレベチラセタムの投与を中止する場合の規定である旨、わかるよう記載整備した。

3. 副作用

〔注射剤における試験成績〕

成人:既存の抗てんかん薬とレベチラセタム錠を併用中の部分発作を有する成人(16歳以上)てんかん患者16例を対象として、レベチラセタムの投与経路を経口投与から15分間静脈内投与(4日間)に切り替えたとき、3例(18.8%)に副作用が認められた。その内訳は、注射部位炎症、注射部位疼痛、注射部位腫脹が各1例(6.3%)であった。

〔経口剤における試験成績〕

成人:承認申請時までの国内プラセボ対照比較試験及びそれに続く長期継続投与試験における安全性解析対象例543例のうち、490例(90.2%)に副作用が認められた。主な副作用は、鼻咽頭炎(53.0%)、傾眠(35.5%)、頭痛(19.9%)、浮動性めまい(17.5%)、下痢(13.8%)、便秘(10.9%)等であった。また、主な臨床検査値異常(副作用)は、 γ -GTP増加(6.8%)、体重減少(5.7%)、好中球数減少(5.5%)であった。

小児:承認申請時までの国内第III相試験(長期投与を含む)における安全性解析対象例73例のうち、43例(58.9%)に副作用が認められた。主な副作用は、傾眠(42.5%)であった。また、臨床検査値異常(副作用)は、好中球数減少(1.4%)、白血球数増加(1.4%)であった。

(1) 重大な副作用

- 1) 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)(頻度不明*)

観察を十分に行い、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。

2) **薬剤性過敏症症候群**（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ので、観察を十分に行い、このような症状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。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。

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し、適切な処置を行うこと。

4) **肝不全、肝炎**（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ので、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。

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、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6) **攻撃性、激越**（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ので、患者の状態に十分注意し、これらの症状があらわれた場合には、徐々に減量し中止するなど適切な処置を行うこと。

* 市販後の自発報告及び外国の臨床試験成績に基づく記載のため頻度不明とした。

(2) **その他の副作用**

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

種類/頻度	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、頭痛、不眠症、傾眠、痙攣、抑うつ	不安、体位性めまい、感覚鈍麻、気分変動、睡眠障害、緊張性頭痛、振戦、精神病性障害	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、易刺激性、怒り、ジスキネジー	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、パニック発作、嗜眠
眼	複視、結膜炎	眼精疲労、眼そう痒症、麦粒腫	霧視	
血液	白血球数減少、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		
循環器		高血圧		

消化器	腹痛、便秘、下痢、胃腸炎、悪心、口内炎、嘔吐、齲歯、歯痛	口唇炎、歯肉腫脹、歯肉炎、痔核、歯周炎、胃不快感	消化不良	
肝臓	肝機能異常	ALP 増加		
泌尿・生殖器	月経困難症	膀胱炎、頻尿、尿中ブドウ糖陽性、尿中血陽性、尿中蛋白陽性		
呼吸器	鼻咽頭炎、咽頭炎、咽喉頭疼痛、上気道の炎症、インフルエンザ、鼻炎	気管支炎、咳嗽、鼻出血、肺炎、鼻漏		
代謝及び栄養	食欲不振			
皮膚	湿疹、発疹、ざ瘡	皮膚炎、単純ヘルペス、帯状疱疹、そう痒症、白癬感染	脱毛症	多形紅斑
筋骨格系	関節痛、背部痛	肩痛、筋肉痛、四肢痛、頸部痛、筋骨格硬直		筋力低下
感覚器		耳鳴	回転性めまい	
その他	倦怠感、発熱、体重減少、体重増加、注射部位炎症 ^(注) 、注射部位疼痛 ^(注) 、注射部位腫脹 ^(注)	血中トリグリセリド増加、胸痛、末梢性浮腫、抗痙攣剤濃度増加	無力症、疲労	事故による外傷（皮膚裂傷等）

* 市販後の自発報告及び外国の臨床試験成績に基づく記載のため頻度不明とした。

注) 国内臨床試験（経口剤から注射剤への切り替え試験）で認められた副作用

[設定根拠]

