目次

1. 背景及び概観 5
1.1 試験の概要 5
1.1.1 臨床試験 5
1.1.2 母集団薬物動態解析及び曝露量-反応解析 6
2. 個々の試験結果の要約 9
2.1 生後 1 ヵ月～4 歳未満の小児てんかん患者を対象とした臨床試験 9
2.1.1 N01052 試験 9
2.1.2 N01009 試験 9
2.1.3 N01148 試験 10
2.1.4 EP0100 試験 10
2.1.5 N01275 試験 18
2.2 モデル解析 19
2.2.1 N01288 解析 19
2.2.2 N01308 解析 25
2.2.3 CL0444 解析 27
2.2.4 CL0010 解析 34
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 37
3.1 4 歳未満の外国人小児の LEV の薬物動態プロファイル 37
3.1.1 吸収 39
3.1.2 分布 39
3.1.3 代謝及び排泄 39
3.2 LEV の薬物動態プロファイルに対する内因性要因（年齢及び民族）の影響 41
3.2.1 日本人と外国人の 4 歳以上の小児患者及び成人患者 41
3.2.2 日本人の 4 歳未満と 4 歳以上の小児患者 41
3.2.3 日本人と外国人の 4 歳未満の小児患者 42
3.2.4 外国人の 4 歳未満と 4 歳以上の小児患者 44
3.3 LEV の薬物動態プロファイルに対する外因性要因（薬物相互作用及び投与経路）の影響 44
3.3.1 薬物相互作用 44
3.3.2 投与経路 45
3.4 4 歳未満の小児の推奨用量 47
4. 特別な試験 48
5. 付録 48

表

表 1-1 薬物動態/薬力学評価に用いた生後 1 ヵ月～4 歳未満の小児てんかん患者を対象とした臨床試験一覧 5
表 1-2 母集団薬物動態及び薬力学解析に用いた臨床試験の一覧 6
表 1-3 薬物動態及び薬力学評価を裏付ける臨床試験の一覧 7
表 1-4 薬物動態評価用の検体採取スケジュール 8
表 1-5 薬力学評価用の発作回数の記録スケジュール 8
表 2-1 母集団薬物動態解析のデータセットに含まれた外国人小児被験者の試験別及び全体の人口統計学的特性及びベースライン特性 （連続変数） （N01288 解析） 20

表 2-2 母集団薬物動態解析のデータセットに含まれた外国人小児被験者の試験別及び全体の人口統計学的特性及びベースライン特性 （カテゴリー変数）（N01288 解析）.....21
表 2-3 最終の母集団薬物動態モデルのパラメータ推定値（N01288 解析）.....22
表 2-4 生後 6 ヵ月未満では 7mg/kg 1 日 2 回、生後 6 ヵ月以上かつ体重 50kg 未満では 10mg/kg 1 日 2 回、体重 50kg 以上では 500mg 1 日 2 回の用量を投与時の定常状態の曝露パラメータの推定値.....25
表 2-5 母集団薬力学解析データセットに含まれる外国人小児及び成人の人口統計学的特性及びベースライン特性（N01308 解析）.....26
表 2-6 改善した被験者及び悪化した被験者の最終母集団薬力学モデルによるパラメータ推定値（N01308 解析）.....27
表 2-7 母集団薬物動態解析データセットに含まれた小児及び成人の試験別及び全体の人口統計学的特性（CL0444 解析）.....30
表 2-8 母集団薬物動態解析データセットに含まれた外国人の小児及び成人の併用 AED の割合（CL0444 解析）.....31
表 2-9 母集団最終薬物動態モデルのパラメータ推定値（CL0444 解析）.....31
表 2-10 PK/PD 最終モデルのパラメータ推定値（CL0444 解析）.....32
表 2-11 被験者背景（CL0010 解析）.....34
表 2-12 小児てんかん患者を対象とした静脈内投与時の最終モデル（CL0010 解析）.....36
表 2-13 生後 6 ヵ月未満では 7mg/kg 1 日 2 回、生後 6 ヵ月以上かつ体重 50kg 未満では 10 mg/kg 1 日 2 回の用量を静脈内投与時の定常状態の曝露パラメータの推定値.....37
表 3-1 小児患者（N01052 試験、N151 試験）、若年成人（N069 試験）、高齢者（N083 試験）を対象として LEV を単回投与した時の 薬物動態パラメータ（平均値）.....38
表 3-2 20mg/kg を単回投与した時の ucb L057 の薬物動態パラメータ（平均値）.....40

図

図 2-1 用量レベル別の血漿中 LEV 濃度–時間プロット （年齢グループ：生後 1～6 ヵ月未満、EP0100 試験、PK-PPS_A）.....12
図 2-2 用量レベル別の血漿中 LEV 濃度–時間プロット （年齢グループ：生後 6 ヵ月～1 歳未満、EP0100 試験、PK-PPS_A）.....12
図 2-3 AED 療法及び用量レベル別の 血漿中 LEV 濃度–時間プロット （年齢グループ：1～2 歳未満、EP0100 試験、PK-PPS_A 及び PK-PPS_M）.....13
図 2-4 AED 療法及び用量レベル別の 血漿中 LEV 濃度–時間プロット （年齢グループ：2～4 歳未満、EP0100 試験、PK-PPS_A 及び PK-PPS_M）.....13
図 2-5 AED 療法及び年齢グループ別の血漿中 LEV 濃度–時間プロット （用量グループ：低用量、EP0100 試験、PK-PPS_A 及び PK-PPS_M）.....14
図 2-6 AED 療法及び年齢グループ別の血漿中 LEV 濃度–時間プロット （用量グループ：中用量、EP0100 試験、PK-PPS_A 及び PK-PPS_M）.....15
図 2-7 AED 療法及び年齢グループ別の血漿中 LEV 濃度–時間プロット （用量グループ：高用量、EP0100 試験、PK-PPS_A 及び PK-PPS_M）.....15
図 2-8 用量レベル別の用量で正規化した 血漿中 LEV 濃度–時間プロット （年齢グループ：生後 1～6 ヵ月未満、EP0100 試験、PK-PPS_A）.....16
図 2-9 用量レベル別の用量で正規化した 血漿中 LEV 濃度–時間プロット （年齢グループ：生後 6 ヵ月～1 歳未満、EP0100 試験、PK-PPS_A）.....16

図 2-10 AED 療法及び用量レベル別の用量で正規化した 血漿中 LEV 濃度–時間プロット （年齢グループ：1～2 歳未満、EP0100 試験、PK-PPS_A 及び PK-PPS_M） 17
図 2-11 AED 療法及び用量レベル別の用量で正規化した 血漿中 LEV 濃度–時間プロット （年齢グループ：2～4 歳未満、EP0100 試験、PK-PPS_A 及び PK-PPS_M） 17
図 2-12 AED 療法及び年齢グループ別の用量で正規化した血漿中 LEV 濃度–時間プロット（EP0100 試験、PK-PPS_A 及び PK-PPS_M） 18
図 2-13 酵素誘導性 AED 有無別の年齢が終末相消失半減期に及ぼす影響（N01288 解析） 23
図 2-14 生後 1 ヵ月～4 歳未満の小児での用量調節係数（N01288 解析） 24
図 3-1 試験（EP0100 及び N01223）、AED 療法及び年齢区分別の 用量で正規化した血漿中 LEV 濃度–時間プロット 41
図 3-2 解析（EP0100 及び N01288）別の用量で正規化した血漿中 LEV 濃度–時間プロット（年齢区分：生後 1～6 ヵ月未満） 42
図 3-3 解析（EP0100 及び N01288）別の用量で正規化した血漿中 LEV 濃度–時間プロット（年齢区分：生後 6 ヵ月～1 歳未満） 43
図 3-4 解析（EP0100 及び N01288）及び AED 療法別の用量で正規化した血漿中 LEV 濃度－時間プロット（年齢区分：1～2 歳未満） 43
図 3-5 解析（EP0100 及び N01288）及び AED 療法別の用量で正規化した血漿中 LEV 濃度－時間プロット（年齢区分：2～4 歳未満） 44
図 3-6 解析（CL0010 及び N01288）別の用量で正規化した 血漿中 LEV 濃度–時間プロット（年齢区分：生後 1～6 ヵ月未満） 45
図 3-7 解析（CL0010 及び N01288）別の用量で正規化した 血漿中 LEV 濃度–時間プロット（年齢区分：生後 6 ヵ月～1 歳未満） 46
図 3-8 解析（CL0010 及び N01288）別の用量で正規化した 血漿中 LEV 濃度–時間プロット（年齢区分：1～2 歳未満） 46
図 3-9 解析（CL0010 及び N01288）別の用量で正規化した 血漿中 LEV 濃度–時間プロット（年齢区分：2～4 歳未満） 47

略語及び名称一覧表

略語（略称）	内容	
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{\tau,ss}$	area under the plasma concentration-time curve over a dosing interval at steady state	定常状態の投与間隔における血漿中濃度－時間曲線下面積
AED	antiepileptic drug	抗てんかん薬
C_{av}	average concentration	平均血漿中濃度
CBZ	carbamazepine	カルバマゼピン
CI	confidence interval	信頼区間
CL	total body clearance	全身クリアランス
CLB	clobazam	クロバザム
CL_{CR}	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL/F	apparent total body clearance	みかけの全身クリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
$C_{min,ss}$	minimum plasma concentration at steady state	定常状態の最低血漿中濃度
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CTD	common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
CV	coefficient of variation	変動係数
CZP	clonazepam	クロナゼパム
ED50	dose leading to 50% of the maximal effect	50%有効量
E_{max}	maximal effect	嗜好性を示す最大効果
GBP	gabapentin	ガバペンチン
Ka	absorption rate constant	吸収速度定数
LEV	levetiracetam	レベチラセタム
LTG	lamotrigine	ラモトリギン
MZ	midazolam	ミダゾラム
OFV	objective function value	目的関数値
OXC	oxcarbazepine	オクスカルバゼピン
PB	phenobarbital	フェノバルビタール
PHT	phenytoin	フェニトイン
PK-PPS	pharmacokinetic per protocol set	治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団
PK-PPS_A	pharmacokinetic per protocol set (Adjunctive therapy)	治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団（併用療法）
PK-PPS_M	pharmacokinetic per protocol set (Monotherapy)	治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団（単剤療法）
PRM	primidone	プリミドン
t_{max}	time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TPM	topiramate	トピラマート
V	volume of distribution	分布容積
V/F	apparent volume of distribution	みかけの分布容積
VGB	vigabatrin	ビガバトリン
VPA	valproic acid	バルプロ酸
V_z/F	apparent volume of distribution	みかけの分布容積（終末相）

1. 背景及び概観

成人に経口投与した時、レベチラセタム（LEV）は速やかに、ほぼ完全に吸収され、経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは約 100%である。成人では食事により LEV の吸収速度がわずかに低下するものの、吸収量は食事の影響を受けない。LEV 及びその主要代謝物の血漿タンパク結合率は 10%未満と低いため、タンパク結合部位の競合により他の薬剤と臨床的に重要な相互作用を引き起こす可能性は低い。LEV の分布容積（V）は細胞内及び細胞外水分量に近い。LEV はヒトでは広く代謝されない。LEV は肝シトクロム P450 代謝酵素では代謝されない。主要な代謝経路は、酵素（血液、肝臓、及びおそらく他の組織にも存在するアミダーゼ/セリンエステラーゼ）によるアセトアミド基の酵素的加水分解であり、これにより主要代謝物である薬理活性のない ucb L057（カルボキシル体）が生成される。

2 種類の副代謝物として、2-オキソピロリジン環の水酸化物（投与量の 2%）及び 5 位の 2-オキソ-ピロリジン環の開環生成物（投与量の 1%）が同定された。

成人での血漿中 LEV の終末相消失半減期（平均値）は約 7 時間であり、投与量、投与経路及び反復投与による影響を受けない。LEV 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。排泄機序は糸球体ろ過で、一部は尿細管から再吸収される。代謝物である ucb L057 は糸球体ろ過及び能動的尿細管分泌により排泄される。

1.1 試験の概要

1.1.1 臨床試験

LEV の臨床開発の一環として、部分発作を有する 4 歳未満の小児てんかん患者を対象とした計 5 試験の臨床試験を実施した（表 1-1）。EP0100 試験の治験実施計画書で記載した部分発作は、当該計画書作成時の用語である。ILAE 分類では、2017 年に部分発作から焦点発作に変更されたが（Scheffer et al, 2017）、本申請では一貫して部分発作を用いることとする。

表 1-1　薬物動態/薬力学評価に用いた生後 1 ヵ月～4 歳未満の小児てんかん患者を対象とした臨床試験一覧

試験番号	試験の種類	試験デザイン	解析対象被験者数 (男/女) (年齢) [a]	LEV 用法・用量 (剤形)	併用抗てんかん薬数	CTD 番号
N01052	外国人、PK、第 II 相	単回投与、非盲検	13 (7/6) (0.20～3.87 歳)	20mg/kg (経口液剤)	1～2 剤	5.3.3.2.1 (参考)
N01009	外国人、有効性及び安全性、第 III 相	二重盲検、プラセボ対照	19 (10/9) (0.69～3.94 歳)	10～25mg/kg bid (経口液剤)	1～2 剤	5.3.5.1.1 (評価)
N01148	外国人、有効性及び安全性、第 III 相	非盲検、長期継続投与	80 (47/33) (0.19～16.72 歳)	10～30mg/kg bid (経口液剤又は錠剤)	1～2 剤	5.3.5.2.5 (参考)
EP0100	日本人、有効性、安全性、忍容性及び PK、第 III 相	非盲検、単群	併用療法：32 (17/15) (生後 2～35 ヵ月) 単剤療法：6 (1/5) (生後 17～47 ヵ月)	生後 1～6 ヵ月未満：7～21mg/kg bid 生後 6 ヵ月～4 歳未満：10～30mg/kg bid (ドライシロップ又は注射剤)	0～2 剤	5.3.5.2.1 (評価)
N01275	外国人、安全性及び PK、第 IIa 相	非盲検、単群	17 (10/7) (0.1～3.9 歳)	生後 1～6 ヵ月未満：7～21mg/kg bid	0～3 剤	5.3.5.2.3 (評価)

