1. 添付文書（案）

1.1 添付文書（案）

本承認申請に伴う「イーケプラドライシロップ 50%」「イーケプラ点滴静注 500mg」の添付文書案を次頁より示した。

なお、添付文書（案）は、現行の「イーケプラドライシロップ 50%（第 3 版：2022 年 1 月）」及び「イーケプラ点滴静注 500mg（第 4 版：2022 年 12 月）」を基に、本承認申請に伴い新たに追加・変更した箇所に下線を付記した。

2022年XX月改訂（第X版、用法用量変更）

日本標準商品分類番号
871139

承認番号	22500AMX00986000
販売開始	2013年8月

貯　　法：室温保存
有効期間：36ヵ月

抗てんかん剤
処方箋医薬品注）
レベチラセタムドライシロップ

イーケプラ®ドライシロップ50%

E Keppra® Dry syrup

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分又はピロリドン誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販　売　名	イーケプラドライシロップ50%
成分・分量	1g中レベチラセタム500mg
添　加　剤	D-マンニトール、ポビドン、アスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物）、軽質無水ケイ酸、香料

3.2 製剤の性状

販　売　名	イーケプラドライシロップ50%
性　　状	白色～微黄白色の粉末又は粒である。 用時溶解するとき、わずかに白濁した液になる。

4. 効能又は効果

○てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）
○他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法

6. 用法及び用量

〈部分発作（二次性全般化発作を含む）〉

成人：通常、成人にはレベチラセタムとして1日1000mg（ドライシロップとして2g）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3000mg（ドライシロップとして6g）を超えない範囲で適宜増減するが、増量は2週間以上の間隔をあけて1日用量として1000mg（ドライシロップとして2g）以下ずつ行うこと。

小児（生後6ヵ月以上）：通常、生後6ヵ月以上の小児にはレベチラセタムとして1日20mg/kg（ドライシロップとして40mg/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60mg/kg（ドライシロップとして120mg/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（ドライシロップとして40mg/kg）以下ずつ行うこと。ただし、体重50kg以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。

小児（生後1ヵ月以上6ヵ月未満）：通常、生後1ヵ月以上6ヵ月未満の小児にはレベチラセタムとして1日14mg/kg（ドライシロップとして28mg/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42mg/kg（ドライシロップとして84mg/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14mg/kg（ドライシロップとして28mg/kg）以下ずつ行うこと。

〈強直間代発作〉

成人：通常、成人にはレベチラセタムとして1日1000mg（ドライシロップとして2g）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3000mg（ドライシロップとして6g）を超えない範囲で適宜増減するが、増量は2週間以上の間隔をあけて1日用量として1000mg（ドライシロップとして2g）以下ずつ行うこと。

小児（4歳以上）：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（ドライシロップとして40mg/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60mg/kg（ドライシロップとして120mg/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（ドライシロップとして40mg/kg）以下ずつ行うこと。ただし、体重50kg以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。

7. 用法及び用量に関連する注意

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

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

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

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

8. 重要な基本的注意

8.1 連用中における投与量の急激な減量ないし投与中止により、てんかん発作の増悪又はてんかん重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、少なくとも2週間以上かけて徐々に減量するなど慎重に行うこと。

8.2 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

8.3 易刺激性、錯乱、焦燥、興奮、攻撃性等の精神症状があらわれ、自殺企図に至ることもあるので、本剤投与中は患者の

状態及び病態の変化を注意深く観察すること。[8.4、11.1.6、15.1.1 参照]

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 フェニルケトン尿症の患者

本剤は 1g 中 30mg のアスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物）を含有するため、フェニルケトン尿症の症状を増悪させるおそれがある。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎機能障害のある患者

[7.2、16.6.1 参照]

9.2.2 血液透析を受けている末期腎機能障害のある患者

[7.2、16.6.2 参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度肝機能障害のある患者（Child-Pugh 分類 C）

[7.3、16.6.3 参照]

9.5 妊婦

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

・ヒトにおいて、妊娠中にレベチラセタムの血中濃度が低下したとの報告があり、第 3 トリメスター期間に多く、最大で妊娠前の 60%となったとの報告がある。
・ラットにおいて胎児移行性が認められている。
・動物実験において、ラットではヒトへの曝露量と同程度以上の曝露で骨格変異及び軽度の骨格異常の増加、成長遅延、児の死亡率増加が認められ、ウサギでは、ヒトへの曝露量の 4～5 倍の曝露で胚致死、骨格異常の増加及び奇形の増加が認められている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。
ヒト乳汁中へ移行することが報告されている。

9.7 小児等

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

9.8 高齢者

クレアチ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。高齢者では腎機能が低下していることが多い。[7.2、16.6.1、16.6.4 参照]

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（いずれも頻度不明）

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

11.1.2 薬剤性過敏症症候群（頻度不明）

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

11.1.3 重篤な血液障害（頻度不明）

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

11.1.4 肝不全、肝炎（いずれも頻度不明）

肝不全、肝炎等の重篤な肝障害があらわれることがある。

11.1.5 膵炎（頻度不明）

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

11.1.6 攻撃性、自殺企図（いずれも 1%未満）

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

11.1.7 横紋筋融解症（頻度不明）

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

11.1.8 急性腎障害（頻度不明）

11.1.9 悪性症候群（頻度不明）

発熱、筋強剛、血清 CK 上昇、頻脈、血圧の変動、意識障害、発汗過多、白血球の増加等があらわれた場合には投与を中止し、体冷却、水分補給、呼吸管理等の適切な処置を行うこと。また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。

11.2 その他の副作用

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

種類/頻度	3%以上	1～3%未満	1%未満	頻度不明
感覚器		耳鳴	回転性めまい	
その他	倦怠感、発熱、体重減少	血中トリグリセリド増加、胸痛、体重増加	無力症、疲労、末梢性浮腫、抗痙攣剤濃度増加	事故による外傷（皮膚裂傷等）

13. 過量投与

13.1 症状

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

13.2 処置

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外で実施された本剤を含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬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。［8.3、8.4、11.1.6参照］

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

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

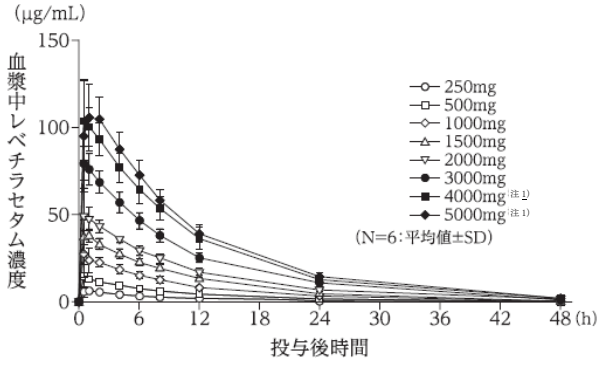
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 成人

(1) 単回投与

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



単回投与時の薬物動態パラメータ

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

各投与量6例、平均値±SD

C_{max}：最高血中濃度　t_{max}：最高血中濃度到達時間

AUC：血中薬物濃度-時間曲線下面積　$t_{1/2}$：消失半減期

注1）国内で承認された本剤の1日最高投与量は3000mgである。

(2) 反復投与

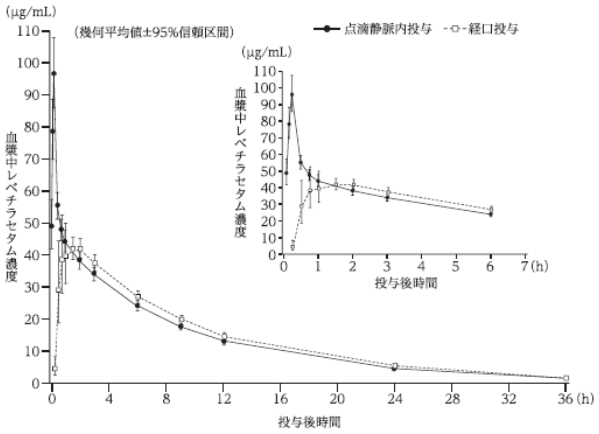
健康成人にレベチラセタムとして1回1000mg又は1500mg（各投与量6例）を1日2回7日間投与したとき、投与1日目（初回投与時）と7日目（最終回投与時）の血漿中濃度は共に投与後約2～3時間にC_{max}を示し、その後約8時間の消失半減期で低下した。また、血漿中濃度は投与3日目には定常状態に達すると推測された[3)]。

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

平均値±SD

(3) 点滴静脈内投与と経口投与の比較

健康成人25例にレベチラセタム1500mgを15分間点滴静脈内投与又は経口投与したとき、レベチラセタムの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、点滴静脈内投与時のC_{max}は約1.6倍高く、AUC及び$t_{1/2}$は類似していた。なお、レベチラセタム経口投与時の生物学的利用率は約100%であった[4)]。



単回投与時の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	点滴静脈内投与 (N=25)	経口投与 (N=25)	幾何平均比 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-t} (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}は中央値（最小値-最大値）

a）点滴静脈内投与/経口投与

16.1.2 小児

生後 1 ヵ月以上 4 歳未満及び 6～12 歳の小児てんかん患者にレベチラセタムとして 20mg/kg 注 2)を単回経口投与したときの血漿中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 5),6)（外国人データ）。

薬物動態パラメータ	生後 1 ヵ月～6 ヵ月未満 (N=3)	生後 6 ヵ月～2 歳未満 (N=6)	生後 2 歳～4 歳未満 (N=3)	6～12 歳 (N=24)
C_{max}（μg/mL）	37.1±7.5	28.8±6.4	30.6±4.1	25.8±8.6
t_{max}（h）	1.0 (1.0-2.1)	1.0 (1.0-4.0)	1.0 (1.0-1.2)	2.3±1.2
AUC（μg･h/mL）	283±61	237±94	234±48	226±64
$t_{1/2}$（h）	5.4±0.5	5.3±1.7	5.2±1.6	6.0±1.1

平均値±SD、4 歳未満の t_{max} は中央値（最小値-最大値）
AUC は、4 歳未満では $AUC_{0-\infty}$、6 歳以上では AUC_{0-24h}
6 歳以上の $t_{1/2}$ は、23 例