経口剤の添付文書の記載に加え、日本人成人てんかん患者を対象とした臨床試験（N01378 試験）において、注射剤への切り替え投与時で認められた副作用（治験薬との因果関係が否定できない有害事象）情報を追記し、記載整備を行った。

4. 高齢者への投与

高齢者では腎機能が低下していることが多いため、クレアチニ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。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照）

[設定根拠]

経口剤の添付文書の記載に基づき、設定した。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、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。〕
- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔ヒト乳汁中へ移行することが報告されている。〕

〔設定根拠〕

経口剤の添付文書の記載に基づき、設定した。

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、4 歳未満の幼児に対する安全性は確立していない（国内では、4 歳未満での使用経験がなく、4～16 歳未満での使用経験は経口剤に限られる）。

〔設定根拠〕

経口剤の添付文書の記載に基づき、設定した。

経口剤を含むレベチラセタムの臨床試験データは国内では 4 歳以上に限られること、注射剤では国内小児臨床試験を実施しておらず、経口剤での臨床試験データに限られることを追記した。

7. 過量投与

(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 15～140 g 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。

(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。（「薬物動態」の項参照）

〔設定根拠〕

経口剤の添付文書の記載に基づき、設定した。

経口剤では、処置として「必要に応じて胃洗浄等を行うこと。」の記載も併記しているが、注射剤では当該処置は該当しないことから、削除した。

8. 適用上の注意

(1) 本剤は静脈内にのみ投与すること。

(2) 調製方法

1) 本剤の 1 回投与量（500～1500mg）を 100mL の生理食塩液、乳酸リンゲル液又は 5%ブドウ糖注射液で希釈すること。小児では、成人での希釈濃度を目安に希釈液量の減量を考慮すること。

2) 希釈後は、速やかに使用すること。

3) 希釈後、変色又は溶液中に異物を認める場合は使用しないこと。

〔設定根拠〕

(1) について、本剤は静脈内投与のみを想定した製剤であることから、他の投与経路等では使用できない旨明記した。

(2) -1) について、1.8.2.2 項に記載のとおり、本剤は 100 mL の適合する希釈液で希釈する必要がある旨明記した。希釈液の種類については、適合性試験を実施し、適合を確認した生理食塩液、乳酸リンゲル液、5%ブドウ糖注射液を明記した。なお、小児において、体重が軽い、体液循環に影響する合併症を有する患児など一部の小児集団では、100mL の希釈液量が過量となる場合も想定されることから、小児では個々の患児の状態に基づき、希釈液の減量を考慮するよう注意喚起を付記する必要があると考え、その希釈濃度の目安として、成人の希釈濃度を提示した。

(2) -2) について、本剤は原則として用時調整する薬剤であることから「希釈後は、速やかに使用すること。」と明記した。

(2) -3) について、本剤は無色澄明な注射剤であり、通常、希釈後においても変色又は溶液中に異物を認めないことから、一般的な注意事項を記載した。

9. その他の注意

- (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、抗てんかん薬の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%）、抗てんかん薬の服用群では、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。
- (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。

[設定根拠]

経口剤の添付文書の記載に基づき、設定した。

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 一般的名称 (JAN)

●●●年●●月●●日付で WHO Recommended International Nonproprietary Names (r-INN) に基づき医薬品一般的名称の届出を行った。●●●年●●月●●日の医薬品名称調査会で以下のように決定され、2003 年 1 月 16 日付医薬審第 0116001 号により通知された。

[JAN]

日本名：レベチラセタム

英 名：Levetiracetam

[化学名]

日本名：(2*S*)-2-(2-オキシピロリジン-1-イル)ブチルアミド

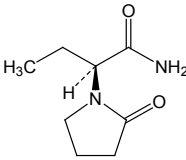
英 名：(2*S*)-2-(2-Oxopyrrolidine-1-yl)butyramide

1.9.2 国際一般名 (INN)

本薬は、WHO Recommended International Nonproprietary Names [Recommended INN (1990), WHO Chronicle Vol.4 No.3] : Levetiracetam として収載されている。