試験番号	試験の種類	試験デザイン	解析対象被験者数 (男/女) (年齢) [a]	LEV 用法・用量 (剤形)	併用抗てんかん薬数	CTD 番号
				生後 6 ヵ月～4 歳未満：10～30mg/kg bid (注射剤)		

bid：1 日 2 回、CTD：コモン・テクニカル・ドキュメント、LEV：レベチラセタム、PK：薬物動態
a Population PK dataset in N01288 for N01052, N01009, and N01148; Pharmacokinetic Per-Protocol Set (Adjunctive therapy) and Pharmacokinetic Per-Protocol Set (Monotherapy) for EP0100; Population PK dataset in CL0010 for N01275; population PK dataset for N01288
Data sources: N01288 Report Table 13.1.1; EP0100 CSR Table 3.1.1, Table 3.1.2; CL0010 Report Table 1.1.1

生後 1 ヵ月～4 歳未満の小児てんかん患者を対象に LEV の薬物動態及び代謝物を評価する 2 試験（N01052 試験及び N01275 試験）を実施した。N01052 試験では LEV の 10%経口液剤を経口投与し、N01275 試験では LEV を 15 分間静脈内持続投与した。また、N01009 試験、N01148 試験及び EP0100 試験でも血漿中 LEV 濃度を測定した。個々の試験結果は、第 2 項で記載する。

1.1.2 母集団薬物動態解析及び曝露量-反応解析

部分発作を有する生後 1 ヵ月～4 歳未満の小児を対象とした LEV の臨床開発の一環として、2 つの母集団薬物動態解析（N01288 解析及び CL0010 解析）、薬力学解析（N01308 解析）及び薬物動態/薬力学解析（CL0444 解析）を実施し、以下に記載した。これらの解析に用いた臨床試験を表 1-2 に示した。

表 1-2 母集団薬物動態及び薬力学解析に用いた臨床試験の一覧

モデル解析	臨床試験		
	生後 1 ヵ月～4 歳未満	4～16 歳	成人（16 歳超）
N01288	N01052 試験、N01009 試験、N01148 試験	N151 試験、N01010 試験、N01103 試験、N01148 試験	該当せず
N01308	N01009 試験	N159 試験、N01103 試験	N151 試験、N052 試験、N132 試験、N138 試験
CL0010	N01275 試験	N01274 試験	該当せず
CL0444	N01009 試験	N159 試験	N051 試験、N052 試験、N132 試験、N138 試験

薬物動態及び薬力学を評価した臨床試験を表 1-3 に示した。

表 1-3　薬物動態及び薬力学評価を裏付ける臨床試験の一覧

試験番号	試験の種類	試験デザイン	被験者数 (男/女) 年齢 [a]	LEV 用法・用量 (剤形)	併用抗てんかん薬数	CTD 番号
N01223	日本人、有効性、安全性及び PK、第 III 相	非盲検、長期継続投与	73 (41/32) 4～15 歳	10～30mg/kg bid 又は 1000～3000mg bid (ドライシロップ又は錠剤)	1～2 剤	5.3.5.2.4 (評価)
N151	外国人、有効性及び PK、第 II 相	非盲検	24 (15/9) 5.62～12.67 歳	5～20mg/kg bid (錠剤)	1 剤	PED 5.3.3.2.1
N159	外国人、有効性、安全性及び PK、第 III 相	二重盲検、プラセボ対照	101 (55/46) 4.1～17.0 歳	10～30mg/kg bid (経口液剤又は錠剤)	1～2 剤	5.3.5.1.2 (参考)
N01010	外国人、PK、第 II 相	非盲検	19 (11/8) 4.50～12.86 歳	10～30mg/kg bid (錠剤)	0～1 剤	PED 5.3.3.2.2
N01103	外国人、安全性及び PK、第 II 相	二重盲検、プラセボ対照	42 (22/20) 5.06～16.95 歳	10～30mg/kg bid (経口液剤又は錠剤)	1～2 剤	PED 5.3.5.1.2
N01274	外国人、安全性及び PK、第 IIa 相	非盲検、単群	32 (18/14) 4.1～15.5 歳	10mg/kg bid～1500mg bid (注射剤)	0～4 剤	INJ 5.3.5.2.3
N051	外国人、有効性、安全性及び PK、第 III 相	二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー	276 (137/139) 14～68 歳	500～1000mg bid (錠剤)	1～2 剤	INIT 5.3.5.1.3
N052	外国人、有効性、安全性及び PK、第 III 相	二重盲検、プラセボ対照	82 (52/30) 18～66 歳	1000～2000mg bid (錠剤)	1～3 剤	INIT 5.3.5.1.6
N132	外国人、有効性、安全性及び PK、第 III 相	二重盲検、プラセボ対照	196 (128/68) 16～70 歳	500～1500mg bid (錠剤)	1～2 剤	INIT 5.3.5.1.4
N138	外国人、有効性、安全性及び PK、第 III 相	二重盲検、プラセボ対照	245 (119/126) 17～70 歳	1500mg bid (錠剤)	1 剤	INIT 5.3.5.1.5
N01061	外国人、有効性、安全性及び PK、第 III 相	二重盲検、実薬対照	264 (136/128) 15.1～81.3 歳	250～1500mg bid (錠剤)	0 剤	MONO 5.3.5.1.1

bid：1 日 2 回、CTD：コモン・テクニカル・ドキュメント、INIT：初回承認申請、INJ：一部変更承認申請（注射剤）、LEV：レベチラセタム、MONO：一部変更承認申請（単剤療法）、PED：一部変更承認申請（小児用量）、PK：薬物動態

a Population PK dataset in N01288 for N01052, N01009, and N01148; Pharmacokinetic Per-Protocol Set (Adjunctive therapy) and Pharmacokinetic Per-Protocol Set (Monotherapy) for EP0100; Population PK dataset in CL0010 for N01275. The demographic data presented in this table and the demographic data from the PD dataset are similar.

Data sources: N01288 Report Table 13.1.1; EP0100 CSR Table 3.1.1, Table 3.1.2; CL0010 Report Table 1.1.1

各臨床試験の薬物動態評価用の血液検体採取スケジュールを表 1-4 に、発作回数の記録スケジュールを表 1-5 に示した。

表 1-4 薬物動態評価用の検体採取スケジュール

試験番号	LEV の PK 評価用血液検体採取スケジュール	検体数 [a]
N01052	投与前、単回投与後 1、2、4、9、12、16 及び 24 時間	89
N01009	Day 6 のいずれかの時点で 1 回採取	19
N01148	増量/移行期間中（Day 0、Week 2、4 及び 6）、Visit 5（Week 24）及び Visit 7（Week 48）の各来院日のいずれかの時点で 1 回採取	351
EP0100 [b]	Week 26 までの評価期間及び維持期間の各来院日にいずれかの時点で 1 回採取	243
N01275	Day 1 の静脈内投与開始後 3～10 分、15 分間静脈内持続投与終了時、静脈内投与後 40～60 分及び 5～8 時間	276
N01274	Day 1 の静脈内投与開始後 3～10 分、15 分間静脈内持続投与終了時、静脈内投与後 1～3 時間及び 6～12 時間	
N01223 [b]	増量期間、評価期間及び減量期間の各来院日のいずれかの時点で 1 回採取	837
N151	投与前、初回投与後 1、2、4、9、12、16 及び 24 時間 Day 14、Day 28 及び Day 42（各 2 週間の増量期間終了時）の投与前及び投与後（1～7 時間） Day 70 及び Day 98 の投与前	336
N159	増量期間、評価期間及び減量期間の各来院日の投与前	415
N01010	Day 14、Day 28 及び Day 42（各 2 週間の増量期間終了時）の投与前、投与後 0.25、0.5、1、3、6 及び 12 時間	344
N01103	Day 84 のいずれかの時点で 1 回採取	43
N051	ベースライン、移行期間、評価期間及び中止時の各来院日のいずれかの時点で 1 回採取	1187
N052	二重盲検期間及び非盲検投与期間の各来院日のいずれかの時点で 1 回採取	230
N132	用量調整期間、評価期間及び中止時の各来院日のいずれかの時点で 1 回採取	1070
N138	増量期間、追加評価期間、治療移行期間、単剤治療評価期間及び中止時の各来院日のいずれかの時点で 1 回採取	1199
N01061	増量期間、評価期間及び維持期間の各来院日のいずれかの時点で 1 回採取	1120

LEV：レベチラセタム、PK：薬物動態、PPS：治験実施計画書に適合した解析対象集団
a Population PK dataset in N01288 for N01052, N01009, N01148, N151, N01010, and N01103; Safety Set Adjunctive Therapy and Safety Set for Monotherapy for EP0100; Population PK dataset in CL0010 for N01275 and N01274; PK-PPS in N01223; Population PK dataset in CL0444 for N01009, N159, N051, N052, N132, N138, and N01061.
b Clinical study in Japanese participants

表 1-5 薬力学評価用の発作回数の記録スケジュール

試験番号	LEV の PD 評価用の発作回数記録スケジュール	被験者数 [a]	記録数 [a]
N01009	Day 1 の無作為化前、及び評価期間（6 日間）中の Day 4 から Day 6 に 48 時間ビデオ EEG	106	212
N159	ベースライン期間（8 週間）、増量期間（4 週間）及び評価期間（10 週間）の 1 日ごとの発作回数	211	32958
N051	ベースライン期間（12 週間）の発作回数 評価期間 A 及び B（各 16 週間）の Week 0、4、8、12 及び 16 の来院日間の発作回数	294	2223
N052	ベースライン期間（4 週間）の発作回数 二重盲検期間（24 週間）の Week 0、4、12 及び 24 の来院日間の発作回数	43	158
N132	ベースライン期間（12 週間）の発作回数 評価期間（18 週間）の Week 0、2、4、6、10、14 及び 18 の来院日間の発作回数	281	1938
N138	ベースライン期間（12 週間）の発作回数 評価期間（12 週間+2 週間）の Week 0、4、8、12 及び 14 の来院日間の発作回数	265	1788

EEG：脳波、LEV：レベチラセタム、PD：薬力学
a Population PD dataset in CL0444 for N01009, N159, N051, N052, N132, and N138.

2. 個々の試験結果の要約

2.1 生後 1 ヵ月～4 歳未満の小児てんかん患者を対象とした臨床試験

2.1.1 N01052 試験

N01052 試験は生後 1 ヵ月～4 歳未満の小児てんかん患者を対象に、LEV 経口液剤 20mg/kg を単回経口投与した時の薬物動態を評価する非盲検試験であり、米国で実施された。本試験の結果は、N01009 試験の対象集団の薬物動態及び投与量を決定するために用いた。N01052 試験は適格性確認のための観察期間（1 週間）、評価期間（2 日間）及び後観察期間（2 週間）で構成された。LEV 投与後 24 時間までのすべての薬物動態評価用検体が採取され、評価期間が完了した被験者は、長期継続投与試験（N157 試験）への移行を可能とした。評価期間の投与前及び LEV 20mg/kg を単回経口投与後 1、2、4、9、12、16 及び 24 時間に血液検体を採取した。

N01052 試験に 13 例が組み入れられ、全 13 例（男性 7 例、女性 6 例）が試験を完了した。本試験での薬物動態解析対象は 12 例であった。全被験者（初回の血漿検体採取時の年齢が生後 2.4 ヵ月～3.9 歳）が N01288 母集団薬物動態解析の対象となった。年齢の内訳は生後 6 ヵ月未満が 3 例、生後 6 ヵ月～2 歳未満の被験者が 6 例及び 2～4 歳が 3 例であった。

LEV の薬物動態パラメータの要約を表 3-1 に、主要代謝物である ucb L057 の薬物動態パラメータの要約を表 3-2 に示した。

年齢グループ別の LEV の消失半減期（平均値）は、いずれのグループも約 5 時間であった。みかけの全身クリアランス（CL/F）の平均値（±標準偏差）は、生後 6 ヵ月未満（3 例）の被験者で 1.23±0.29mL/min/kg、生後 6 ヵ月～2 歳未満の被験者（6 例）で 1.57±0.52mL/min/kg、2～4 歳未満（3 例）の被験者で 1.46±0.31mL/min/kg であった。

体表面積あたりの全身クリアランス（CL）は、生後 6 ヵ月以上 2 歳未満の被験者で 57.0mL/min/1.73m^2、2～4 歳未満の被験者で 58.5mL/min/1.73m^2 であった。生後 6 ヵ月未満の被験者（3 例）では 30%低かった（39.6mL/min/1.73m^2）。

血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）は生後 6 ヵ月以上 2 歳未満の被験者（6 例）で 237μg·hr/mL、2～4 歳未満の被験者（3 例）で 234μg·hr/mL であり、生後 6 ヵ月未満の被験者（3 例）でより大きかった（283μg·hr/mL）。最高血漿中濃度（C_{max}）は生後 6 ヵ月～2 歳未満の被験者で 28.8μg/mL、2～4 歳未満の被験者で 30.6μg/mL であった。生後 6 ヵ月未満の被験者（3 例）でより高かった（37.1μg/mL）。