注 2）国内で承認された本剤の 1 回投与量は生後 6 ヵ月未満で 7、14、21mg/kg、生後 6 ヵ月以上で 10、20、30mg/kg である。

16.1.3 母集団薬物動態解析

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

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

生後 1 ヵ月～16 歳の外国人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、併用抗てんかん薬及び年齢に基づく腎機能成熟度、V/F に対して体重及び年齢が統計学的に有意な因子として推定された。

生後 1 ヵ月～18 歳未満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、母集団薬物動態モデルに基づき生後 1 ヵ月～4 歳未満及び 4～18 歳未満の小児てんかん患者の薬物動態パラメータの推定値は以下のとおりであった 9)。

薬物動態パラメータ	生後 1 ヵ月～6 ヵ月未満 (N=7)	生後 6 ヵ月～4 歳未満 (N=31)	4～18 歳未満 (N=84)
C_{max}（μg/mL）	16.0 (15.0-17.6)	18.2 (14.7-25.1)	19.3 (15.7-29.2)
$AUC_{tau,ss}$（μg･h/mL）	101.0 (88.5-123.5)	118.5 (80.0-218.0)	141.5 (108.0-264.0)

中央値（最小値-最大値）
本剤の 1 回投与量を生後 6 ヵ月未満は 7mg/kg、生後 6 ヵ月以上体重 50kg 未満は 10mg/kg、体重 50kg 以上は 500mg とした場合の推定値

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

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

16.3 分布

日本人てんかん患者の見かけの分布容積は、母集団薬物動態解析の結果 8)、0.64L/kg と推定され、体内総水分量に近い値となった。

外国人健康成人 17 例を対象にレベチラセタム 1500mg を単回静脈内投与したとき 11)、分布容積の平均値は 41.1L（0.56L/kg）であり、体内総水分量に近い値であった。

in vitro 及び *ex vivo* 試験 12) 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。

16.4 代謝

レベチラセタムは、肝チトクローム P450 系代謝酵素では代謝されない。主要な代謝経路はアセトアミド基の酵素的加水分解であり、これにより生成されるのは主代謝物の ucb L057（カルボキシル体）である。なお、本代謝物に薬理学的活性はない。

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。

16.5 排泄

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

外国人健康成人男性 4 例に ^{14}C-レベチラセタム 500mg を単回経口投与したとき 12)、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 3）国内で承認された本剤の 1 日最高投与量は 3000mg である。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

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/1.73m^2）と比較して、軽度低下者（CL_{CR}：50～<80mL/min/1.73m^2）では 40%、中等度低下者（CL_{CR}：30～<50mL/min/1.73m^2）で 52%、重度低下者（CL_{CR}：<30mL/min/1.73m^2）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 13)。[7.2、9.2.1、9.8 参照]

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-t}（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-t}（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)

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_R (mL/min/1.73m²)	251.4±35.8	111.8±43.9	88.8±44.1	31.3±11.6

平均値±SD、t_{max}及びucb L057の$t_{1/2}$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

16.6.2 血液透析を受けている末期腎機能障害患者

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[13]。[7.2、9.2.2、13.2参照]

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_{0-44h} (μg・h/mL)	464.6±49.6	231.0±18.0
CL/F (mL/min/1.73m²)	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/1.73m²)	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）

16.6.3 肝機能障害患者

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[14]（外国人データ）。[7.3、9.3.1参照]

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/1.73m²) 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/1.73m²)	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

16.6.4 高齢者

高齢者におけるレベチラセタムの薬物動態について、クレアチニンクリアランスが30～71mL/minの被験者16例（年齢61～88歳）を対象として評価した結果、高齢者では消失半減期が約40%延長し、10～11時間となった[15]（外国人データ）。[9.8、16.6.1参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 フェニトイン

フェニトインの単剤治療で十分にコントロールできない部分発作又は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[16]（外国人データ）。

16.7.2 バルプロ酸ナトリウム

健康成人16例を対象に、バルプロ酸ナトリウムの定常状態下においてレベチラセタムを1500mg単回経口投与したとき、バルプロ酸ナトリウムはレベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。レベチラセタムもバルプロ酸ナトリウムの薬物動態に影響を及ぼさなかった[17]（外国人データ）。

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

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

16.7.4 ジゴキシン

健康成人11例を対象に、ジゴキシン（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[19]（外国人データ）。

16.7.5 ワルファリン

プロトロンビン時間の国際標準比（INR）を目標値の範囲内に維持するよう、ワルファリンの投与を継続的に受けている健康成人26例を対象に、ワルファリン（2.5～7.5mg/日）及びレベチラセタム1回1000mg1日2回7日間反復経口投与したとき、レベチラセタムはワルファリン濃度に影響を及ぼさず、プロトロンビン時間も影響を受けなかった。ワルファリンもレベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった[20]（外国人データ）。

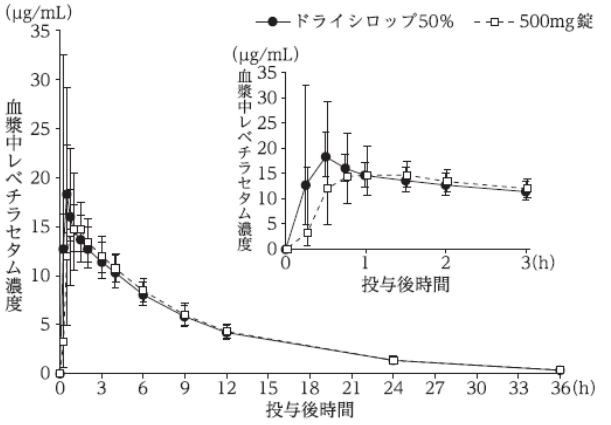
16.7.6 プロベネシド

健康成人23例を対象に、プロベネシド（1回500mgを1日4回）及びレベチラセタム1回1000mg1日2回4日間反復経口投与したとき、プロベネシドはレベチラセタムの薬物動態には影響を及ぼさなかったが、主代謝物ucb L057の腎クリアランスを61%低下させた[21]（外国人データ）。

16.8 その他

16.8.1 生物学的同等性

健康成人26例にレベチラセタム500mg（ドライシロップ50%を1g又は500mg錠を1錠）を空腹時単回投与したとき、レベチラセタムの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。ドライシロップ 50%と500mg錠は生物学的に同等であることが確認された[22]。



単回投与時の薬物動態パラメータ

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

単回投与時の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	ドライシロップ (N=26)	錠剤 (N=26)	製剤間の比較 幾何平均比 a) (90%信頼区間)

C_{max} 及び AUC_{0-t} は幾何平均値［幾何 CV (%)］
t_{max} は中央値（最小値-最大値）
a) ドライシロップ 50%/500mg 錠

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）〉

17.1.1 国内第Ⅲ相試験（成人、単剤療法）

最近てんかんと診断された部分発作を有する16歳以上の患者を対象として、本剤 1000～2000mg/日（1000mg/日を投与中に発作がみられた場合は 2000mg/日に増量）又は3000mg/日（発作の有無にかかわらず、3000mg/日に強制漸増）を単剤にて経口投与したとき、主要評価項目である 1000～2000mg/日群の最終評価用量における 6 ヵ月間発作消失患者の割合は、73.8%（45/61 例）であった。1000～2000mg/日群の最終評価用量での 1 年間発作消失患者の割合は 59.0%（36/61 例）であった。また、3000mg/日群における 6 ヵ月間発作消失患者の割合は 22.2%（2/9 例）、1 年間発作消失患者の割合は 11.1%（1/9 例）であった[23]。

副作用発現頻度は 54.9%（39/71 例）であった。主な副作用は傾眠 32.4%（23/71 例）であった。また、臨床検査値異常（副作用）は、ALT 増加 1.4%（1/71 例）、γ-GTP 増加 1.4%（1/71 例）、好中球数減少 1.4%（1/71 例）、尿中ケトン体陽性 1.4%（1/71 例）であった。

17.1.2 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（成人、併用療法）

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%レスポンダーレート（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[24]。

	例数 a)	週あたりの部分発作回数 b)			プラセボ群に対する減少率 c) d) [95%信頼区間] (p 値)	
		観察期間	評価期間	減少率 (%)		
プラセボ群	65	2.73	2.67	6.11		
1000mg/日群	64	3.58	2.25	19.61	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

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

17.1.3 国内第Ⅲ相試験（成人、併用療法）

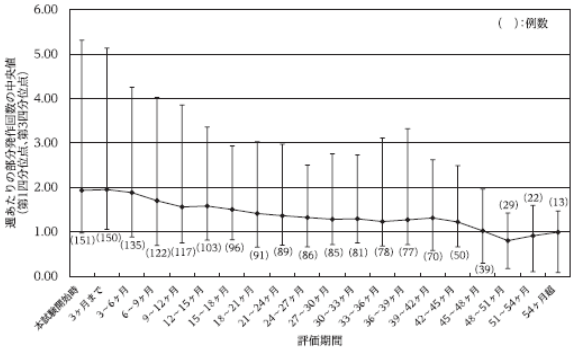
本剤 500mg/日、1000mg/日、2000mg/日、3000mg/日及びプラセボを12週間経口投与(既存の抗てんかん薬との併用)した場合、評価期間における観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率(中央値)は、それぞれ12.92%、18.00%、11.11%、31.67%及び 12.50%であり、主要評価項目である本剤 1000mg/日群、3000mg/日群及びプラセボ群の 3 群間での評価期間における観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率に、統計学的な有意差は認められなかった(p=0.067、Kruskal-Wallis 検定)。なお、各群における50%レスポンダーレートは、プラセボ群 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[25]。

増量期間及び評価期間の副作用発現頻度は、500mg/日投与群 60.6%（43/71 例)、1000mg/日投与群 61.4%（43/70 例)、2000mg/日投与群 58.6%（41/70 例)、3000mg/日投与群 64.3%（45/70 例）であった。主な副作用は 500mg/日投与群で、鼻咽頭炎 14.1%（10/71 例)、下痢 9.9%（7/71 例)、浮動性めまい 7.0%(5/71 例)、傾眠 7.0%(5/71 例)、1000mg/日投与群で、鼻咽頭炎 18.6%（13/70 例)、傾眠 10.0%(7/70 例)、2000mg/日投与群で、傾眠 17.1%(12/70 例)、鼻咽頭炎 15.7%（11/70 例)、挫傷 7.1%（5/70 例)、3000mg/日投与群で鼻咽頭炎 21.4%(15/70 例)、傾眠 17.1%(12/70 例)、好中球数減少 7.1%（4/70 例）であった。