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

< 現行 >

化学名・別名	[日本名] (2S)-2-(2-オキソピロリジン-1-イル)ブチルアミド [英 名] (2S)-2-(2-Oxopyrrolidine-1-yl)butyramide (別名：レベチラセタム) 及びその製剤																																						
構造式																																							
効能・効果	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部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法																																						
用法・用量	<p>【イーケプラ錠 250 mg、同錠 500 mg】</p> <p>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。</p> <p>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 50 kg 以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。</p> <p>【イーケプラドライシロップ 50%】</p> <p>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。</p> <p>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 50 kg 以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。</p>																																						
劇薬等の指定	原体：毒薬及び劇薬のいずれにも該当しない。 製剤：毒薬及び劇薬のいずれにも該当しない。 処方せん医薬品																																						
市販名及び有効成分・分量	原体： レベチラセタム 製剤： イーケプラ錠 250 mg（1 錠中 レベチラセタム 250 mg 含有） イーケプラ錠 500 mg（1 錠中 レベチラセタム 500 mg 含有） イーケプラドライシロップ 50%（1 g 中 レベチラセタム 500 mg 含有）																																						
毒性	急性	<table><tr><td colspan="2">成熟動物</td></tr><tr><td>LD₅₀(mg/kg)</td><td>経口</td><td colspan="2">静脈内</td></tr><tr><td>マウス</td><td>>5000</td><td>1319 (♂)</td><td>1392 (♀)</td></tr><tr><td>ラット</td><td>>5000</td><td>1460 (♂)</td><td>1175 (♀)</td></tr><tr><td>イヌ</td><td>>2400</td><td colspan="2">>1200</td></tr><tr><td>サル</td><td>>2000</td><td colspan="2">>200</td></tr><tr><td colspan="2">幼若動物</td></tr><tr><td>LD₅₀(mg/kg)</td><td>経口</td><td colspan="2"></td></tr><tr><td>ラット</td><td>>2000</td><td colspan="2"></td></tr><tr><td>イヌ</td><td>>2400</td><td colspan="2"></td></tr></table>		成熟動物		LD ₅₀ (mg/kg)	経口	静脈内		マウス	>5000	1319 (♂)	1392 (♀)	ラット	>5000	1460 (♂)	1175 (♀)	イヌ	>2400	>1200		サル	>2000	>200		幼若動物		LD ₅₀ (mg/kg)	経口			ラット	>2000			イヌ	>2400		
成熟動物																																							
LD ₅₀ (mg/kg)	経口	静脈内																																					
マウス	>5000	1319 (♂)	1392 (♀)																																				
ラット	>5000	1460 (♂)	1175 (♀)																																				
イヌ	>2400	>1200																																					
サル	>2000	>200																																					
幼若動物																																							
LD ₅₀ (mg/kg)	経口																																						
ラット	>2000																																						
イヌ	>2400																																						