2.1.2 N01009 試験

N01009 試験は生後 1 ヵ月～4 歳未満の外国人小児てんかん患者を対象に、5 日間の評価期間に 1 剤又は 2 剤の抗てんかん薬（AED）で治療中の患者に対して LEV を併用する無作為化、プラセボ対照、二重盲検、多施設共同試験であった。本試験は 2 週間のベースライン期間から開始した。5 日間の評価期間中、小児 60 例に 20～50mg/kg/日の LEV 経口液剤、56 例にプラセボが投与された。評価期間の最終日（Day 6）に、薬物動態評価用検体を採取した。当日、被験者は非盲検の長期継続投与試験（N01148 試験）に移行できることとし、N01148 試験に移行しない場合、14 日間の減量期間及び 5 日間の後観察期間に移行した。合計 60 例の被験者に LEV が投与された。他の AED の併用は 2 剤まで許容した。体重の最小値は 4kg であった。治験実施計画書に従い、各被験者から LEV 投与後のいずれかの時点で 1 回のみ血漿検体を採取した。19 例（男性 10 例/女性 9

例）を母集団薬物動態の解析対象とした（N01288 及び CL0444）。これらの被験者の血漿検体採取時の年齢は 0.7～3.9 歳（1 歳未満が 2 例、1～2 歳未満が 6 例、2～4 歳未満が 11 例）であった。

2.1.3 N01148 試験

N01148 試験には、以下の 3 つの条件、すなわち先行試験（N01009 試験又は N01103 試験）で無作為化された被験者又は先行試験の観察期間で中止した被験者として、あるいは N01148 試験に直接参加するかのいずれかの条件で、外国人被験者を組み入れできることとした。

この多施設共同、非対照、非盲検の長期継続投与試験では、各被験者の推奨用量で LEV を投与し、必要に応じて既存の AED を 48 週間（12 ヵ月間）投与した。最長 8 週間の非盲検下での LEV 増量/移行期間終了後、被験者は Visit 3 で維持期間に移行した。最初の 6 ヵ月間は約 8～10 週間ごとに、その後の 6 ヵ月間は 12 週間ごとに来院した。各来院日に±4 日の許容範囲を設けた。被験者、被験者の親/法的保護者、又は治験責任医師若しくは治験分担医師が LEV の投与中止を決定した場合、治験責任医師又は治験分担医師の判断で、LEV の投与量を 7～14 日間ごとに 10～20mg/kg ずつ漸減した。最終来院は LEV の最終投与から約 2 週間（±4 日）後に設定し、被験者が LEV による治療を継続する（市販の LEV を処方する）場合は、最終来院日を前倒しした。

本試験は非盲検試験であったが、先行試験（N01009 試験又は N01103 試験）から移行した被験者では、増量/移行期間中も先行試験の盲検性を保つため、二重盲検用治験薬を提供して先行試験と同じ投与量で投与を継続した。N01009 試験でプラセボを投与されていた生後 6 ヵ月～4 歳の被験者は、先行試験で割り付けられた投与量に応じて、25mg/kg/日又は 25mg/kg/日の後に 50mg/kg/日投与とした。その他の先行試験で実薬を投与しなかった被験者及び本試験に直接参加した被験者には、Visit 1 で非盲検用の LEV を提供し、20mg/kg/日から投与を開始した。

被験者の増量スケジュールは、先行の二重盲検試験で LEV を投与されなかったか、LEV を 20、25、40、50 又は 60mg/kg/日で投与されていたかにより異なった。

増量/移行期間、Week 24 及び Week 48 の各来院日に、投与後のいずれかの時点で LEV の薬物動態評価用検体を採取した。

N01148 試験のデータを母集団薬物動態解析（N01288 解析）に用いた。N01288 解析に含まれたすべての被験者は、いずれかの長期継続投与試験に登録された場合であっても、新たな被験者として再度カウントはしなかった。N01148 試験から N01288 解析に新たに追加された被験者は、N01148 試験で新規登録された被験者、又は先行試験で薬物動態解析の評価ができなかった被験者のみであった。なお、N01288 解析では、被験者が参加したすべての試験から入手可能な全薬物動態データを使用した。N01288 解析には、初回の血漿検体採取時の年齢が生後 2.3 ヵ月～16.7 歳であった N01148 試験で新規に登録された被験者 80 例（男性 47 例/女性 33 例）が含まれた。年齢の内訳は 1 歳未満が 2 例、1～2 歳未満が 8 例、2～6 歳未満が 24 例、6～12 歳未満が 27 例、12 歳以上が 18 例であった。

2.1.4 EP0100 試験

EP0100 試験は、生後 1 ヵ月～4 歳未満の日本人てんかん患者を対象に、単剤療法又は併用療法での LEV の有効性を評価する非盲検、単群、多施設共同試験で、被験者の登録は終了しているが、現在も実施中である。本試験の目的は、部分発作を有する日本人の小児てんかん患者を対象に、第 1 期（6 週間）及びそれに続く長期継続投与期間（第 2 期）での LEV の有効性及び安全性

を評価することである。生後 1～6 ヵ月未満の被験者には LEV を 14～42mg/kg/日、生後 6 ヵ月～4 歳未満の被験者には LEV を 20～60mg/kg/日で投与した。

Visit 1 前 2 週間以内の発作回数を Retrospective Baseline として使用した。適格と判断された被験者は第 1 期に移行し、Visit 3（Week 0）から LEV の投与を開始した。患者日誌に基づき、発作消失が確認できない場合は増量した。ただし、増量により安全性に懸念があると治験責任医師又は治験分担医師が判断した場合には、その用量を維持できることとした。群発発作を 1 日に数回起こす生後 1～12 ヵ月未満の被験者では、治験責任医師又は治験分担医師の判断により、入院での医師の管理下で 2 週間を待たずに増量することを可とした。被験者が入院中で医師の管理下にある時は、速やかに用量を調整した。第 1 期に早期に減量が必要な有害事象が発現した場合、規定以外の来院時に 1 段階減量することを可とした。減量後は、第 1 期終了までその投与量を維持し、再度増量することは不可とした。

被験者は Visit 6（Week 6）から第 2 期又は減量期間に移行し、減量期間に移行した被験者はその後、後観察期間に移行した。試験を中止する被験者の投与量が年齢に応じた最小用量であれば、減量は不要とした。第 2 期に移行した被験者は、引き続き LEV を投与され、投与開始から 6 ヵ月間は Visit 3 を基準として 4 週間±7 日ごと、以降は 12 週間±14 日ごとに来院した。

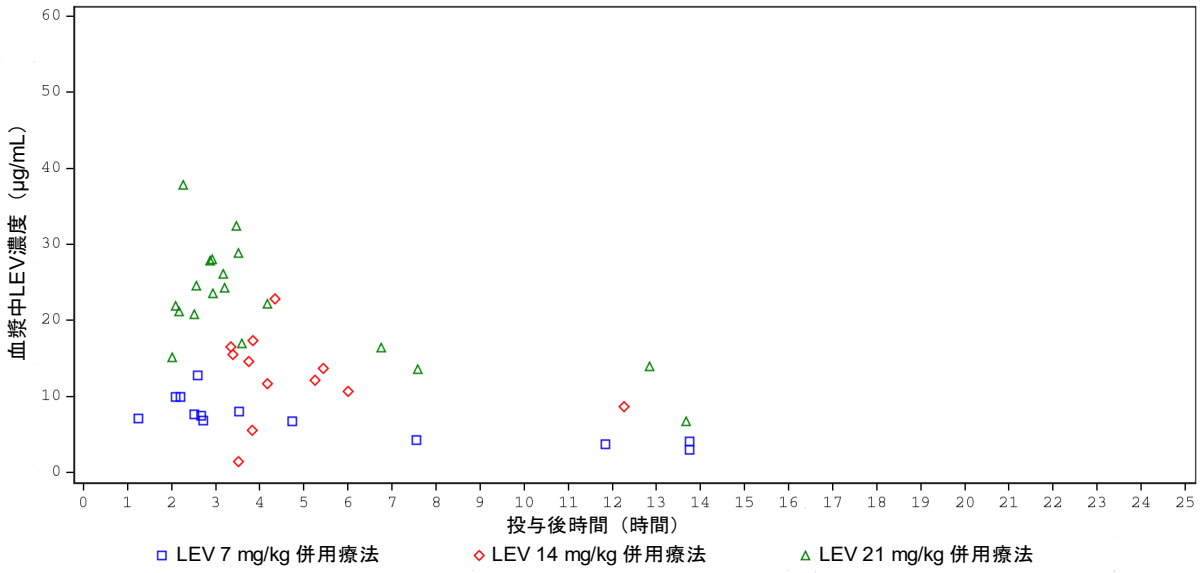
最終来院は LEV の最終投与から 2 週間±7 日後に設定し、被験者が試験終了後も LEV による治療を継続する（市販の LEV を処方する）場合は、最終来院日を前倒しした。

結果

併用療法の 32 例が治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団（併用療法）（PK-PPS_A）に含まれ、年齢の内訳は生後 1～6 ヵ月未満が 8 例、生後 6 ヵ月～1 歳未満が 9 例、1～2 歳未満が 9 例、及び 2～4 歳未満が 6 例であった。単剤療法の 6 例が治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団（単剤療法）（PK-PPS_M）に含まれ、年齢の内訳は 1～2 歳未満及び 2～4 歳未満が各 3 例で、生後 1～6 ヵ月未満及び生後 6 ヵ月～1 歳未満の被験者はいなかった（EP0100 First Interim CSR Table 1.3.2）。

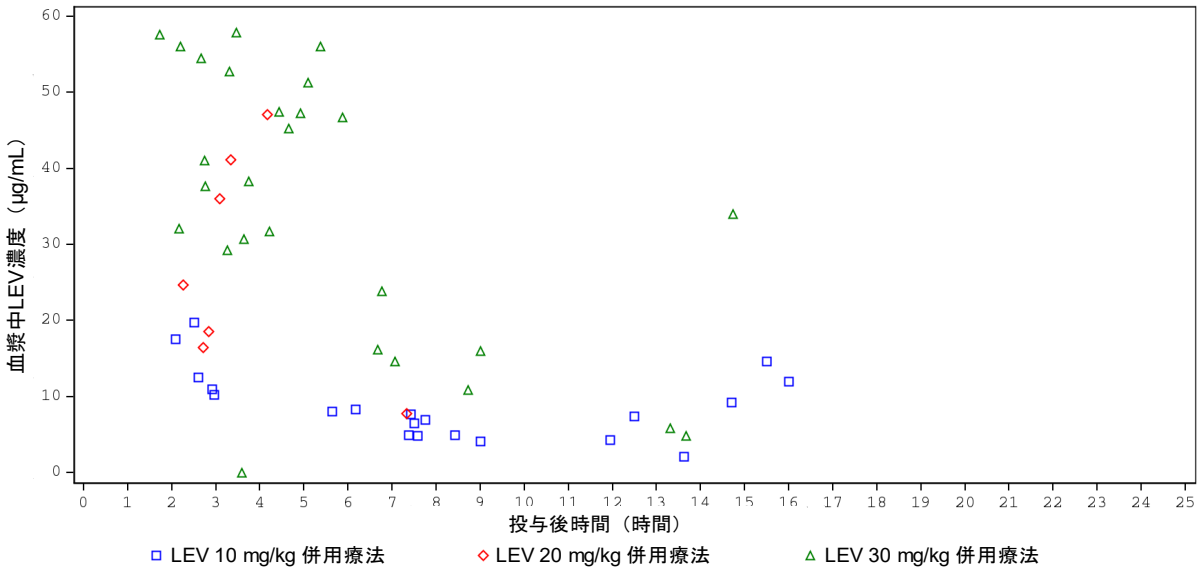
薬物動態評価用検体は、Week 2 から Week 26 までの各来院日の投与前に採取した。AED 療法［併用療法及び単剤療法（単剤療法は上位 2 つの年齢グループのみ）］別並びに採血直前の用量レベル別の LEV 投与後の血漿中 LEV 濃度–時間プロットを、生後 1～6 ヵ月未満（図 2-1）、生後 6 ヵ月～1 歳未満（図 2-2）、1～2 歳未満（図 2-3）及び 2～4 歳未満（図 2-4）別に示した。単剤療法の被験者の血漿中 LEV 濃度と、併用療法の被験者の血漿中 LEV 濃度に一貫性が認められた。

図 2-1　用量レベル別の血漿中 LEV 濃度–時間プロット
（年齢グループ：生後 1～6 ヵ月未満、EP0100 試験、PK-PPS_A）



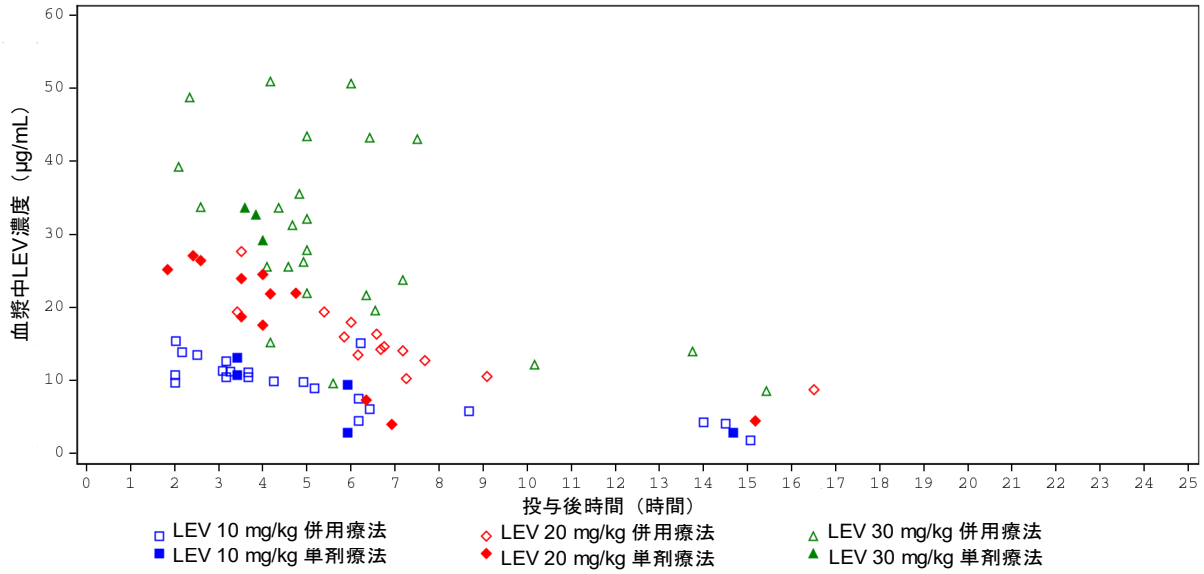
LEV：レベチラセタム、PK-PPS_A：治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団（併用療法）
Note: The last dose corresponding to each LEV plasma concentration was classified as the closest of 3 dose levels.
Data source: EP0100 First Interim CSR Figure 9.1.1