17.1.4 国内長期継続投与試験

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(成人、併用療法)を完了した患者 151 例を対象として、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[26]。

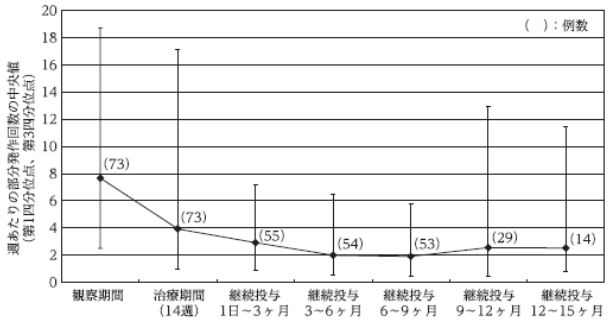
本試験に参加した被験者のうち、76 例がその後計画された継続試験に移行し本試験を終了した（33～36 ヵ月で 1 例、36～48 ヵ月で 47 例、48 ヵ月以降で 28 例)。



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

17.1.5 国内第Ⅲ相試験（小児、4 歳以上）

既存の抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られない部分発作を有する 4 歳以上 16 歳未満の小児てんかん患者 73 例を対象として、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[27]。



副作用発現頻度は 58.9%（43/73 例）であった。主な副作用は、傾眠 42.5%（31/73 例）であった。また、臨床検査値異常（副作用）は、好中球数減少 1.4%（1/73 例）、白血球数増加 1.4%（1/73 例）であった。

17.1.6 国内第Ⅲ相試験（小児、生後 1 ヵ月以上 4 歳未満）

部分発作を有する生後 1 ヵ月以上 4 歳未満の小児てんかん患者 38 例を対象として、本剤を生後 1 ヵ月以上 6 ヵ月未満の患者には 14～42mg/kg/日、生後 6 ヵ月以上 4 歳未満の患者には 20～60mg/kg/日を 1 日 2 回に分けて経口投与（既存の抗てんかん薬との併用又は単剤）したときの有効性及び安全性を評価した。

併用療法

既存の抗てんかん薬で部分発作がコントロールされていない小児てんかん患者 32 例を対象として、本剤を 6 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週あたりの部分発作回数のベースラインからの減少率の中央値（95%信頼区間）は、24.24%（-25.48%, 51.85%）であり、この 95%信頼区間の下限値は事前に規定した閾値 15%よりも低かった。また、投与 6 週目における週あたりの部分発作回数の完全消失例の割合（ベースラインから週あたりの部分発作回数が 100%減少した被験者の割合）は 15.6%（5/32 例）であった[28]。

副作用発現頻度は 43.8%（14/32 例）であり、主な副作用は傾眠 21.9%（7/32 例）、激越 6.3%（2/32 例）であった。

単剤療法

最近てんかんと診断された小児てんかん患者 6 例を対象として、本剤を 6 週間単剤にて経口投与したときの部分発作回数のベースラインからの減少率の中央値は、51.10%であった。また、6 ヵ月間継続して発作消失となった被験者の割合は 33.3%（2/6 例）であった[28]。

副作用発現頻度は 16.7%(1/6 例)であり、副作用は激越、頻尿であった。

〈他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法〉

17.1.7 国際共同第Ⅲ相試験（成人）

既存の抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られない強直間代発作を有する 16 歳以上のてんかん患者 251 例（日本人 43 例を含む）を対象として、本剤 1000 若しくは 3000mg/日（1000mg/日から投与を開始し、投与 8 週までに発作がみられた場合は 2 週間隔で 1000mg/日ずつ 3000mg/日に増量）又はプラセボを 28 週間経口投与（既存の抗てんかん薬との併用）したとき、主要評価項目である観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率は下表のとおりであり、プラセボ群と本剤群の間で統計学的な有意差が認められた（p<0.0001、投与群及び国を因子、観察期間における週あたりの強直間代発作回数を共変量とする共分散分析）[29]。

	例数 a)	週あたりの強直間代発作回数 b)			プラセボ群との差 c) [95%信頼区間] (p 値)
		観察期間	治療期間	減少率(%)	
プラセボ群	109	0.83	0.65	19.64	56.13 [44.02, 68.24] (p<0.0001)
本剤群	117	0.89	0.16	76.98	

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

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

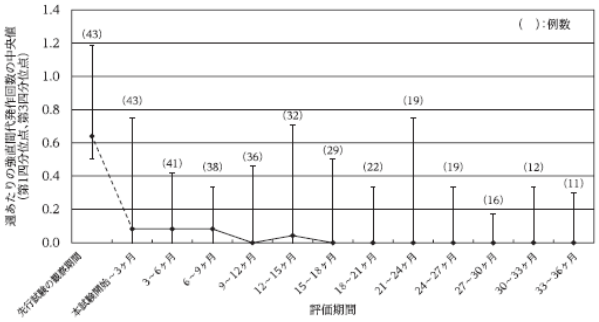
17.1.8 国内第Ⅲ相試験（小児）

既存の抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られない強直間代発作を有する 4 歳以上 16 歳未満の小児てんかん患者 13 例を対象として、本剤 40 又は 60mg/kg/日（体重 50kg 以上は 2000 又は 3000mg/日）を 24 週間経口投与（既存の抗てんかん薬との併用）したとき、主要評価項目である観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率の中央値（95%信頼区間）は、56.52%（-15.74%, 98.18%）であった[30]。

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

17.1.9 長期継続投与試験（成人及び小児）

国際共同第Ⅲ相試験若しくは小児国内第Ⅲ相試験を完了、又は国際共同第Ⅲ相試験を効果不十分のため投与 20 週以降に中止した日本人患者 44 例を対象として、成人（16 歳以上）では本剤 1000～3000mg/日、小児では本剤 20～60mg/kg/日（体重 50kg 以上は 1000～3000mg/日）を経口投与したとき、強直間代発作回数は以下のとおりであった[31]。



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

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

レベチラセタムは、各種受容体及び主要なイオンチャネルとは結合しないが[32]、神経終末のシナプス小胞たん白質 2A（SV2A）との結合[32),33]、N 型 Ca^{2+}チャネル阻害[34]、細胞内 Ca^{2+}の遊離抑制[35]、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[36]、神経細胞間の過剰な同期化の抑制[37]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[38]。

18.2 てんかん発作に対する作用

古典的スクリーニングモデルである最大電撃けいれんモデル及び最大ペンチレンテトラゾール誘発けいれんモデルなどでは、けいれん抑制作用を示さなかった[39]が、角

膜電気刺激キンドリングマウス[39]、ペンチレンテトラゾールキンドリングマウス[39]、ピロカルピン又はカイニン酸を投与のラット[39]、ストラスブール遺伝性欠神てんかんラット（GAERS）[40]、聴原性発作マウス[41]などの部分発作、全般発作を反映したてんかん動物モデルにおいて、発作抑制作用を示した。

18.3 抗てんかん原性作用

扁桃核電気刺激キンドリングラットにおいて、キンドリング形成を抑制した[42]。

18.4 中枢神経に対するその他の作用

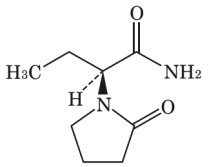
ラットのMorris水迷路試験において認知機能に影響を及ぼさず[43]、ローターロッド試験では運動機能に影響を及ぼさなかった[39]。また、中大脳動脈結紮ラットにおいて神経細胞保護作用を示した[44]。

19. 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：$C_8H_{14}N_2O_2$

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：log P=-0.60（pH7.4、1-オクタノール／リン酸緩衝液）

22. 包装

100g、500g［プラスチックボトル、乾燥剤入り］

23. 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単回投与時の薬物動態（2010年7月23日承認、CTD 2.7.6.3.1）
3) 社内資料：日本人健康成人におけるレベチラセタム反復投与時の薬物動態（2010年7月23日承認、CTD 2.7.6.3.2）
4) 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（2014年7月4日承認、CTD 2.7.6.1.1）
5) 社内資料：外国小児てんかん患者におけるレベチラセタム単回投与時の薬物動態（2013年5月31日承認、CTD 2.7.6.2.1）
6) 社内資料：外国小児てんかん患者（生後1ヵ月～4歳未満）におけるレベチラセタム単回投与時の薬物動態（△年△月△日承認、CTD 2.7.6.1.1）
7) 社内資料：レベチラセタムに関する母集団薬物動態解析-1（2010年7月23日承認、CTD 2.7.2.2.3）
8) Toublanc N, et al.: Drug Metab Pharmacokinet. 2014;29:61-68
9) 社内資料：レベチラセタムに関する母集団薬物動態解析-2（△年△月△日承認、CTD 2.7.2.2.2.1）
10) 社内資料：日本人健康成人におけるレベチラセタムの薬物動態に及ぼす食事の影響（2010年7月23日承認、CTD 2.7.6.1.2）
11) Ramael S, et al.: Clin Ther. 2006;28:734-744
12) Strolin Benedetti M, et al.: Eur J Clin Pharmacol. 2003;59:621-630
13) 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
14) Brockmöller J, et al.: Clin Pharmacol Ther. 2005;77:529-541
15) 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（2010年7月23日承認、CTD 2.7.6.4.1）
16) Browne T R, et al.: J Clin Pharmacol. 2000;40:590-595
17) Coupez R, et al.: Epilepsia. 2003;44:171-178
18) Ragueneau-Majlessi I, et al.: Epilepsia. 2002;43:697-702
19) Levy R H, et al.: Epilepsy Res. 2001;46:93-99
20) Ragueneau-Majlessi I, et al.: Epilepsy Res. 2001;47:55-63
21) 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(2010年7月23日承認、CTD 2.7.6.5.4)
22) 社内資料：ドライシロップと錠剤の生物学的同等性試験(2013年6月28日承認、CTD 2.7.6.1.1)
23) 社内資料：日本における部分発作単剤療法の第Ⅲ相試験
24) 社内資料：日本における部分発作併用療法のプラセボ対照比較試験（国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（成人、併用療法））（2010年7月23日承認、CTD 2.7.6.7.1）
25) 社内資料：日本における部分発作併用療法のプラセボ対照比較試験（国内第Ⅲ相試験（成人、併用療法））（2010年7月23日承認、CTD 2.7.6.7.2）
26) 八木和一 他：てんかん研究 2012;29:441-454
27) 社内資料：日本における部分発作併用療法の小児第Ⅲ相試験（2013年5月31日承認、CTD 2.7.6.4.2）
28) 社内資料：日本における部分発作を有する生後1ヵ月以上4歳未満の小児第Ⅲ相試験（△年△月△日承認、CTD 2.7.6.3.1）
29) 社内資料：日本及び中国における強直間代発作併用療法のプラセボ対照比較試験（2016年2月29日承認、CTD 2.7.6.1.1）
30) 社内資料：日本における強直間代発作併用療法の小児第Ⅲ相試験（2016年2月29日承認、CTD 2.7.6.2.1）
31) 社内資料：日本における強直間代発作併用療法の長期継続投与試験（2016年2月29日承認、CTD 2.7.6.2.2）
32) Noyer M, et al.: Eur J Pharmacol. 1995;286:137-146
33) Lynch B A, et al.: Proc Nat Acad Sci U.S.A. 2004;101:9861-9866
34) Lukyanetz E A, et al.: Epilepsia. 2002;43:9-18
35) Pisani A, et al.: Epilepsia. 2004;45:719-728
36) Rigo J M, et al.: Br J Pharmacol. 2002;136:659-672
37) Margineanu D G, et al.: Pharmacol Res. 2000;42:281-285
38) Kaminski R M, et al.: Neuropharmacology. 2008;54:715-720
39) Klitgaard H, et al.: Eur J Pharmacol. 1998;353:191-206
40) Gower A J, et al.: Epilepsy Res. 1995;22:207-213
41) Gower A J, et al.: Eur J Pharmacol. 1992;222:193-203
42) Löscher W, et al.: J Pharmacol Exp Ther. 1998;284:474-479
43) Lamberty Y, et al.: Epilepsy Behav. 2000;1:333-342
44) Hanon E, et al.: Seizure. 2001;10:287-293