	亜急性性	成熟動物								
		動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見			
		ラット	13 週	経口	200, 600, 1800	<200	200 mg/kg/日 で、Na ⁺ 減少、腎臓の硝子滴沈着、再生尿細管。			
		イヌ	13 週	経口	133, 400, 1200	133	400 mg/kg/日 で、筋力低下、振戦。			
		幼若動物								
		動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見			
	慢性	ラット	7 週	経口	450, 900, 1800	450 (♂) 1800 (♀)	900 mg/kg/日の雄に肝臓の相対重量の増加及び尿細管変性。			
		イヌ	4 週	経口	600, 1200, 1800	1800	いずれの投薬群においても影響は認められなかった。			
		成熟動物								
		動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見			
		ラット	1 年	経口	70, 350, 1800	<70	70 mg/kg/日 で、流涎、肝臓の腫脹、腎重量増加、慢性進行性腎症。			
		イヌ	1 年	経口	75, 300, 1200	75	300 mg/kg/日 で、流涎、嘔吐、不安定／硬直歩行。			
副作用	成人		副作用発現率；490/543＝90.2%				臨床検査値異常発現率；177/543＝32.6%			
	副作用の種類		件数 (%)		臨床検査値異常の種類		件数 (%)			
	鼻咽頭炎		288 (53.0%)		γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加		37 (6.8%)			
	傾眠		193 (35.5%)		体重減少		31 (5.7%)			
	頭痛		108 (19.9%)		好中球数減少		30 (5.5%)			
	浮動性めまい		95 (17.5%)		白血球数減少		21 (3.9%)			
	下痢		75 (13.8%)		体重増加		17 (3.1%)			
	便秘		59 (10.9%) 等		血中アルカリホスファターゼ増加		15 (2.8%) 等			
	小児		副作用発現率；43/73＝58.9%				臨床検査値異常発現率；1/73＝1.4%			
	副作用の種類		件数 (%)		臨床検査値異常の種類		件数 (%)			
	傾眠		31 (42.5%)		好中球数減少		1 (1.4%)			
	びくびく感		3 (4.1%)		白血球数増加		1 (1.4%)			
	歩行障害		2 (2.7%)							
	易刺激性		2 (2.7%)							
	運動失調		2 (2.7%)							
	痙攣		2 (2.7%)							
	気分変化		2 (2.7%)							
	発疹		2 (2.7%) 等							
会社	ユーシービージャパン株式会社				原体：輸入、製剤：製造販売					

<追加>

化学名・別名	
構造式	
効能・効果	<p>【イーケプラ錠 250 mg、同錠 500 mg、イーケプラドライシロップ 50%】 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部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法</p> <p>【イーケプラ点滴静注 500mg】 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> <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部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法</p>
用法・用量	<p>【イーケプラ錠 250 mg、同錠 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 50 kg 以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。</p> <p>【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 50 kg 以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。</p> <p>【イーケプラ点滴静注 500mg】 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分かけて静脈内投与する。</p> <p>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 1000 mg を1日2回に分け、1回量を15分かけて静脈内投与する。 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 20 mg/kg を1日2回に分け、1回量を15分かけて静脈内投与する。ただし、体重 50 kg 以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。</p> <p>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3000 mg 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1000 mg 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60 mg/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20 mg/kg 以下ずつ行う。ただし、体重 50</p>

	<u>kg以上の小児では、成人と同じ投与量を用いること。</u>		
劇薬等の指定			
市販名及び有効成分・分量	原体： レベチラセタム 製剤： イーケプラ錠 250 mg (1錠中 レベチラセタム 250 mg 含有) イーケプラ錠 500 mg (1錠中 レベチラセタム 500 mg 含有) イーケプラドライシロップ 50% (1 g 中 レベチラセタム 500 mg 含有) <u>イーケプラ点滴静注 500mg [1パイアル (5 mL) 中 レベチラセタム 500 mg 含有]</u>		
毒性			
副作用	成人		
	副作用発現率；490/543＝90.2%		臨床検査値異常発現率；177/543＝32.6%
	副作用の種類	件数 (%)	臨床検査値異常の種類 件数 (%)
	鼻咽頭炎	288 (53.0%)	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 37 (6.8%)
	傾眠	193 (35.5%)	体重減少 31 (5.7%)
	頭痛	108 (19.9%)	好中球数減少 30 (5.5%)
	浮動性めまい	95 (17.5%)	白血球数減少 21 (3.9%)
	下痢	75 (13.8%)	体重増加 17 (3.1%)
	便秘	59 (10.9%) 等	血中アルカリホスファターゼ増加 15 (2.8%) 等
	小児		
副作用	副作用発現率；43/73＝58.9%		臨床検査値異常発現率；1/73＝1.4%
	副作用の種類	件数 (%)	臨床検査値異常の種類 件数 (%)
	傾眠	31 (42.5%)	好中球数減少 1 (1.4%)
	びくびく感	3 (4.1%)	白血球数増加 1 (1.4%)
	歩行障害	2 (2.7%)	
	易刺激性	2 (2.7%)	
	運動失調	2 (2.7%)	
	痙攣	2 (2.7%)	
	気分変化	2 (2.7%)	
	発疹	2 (2.7%) 等	
副作用	<u>注射剤（成人）</u>		
	<u>副作用発現率；3/16＝18.8%</u>		<u>臨床検査値異常発現率；0/16＝0%</u>
	<u>副作用の種類</u>	<u>件数 (%)</u>	<u>臨床検査値異常の種類 件数 (%)</u>
	<u>注射部位炎症</u>	<u>1 (6.3%)</u>	<u>該当なし</u>
	<u>注射部位疼痛</u>	<u>1 (6.3%)</u>	
	<u>注射部位腫脹</u>	<u>1 (6.3%)</u>	
会社			