図 2-2　用量レベル別の血漿中 LEV 濃度–時間プロット
（年齢グループ：生後 6 ヵ月～1 歳未満、EP0100 試験、PK-PPS_A）



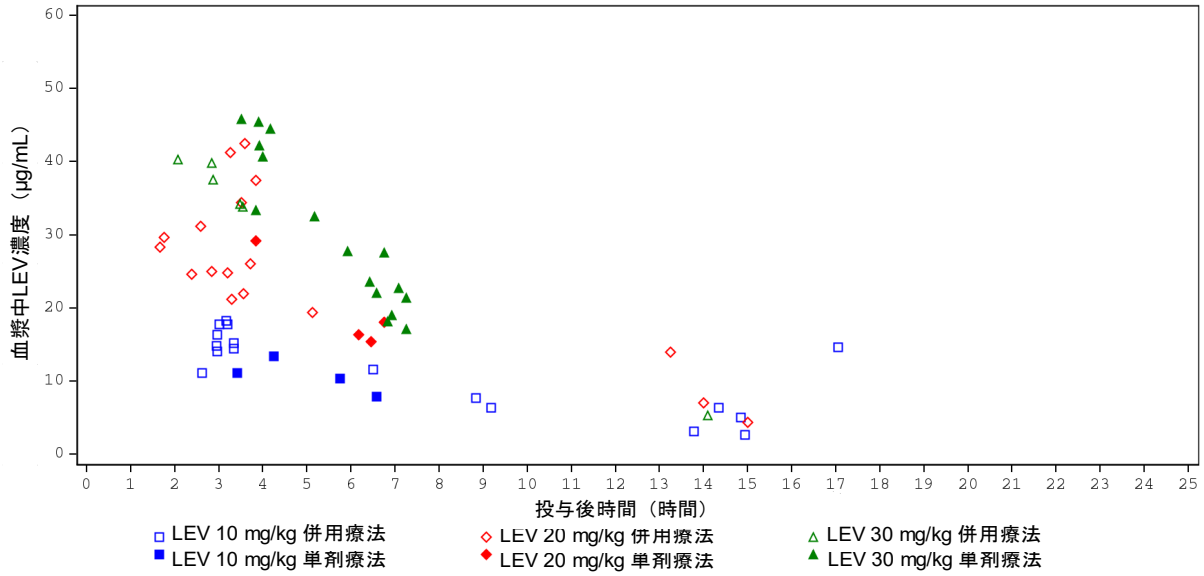
LEV：レベチラセタム、PK-PPS_A：治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団（併用療法）
Note: The last dose corresponding to each LEV plasma concentration was classified as the closest of 3 dose levels.
Data source: EP0100 First Interim CSR Figure 9.1.1

図 2-3　AED 療法及び用量レベル別の
血漿中 LEV 濃度−時間プロット
（年齢グループ：1～2 歳未満、EP0100 試験、PK-PPS_A 及び PK-PPS_M）



AED：抗てんかん薬、LEV：レベチラセタム、PK-PPS_A：治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団（併用療法）、PK-PPS_M：治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団（単剤療法）
Note: The last dose corresponding to each LEV plasma concentration was classified as the closest of 3 dose levels.
Data source: EP0100 First Interim CSR Figure 9.1.1

図 2-4　AED 療法及び用量レベル別の
血漿中 LEV 濃度−時間プロット
（年齢グループ：2～4 歳未満、EP0100 試験、PK-PPS_A 及び PK-PPS_M）

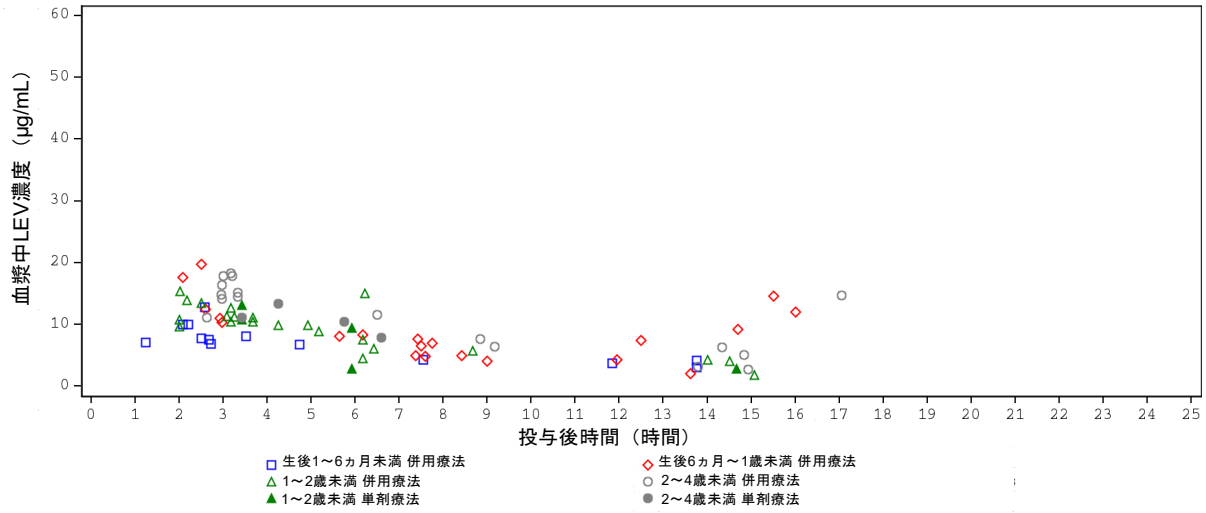


AED：抗てんかん薬、LEV：レベチラセタム、PK-PPS_A：治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団（併用療法）、PK-PPS_M：治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団（単剤療法）
Note: The last dose corresponding to each LEV plasma concentration was classified as the closest of 3 dose levels.
Data source: EP0100 First Interim CSR Figure 9.1.1

低用量、中用量及び高用量は、採血直前の LEV 用量として生後 6 ヵ月未満の被験者でそれぞれ 7、14 及び 21mg/kg、生後 6 ヵ月以上の被験者でそれぞれ 10、20 及び 30mg/kg と定義した。

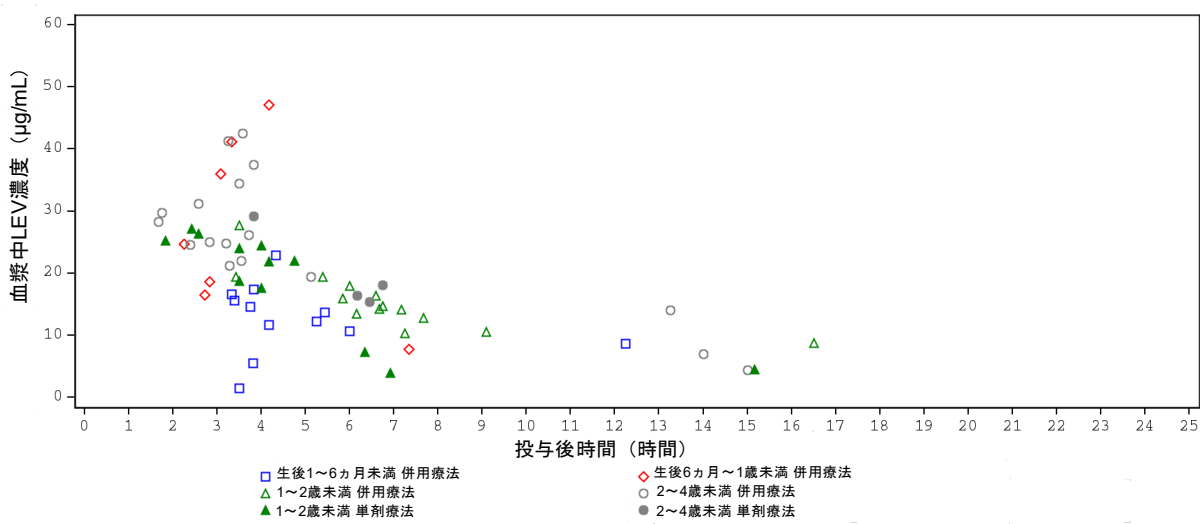
AED 療法別及び年齢グループ別の血漿中 LEV 濃度–時間プロットを、低用量（図 2-5）、中用量（図 2-6）及び高用量（図 2-7）別に示した。

図 2-5　AED 療法及び年齢グループ別の血漿中 LEV 濃度–時間プロット
（用量グループ：低用量、EP0100 試験、PK-PPS_A 及び PK-PPS_M）



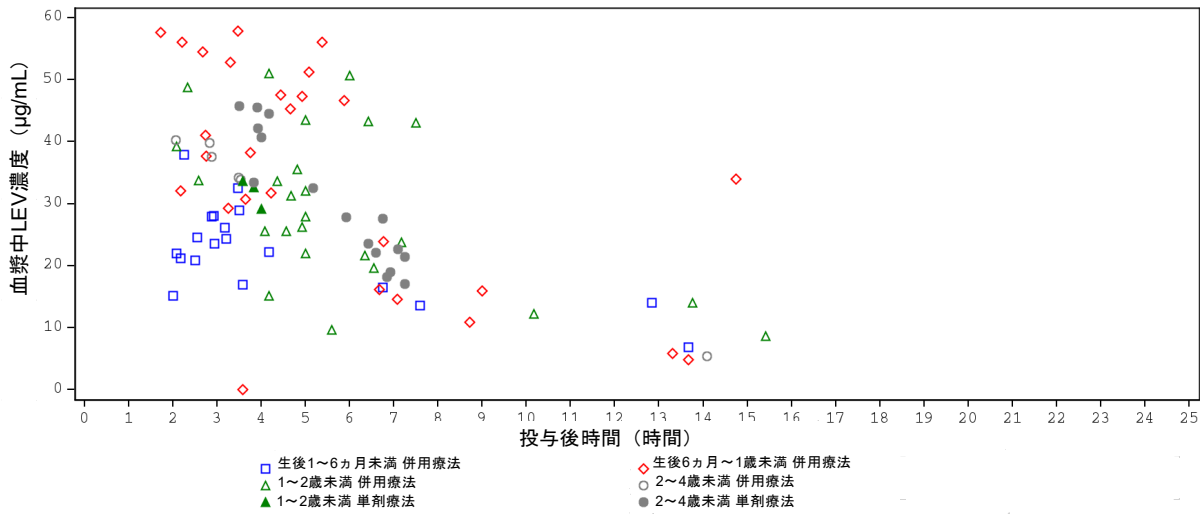
AED：抗てんかん薬、LEV：レベチラセタム、PK-PPS_A：治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団（併用療法）、PK-PPS_M：治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団（単剤療法）
Note: The last dose corresponding to each LEV plasma concentration was classified as the closest of 3 dose levels.
Note: The low dose was defined as the last dose of LEV 7mg/kg for participants aged <6 months or LEV 10mg/kg for participants aged ≥6 months.
Data source: EP0100 First Interim CSR Figure 9.2.1

図 2-6　AED 療法及び年齢グループ別の血漿中 LEV 濃度–時間プロット
（用量グループ：中用量、EP0100 試験、PK-PPS_A 及び PK-PPS_M）



AED：抗てんかん薬、LEV：レベチラセタム、PK-PPS_A：治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団（併用療法）、PK-PPS_M：治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団（単剤療法）
Note: The last dose corresponding to each LEV plasma concentration was classified as the closest of 3 dose levels.
Note: The middle dose was defined as the last dose of LEV 14mg/kg for participants aged <6 months or LEV 20mg/kg for participants aged ≥6 months.
Data source: EP0100 First Interim CSR Figure 9.2.1

図 2-7　AED 療法及び年齢グループ別の血漿中 LEV 濃度–時間プロット
（用量グループ：高用量、EP0100 試験、PK-PPS_A 及び PK-PPS_M）

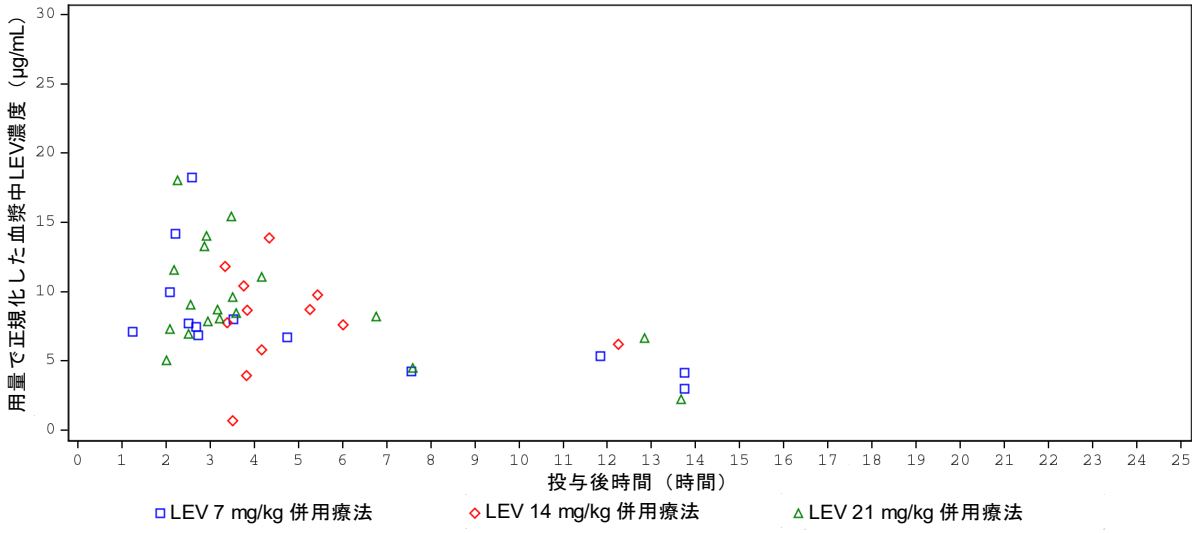


AED：抗てんかん薬、LEV：レベチラセタム、PK-PPS_A：治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団（併用療法）、PK-PPS_M：治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団（単剤療法）
Note: The last dose corresponding to each LEV plasma concentration was classified as the closest of 3 dose levels.
Note: The high dose was defined as the last dose of LEV 21mg/kg for participants aged <6 months or LEV 30mg/kg for participants aged ≥6 months.
Data source: EP0100 First Interim CSR Figure 9.2.1