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ユーシービージャパン株式会社

ユーシービーケアーズ　コンタクトセンター

〒160-0023　東京都新宿区西新宿8丁目17番1号

TEL：0120-093-189

受付時間 9:00～17:30（土日・祝日・会社休日を除く）

26. 製造販売業者等

26.1 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

2022 年 XX 改訂（第 X 版、用法用量変更）

日本標準商品分類番号
871139

承認番号	22600AMX00747000
販売開始	2015 年 12 月

貯　　法：室温保存
有効期間：30 ヵ月

抗てんかん剤
処方箋医薬品注)
レベチラセタム注射液

イーケプラ®点滴静注 500mg

E Keppra® for I.V. infusion

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分又はピロリドン誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販　売　名	イーケプラ点滴静注 500mg
成分・分量注)	1 バイアル（5mL）中レベチラセタム 500mg
添　加　剤	酢酸ナトリウム水和物、氷酢酸、塩化ナトリウム、注射用水

注）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。

3.2 製剤の性状

販　売　名	イーケプラ点滴静注 500mg
性　　状	無色澄明の液
pH	5.0～6.0
浸透圧比	約 3（生理食塩液に対する比）

4. 効能又は効果

○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
・てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）
・他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法
○てんかん重積状態

5. 効能又は効果に関連する注意

〈てんかん重積状態〉
診療ガイドライン[1)]を参考とし、本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること。

6. 用法及び用量

〈一時的に経口投与ができない患者におけるレベチラセタム経口製剤の代替療法〉
［部分発作（二次性全般化発作を含む）］
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 分かけて点滴静脈内投与する。
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 分かけて点滴静脈内投与する。
小児（生後 6 ヵ月以上）：通常、生後 6 ヵ月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 分かけて点滴静脈内投与する。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。
小児（生後 1 ヵ月以上 6 ヵ月未満）：通常、生後 1 ヵ月以上 6 ヵ月未満の小児にはレベチラセタムとして 1 日 14mg/kg を 1 日 2 回に分け、1 回量を 15 分かけて点滴静脈内投与する。
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（生後 6 ヵ月以上）：生後 6 ヵ月以上の小児では 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。
小児（生後 1 ヵ月以上 6 ヵ月未満）：生後 1 ヵ月以上 6 ヵ月未満の小児では 1 日最高投与量は 42mg/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 14mg/kg 以下ずつ行う。
［強直間代発作］
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 分かけて点滴静脈内投与する。
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 分かけて点滴静脈内投与する。
小児（4 歳以上）：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 分かけて点滴静脈内投与する。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）：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。
〈てんかん重積状態〉
通常、成人にはレベチラセタムとして 1 回 1000～3000 mgを静脈内投与（投与速度は 2～5mg/kg/分で静脈内投与）するが、1 日最大投与量は 3000mg とする。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉
7.1 本剤は、希釈してから投与すること。［14.1.1 参照］
7.2 腎機能障害を有する成人患者に本剤を投与する場合は、下表に示すクレアチニンクリアランス値を参考として本剤の投与量及び投与間隔を調節すること。また、血液透析を受けている成人患者では、クレアチニンクリアランス値に応じた 1 日用量に加えて、血液透析を実施した後に本剤の追加投与を行うこと。なお、ここで示している用法及び用量はシミュレーション結果に基づくものであることから、患者ごとに慎重に観察しながら、用法及び用量を調節すること。また、腎機能障害を有する小児患者についても腎機能の程度に応じて、本剤の投与量及び投与間隔を調節するなど慎重に投与すること。［9.2.1、9.2.2、9.8、16.6.1、16.6.2 参照］

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

a)てんかん重積状態を除く

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

〈一時的に経口投与ができない患者におけるレベチラセタム経口製剤の代替療法〉

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

7.5 点滴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及び用量は、点滴静脈内投与と同じ1日用量及び投与回数とすること。

7.6 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日間以上の点滴静脈内投与は実施していない。

8. 重要な基本的注意

8.1 連用中における投与量の急激な減量ないし投与中止により、てんかん発作の増悪又はてんかん重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。

8.2 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

8.3 易刺激性、錯乱、焦燥、興奮、攻撃性等の精神症状があらわれ、自殺企図に至ることもあるので、本剤投与中は患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。[8.4、11.1.6、15.1.1 参照]

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎機能障害のある患者

[7.2、16.6.1 参照]

9.2.2 血液透析を受けている末期腎機能障害のある患者

[7.2、16.6.2 参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度肝機能障害のある患者（Child-Pugh 分類 C）

[7.3、16.6.3 参照]

9.5 妊婦

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

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

・ラットにおいて胎児移行性が認められている。

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

9.6 授乳婦

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

ヒト乳汁中へ移行することが報告されている。

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児、4歳未満の幼児に対する国内臨床試験は実施していない。生後1ヵ月～16歳未満での国内臨床試験は経口剤に限られる。

9.8 高齢者

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。高齢者では腎機能が低下していることが多い。[7.2、16.6.1、16.6.4 参照]

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（いずれも頻度不明）

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

11.1.2 薬剤性過敏症症候群（頻度不明）

初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがある。なお、ヒトヘルペスウイルス6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること[2)]。

11.1.3 重篤な血液障害（頻度不明）

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

11.1.4 肝不全、肝炎（いずれも頻度不明）

肝不全、肝炎等の重篤な肝障害があらわれることがある。

11.1.5 膵炎（頻度不明）

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

11.1.6 攻撃性、自殺企図（いずれも1%未満）

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

11.1.7 横紋筋融解症（頻度不明）

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

11.1.8 急性腎障害（頻度不明）

11.1.9 悪性症候群（頻度不明）

発熱、筋強剛、血清CK上昇、頻脈、血圧の変動、意識障害、発汗過多、白血球の増加等があらわれた場合には投与を中止し、体冷却、水分補給、呼吸管理等の適切な処置を行うこと。また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。

11.2 その他の副作用

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

13. 過量投与

13.1 症状

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

13.2 処置

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 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。[7.1参照]

14.1.2 希釈後は、速やかに使用すること。

14.1.3 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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外で実施された本剤を含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬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。[8.3、8.4、11.1.6参照]

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

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

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 成人

(1) 単回投与及び反復投与

健康成人にレベチラセタム1500mgを15分間にて単回点滴静脈内投与及び1日2回4.5日間反復点滴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[3)]。

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]
$AUC_{0-\infty}$ (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}は中央値(最小値-最大値)

a) 反復投与ではCL_{ss}

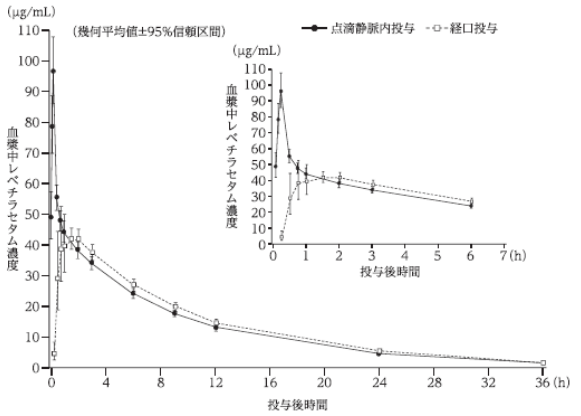
C_{max}:最高血中濃度　t_{max}:最高血中濃度到達時間

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) 点滴静脈内投与と経口投与の比較

健康成人25例にレベチラセタム1500mgを15分間点滴静脈内投与又は経口投与したとき、レベチラセタムの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、点滴静脈内投与時のC_{max}は約1.6倍高く、AUC及び$t_{1/2}$は類似していた。なお、レベチラセタム経口投与時の生物学的利用率は約100%であった[4)]。



薬物動態パラメータ	点滴静脈内投与 (N=25)	経口投与 (N=25)	幾何平均比 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-t} (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) 点滴静脈内投与/経口投与

16.1.2 小児

(1) 小児てんかん患者

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) から収集したレベチラセタム点滴静脈内投与時の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な因子として推定された。また、母集団薬物動態モデルに基づき生後 1 ヵ月～4 歳未満の小児患者でのレベチラセタム 15 分間点滴静脈内投与後の薬物動態パラメータを推定した結果は以下のとおりであった[5] (外国人データ)。

薬物動態パラメータ	生後 1 ヵ月～6 ヵ月未満 (N=6)	生後 6 ヵ月～2 歳未満 (N=4)	2～4 歳未満 (N=7)
C_{max} (μg/mL)	15.4±3.3	20.0±6.7	25.5±5.1
$AUC_{tau,ss}$ (μg・h/mL)	78.8±9.0	77.0±23.6	96.6±17.5