(追加箇所に下線を付記)

1.12 添付資料一覧

第3部（モジュール3） 品質に関する文書

3.2.S 原薬

CTD No.	報告書番号	表題・施設・研究者
3.2.S.2 MANUFACTURE		
3.2.S.2.1	—	— 【社内資料】
3.2.S.2.2	—	— 【社内資料】
3.2.S.4 CONTROL OF DRUG SUBSTANCE		
3.2.S.4.1	—	— 【社内資料】
3.2.S.4.2	—	— 【社内資料】
3.2.S.4.3	—	— 【社内資料】
3.2.S.4.4	—	— 【社内資料】
3.2.S.4.5	—	— 【社内資料】
3.2.S.6 CONTAINER CLOSURE SYSTEM		
3.2.S.6	—	— 【社内資料】
3.2.S.7 STABILITY		
3.2.S.7.1	—	— 【社内資料】
3.2.S.7.3	—	— 【社内資料】

3.2.P 製剤

CTD No.	報告書番号	表題・施設・研究者
3.2.P.1 DESCRIPTION AND COMPOSITION OF THE DRUG PRODUCT		
3.2.P.1	—	<div> <div></div> <div>【社内資料】</div> </div>
3.2.P.2 PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT		
3.2.P.2	—	<div> <div></div> <div>【社内資料】</div> </div>
3.2.P.3 MANUFACTURE		
3.2.P.3.1	—	<div> <div></div> <div>【社内資料】</div> </div>
3.2.P.3.2	—	<div> <div></div> <div>【社内資料】</div> </div>
3.2.P.3.3	—	<div> <div></div> <div>【社内資料】</div> </div>
3.2.P.3.4	—	<div> <div></div> <div>【社内資料】</div> </div>
3.2.P.3.5	—	<div> <div></div> <div>【社内資料】</div> </div>
3.2.P.4 CONTROL OF EXCIPIENT(S)		
3.2.P.4.1	—	<div> <div></div> <div>【社内資料】</div> </div>
3.2.P.4.2	—	<div> <div></div> <div>【社内資料】</div> </div>
3.2.P.4.4	—	<div> <div></div> <div>【社内資料】</div> </div>
3.2.P.4.5	—	<div> <div></div> <div>【社内資料】</div> </div>
3.2.P.4.6	—	<div> <div></div> <div>【社内資料】</div> </div>

3.2.P.5 CONTROL OF DRUG PRODUCT		
3.2.P.5.1	—	<div> <div></div> <div>【社内資料】</div> </div>
3.2.P.5.2	—	<div> <div></div> <div>【社内資料】</div> </div>
3.2.P.5.3	—	<div> <div></div> <div>【社内資料】</div> </div>
3.2.P.5.4	—	<div> <div></div> <div>【社内資料】</div> </div>
3.2.P.5.5	—	<div> <div></div> <div>【社内資料】</div> </div>
3.2.P.5.6	—	<div> <div></div> <div>【社内資料】</div> </div>
3.2.P.6 REFERENCE STANDARDS OR MATERIALS		
3.2.P.6	—	<div> <div></div> <div>【社内資料】</div> </div>
3.2.P.7 CONTAINER CLOSURE SYSTEM		
3.2.P.7	—	<div> <div></div> <div>【社内資料】</div> </div>
3.2.P.8 STABILITY		
3.2.P.8.1	—	<div> <div></div> <div>【社内資料】</div> </div>
3.2.P.8.2	—	<div> <div></div> <div>【社内資料】</div> </div>
3.2.P.8.3	—	<div> <div></div> <div>【社内資料】</div> </div>