用量で正規化した血漿中 LEV 濃度–時間プロットを、AED 療法及び用量レベル別に、生後 1～6 ヵ月未満（図 2-8）、生後 6 ヵ月～1 歳未満（図 2-9）、1～2 歳未満（図 2-10）及び 2～4 歳未満

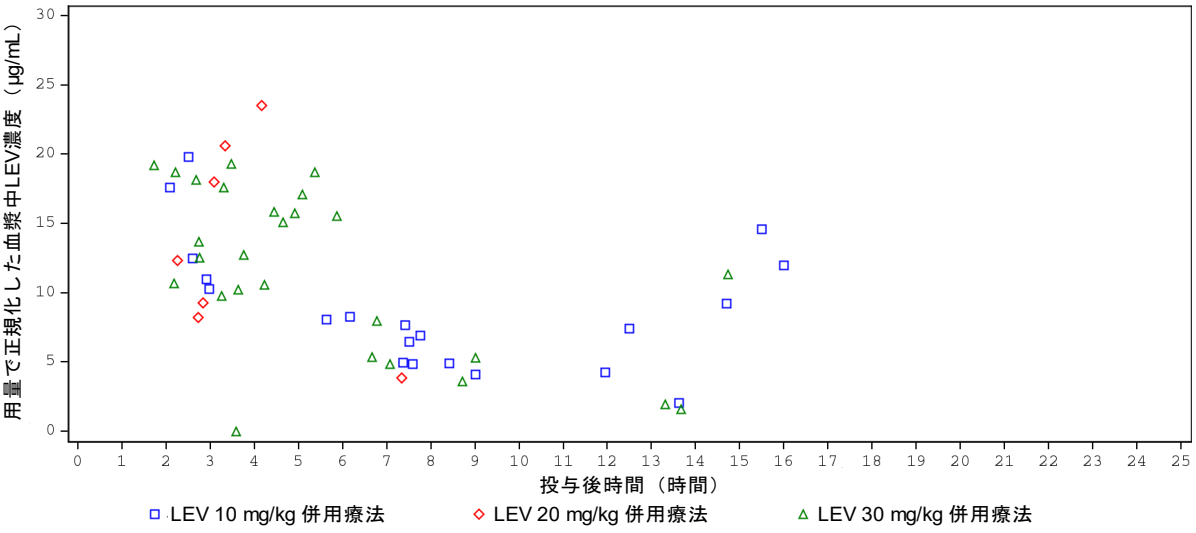
（図 2-11）別に示した。各年齢グループ内で、用量で正規化した血漿中 LEV 濃度の経時的分布は、AED 療法及び用量レベル間で相互に重なりがみられた。

図 2-8　用量レベル別の用量で正規化した
血漿中 LEV 濃度−時間プロット
（年齢グループ：生後 1～6 ヵ月未満、EP0100 試験、PK-PPS_A）



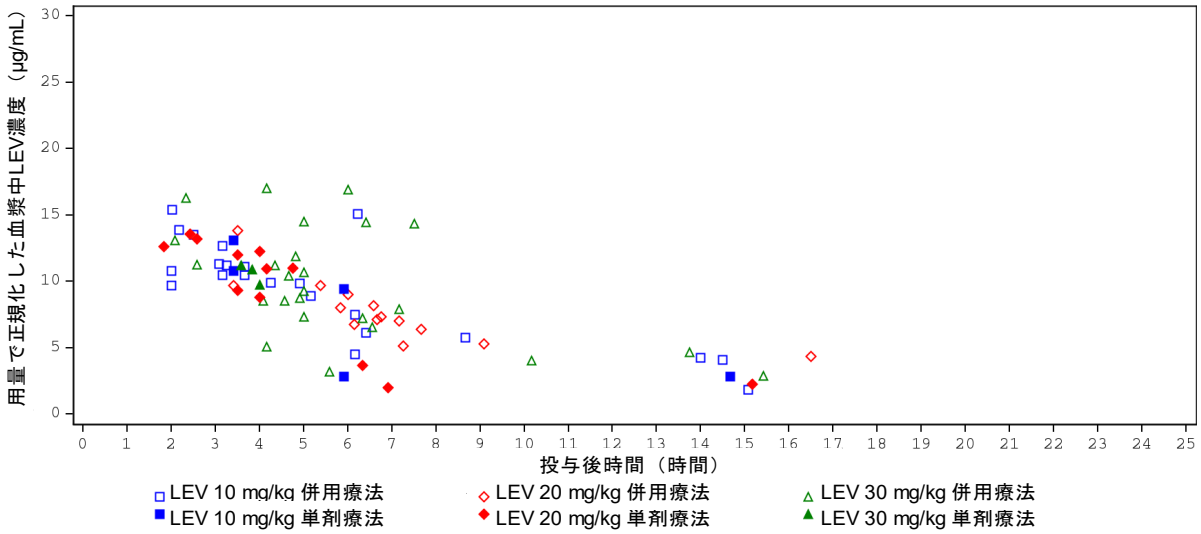
LEV：レベチラセタム、PK-PPS_A：治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団（併用療法）
Note: Levetiracetam plasma concentrations were dose-normalized to LEV 7mg/kg for participants aged <6 months or LEV 10mg/kg for participants aged ≥6 months.
Data source: EP0100 First Interim CSR Figure 9.3.1

図 2-9　用量レベル別の用量で正規化した
血漿中 LEV 濃度−時間プロット
（年齢グループ：生後 6 ヵ月～1 歳未満、EP0100 試験、PK-PPS_A）



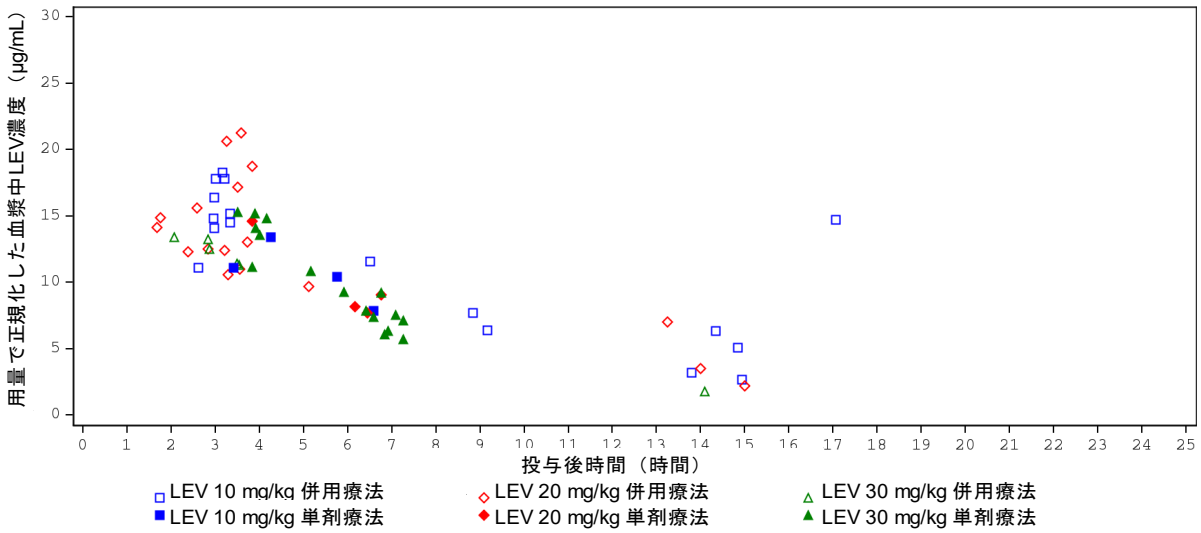
LEV：レベチラセタム、PK-PPS_A：治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団（併用療法）
Note: Levetiracetam plasma concentrations were dose-normalized to LEV 7mg/kg for participants aged <6 months or LEV 10mg/kg for participants aged ≥6 months.
Data source: EP0100 First Interim CSR Figure 9.3.1

図 2-10　AED 療法及び用量レベル別の用量で正規化した血漿中 LEV 濃度−時間プロット（年齢グループ：1～2 歳未満、EP0100 試験、PK-PPS_A 及び PK-PPS_M）



AED：抗てんかん薬、LEV：レベチラセタム、PK-PPS_A：治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団（併用療法）、PK-PPS_M：治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団（単剤療法）
Note: Levetiracetam plasma concentrations were dose-normalized to LEV 7mg/kg for participants aged <6 months or LEV 10mg/kg for participants aged ≥6 months.
Data source: EP0100 Interim CSR Figure 9.3.1

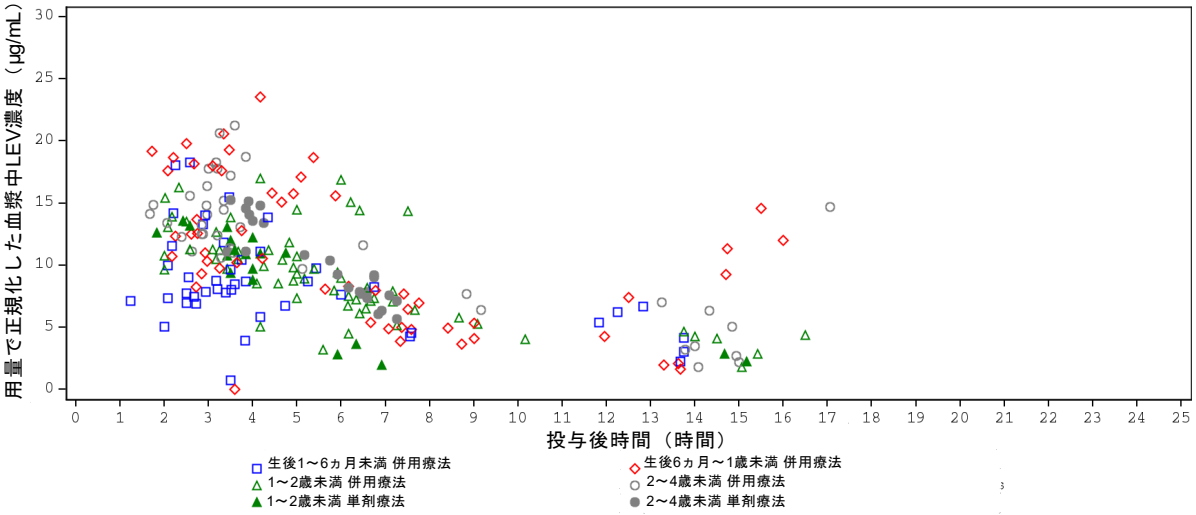
図 2-11　AED 療法及び用量レベル別の用量で正規化した血漿中 LEV 濃度−時間プロット（年齢グループ：2～4 歳未満、EP0100 試験、PK-PPS_A 及び PK-PPS_M）



AED：抗てんかん薬、LEV：レベチラセタム、PK-PPS_A：治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団（併用療法）、PK-PPS_M：治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団（単剤療法）
Note: Levetiracetam plasma concentrations were dose-normalized to LEV 7mg/kg for participants aged <6 months or LEV 10mg/kg for participants aged ≥6 months.
Data source: EP0100 First Interim CSR Figure 9.3.1

血漿中 LEV 濃度に用量比例性が認められることから、異なる年齢グループ間及び AED 療法間の用量で正規化した血漿中 LEV 濃度を比較した。用量で正規化した血漿中 LEV 濃度–時間プロットを AED 療法及び年齢グループ別に図 2-12 に示した。用量で正規化した血漿中 LEV 濃度の経時的な分布は、AED 療法及び年齢グループ間で相互に重なり、申請する用法・用量において年齢及び AED 療法は LEV の薬物動態プロファイルに影響を及ぼさないことが示された。

図 2-12　AED 療法及び年齢グループ別の用量で正規化した血漿中 LEV 濃度–時間プロット（EP0100 試験、PK-PPS_A 及び PK-PPS_M）



AED：抗てんかん薬、LEV：レベチラセタム、PK-PPS_A：治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団（併用療法）、PK-PPS_M：治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団（単剤療法）
Note: Levetiracetam plasma concentrations were dose-normalized to LEV 7mg/kg for participants aged <6 months or LEV 10mg/kg for participants aged ≥6 months.
Data source: EP0100 First Interim CSR Figure 9.4.1

2.1.5　N01275 試験

N01275 試験は、第 II 相、非盲検、単群、多施設共同試験であり、LEV 経口投与から同一用量の LEV 静脈内投与への切り替え、又は新たに LEV を投与する生後 1 ヵ月～4 歳未満の外国人小児てんかん患者（てんかん重積状態を有する患者を除く）を対象に、併用療法又は単剤療法として LEV 注射剤を 12 時間ごとに 15 分間静脈内持続投与した時の安全性、忍容性及び薬物動態を評価した。