平均値±SD
本剤の 1 回投与量を生後 6 ヵ月未満は 7mg/kg、生後 6 ヵ月以上体重 50kg 未満は 10mg/kg とした場合の推定値

(2) 母集団薬物動態解析 (経口剤における試験成績)

小児：小児 (4～16 歳) 及び成人 (16～55 歳) のてんかん患者から得られた血漿中レベチラセタム濃度データを用いて、母集団薬物動態解析を行った。その結果、CL/F に対して体重及び併用抗てんかん薬、V/F に対して体重が統計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。小児及び成人てんかん患者の血漿中薬物濃度をシミュレーションした結果、小児てんかん患者に 10～30mg/kg を 1 日 2 回投与した際の血漿中薬物濃度は、成人てんかん患者に 500～1500mg 1 日 2 回投与した際と同様と予測された[6]。

生後 1 ヵ月～16 歳の外国人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、併用抗てんかん薬及び年齢に基づく腎機能成熟度、V/F に対して体重及び年齢が統計学的に有意な因子として推定された。

生後 1 ヵ月～18 歳未満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、母集団薬物動態モデルに基づき生後 1 ヵ月～4 歳未満及び 4～18 歳未満の小児てんかん患者の薬物動態パラメータの推定値は以下のとおりであった[7]。

薬物動態パラメータ	生後 1 ヵ月～6 ヵ月未満 (N=7)	生後 6 ヵ月～4 歳未満 (N=31)	4～18 歳未満 (N=84)
C_{max} (μg/mL)	16.0 (15.0-17.6)	18.2 (14.7-25.1)	19.3 (15.7-29.2)
$AUC_{tau,ss}$ (μg・h/mL)	101.0 (88.5-123.5)	118.5 (80.0-218.0)	141.5 (108.0-264.0)

中央値 (最小値-最大値)
本剤の 1 回投与量を生後 6 ヵ月未満は 7mg/kg、生後 6 ヵ月以上体重 50kg 未満は 10mg/kg、体重 50kg 以上は 500mg とした場合の推定値

16.3 分布

健康成人にレベチラセタム 1500mg を単回点滴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[3]、体内総水分量に近い値であった。*in vitro* 及び *ex vivo* 試験[8] 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。

16.4 代謝

レベチラセタムは、肝チトクローム P450 系代謝酵素では代謝されない。主要な代謝経路はアセトアミド基の酵素的加水分解であり、これにより生成されるのは主代謝物の ucb L057 (カルボキシル体) である。なお、本代謝物に薬理学的活性はない。

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。

16.5 排泄

健康成人にレベチラセタム 1500mg を単回点滴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[3]。

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[9]、投与 48 時間後までの投与量に対する尿中排泄率の平均値は、未変化体として 56.3～65.3%、ucb L057 として 17.7～21.9%であった。

外国人健康成人男性 4 例に ^{14}C-レベチラセタム 500mg を単回経口投与したとき[8]、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。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者 (経口剤における試験成績)

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/1.73m^2) と比較して、軽度低下者 (CL_{CR}：50～<80mL/min/1.73m^2) では 40%、中等度低下者 (CL_{CR}：30～<50mL/min/1.73m^2) で 52%、重度低下者 (CL_{CR}：<30mL/min/1.73m^2) 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[10]。[7.2、9.2.1、9.8、16.6.4 参照]

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-t} (μg・h/mL)	167.9±27.9	250.5±41.0	171.2±27.8	215.3±41.0

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)
$t_{1/2}$ (h)	7.6±0.5	12.7±1.4	15.7±2.6	20.3±5.5
CL/F (mL/min/1.73m²)	51.7±4.1	31.2±4.8	24.9±3.9	20.6±4.0
CL_R (mL/min/1.73m²)	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-t} (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/1.73m²)	251.4±35.8	111.8±43.9	88.8±44.1	31.3±11.6

平均値±SD、t_{max}及びucb L057の$t_{1/2}$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

16.6.2 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）

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[10]。［7.2、9.2.2、13.2参照］

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/1.73m²)	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/1.73m²)	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）

16.6.3 肝機能障害患者（経口剤における試験成績）

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[11]（外国人データ）。［7.3、9.3.1参照］

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/1.73m²) 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/1.73m²)	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

16.6.4 高齢者（経口剤における試験成績）

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[12]（外国人データ）。［9.8、16.6.1参照］

16.7 薬物相互作用

16.7.1 フェニトイン（経口剤における試験成績）

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[13]（外国人データ）。

16.7.2 バルプロ酸ナトリウム（経口剤における試験成績）

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[14]（外国人データ）。

16.7.3 経口避妊薬（エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの合剤）（経口剤における試験成績）

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[15]（外国人データ）。

16.7.4 ジゴキシン（経口剤における試験成績）

健康成人11例を対象に、ジゴキシン（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[16]（外国人データ）。

16.7.5 ワルファリン（経口剤における試験成績）

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[17]（外国人データ）。

16.7.6 プロベネシド（経口剤における試験成績）

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[18]（外国人データ）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）〉

17.1.1 国内第Ⅱ相試験（経口剤から注射剤への切り替え試験）

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分間点滴静脈内投与（4日間、1日2回）に切り替えたとき、経口投与時及び点滴静脈内投与時における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[19]。

副作用発現頻度は18.8%（3/16例）であった。副作用は、注射部位炎症6.3%（1/16例）、注射部位疼痛6.3%（1/16

例)、注射部位腫脹 6.3%（1/16 例）であった。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験（成人、単剤療法）

最近てんかんと診断された部分発作を有する16歳以上の患者を対象として、レベチラセタム 1000～2000mg/日（1000mg/日を投与中に発作がみられた場合は 2000mg/日に増量）又は 3000mg/日（発作の有無にかかわらず、3000mg/日に強制漸増）を単剤にて経口投与したとき、主要評価項目である 1000～2000mg/日群の最終評価用量における6ヵ月間発作消失患者の割合は、73.8%(45/61 例)であった。1000～2000mg/日群の最終評価用量での 1 年間発作消失患者の割合は 59.0%(36/61 例)であった。また、3000mg/日群における 6 ヵ月間発作消失患者の割合は 22.2%(2/9 例)、1 年間発作消失患者の割合は 11.1%(1/9 例）であった[20]。

副作用発現頻度は 54.9%（39/71 例）であった。主な副作用は傾眠 32.4%（23/71 例）であった。また、臨床検査値異常（副作用）は、ALT 増加 1.4%（1/71 例）、γ-GTP 増加 1.4%（1/71 例）、好中球数減少 1.4%（1/71 例）、尿中ケトン体陽性 1.4%（1/71 例）であった。

17.1.3 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（成人、併用療法）

レベチラセタム 1000mg/日、3000mg/日及びプラセボを 12 週間経口投与（既存の抗てんかん薬との併用）した場合、主要評価項目である週あたりの部分発作回数減少率は下表のとおりであり、プラセボ群とレベチラセタム群（1000 及び 3000mg/日）並びにレベチラセタム 1000mg/日群の間で統計学的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%レスポンダーレート（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[21]。

	例数 a)	週あたりの部分発作回数 b)			プラセボ群に対する減少率 c) d) ［95%信頼区間］（p 値）	
		観察期間	評価期間	減少率（%）		
プラセボ群	65	2.73	2.67	6.11		
1000mg/日群	64	3.58	2.25	19.61	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

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

17.1.4 国内第Ⅲ相試験 （成人、併用療法）

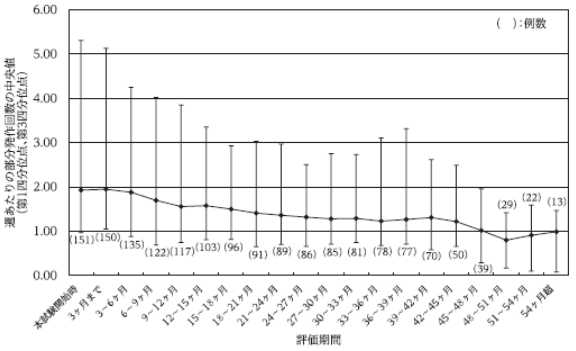
レベチラセタム500mg/日、1000mg/日、2000mg/日、3000mg/日及びプラセボを 12 週間経口投与（既存の抗てんかん薬との併用）した場合、評価期間における観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率（中央値）は、それぞれ 12.92%、18.00%、11.11%、31.67%及び 12.50%であり、主要評価項目であるレベチラセタム 1000mg/日群、3000mg/日群及びプラセボ群の 3 群間での評価期間における観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率に、統計学的な有意差は認められなかった（p=0.067、Kruskal-Wallis 検定)。なお、各群における 50%レ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

増量期間及び評価期間の副作用発現頻度は、500mg/日投与群 60.6%（43/71 例）、1000mg/日投与群 61.4%（43/70 例）、2000mg/日投与群 58.6%（41/70 例）、3000mg/日投与群 64.3%（45/70 例）であった。主な副作用は 500mg/日投与群で、鼻咽頭炎 14.1%（10/71 例）、下痢 9.9%（7/71 例)、浮動性めまい 7.0%(5/71 例)、傾眠 7.0%(5/71 例)、1000mg/日投与群で、鼻咽頭炎 18.6%（13/70 例）、傾眠 10.0%（7/70 例)、2000mg/日投与群で、傾眠 17.1%（12/70 例）、鼻咽頭炎 15.7%（11/70 例）、挫傷 7.1%（5/70 例）、3000mg/日投与群で鼻咽頭炎 21.4%(15/70 例)、傾眠 17.1%（12/70 例）、好中球数減少 7.1%（4/70 例）であった。

17.1.5 国内長期継続投与試験

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（成人、併用療法）を完了した患者 151 例を対象として、レベチラセタム 1000～3000mg/日を 1 日 2 回に分けて経口投与したときの部分発作回数は以下のとおりであった[23]。

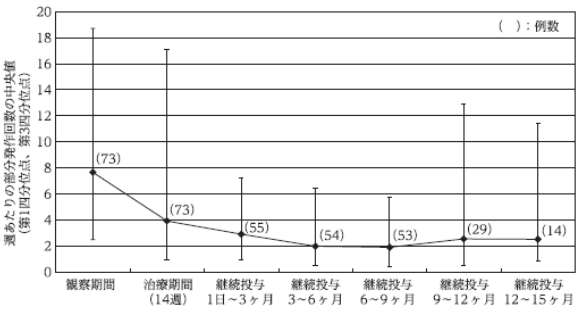
本試験に参加した被験者のうち、76 例がその後計画された継続試験に移行し本試験を終了した（33～36 ヵ月で 1 例、36～48 ヵ月で 47 例、48 ヵ月以降で 28 例)。