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書

4.3 参考文献

項目番号	著者・表題・出典
4.3.1	社内資料 [redacted]
4.3.2	社内資料 [redacted]

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書



CTD No.	試験名 報告書番号	表題・施設・研究者
5.3.1.1.1	N01377試験 [評価資料]	[redacted] 総括報告書 [外国試験（日本人対象）] 【社内資料】 [redacted]
5.3.1.1.2	N01077試験 RXCE05J0204 [参考資料]	[redacted] 総括報告書 [外国試験（外国人対象）] 【社内資料】 [redacted]

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

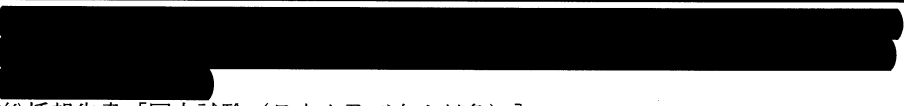

CTD No.	試験名 報告書番号	表題・施設・研究者
5.3.1.4.1	Val-ucb L059- plasma-v5.0	[redacted] 【社内資料】 [redacted]
5.3.1.4.2	RRLE06M0503	[redacted] 【社内資料】 [redacted]
5.3.1.4.3	Val-ucb L059- plasma-saliva- v4.0	[redacted] 【社内資料】 [redacted]

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書





5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

CTD No.	試験名 報告書番号	表題・施設・研究者
5.3.3.1.1	N01165試験 RRCE04F1403 [参考資料]	 総括報告書 [外国試験（外国人対象）] 【社内資料】 

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

CTD No.	試験名 報告書番号	表題・施設・研究者
5.3.3.3.1	EP0038試験 [評価資料]	 総括報告書 [国内試験（日本人及び白人対象）] 【社内資料】 

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

CTD No.	試験名 報告書番号	表題・施設・研究者
5.3.3.5.1	CL0010解析 [参考資料]	 【社内資料】 
5.3.3.5.2	N01288解析 [参考資料]	 【社内資料】 

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.2 非対照試験報告書

CTD No.	試験名 報告書番号	表題・施設・研究者
5.3.5.2.1	N01378試験 [評価資料]	総括報告書 [国内試験 (日本人成人患者対象)] 【社内資料】
5.3.5.2.2	N01166試験 RRCE04F1401 [参考資料]	総括報告書 [外国試験 (外国人成人患者対象)] 【社内資料】
5.3.5.2.3	N01274試験 [参考資料]	総括報告書 [外国試験 (外国人小児患者対象)] 【社内資料】

5.3.5.4 その他の試験報告書

CTD No.	資料名 報告書番号	表題・施設・研究者
5.3.5.4.1	—	MedDRA ver.15.1 を用いた有害事象の再集計結果 【社内資料】

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

CTD No.	資料名 報告書番号	表題・施設・研究者
5.3.6.1	—	レベチラセタムに関する市販後副作用データ一覧 (注射剤と経口剤の比較) 【社内資料】 [1999年11月30日～2012年12月30日]

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

CTD No.	表題・施設・研究者
5.3.7.1	症例一覧表：国内N01378試験 【社内資料】
5.3.7.2	有害事象一覧表：国内N01378試験 【社内資料】
5.3.7.3	重篤な有害事象一覧表：国内N01378試験 【社内資料】
5.3.7.4	臨床検査値一覧表：国内N01378試験 【社内資料】

5.4 参考文献

CTD No.	著者・表題・出典
1.5、2.5、2.7で引用した文献及び資料	
5.4.1	社内資料：[REDACTED]
5.4.2	European Medicines Agency. European Public Assessment Report, Scientific Discussion. Product name: Keppra, Procedure No. EMEA/H/C/277/X/46 (29 Mar. 2006). Available from: http://www.ema.europa.eu
5.4.3	社内資料：[REDACTED]
5.4.4	社内資料：[REDACTED]
5.4.5	社内資料：[REDACTED]
5.4.6	Pediatric Research Equity Act of 2003, Public Law No:108-155 (16 Dec. 2003).
5.4.7	社内資料：[REDACTED]
5.4.8	社内資料：[REDACTED]