LEV の薬物動態評価用検体を、Day 1（場合により、Day 2、Day 3 及び Day 4）の朝に、静脈内持続投与後の以下の時点で採取した。

- 静脈内投与開始後 3～10 分
- 静脈内投与開始後 15 分（静脈内投与終了時）
- 静脈内投与終了後 40～60 分
- 静脈内投与終了後 5～8 時間

被験者 19 例（83%）が、1～4 日間 LEV を静脈内投与された。6 例（32%）に高用量の LEV、13 例（68%）に低用量の LEV が静脈内投与された。生後 1 ヵ月以上 6 ヵ月未満の小児で 28mg/kg/日（すなわち 14mg/kg を 1 日 2 回）以上、生後 6 ヵ月～4 歳未満の小児で 40mg/kg/日（すなわち 20mg/kg を 1 日 2 回）以上を高用量と判断した。12 例が 3 回以上連続して LEV を静脈内投与された。

血漿中 LEV 濃度データを母集団薬物動態解析（CL0010 解析）に用いた。

2.2 モデル解析

2.2.1 N01288 解析

N01288 解析は、生後 1 ヵ月～16 歳の外国人小児てんかん患者を対象とした、LEV の後ろ向き母集団薬物動態解析である。N151 試験、N01010 試験、N01052 試験、N01009 試験、N01103 試験、及び N01148 試験で LEV の投与を受け、いずれかの来院時の投薬記録及び 1 つ以上の血漿中 LEV 濃度を有するすべての小児を母集団薬物動態解析に含めた。

N01052 試験（単回投与）を除くすべての試験で、1 日用量を同量に 2 分割して 1 日 2 回投与した。

方法

NONMEM（version VI）を用いた非線形混合効果モデルには、197 例の被験者の血漿中 LEV 濃度を用いた。解析戦略は、基本モデルを選択し、共変量を含むフルモデルを構築するために単変量解析及び多重変数増加法を用いた解析の両解析を実行することであった。クリアランス及び分布容積と共変量［年齢、体重、体表面積、性別、民族、クレアチニンクリアランス（CL_{CR}）、腎機能成熟度、併用した AED 療法、及び投与量］との関連性を検討した。吸収速度に対する用量効果及び年齢効果も検討した。年齢効果と交絡するため、製剤効果は検討しなかった（経口液剤を投与された小児のほとんどは、最も若い年齢層であった）。

その後、変数減少法を用いて解析した。統計学的に有意な共変量について、臨床的に意義があるか否かを感度分析を行って確認した。本モデルをその後、確率的事後予測性能評価法を用いてバリデートした。バリデート後、4 歳未満の小児への用量調整が必要な場合の用法・用量を確立するためのシミュレーションを実施した。

結果

試験別及び全体の人口統計学的特性及びベースライン特性（連続変数）の概略を表 2-1 に、試験別及び全体の人口統計学的特性及びベースライン特性（カテゴリー変数）の概略を表 2-2 に示した。

表 2-1 母集団薬物動態解析のデータセットに含まれた外国人小児被験者の試験別及び全体の人口統計学的特性及びベースライン特性（連続変数）（N01288 解析）

試験番号		N151	N01010	N01052	N01009	N01103	N01148	全体 [a]
	統計量	N=24	N=19	N=13	N=19	N=42	N=80	N=197
変数								
年齢 (月齢)	平均値 (SD)	9.52 (2.19)	9.63 (2.45)	1.68 (1.18)	2.47 (1.04)	10.75 (3.64)	7.57 (4.71)	7.80 (4.56)
	中央値	10.02	10.24	1.44	2.60	10.98	7.39	7.77
	最小値, 最大値	5.62, 12.67	4.50, 12.86	0.20, 3.87	0.69, 3.94	5.06, 16.95	0.19, 16.72	0.19, 16.95
体重 (kg)	平均値 (SD)	33.2 (11.8)	33.2 (11.3)	10.1 (3.5)	11.5 (3.1)	40.6 (19.3)	30.2 (20.1)	29.9 (18.9)
	中央値	31.5	32.0	9.4	11.5	33.5	24.8	25.2
	最小値, 最大値	17, 54	19, 68	6, 18	6,17	18,86	6,93	6,93
BSA (m^2)	平均値 (SD)	1.10 (0.26)	1.11 (0.23)	0.47 (0.12)	0.53 (0.10)	1.24 (0.38)	0.99 (0.44)	0.99 (0.42)
	中央値	1.07	1.09	0.45	0.52	1.12	0.93	0.94
	最小値, 最大値	0.7, 1.6	0.8, 1.7	0.3, 0.7	0.4, 0.7	0.8, 2.1	0.3, 2.1	0.3, 2.1
CL_{CR} (mL/min)	平均値 (SD)	87.76 (25.03)	91.90 (20.14)	36.90 (12.04)	42.64 (10.62)	92.81 (32.74)	78.66 (35.85)	77.83 (34.40)
	中央値	83.18	87.88	33.12	44.88	87.96	75.99	75.02
	最小値, 最大値	50.4, 136.9	59.5, 144.7	15.9, 60.5	28.6, 60.1	46.2, 181.1	13.8, 173.5	13.8, 181.1

BSA：体表面積、SD：標準偏差
a Unique children (each child is counted once from the first study with evaluable sample)
Data sources: N01288 Report Table 13.1.1, Table 13.1.2

表 2-2 母集団薬物動態解析のデータセットに含まれた外国人小児被験者の試験別及び全体の人口統計学的特性及びベースライン特性（カテゴリー変数）（N01288 解析）

試験番号	N151	N01010	N01052	N01009	N01103	N01148	全体 [a]
	N=24	N=19	N=13	N=19	N=42	N=80	N=197
変数							
性別, n							
男性	15	11	7	10	22	47	112
女性	9	8	6	9	20	33	85
人種, n (%)							
アジア人	0	0	0	0	2 (4.8)	19 (23.8)	21 (10.7)
アメリカ先住民/アラスカ先住民	0	0	0	4 (21.1)	0	2 (2.5)	6 (3.0)
黒人	3 (12.5)	2 (10.5)	3 (23.1)	0	8 (19.0)	12 (15.0)	28 (14.2)
白人	21 (87.5)	7 (36.8)	6 (46.2)	14 (73.7)	28 (66.7)	35 (43.8)	111 (56.3)
ヒスパニック	0	8 (42.1)	4 (30.8)	0	0	0	12 (6.1)
その他/混血	0	2 (10.5)	0	1 (5.3)	4 (9.5)	12 (15.0)	19 (9.6)
抗てんかん薬数, n							
1	24	18	6	1	31	35	115
2	0	0	7	17	10	34	68
3	0	0	0	1	1	5	7
4	0	0	0	0	0	6	6
なし	0	1	0	0	0	0	1
抗てんかん薬分類, n (%)							
Neutral (1)	11 (45.8)	1 (5.3)	4 (30.8)	2 (10.5)	12 (28.6)	10 (12.5)	40 (20.3)
酵素誘導剤 (2)	7 (29.2)	10 (52.6)	2 (15.4)	2 (10.5)	5 (11.9)	21 (26.3)	47 (23.9)
酵素阻害剤 (3)	6 (25.0)	8 (42.1)	6 (46.2)	12 (63.2)	24 (57.1)	33 (41.3)	89 (45.2)
その他 (4)	0	0	1 (7.7)	3 (15.8)	1 (2.4)	16 (20.0)	21 (10.7)

Note: Percentages are per study or overall.
a Unique children (each child is counted once from the first study with evaluable sample)
Data source: N01288 Report Table 13.1.1, Table 13.1.2

構造モデルを確立するために、1 次吸収を伴う 1 コンパートメント線形薬物動態モデルを検討した。本モデルは、みかけの分布容積（V/F）及び CL/F で適切に表された。

- 血漿中 LEV 濃度-時間プロファイルは、各パラメータ［吸収速度定数（Ka）、CL/F、V/F］の個体間変動及び比例残差変動を伴った 1 次吸収及び 1 次消失を伴う 1 コンパートメントモデルで最もよく特徴づけられた。
- 年齢（歳）又は用量（mg）と Ka（h^{-1}）との間に関連は認められなかった。

$$Ka=4.24$$

- CL/F（L/h）と体重、酵素誘導性 AED の投与、年齢に基づく腎機能成熟度との間に統計学的に有意な関連が認められ、以下の式で表された。

$$\mathrm{CL/F} = 1.86 \cdot \left(\frac{BW}{25}\right)^{0.678} \cdot \mathrm{K} \cdot \frac{(AGE \cdot 12 + 9)^{2.5}}{12.3^{2.5} + (AGE \cdot 12 + 9)^{2.5}}$$

酵素誘導性 AED の投与を受けていない小児では K=1、1 つ以上酵素誘導性 AED の投与を受けた小児では K=1.19 とする。

- V/F と体重及び年齢との間に統計学的に有意な関連が認められ、以下の式で表された。

$$\mathrm{V/F} = 17.8 \cdot \left(\frac{BW}{25}\right)^{0.684} \cdot \left(\frac{AGE}{8}\right)^{0.198}$$

CL/F 及び V/F のいずれも、個体間変動は 20%未満と推定された。

最終モデルのパラメータ推定値を表 2-3 に示した。

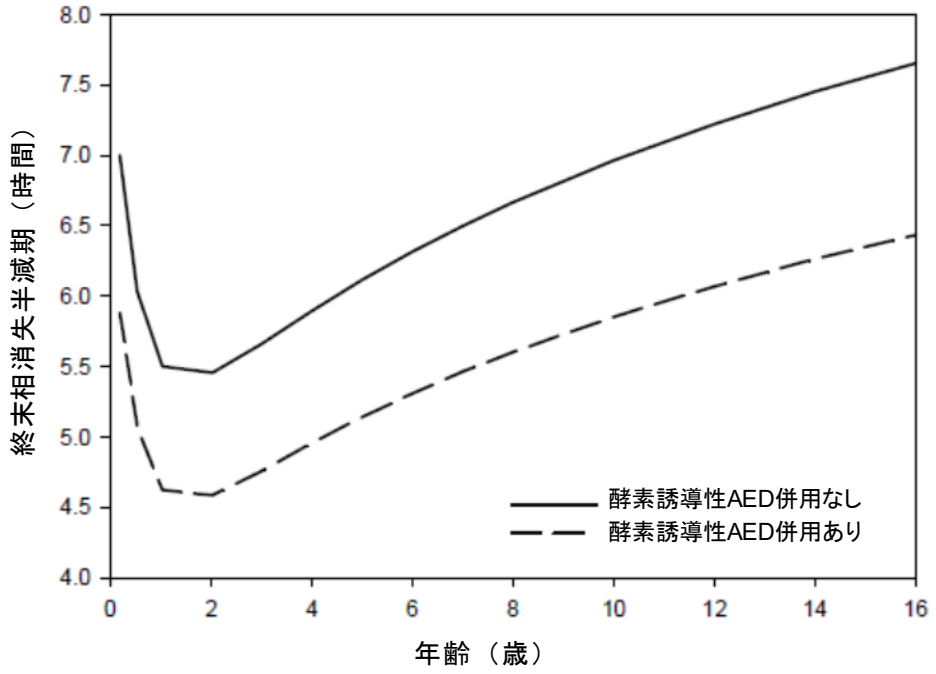
表 2-3　最終の母集団薬物動態モデルのパラメータ推定値（N01288 解析）

薬物動態パラメータ	モデル式
Ka (h^{-1})	Ka = 4.24
CL/F (L/h)	$\mathrm{CL/F} = 1.86 \cdot \left(\frac{BW}{25}\right)^{0.678} \cdot \mathrm{K} \cdot \frac{(AGE \cdot 12 + 9)^{2.5}}{12.3^{2.5} + (AGE \cdot 12 + 9)^{2.5}}$ 酵素誘導性 AED の投与を受けていない小児では K=1、1 つ以上酵素誘導性 AED の併用投与を受けた小児では K=1.19 とする。
V/F (L)	$\mathrm{V/F} = 17.8 \cdot \left(\frac{BW}{25}\right)^{0.684} \cdot \left(\frac{AGE}{8}\right)^{0.198}$
Ka の個体間変動 (CV%)[a]	64.3
CL/F の個体間変動 (CV%)[a]	19.5
V/F の個体間変動 (CV%)[a]	12.5
血漿中濃度の残差変動 (CV%)[a]	30.7

AED：抗てんかん薬、BW：体重、CL/F：みかけのクリアランス、CV：変動係数、Ka：吸収速度定数、V/F：みかけの分布容積
a The CV% is an approximation taken as the square root of the variance x 100.
Data source: N01288 Report Table 10:5

体重の増大に伴う CL/F の増大は V/F よりも緩徐であり、また、年齢が両パラメータに影響を与えたことから、終末相消失半減期の変動は単調ではなかった（図 2-13）。