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

17.1.6 国内第Ⅲ相試験（小児、4 歳以上）

既存の抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られない部分発作を有する 4 歳以上 16 歳未満の小児てんかん患者 73 例を対象として、レベチラセタム 40 又は 60mg/kg/日（体重 50kg 以上は 2000 又は 3000mg/日）を 1 日 2 回に分けて 14 週間経口投与（既存の抗てんかん薬との併用）したとき、主要評価項目である観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率の中央値(95%信頼区間)は、43.21%(26.19%, 52.14%)であり、発作頻度の減少が認められた。また、小児てんかん患者 55 例に 14 週以降もレベチラセタム 20～60mg/kg/日（体重 50kg 以上は 1000～3000mg/日）を 1 日 2 回に分けて継続投与したときの部分発作回数は以下のとおりであった[24]。



副作用発現頻度は 58.9%（43/73 例）であった。主な副作用は、傾眠 42.5%（31/73 例）であった。また、臨床検査値異常（副作用）は、好中球数減少 1.4%（1/73 例)、白血球数増加 1.4%（1/73 例）であった。

17.1.7 国内第Ⅲ相試験（小児、生後1ヵ月以上4歳未満）

部分発作を有する生後1ヵ月以上4歳未満の小児てんかん患者38例を対象として、レベチラセタムを生後1ヵ月以上6ヵ月未満の患者には14～42mg/kg/日、生後6ヵ月以上4歳未満の患者には20～60mg/kg/日を1日2回に分けて経口投与（既存の抗てんかん薬との併用又は単剤）したときの有効性及び安全性を評価した。

併用療法

既存の抗てんかん薬で部分発作がコントロールされていない小児てんかん患者32例を対象として、レベチラセタムを6週間経口投与（既存の抗てんかん薬と併用）したとき、主要評価項目である週あたりの部分発作回数のベースラインからの減少率の中央値(95%信頼区間)は、24.24%(−25.48%,51.85%)であり、この95%信頼区間の下限値は事前に規定した閾値15%よりも低かった。また、投与6週目における週あたりの部分発作回数の完全消失例の割合(ベースラインから週あたりの部分発作回数が100%減少した被験者の割合)は15.6%（5/32例）であった[25]。

副作用発現頻度は43.8%（14/32例）であり、主な副作用は傾眠21.9%（7/32例）、激越6.3%（2/32例）であった。

単剤療法

最近てんかんと診断された小児てんかん患者6例を対象として、レベチラセタムを6週間単剤にて経口投与したときの部分発作回数のベースラインからの減少率の中央値は、51.10%であった。また、6ヵ月間継続して発作消失となった被験者の割合は33.3%（2/6例）であった[25]。

副作用発現頻度は16.7%(1/6例)であり、副作用は激越、頻尿であった。

〈他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法〉

17.1.8 国際共同第Ⅲ相試験（成人）

既存の抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られない強直間代発作を有する16歳以上のてんかん患者251例（日本人43例を含む）を対象として、レベチラセタム1000若しくは3000mg/日（1000mg/日から投与を開始し、投与8週までに発作がみられた場合は2週間隔で1000mg/日ずつ3000mg/日に増量）又はプラセボを28週間経口投与（既存の抗てんかん薬との併用）したとき、主要評価項目である観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率は下表のとおりであり、プラセボ群とレベチラセタム群の間で統計学的な有意差が認められた（p<0.0001、投与群及び国を因子、観察期間における週あたりの強直間代発作回数を共変量とする共分散分析）[26]。

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

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

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

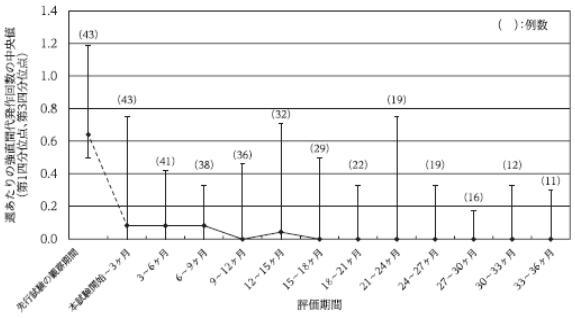
17.1.9 国内第Ⅲ相試験（小児）

既存の抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られない強直間代発作を有する4歳以上16歳未満の小児てんかん患者13例を対象として、レベチラセタム40又は60mg/kg/日（体重50kg以上は2000又は3000mg/日）を24週間経口投与（既存の抗てんかん薬との併用）したとき、主要評価項目である観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率の中央値（95%信頼区間）は、56.52%(−15.74%, 98.18%)であった[27]。

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

17.1.10 長期継続投与試験（成人及び小児）

国際共同第Ⅲ相試験若しくは小児国内第Ⅲ相試験を完了、又は国際共同第Ⅲ相試験を効果不十分のため投与20週以降に中止した日本人患者44例を対象として、成人（16歳以上）ではレベチラセタム1000～3000mg/日、小児ではレベチラセタム20～60mg/kg/日（体重50kg以上は1000～3000mg/日）を経口投与したとき、強直間代発作回数は以下のとおりであった[28]。



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

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

レベチラセタムは、各種受容体及び主要なイオンチャネルとは結合しないが[29]、神経終末のシナプス小胞たん白質2A（SV2A）との結合[29),30]、N型Ca^{2+}チャネル阻害[31]、細胞内Ca^{2+}の遊離抑制[32]、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[33]、神経細胞間の過剰な同期化の抑制[34]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[35]。

18.2 てんかん発作に対する作用

古典的スクリーニングモデルである最大電撃けいれんモデル及び最大ペンチレンテトラゾール誘発けいれんモデルなどでは、けいれん抑制作用を示さなかった[36]が、角膜電気刺激キンドリングマウス[36]、ペンチレンテトラゾールキンドリングマウス[36]、ピロカルピン又はカイニン酸を投与のラット[36]、ストラスブール遺伝性欠神てんかんラット（GAERS）[37]、聴原性発作マウス[38]などの部分発作、全般発作を反映したてんかん動物モデルにおいて、発作抑制作用を示した。

18.3 抗てんかん原性作用

扁桃核電気刺激キンドリングラットにおいて、キンドリング形成を抑制した[39]。

18.4 中枢神経に対するその他の作用

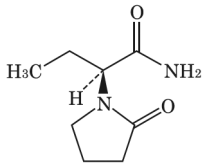
ラットのMorris水迷路試験において認知機能に影響を及ぼさず[40]、ローターロッド試験では運動機能に影響を及ぼさなかった[36]。また、中大脳動脈結紮ラットにおいて神経細胞保護作用を示した[41]。

19. 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：$C_8H_{14}N_2O_2$

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：log P=-0.60（pH7.4、1-オクタノール／リン酸緩衝液）

22. 包装

バイアル［5mL×6本］

23. 主要文献

1) てんかん診療ガイドライン 2018 追補版
2) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル　薬剤性過敏症症候群
3) 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（2014年7月4日承認、CTD2.7.6.3.1）
4) 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（2014年7月4日承認、CTD2.7.6.1.1）
5) 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（2014年7月4日承認、CTD2.7.2.2(6)）
6) Toublanc N, et al.: Drug Metab Pharmacokinet. 2014;29:61-68
7) 社内資料：レベチラセタムに関する母集団薬物動態解析-2（△年△月△日承認、CTD 2.7.2.2.2.1）
8) Strolin Benedetti M, et al.: Eur J Clin Pharmacol. 2003;59:621-630
9) 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（2010年7月23日承認、CTD2.7.6.3.1）
10) 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
11) Brockmöller J, et al.: Clin Pharmacol Ther. 2005;77:529-541
12) 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（2010年7月23日承認、CTD2.7.6.4.1）
13) Browne T R, et al.:J Clin Pharmacol. 2000;40:590-595
14) Coupez R, et al.: Epilepsia. 2003;44:171-178
15) Ragueneau-Majlessi I, et al.: Epilepsia. 2002;43:697-702
16) Levy R H, et al.: Epilepsy Res. 2001;46:93-99
17) Ragueneau-Majlessi I, et al.: Epilepsy Res. 2001;47:55-63
18) 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(2010年7月23日承認、CTD2.7.6.5.4)
19) 井上有史 他：臨床精神薬理 2014; 17: 413-422
20) 社内資料：日本における部分発作単剤療法の第Ⅲ相試験
21) 社内資料：日本における部分発作併用療法のプラセボ対照比較試験（国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（成人、併用療法））（2010年7月23日承認、CTD2.7.6.7.1）
22) 社内資料：日本における部分発作併用療法のプラセボ対照比較試験（国内第Ⅲ相試験（成人、併用療法））（2010年7月23日承認、CTD2.7.6.7.2）
23) 八木和一 他：てんかん研究 2012; 29: 441-454
24) 社内資料：日本における部分発作併用療法の小児第Ⅲ相試験（2013年5月31日承認、CTD2.7.6.4.2）
25) 社内資料：日本における部分発作を有する生後1ヵ月以上4歳未満の小児第Ⅲ相試験（△年△月△日承認、CTD2.7.6.3.1）
26) 社内資料：日本及び中国における強直間代発作併用療法のプラセボ対照比較試験(2016年2月29日承認、CTD2.7.6.1.1)
27) 社内資料：日本における強直間代発作併用療法の小児第Ⅲ相試験（2016年2月29日承認、CTD2.7.6.2.1）
28) 社内資料：日本における強直間代発作併用療法の長期継続投与試験（2016年2月29日承認、CTD2.7.6.2.2）
29) Noyer M, et al.: Eur J Pharmacol. 1995;286:137-146
30) Lynch B A, et al.: Proc Nat Acad Sci U.S.A. 2004;101:9861-9866
31) Lukyanetz E A, et al.: Epilepsia. 2002;43:9-18
32) Pisani A, et al.: Epilepsia. 2004;45:719-728
33) Rigo J M, et al.: Br J Pharmacol. 2002;136:659-672
34) Margineanu D G, et al.: Pharmacol Res. 2000;42:281-285
35) Kaminski R M, et al.: Neuropharmacology. 2008;54:715-720
36) Klitgaard H, et al.: Eur J Pharmacol. 1998;353:191-206
37) Gower A J, et al.: Epilepsy Res. 1995;22:207-213
38) Gower A J, et al.: Eur J Pharmacol. 1992;222:193-203
39) Löscher W, et al.: J Pharmacol Exp Ther. 1998;284:474-479
40) Lamberty Y, et al.: Epilepsy Behav. 2000;1:333-342
41) Hanon E, et al.: Seizure. 2001;10:287-293