5.4.9	社内資料 : [REDACTED]
5.4.10	Noyer M, Gillard M, Matagne A, Hénichart JP, Wülfert E. The novel antiepileptic drug levetiracetam (ucb L059) appears to act via a specific binding site in CNS membranes. Eur J Pharmacol. 1995;286:137-46.
5.4.11	Lynch BA, Lambeng N, Nocka K, Kensel-Hammes P, Bajjaliens SM, Matagne A, et al. The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. Proc Natl Acad Sci USA. 2004;101(26):9861-6.
5.4.12	Kaminski RM, Matagne A, Leclercq K, Gillard M, Michel P, Kenda B, et al. SV2A protein is a broad-spectrum anticonvulsant target: Functional correlation between protein binding and seizure protection in models of both partial and generalized epilepsy. Neuropharmacology. 2008;54:715-20.
5.4.13	Lyseng-Williamson KA. Levetiracetam A Review of its Use in Epilepsy. Drugs. 2011;71(4):489-514.
5.4.14	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.
5.4.15	日本てんかん学会分類委員会. 「てんかん発作の臨床・脳波分類（1981）」. 「てんかん、てんかん症候群および関連発作性疾患の分類（1989）」訳. てんかん研究. 1995;13(1):94-5.
5.4.16	厚生労働省大臣官房統計情報部編. 第63表 総患者数, 性・年齢階級×傷病小分類別. 平成23年患者調査. 2011:644-85.
5.4.17	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.
5.4.18	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.
5.4.19	社内資料 : [REDACTED]
5.4.20	CPMP guidelines: Points to consider: The Assessment of the Potential for QT Interval Prolongation by Non-cardiovascular Medicinal Products; December 1997.
5.4.21	社内資料 : [REDACTED]
臨床試験に関する公表論文	
5.4.22	Ramael S, De Smedt F, Toubianc N, Otoul C, Boulanger P, Riethuisen JM, et al. Single-dose bioavailability of levetiracetam intravenous infusion relative to oral tablets and multiple-dose pharmacokinetics and tolerability of levetiracetam intravenous infusion compared with placebo in healthy subjects. Clin Ther. 2006;28:734-44.
5.4.23	Ramael S, Daoust A, Otoul C, Toubianc N, Troenaru M, Lu ZS, et al. Levetiracetam Intravenous Infusion: A Randomized, Placebo-controlled Safety and Pharmacokinetic Study. Epilepsia. 2006;47:1128-35.

提出すべき資料がない項目リスト

第3部（モジュール3） 品質に関する文書

項目番号	項目
3.2.S.1	GENERAL INFORMATION
3.2.S.2.3	CONTROL OF MATERIALS
3.2.S.2.4	CONTROLS OF CRITICAL STEPS AND INTERMEDIATES
3.2.S.2.5	PROCESS VALIDATION AND/OR EVALUATION
3.2.S.2.6	MANUFACTURING PROCESS DEVELOPMENT
3.2.S.3	CHARACTERISATION
3.2.S.5	REFERENCE STANDARDS OR MATERIALS
3.2.S.7.2	POST-APPROVAL STABILITY PROTOCOL AND STABILITY COMMITMENT
3.2.P.4.3	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES
3.2.A	APPENDICES
3.2.R	REGIONAL INFORMATION
3.3	LITERATURE REFERENCES

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書

項目番号	項目
4.2.1	薬理試験
4.2.2	薬物動態試験
4.2.3	毒性試験

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書

項目番号	項目
5.3.1.2	比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書
5.3.1.3	<i>in vitro-in vivo</i> の関連を検討した試験報告書
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
5.3.3.2	患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
5.3.3.4	外因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.4	臨床薬力学（PD）試験報告書
5.3.5.1	申請する適応症に関する比較対照試験報告書
5.3.5.3	複数の試験成績を併せて解析した報告書