図 2-13　酵素誘導性 AED 有無別の年齢が終末相消失半減期に及ぼす影響（N01288 解析）



AED：抗てんかん薬
Data source: N01288 Report Section 11

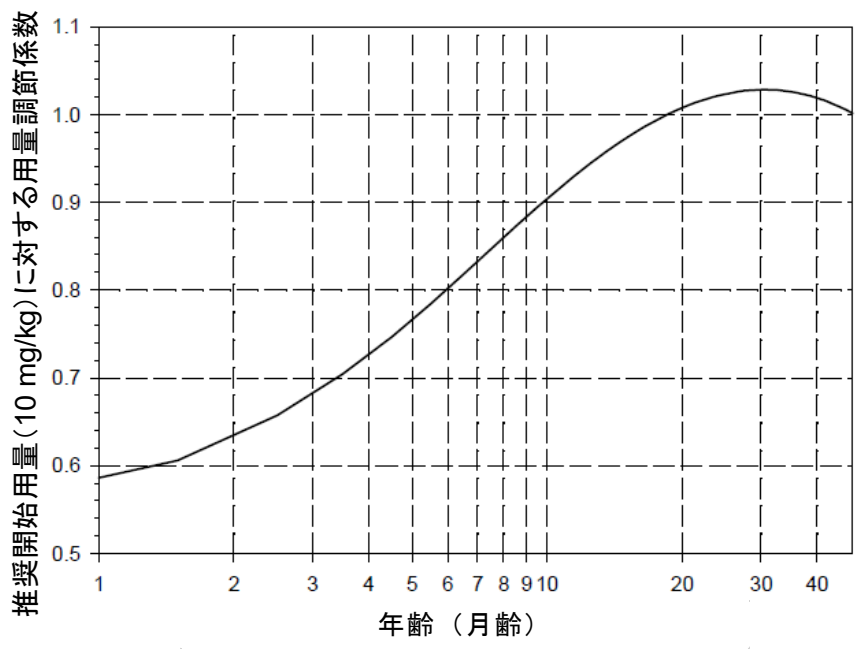
年齢に対する終末相消失半減期の曲線の形状は、酵素誘導性 AED［カルバマゼピン（CBZ）、フェニトイン（PHT）、フェノバルビタール（PB）、プリミドン（PRM）、ミダゾラム（MZ）］併用の有無に関わらず類似していたが、酵素誘導性 AED を併用している小児では、曲線が約 20%下方にシフトしていた。

個々のグラフと同様にすべての goodness of fit プロットは、観測値間で良好に一致した。最終モデルは、確率的事後予測性能評価法を用いて検証された。最終パラメータ推定値は、生後 1 ヵ月～4 歳未満の小児てんかん患者に対する推奨用量を支持する目的で、血漿中 LEV 濃度-時間プロファイルを予測するために用いられた。

CL/F 及び V/F の両パラメータに対する年齢の影響は、年齢が高くなるにつれて小さくなる。腎機能成熟度を介した CL/F への影響は 2 歳以降、V/F への影響は 4 歳前後では無視できる程度となる。このことは、臨床的意義の評価時にも裏付けられた：年齢は有意であったが、その影響は、高年齢範囲（2～4 歳未満）又は最低年齢範囲（生後 1～7 ヵ月）よりも、シミュレートした低年齢範囲（生後 7 ヵ月～2 歳）で顕著であった。これは、生後 1 年目に腎機能の成熟及び体組成に生じる大きな変化、主に体内総水分の減少と体脂肪の増加によるものと考えられる。

生後 1 ヵ月～4 歳の小児での曝露量をシミュレートし、用量調整の必要性を評価し、ノモグラムを設定した（図 2-14）。1 回の投与量として、現在の推奨開始用量である 10mg/kg を選択した。LEV の薬物動態は用量に比例するため、ノモグラムは用量に関わらず適用可能である。

図 2-14　生後 1 ヵ月～4 歳未満の小児での用量調節係数（N01288 解析）



Data source: N01288 Report Section 10.4.2

本シミュレーションによって、4 歳の小児と同じ曝露量に達するためには年齢に基づく係数に従って用量を減らすべきであることが示された。生後 1～6 ヵ月の小児では 4 歳の小児の用量の約 70%、6 ヵ月以降の小児では 100%が必要となる。

例えば、4 歳の小児での推奨用量である 10mg/kg（推奨開始用量）、必要に応じて用量を 20 及び 30mg/kg（それぞれ推奨用量レベル 2 及び推奨用量レベル 3）に増量する時と同じ曝露量に達するためには、以下の用量が推奨される：

年齢幅 (月)	生後 1～6 ヵ月	生後 6 ヵ月超
推奨開始用量 (mg/kg bid)	7	10
推奨用量レベル 2 (mg/kg bid)	14	20
推奨用量レベル 3 (mg/kg bid)	21	30

bid：1 日 2 回

結論

- 生後 1 ヵ月～17 歳を含む小児での Ka、CL/F、V/F の個体間変動を含めた LEV の母集団薬物動態は、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 AED 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 の用量は本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 歳までの小児の用量調節に有用なノモグラムが確立された。生後 1～6 ヵ月の小児では、より高年齢の小児の 70%の用量への減量が示唆される。

追加解析

生後 1 ヵ月～18 歳未満の外国人小児と生後 1 ヵ月～4 歳未満の日本人小児について、N01288 解析の最終モデルに基づき、N01288 解析及び EP0100 試験のデータセットを用い、個々の PK パラメーター（Ka、CL/F 及び V/F）の経験的ベイズ推定値を導出した。 次に、定常状態における個々の曝露パラメータ（Cmax,ss および AUCtau,ss）を導出した。また、4 歳～18 歳未満の日本人小児について、N01304 解析の最終モデル［一部変更承認申請（小児用量）CTD 2.7.2.3.2.(1)］に基づき、N01304 解析のデータセットを用いて、個々の曝露パラメータを導出した。 個々の曝露パラメータについて、生後 6 ヵ月未満では 7mg/kg 1 日 2 回、生後 6 ヵ月以上かつ体重 50kg 未満では 10mg/kg 1 日 2 回、体重 50kg 以上では 500mg 1 日 2 回に用量を正規化し、日本人及び外国人別、年齢区分別に要約した（表 2-4）。

4 歳未満の日本人小児の曝露パラメータは、同年齢の外国人小児及び 4 歳～18 歳未満の日本人および外国人小児の曝露パラメータとほぼ一致した。

表 2-4　生後 6 ヵ月未満では 7mg/kg 1 日 2 回、生後 6 ヵ月以上かつ体重 50kg 未満では 10mg/kg 1 日 2 回、体重 50kg 以上では 500mg 1 日 2 回の用量を投与時の定常状態の曝露パラメータの推定値

年齢区分	日本人			外国人		
	N	Cmax,ss (μg/mL)	AUCtau,ss (μg·h/mL)	N	Cmax,ss (μg/mL)	AUCtau,ss (μg·h/mL)
生後 1 ヵ月～6 ヵ月未満	7	16.0 [15.0, 17.6]	101.0 [88.5, 123.5]	4	15.0 [7.75, 16.4]	101.0 [57.5, 111.5]
生後 6 ヵ月～4 歳未満	31	18.2 [14.7, 25.1]	118.5 [80.0, 218.0]	52	17.2 [7.35, 23.8]	112.5 [47.3, 188.0]
生後 6 ヵ月～1 歳未満	10	18.7 [15.2, 25.1]	119.5 [93.5, 218.0]	4	18.7 [17.2, 21.7]	119.5 [85.0, 165.5]
1 歳～2 歳未満	11	17.7 [14.7, 20.1]	111.5 [80.0, 158.5]	19	17.6 [7.35, 20.8]	109.0 [47.3, 150.0]
2 歳～4 歳未満	10	17.8 [15.8, 18.8]	120.0 [100.0, 138.5]	29	16.9 [11.7, 23.8]	112.5 [84.5, 188.0]
4 歳～18 歳未満	84	19.3 [15.7, 29.2]	141.5 [108.0, 264.0]	141	19.2 [13.2, 25.7]	140.0 [92.5, 220.5]

bid：1 日 2 回
Note: values represent median [minimum, maximum].
Data source: LEV lt4yo additional tables for J-PI

2.2.2　N01308 解析

N01308 解析は、成人を対象とした 4 つの第 3 相試験（N051 試験、N052 試験、N132 試験、N138 試験）と小児を対象とした 3 つの試験（N159 試験、N01009 試験、N01103 試験）から得られた部分発作を有する難治性てんかんの各被験者の発作頻度データに基づく非線形混合効果モデルを用いて、LEV に対する外国人成人及び小児の母集団薬力学モデルを開発するために実施した。

母集団薬力学解析は、これまでに、成人被験者を対象とした LEV の 4 つの二重盲検臨床試験のデータを組み合わせて行っていた（Snoeck and Stockis, 2007）。患者の一部が、AED による治療に抵抗性を示すことは十分に認識されている。発作頻度が改善した被験者と悪化した被験者に分類し、発作頻度をモデル化するために混合手法（Mixture procedure）が見いだされているが、本解析では 2 段階アプローチが採用された。1023 例のてんかん患者に LEV を一定の 1 日用量で最大 12 週間投与した時の定常状態の薬力学データが本解析に利用可能であった。LEV の 50%有効量（ED

50）は、1 日用量である 1500mg に近く、推奨される最大 1 日用量である 3000mg では、改善した被験者の 10%で発作を 90%以上減少させることが予測された。

方法

データ解析は、非線形混合効果モデル［NONMEM（version VI）］を用いたラプラス推定法で実施した。成人と小児の発作頻度の減少の比較を総合的に予測可能とするために、小児及び既存の成人データを組み合わせた併合データ（期間あたりの発作回数）をポアソン分布にあてはめた。混合手法は、改善又は悪化した被験者（ベースラインと比較して発作頻度が減少又は増加した被験者）を分類するために使用した。改善した被験者では、薬物効果を用量の双曲線関数［嗜好性を示す最大効果（E_{max}）関数］としてモデル化した。

成人を対象として開発された難治性てんかん患者の発作頻度に対する LEV の影響に関する既存モデル（Snoeck and Stockis, 2007）を、小児を対象とした 2 つの異なる試験から得られたデータにあてはめた。元のモデルでは、指定された期間の総発作回数を記述した。成人と小児の併合データに期間あたりの総発作回数モデルを適用したところ、ポアソン分布を仮定した改善した被験者と悪化した被験者の混合モデルでデータがよく記述されることが明らかになった。

結果

人口統計学的特性及びベースライン特性の概要を表 2-5 に示した。

表 2-5　母集団薬力学解析データセットに含まれる外国人小児及び成人の人口統計学的特性及びベースライン特性（N01308 解析）

特性	最小値	中央値	平均値	最大値
小児 (n=301)				
年齢 (年)	0.14	7.29	7.23	17.2
体重 (kg)	4.7	22.7	28.0	86.9
ベースライン時の WSF (seizures/week)	0.51	11.2	72.6	1483
性別, n (%)	女性: 148 (49.2)		男性: 153 (50.8)	
併用抗てんかん薬数, n (%)	0: 1 (0.3) 1: 78 (25.9)	2: 175 (58.1)	3: 39 (13.0)	4: 8 (2.7)
人種, n (%)	白人: 220 (73.1)	インド人/パキスタン人: 4 (1.3)	ヒスパニック: 20 (6.6)	その他: 57 (18.9)
成人 (n=950)				
年齢 (年)	14.0	37.0	37.1	70.0
体重 (kg)	39.0	72.5	73.8	139.6
ベースライン時の WSF (seizures/week)	0.13	2.08	5.74	160
性別	女性: 437 (46.0)		男性: 513 (54.0)	
併用抗てんかん薬数, n (%)	0: 38 (4.0) 1: 324 (34.1)	2: 372 (39.2)	3: 149 (15.7)	≥4: 67 (7.1)
人種, n (%)	白人: 904 (95.2)		白人以外: 46 (4.8)	

WSF：週あたりの発作頻度
Data source: N01308 Report Table 8:4

プラセボ又はLEVを投与した時に改善した被験者（ベースライン時よりも発作頻度が低下した被験者）の割合は、成人と小児で同程度であった。発作頻度の変化の割合も、3つの集団（成人、低年齢小児、高年齢小児）間で類似していた。ED 50は、高年齢小児で低年齢小児よりも数値的に高かったが、90%信頼区間（CI）はほぼ完全に重なっていた。成人とはより大きな差が認められた（表2-6）。

表2-6　改善した被験者及び悪化した被験者の最終母集団薬力学モデルによるパラメータ推定値（N01308解析）

パラメータ (CV又は90% CI)	成人		N159試験 (4歳～16歳)		N01009試験 (生後1ヵ月～4歳未満)	
	改善	悪化	改善	悪化	改善	悪化
プラセボサブ集団 (fraction)	0.63	0.37 (12%)	0.73	0.27 (19%)	0.63	0.37 (32%)
プラセボでの fractional change	−0.22 (13%)	0.32 (0.25, 0.41)	−0.19 (17%)	0.48 (0.38, 0.61)	−0.19 (7%)	0.50 (0.17, 1.08)
LEVサブ集団 (fraction)	0.76	0.24 (10%)	0.81	0.19 (22%)	0.79	0.21 (33%)
E_{max} (fractional change)	0.55	—	0.57	—	0.57	—
ED50 (mg/day)	1353 (682, 2685)	—	217 (46, 1014)	—	153 (22, 1042)	—

CI：信頼区間、CV：変動係数、ED50：50%有効量、E_{max}：嗜好性を示す最大効果、LEV：レベチラセタム
Data source: N01308 Report Table 10:3

試験デザイン及び臨床評価が異なる（N01009試験では48時間ビデオ脳波による評価、N159試験では患者日誌）にも関わらず、モデルから推定されたN01009試験のパラメータはN159試験と同様にみえた。モデルの予測性能は、視覚的事後予測性能評価法を用いて評価された：試験ごとにシミュレートしたところ、その結果（ベースラインからの変化率の中央値及びレスポンダーの割合）の分布は、各試験の観測値を中心としてよく一致した。

結論

4歳未満の小児の用量反応性及び投与方法が、4歳以上の小児のLEVの推奨投与方法と比較して、異なるとの結果は示されなかった。

2.2.3　CL0444解析

CL0444解析は、外国人の成人及び生後1ヵ月までの小児を対象としたLEVの母集団薬物動態及び薬物動態/薬力学モデルを構築し、AED併用によるLEVのCLへの影響及びLEVによるてんかん発作回数の変化量の数値化を目的とした。更に、外国人の成人及び生後1ヵ月までの小児にLEVの単剤療法での投与量を決定することについても目的とした。