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ユーシービージャパン株式会社
ユーシービーケアーズ　コンタクトセンター
〒160-0023　東京都新宿区西新宿8丁目17番1号
TEL：0120-093-189
受付時間 9:00～17:30（土日・祝日・会社休日を除く）

26. 製造販売業者等

26.1 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

1.2　効能又は効果及び用法及び用量（案）並びにその設定根拠

1.2.1　効能又は効果及び用法及び用量（案）

現行の「イーケプラドライシロップ 50%（第 3 版：2022 年 1 月改訂）」及び「イーケプラ点滴静注 500mg（第 4 版：2022 年 12 月改訂）」を基に、本承認申請に伴い新たに追加・変更した箇所に下線を付記した。

【効能又は効果】
【イーケプラドライシロップ 50%】
〇てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）
〇他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法

【イーケプラ点滴静注 500mg】
〇一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
・てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）
・他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法
〇てんかん重積状態

変更なし

【用法及び用量】
【イーケプラドライシロップ 50%】
〈部分発作（二次性全般化発作を含む）〉
成人：通常、成人にはレベチラセタムとして1日1000mg（ドライシロップとして2g）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3000mg（ドライシロップとして6g）を超えない範囲で適宜増減するが、増量は2週間以上の間隔をあけて1日用量として1000mg（ドライシロップとして2g）以下ずつ行うこと。
小児（生後6ヵ月以上）：通常、生後6ヵ月以上の小児にはレベチラセタムとして1日20mg/kg（ドライシロップとして40mg/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60mg/kg（ドライシロップとして120mg/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（ドライシロップとして40mg/kg）以下ずつ行うこと。ただし、体重50kg以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。
小児（生後 1 ヵ月以上 6 ヵ月未満）：通常、生後 1 ヵ月以上 6 ヵ月未満の小児にはレベチラセタムとして 1 日 14mg/kg（ドライシロップとして 28mg/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 42mg/kg（ドライシロップとして 84mg/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 14mg/kg（ドライシロップとして 28mg/kg）以下ずつ行うこと。
〈強直間代発作〉
成人：通常、成人にはレベチラセタムとして 1 日 1000mg（ドライシロップとして 2g）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 3000mg（ドライシロップとして 6g）を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 2 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 1000mg（ドライシロップとして 2g）以下ずつ行うこと。

小児（4 歳以上）：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（ドライシロップとして 40mg/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 60mg/kg（ドライシロップとして 120mg/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（ドライシロップとして 40mg/kg）以下ずつ行うこと。ただし、体重 50kg 以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。

【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レベチラセタム経口製剤の代替療法〉
[部分発作（二次性全般化発作を含む）]
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分かけて点滴静脈内投与する。
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分かけて点滴静脈内投与する。
小児（生後6ヵ月以上）：通常、生後6ヵ月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分かけて点滴静脈内投与する。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。
小児（生後1ヵ月以上6ヵ月未満）：通常、生後1ヵ月以上6ヵ月未満の小児にはレベチラセタムとして1日14mg/kgを1日2回に分け、1回量を15分かけて点滴静脈内投与する。
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（生後6ヵ月以上）：生後6ヵ月以上の小児では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。
小児（生後1ヵ月以上6ヵ月未満）：生後1ヵ月以上6ヵ月未満の小児では1日最高投与量は42mg/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14mg/kg以下ずつ行う。
[強直間代発作]
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分かけて点滴静脈内投与する。
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分かけて点滴静脈内投与する。
小児（4歳以上）：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分かけて点滴静脈内投与する。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）：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。
〈てんかん重積状態〉
通常、成人にはレベチラセタムとして 1 回 1000～3000mg を静脈内投与（投与速度は 2～5mg/kg/分で静脈内投与）するが、1 日最大投与量は 3000mg とする。

1.2.2　効能・効果及び用法・用量（案）設定根拠

1.2.2.1　経口投与

LEV は、生後 1 ヵ月～4 歳未満のてんかん患者における部分発作に対する、抗てんかん薬との併用療法薬として開発された。欧州医薬品庁及び FDA は、それぞれ 2009 年 9 月及び 2011 年 12 月に、生後 1 ヵ月以上のてんかん患者における部分発作に対する、併用療法薬としての適応症を承認した。生後 1～6 ヵ月未満の小児に対して承認された用量は 14～42mg/kg/日であり、生後 6 ヵ月～4 歳未満の小児に対して承認された用量は 20～60mg/kg/日であった。これらの用量範囲は、N01288 解析の母集団薬物動態解析結果に基づいて決定された。この解析結果から、生後 6 ヵ月～4 歳未満の小児に対する推奨用量の範囲は 20～60mg/kg/日（4 歳以上の小児と同じ用量範囲、成人における 1000～3000mg/kg/日の曝露量に相当）であり、生後 1～6 ヵ月未満の小児に対する推奨用量の範囲は 14～42mg/kg/日（4 歳以上の小児の投与量の 70%）であることが示された。

生後 1 ヵ月～17 歳までの外国人の患者での吸収速度乗数（Ka）、みかけの全身クリアランス（CL/F）、みかけの分布容積（V/F）の個体間変動を含めた LEV の薬物動態は、1 コンパートメントモデルによって特徴づけられた。

個体間変動を説明する主な共変量は、CL/F 及び V/F に対する体重であり、CL/F に対する酵素誘導性抗てんかん薬及び年齢に基づく腎機能成熟度並びに V/F に対する年齢も組み込まれた。LEV の用量はこのモデルの有意な共変量ではなく、薬物動態の用量比例性が確認された。生後 1 ヵ月～4 歳未満の患者の用量調整に有用な、ノモグラムが確立された。生後 1～6 ヵ月未満の患者に対しては、生後 6 ヵ月～4 歳未満の患者の 70%の用量への減量が示唆された。

外国人集団における薬物動態及び薬力学的シミュレーションでは、欧州及び米国で承認された用量で投与した時の 4 歳未満と 4 歳以上の被験者の LEV の曝露量、曝露量-反応関係、並びに用量-反応関係は一貫性を示していた。

外国人の小児の年齢範囲ごとの LEV の曝露量は日本人の小児と類似していることから、日本人の生後 1 ヵ月～4 歳未満の小児の推奨用法・用量に適用することは可能と考えられる。

1.2.2.2　静脈内投与

日本人の小児に対して LEV を静脈内投与した臨床試験のデータは得られていない。経口投与の薬物動態解析により、生後 1 ヵ月～4 歳未満の日本人と外国人の小児てんかん患者の薬物動態に一貫性が認められたこと［小児（4～16 歳）の用法・用量の追加承認申請の CTD Module 2.7.2.3.2.3 を参照］、4 歳以上の日本人と外国人の小児てんかん患者の薬物動態は同様であることから［小児（4～16 歳）の用法・用量の追加承認申請の CTD Module 2.7.2.3.4（2）を参照］、外国人の小児患

者のデータに基づいて、日本人の小児患者の用法・用量を設定することは妥当である。生後 1 ヵ月～4 歳未満の外国人てんかん患者を対象とした試験結果は以下のとおりである。

- 外国人の小児てんかん患者における経口製剤（N01288）及び注射剤（CL0010）の母集団薬物動態解析では、体重あたり同一用量の LEV を経口及び静脈内投与した時の血漿中 LEV 濃度は両方とも同様の範囲になることが示された。したがって、投与経路を経口投与から静脈内投与に、又はその逆に切り替える場合に、投与量の調整は必要ないと結論付けられた［小児（4～16 歳）の用法・用量の追加承認申請の CTD Module 2.7.2.3.4 を参照］。
- LEV の静脈内投与が一時的に必要とされた 4 歳未満の外国人の小児てんかん患者を対象に、LEV を静脈内投与（15 分間かけて点滴静脈内投与）した N01275 試験では、忍容性は良好であることが確認された（Module 2.7.6.3.2 を参照）。
- 市販後の副作用データの評価では、4 歳未満の小児てんかん患者に対する LEV 投与について安全性上の懸念はないことが示された［小児（4～16 歳）の用法・用量の追加承認申請の CTD Module 2.7.4.6 を参照］。

結論として、生後 1 ヵ月～4 歳未満のてんかん患者では、注射剤の用法・用量は欧州及び米国と同様に経口製剤の用法・用量と同一にするべきである。LEV 注射液は経口製剤の代替法として使用可能であり、LEV 注射液使用時は、LEV 注射液を 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し、15 分かけて点滴静脈内投与する。

1.3　使用上の注意（案）及び設定根拠

現行の「イーケプラドライシロップ 50%（第 3 版：2022 年 1 月改訂）」及び「イーケプラ点滴静注 500mg（第 3 版：2022 年 1 月改訂）」を基に、本承認申請の資料の情報を加味して、「使用上の注意（案）」を設定した。

以下に、「使用上の注意（案）」として、現行の添付文書より、追加・変更となる箇所を下線で付記し、削除した部分を取り消し線で示した上で、その設定根拠を記載した。

【イーケプラドライシロップ 50%】

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

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

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

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

【イーケプラ点滴静注 500mg】

7.1 本剤は、希釈してから投与すること。［14.1.1 参照］

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

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

7.3 重度の肝機能障害のある患者では、肝臓でのクレアチン産生が低下しており、クレアチニンクリアランス値からでは腎機能障害の程度を過小評価する可能性があることから、より低

用量から開始するとともに、慎重に症状を観察しながら用法及び用量を調節すること。［9.3.1、16.6.3 参照］
7.4 本剤を強直間代発作に対して使用する場合には、他の抗てんかん薬と併用すること。強直間代発作に対する本剤単独投与での臨床試験は実施していない。
7.5 点滴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及び用量は、点滴静脈内投与と同じ 1 日用量及び投与回数とすること。
7.6 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 日間以上の点滴静脈内投与は実施していない。

［設定根拠］

部分発作及び強直間代発作で適応年齢に違いがあることを明確化するために設定した。また、腎機能障害を有する患者への投与について年齢を明確化した。

【イーケプラドライシロップ 50%、同点滴静注 500mg】
8.重要な基本的注意
8.1 連用中における投与量の急激な減量ないし投与中止により、てんかん発作の増悪又はてんかん重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、少なくとも 2 週間以上かけて徐々に減量するなど慎重に行うこと。
8.2 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
8.3 易刺激性、錯乱、焦燥、興奮、攻撃性等の精神症状があらわれ、自殺企図に至ることもあるので、本剤投与中は患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。［8.4、11.1.6、15.1.1 参照］
8.4 患者及びその家族等に攻撃性、自殺企図等の精神症状発現の可能性について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。［8.3、11.1.6、15.1.1 参照］
~~8.5 小児患者の部分発作に対する単剤療法に関する臨床試験は国内・海外ともに行われていないことから、小児患者の部分発作に対する単剤療法に本剤を使用する場合、特に投与開始時には患者の状態を十分に観察すること。［9.7.2 参照］~~

［設定根拠］

EP0100 試験実施に伴い小児患者の部分発作に対する単剤療法に関する臨床試験成績が得られたため、記載を明確化した。

【イーケプラドライシロップ 50%】
9.特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 フェニルケトン尿症の患者
本剤は 1g 中 30mg のアスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物）を含有するため、フェニルケトン尿症の症状を増悪させるおそれがある。
9.2 腎機能障害患者
9.2.1 腎機能障害のある患者
［7.2、16.6.1 参照］
9.2.2 血液透析を受けている末期腎機能障害のある患者
［7.2、16.6.2 参照］
9.3 肝機能障害患者
9.3.1 重度肝機能障害のある患者（Child-Pugh 分類 C）
［7.3、16.6.3 参照］
9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、以下のようなリスクを考慮し治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
・ ヒトにおいて、妊娠中にレベチラセタムの血中濃度が低下したとの報告があり、第 3 トリメスター期間に多く、最大で妊娠前の 60%となったとの報告がある。
・ ラットにおいて胎児移行性が認められている。
・ 動物実験において、ラットではヒトへの曝露量と同程度以上の曝露で骨格変異及び軽度の骨格異常の増加、成長遅延、児の死亡率増加が認められ、ウサギでは、ヒトへの曝露量の 4～5 倍の曝露で胚致死、骨格異常の増加及び奇形の増加が認められている。
9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。
ヒト乳汁中へ移行することが報告されている。
9.7 小児等
~~9.7.1~~ 低出生体重児又は新生児を対象とした臨床試験は国内・海外ともに実施していない。~~乳児又は 4 歳未満の幼児を対象とした国内臨床試験は実施していない。~~
~~9.7.2 小児患者の部分発作に対する単剤療法に関する臨床試験は国内・海外ともに実施していない。［8.5 参照］~~
9.8 高齢者
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。
高齢者では腎機能が低下していることが多い。［7.2、16.6.1、16.6.4 参照］

【イーケプラ点滴静注 500mg】
9.特定の背景を有する患者に関する注意
9.2 腎機能障害患者
9.2.1 腎機能障害のある患者
［7.3、16.6.1 参照］
9.2.2 血液透析を受けている末期腎機能障害のある患者
［7.3、16.6.2 参照］
9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度肝機能障害のある患者（Child-Pugh 分類 C）
［7.4、16.6.3 参照］
9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、以下のようなリスクを考慮し治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
・ ヒトにおいて、妊娠中にレベチラセタムの血中濃度が低下したとの報告があり、第 3 トリメスター期間に多く、最大で妊娠前の 60%となったとの報告がある。
・ ラットにおいて胎児移行性が認められている。
・ 動物実験において、ラットではヒトへの曝露量と同程度以上の曝露で骨格変異及び軽度の骨格異常の増加、成長遅延、児の死亡率増加が認められ、ウサギでは、ヒトへの曝露量の 4～5 倍の曝露で胚致死、骨格異常の増加及び奇形の増加が認められている。
9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。
ヒト乳汁中へ移行することが報告されている。
9.7 小児等
~~9.7.1~~ 低出生体重児、新生児、乳児、4 歳未満の幼児に対する国内臨床試験は実施していない。~~16 歳未満での国内臨床試験は経口剤に限られる。~~
~~9.7.2 小児患者の部分発作に対する単剤療法に関する臨床試験は国内・海外ともに実施していない。［8.5 参照］~~
9.8 高齢者
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。
高齢者では腎機能が低下していることが多い。［7.3、16.6.1、16.6.4 参照］

［設定根拠］

EP0100 試験実施に伴い小児患者の部分発作に対する単剤療法に関する臨床試験成績が得られたため、記載を明確化した。

【イーケプラドライシロップ 50%】

11.副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（いずれも頻度不明）

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

11.1.2 薬剤性過敏症症候群（頻度不明）

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

11.1.3 重篤な血液障害（頻度不明）

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

11.1.4 肝不全、肝炎（いずれも頻度不明）

肝不全、肝炎等の重篤な肝障害があらわれることがある。

11.1.5 膵炎（頻度不明）

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

11.1.6 攻撃性、自殺企図（いずれも 1%未満）

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

11.1.7 横紋筋融解症（頻度不明）

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

11.1.8 急性腎障害（頻度不明）

11.1.9 悪性症候群（頻度不明）

発熱、筋強剛、血清 CK 上昇、頻脈、血圧の変動、意識障害、発汗過多、白血球の増加等があらわれた場合には投与を中止し、体冷却、水分補給、呼吸管理等の適切な処置を行うこと。また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。

11.2 その他の副作用

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

【イーケプラ点滴静注 500mg】

11.副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（いずれも頻度不明）

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

11.1.2 薬剤性過敏症症候群（頻度不明）

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

11.1.3 重篤な血液障害（頻度不明）

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

11.1.4 肝不全、肝炎（いずれも頻度不明）

肝不全、肝炎等の重篤な肝障害があらわれることがある。

11.1.5 膵炎（頻度不明）

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

11.1.6 攻撃性、自殺企図（いずれも 1%未満）

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

11.1.7 横紋筋融解症（頻度不明）

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

11.1.8 急性腎障害（頻度不明）

11.1.9 悪性症候群（頻度不明）

発熱、筋強剛、血清 CK 上昇、頻脈、血圧の変動、意識障害、発汗過多、白血球の増加等があらわれた場合には投与を中止し、体冷却、水分補給、呼吸管理等の適切な処置を行うこと。また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。

11.2 その他の副作用

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（10.4%）、頭痛（11.8%）、不眠症、傾眠（27.9%）	感覚鈍麻、気分変動、振戦、易刺激性、痙攣、抑うつ	激越、健忘、注意力障害、幻覚、運動過多、記憶障害、錯感覚、思考異常、平衡障害、感情不安定、異常行動、協調運動異常、怒り、ジスキネジー、不安、体位性めまい、睡眠障害、緊張性頭痛、精神病性障害、パニック発作、譫妄	錯乱状態、敵意、気分動揺、神経過敏、人格障害、精神運動亢進、舞踏アテトーゼ運動、~~パニック発作、~~嗜眠、~~譫妄、~~てんかん増悪
眼		~~麦粒腫、~~複視、結膜炎	霧視、眼精疲労、眼そう痒症、麦粒腫	
血液	好中球数減少	貧血、血中鉄減少、鉄欠乏性貧血、血小板数減少、白血球数増加、白血球数減少		
循環器			心電図 QT 延長、高血圧	

消化器	腹痛、便秘、下痢、胃腸炎、悪心、口内炎、嘔吐、齲歯	歯肉炎、痔核、~~歯周炎、~~胃不快感、歯痛	消化不良、口唇炎、歯肉腫脹、歯周炎	
肝臓		ALP 増加	肝機能異常	
泌尿・生殖器		膀胱炎、尿中ブドウ糖陽性、尿中血陽性、尿中蛋白陽性、月経困難症	頻尿	
呼吸器	鼻咽頭炎（30.2%）、咽喉頭疼痛、上気道の炎症~~、鼻炎~~	気管支炎、咳嗽、鼻漏、咽頭炎、インフルエンザ、鼻炎	鼻出血、肺炎	
代謝及び栄養	食欲不振			
皮膚	湿疹	皮膚炎、そう痒症、発疹、ざ瘡	脱毛症、単純ヘルペス、帯状疱疹、白癬感染	多形紅斑、血管性浮腫
筋骨格系	背部痛	肩痛、筋肉痛、~~四肢痛、~~筋骨格硬直、関節痛	頸部痛、四肢痛、筋力低下	~~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、注射部位炎症、注射部位疼痛、注射部位腫脹	血中トリグリセリド増加、胸痛、体重増加	無力症、疲労、末梢性浮腫、抗痙攣剤濃度増加	事故による外傷（皮膚裂傷等）

［設定根拠］

EP0100 試験の結果を踏まえてその他の副作用の頻度を修正及び追記した。

【イーケプラドライシロップ 50%、同点滴静注 500mg】

13.過量投与

13.1 症状

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

13.2 処置

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

変更なし

【イーケプラ点滴静注 500mg】
14.適用上の注意
14.1 薬剤調製時の注意
14.1.1 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。［7.1 参照］
14.1.2 希釈後は、速やかに使用すること。
14.1.3 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。

変更なし

【イーケプラドライシロップ 50%、同点滴静注 500mg】
15.その他の注意
15.1 臨床使用に基づく情報
15.1.1 海外で実施された本剤を含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした 199 のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬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。［8.3、8.4、11.1.6 参照］
15.1.2 外国人成人てんかん患者 1208 例を対象としたプラセボ対照臨床試験の併合解析において、非精神病性行動症状の有害事象（攻撃性、激越、怒り、不安、無力感、離人症、抑うつ、情動不安定、敵意、運動過多、易刺激性、神経過敏、神経症、人格障害）の発現率は本剤群で 13.3%、プラセボ群で 6.2%であった。同様に、外国人小児てんかん患者（4～16 歳）198 例を対象としたプラセボ対照臨床試験における当該有害事象の発現率は本剤群で 37.6%、プラセボ群で 18.6%であった。
また、外国人小児てんかん患者（4～16 歳）98 例を対象とした認知機能及び行動に対する影響を評価するプラセボ対照臨床試験において、探索的な検討であるが、プラセボ群と比較して攻撃的行動の悪化が示唆された。

変更なし