方法

母集団解析は、NONMEM version 7.3.0を用いて実施した。外国人の成人及び小児（4～17歳未満）を対象としたLEVの薬物動態を記述する1次吸収、1-コンパートメント分布、1次消失過程からなるLEVの母集団薬物動態モデルを、外国人小児（生後1ヵ月～4歳未満）のデータにあて

はめた。第 III 相併用療法試験 5 試験（成人を対象とした N051 試験、N052 試験、N132 試験及び N138 試験並びに小児を対象とした N159 試験）に加え、成人を対象とした単剤療法試験 1 試験（N01061 試験）の薬物動態データを、生後 1 ヵ月～4 歳未満の小児てんかん患者を対象とした第 III 相併用療法試験（N01009 試験）と統合した。モデルの開発及び最終薬物動態モデルには、生後 0.5 ヵ月～81 歳までの被験者 1183 例から得られた合計 5240 ポイントの薬物動態に関する記録が含まれた。このうち、415 ポイントの薬物動態に関する記録は N159 試験の 4～17 歳までの小児 101 例から、19 ポイントは N01009 試験の生後 1 ヵ月～4 歳未満の小児 19 例から得られた。

その後、プラセボを投与された被験者を含む N159 試験及び N01009 試験の成人 883 例及び小児 317 例のデータを用いて、併用療法試験 6 試験のデータに、1 日あたり及び集計した部分発作回数に対する LEV の有効性を記述する母集団薬物動態/薬力学モデルを適用した。モデルの開発及び最終薬物動態/薬力学モデルには、合計 32958 件の 1 日間ごとの発作回数記録と 6319 件の集計した発作回数記録が含まれた。小児を対象とした発作回数が毎日記録された N159 試験の 1 日あたりの発作回数は、1 日の発作回数がその前日の発作回数に影響を受ける過分散因子の個体間変動を伴う負の二項分布を用いて記述した。LEV の有効性を検討するために 1 日間ごとの平均 LEV 濃度（C_{av}）を用い、C_{av} と 1 日あたりの発作回数の関係を記述するために E_{max} モデルを用いた。被験者を混合モデルレスポンダー集団と混合モデルノンレスポンダー集団の 2 つの集団に分けた混合モデルを適用した。成人の発作回数データは、約 1 ヵ月の来院間隔で集計し、同じモデルに組み込まれたが、日内変動要因は考慮しなかった。このモデルは、生後 1 ヵ月～4 歳未満の小児を対象とした N01009 試験の 48 時間ビデオ脳波評価期間中の総発作回数を記述するために拡張した。共変量解析により、発作回数に対する LEV の有効性に影響を及ぼす AED 併用投与の因子を検討した（Schoemaker et al, 2016、Shoemaker et al, 2018）。

CL の共変量として以下の AED を検討した。

- カルバマゼピン（CBZ）
- クロバザム（CLB）
- クロナゼパム（CZP）
- ガバペンチン（GBP）
- ラモトリギン（LTG）
- オクスカルバゼピン（OXC）
- フェノバルビタール（PB）
- フェニトイン（PHT）
- プリミドン（PRM）
- トピラマート（TPM）
- ビガバトリン（VGB）
- バルプロ酸（VPA）

視覚的事後予測性能評価を用いて、拡張した成人/小児統合薬物動態/薬力学モデルが、ベースラインからの発作回数減少率、及び発作回数がベースラインから 50%以上減少した被験者の割合で試験結果を適切にシミュレートできることを確認した。

次に、バリデートされた拡張した成人/小児統合薬物動態/薬力学モデルを用いて、小児に対するLEV の薬物動態/薬力学を mg/kg の用量範囲でシミュレーションし、小児に対する LEV の効果を予測し、推奨用量を提示した。

結果

母集団薬物動態解析及び母集団薬力学解析データセットに含まれた小児及び成人の試験別及び全体の人口統計学的特性を表 2-7 に示した。

表 2-7 母集団薬物動態解析データセットに含まれた小児及び成人の試験別及び全体の人口統計学的特性（CL0444 解析）

人口統計学的特性		N051 (N=276)	N052 (N=82)	N132 (N=196)	N138 (N=245)	N159 (N=101)	N01009 (N=19)	N01061 (N=264)	全体 (N=1183)
年齢 (歳)	平均値 (SD)	36.8 (11.3)	37.1 (12.4)	38.2 (10.8)	36.7 (11.8)	10.2 (3.3)	2.47 (1.04)	39.9 (16.7)	34.9 (15.1)
	中央値	36.0	33.5	38.0	37.0	10.2	2.60	37.8	35.0
	最小値, 最大値	14.0, 68.0	18.0, 66.0	16.0, 70.0	17.0, 70.0	4.10, 17.0	0.687, 3.94	15.1, 81.3	0.687, 81.3
性別 (N)	男性	137	52	128	119	55	10	136	637
	女性	139	30	68	126	46	9	128	546
体重 (kg)	平均値 (SD)	71.7 (15.9)	72.4 (16.0)	80.0 (17.8)	71.1 (14.0)	36.4 (17.0)	11.4 (3.14)	73.1 (16.3)	69.3 (20.6)
	中央値	70.2	72.4	79.7	69.0	32.7	11.3	72.0	70.0
	最小値, 最大値	39.0, 124	42.9, 118	41.8, 140	41.7, 125	12.5, 86.9	6.20, 17.0	42.0, 134	6.20, 140

N：被験者数、SD：標準偏差

Data sources: CL0444 Report Table 3, Table 4, Table 6

併用 AED の割合を表 2-8 に示した。

表 2-8　母集団薬物動態解析データセットに含まれた外国人の小児及び成人の併用 AED の割合（CL0444 解析）

抗てんかん薬	CBZ	CLB	CZP	GBP	LTG	OXC
N (%)	569 (48.1)	24 (2.0)	18 (1.5)	78 (6.6)	105 (8.9)	22 (1.9)
抗てんかん薬	**PB**	**PHT**	**PRM**	**TPM**	**VGB**	**VPA**
N (%)	114 (9.6)	183 (15.5)	30 (2.5)	36 (3.0)	68 (5.7)	190 (16.1)

AED：抗てんかん薬、CBZ：カルバマゼピン、CLB：クロバザム、CZP：クロナゼパム、GBP：ガバペンチン、LTG：ラモトリギン、N：被験者数、OXC：オクスカルバゼピン、PB：フェノバルビタール、PHT：フェニトイン、PK：薬物動態、PRM：プリミドン、TPM：トピラマート、VGB：ビガバトリン、VPA：バルプロ酸
Data source: CL0444 Report Table 5

母集団薬物動態モデルのグラフ解析の結果、1 次吸収を伴う 1-コンパートメントモデルが LEV の薬物動態データに適していることが確認された。AED 併用による影響を同時に推定したところ、NONMEM の目的関数値（OFV）が−307.73 と有意に低下し（$p < 0.0001$）、AED 併用による顕著な影響が認められた。また、CL に対する受胎後年齢による腎機能成熟度を組み込むと OFV の低下ははわずかであったが、若年小児集団をより適切に記述するためにモデル内に維持された。

母集団最終薬物動態モデルのパラメータ推定値を表 2-9 に示した。

表 2-9　母集団最終薬物動態モデルのパラメータ推定値（CL0444 解析）

薬物動態パラメータ	モデル式
Ka (h-1)	Ka = 1.85
CL/F (L/h)	$\mathrm{CL/F} = 3.36 \cdot \left(\frac{BW}{70}\right)^{0.489} \cdot \prod AED_i \cdot \frac{(AGE + 9/12)^{2.65}}{1.51^{2.65} + (AGE + 9/12)^{2.65}}$ AEDi は、AED の併用がない場合は AEDi=1、それ以外は該当する AED の推定値である
V/F (L)	$\mathrm{V/F} = 57.3 \cdot \left(\frac{BW}{70}\right)^{0.798}$
CBZ による C_{av} の倍率の変化 [E (90%CI)] [a]	0.80 (0.78, 0.82)
PB による C_{av} の倍率の変化 [E (90%CI)] [a]	0.89 (0.85, 0.94)
PHT による C_{av} の倍率の変化 [E (90%CI)] [a]	0.84 (0.81, 0.88)
CLB による C_{av} の倍率の変化 [E (90%CI)] [a]	1.10 (0.96, 1.25)
CZP による C_{av} の倍率の変化 [E (90%CI)] [a]	0.93 (0.84, 1.03)
GBP による C_{av} の倍率の変化 [E (90%CI)] [a]	1.02 (0.97, 1.07)
LTG による C_{av} の倍率の変化 [E (90%CI)] [a]	0.95 (0.91, 1.00)
OXC による C_{av} の倍率の変化 [E (90%CI)] [a]	0.79 (0.76, 0.83)
PRM による C_{av} の倍率の変化 [E (90%CI)] [a]	0.89 (0.83, 0.96)
TPM による C_{av} の倍率の変化 [E (90%CI)] [a]	1.04 (0.96, 1.13)
VGB による C_{av} の倍率の変化 [E (90%CI)] [a]	0.84 (0.79, 0.89)
VPA による C_{av} の倍率の変化 [E (90%CI)] [a]	1.05 (1.02, 1.09)
CL/F の個体間変動 (CV%) [b]	25.3
V/F の個体間変動 (CV%) [b]	48.3
血漿中濃度の残差変動 (SD/平均値)	0.261

AED：抗てんかん薬、C_{av}：平均血清中濃度、CBZ：カルバマゼピン、CLB：クロバザム、CL/F：みかけのクリアランス、CV：変動係数、CZP：クロナゼパム、GBP：ガバペンチン、Ka：吸収速度定数、LTG：ラモトリギン、OXC：オクスカルバゼピン、PB：フェノバルビタール、PHT：フェニトイン、PK：薬物動態、PRM：プリミドン、SD：標準偏差、TPM：トピラマート、V/F：みかけの分布容積、VGB：ビガバトリン、VPA：バルプロ酸
a The fold change in Cav due to ith AED is estimated as the inverse of the estimate of ith AED. The 90% CI is derived from the estimate ± 1.645 × the standard error for the estimate.
b The CV% is calculated as the square root of the variance × 100.
Data source: CL0444 Report Table 10

LEV の CL に最も大きな影響を与える AED は、肝酵素誘導剤の CBZ、PB、PHT、OXC、PRM であり、C_{av} の変化割合及び 90%信頼区間はそれぞれ 0.80（0.78, 0.82）、0.89（0.85, 0.94）、0.84（0.81, 0.88）、0.79（0.76, 0.83）、0.89（0.83, 0.96）と推定された。また、VGB（既知の酵素誘導剤ではない）も C_{av} の変化割合［0.84（0.79, 0.89）］と関連していた。

酵素誘導作用を有する AED の併用投与は広く普及していることから、単剤療法でのシミュレーションを行い、併用療法試験の結果と比較して、体重 70kg の被験者の C_{av}（中央値）が 17%高くなることが推定された。

N01009 試験のスケーリングパラメータである basal seizure rate（S0）のみを独立させた母集団薬物動態/薬力学モデルを基本モデルとみなし、最終的に混合モデルレスポンダー母集団に入る確率に対する AED 併用投与による影響の検出に焦点を当てたフルモデル開発の最初のモデルとして用いた。

共変量とした AED はいずれも、レスポンダー集団に入る確率に有意な変化を及ぼさなかったことから、併用 AED を共変量に含まない最初のモデルを成人/小児統合薬物動態/薬力学の最終モデルとした。

最終モデルのパラメータ推定値を表 2-10 に示した。

表 2-10　PK/PD 最終モデルのパラメータ推定値（CL0444 解析）

パラメータ	推定値 (95%CI) [a]	SE (%CV) [b]	IIV (%) [c]	Shrinkage レスポンダー (%) [d]	Shrinkage プラセボ群 (%) [d]
S0 成人 (day −1)	0.346 (0.326/0.367)	2.8%	90.7%	15.7%	7.3%
ES50 (発作)		2.77 (2.60/2.93)		3.0%	
S_{max} の増加率 (%)	261.1% (245.8%/277.2%)	1.7%	119.9%	67.3%	65.9%
プラセボ群の変化率 (%)	−14.7% (−18.6%/−10.6%)	15.1%	40.6%	45.3%	31.0%
E_{max} の変化率 (%)	−95.7% (−99.6%/−57.8%)	37.0%	78.1%	33.8%	100.0%
EC50 (mg/L)		29.1 (7.53/113)		20.5%	
OVDP	0.107 (0.0912/0.125)	3.6%	290.6%	64.9%	65.6%
S0 の Box-Cox パラメータ		0.397 (0.333/0.462)		8.3%	
混合割合 (P1)		0.326 (0.246/0.407)		12.6%	
S0 の変化率 (%)：N159 試験の小児被験者		53.0% (37.2%/70.7%)		13.1%	
S0 の変化率 (%)：N01009 試験の小児被験者		2130% (1600%/2830%)		4.5%	

CI：信頼区間、CV：変動係数、EC50：50%有効濃度、E_{max}：最大効果、ES50：最大増加量の 50%をもたらす前日の発作回数、IIV：被験者間変動、OVDP：過分散パラメータ (N159 試験の小児被験者のみに使用) 、PD：薬力学、PK：薬物動態、P1：混合モデルレスポンダー集団に含まれる被験者の割合、S0：basal seizure rate、SE：標準誤差、S_{max}：前日の発作回数の関数としての発作割合の最大増加量 (N159 試験の小児被験者のみに使用)
Numbers are rounded to 3 significant digits.
a 95%CI is estimate±1.96*the standard error for the estimate.
b Standard errors of the estimate are reported as %CV: 100* standard error for the estimate /estimate.
c IIV is the NONMEM-reported diagonal element in the omega matrix.
d Shrinkage values as reported by NONMEM.
Data source: CL044 Report Table 13

その結果、成人及び生後 1 ヵ月までの小児に AED を併用投与しても LEV の治療が奏効する確率に有意な変化をもたらすと推定されなかったことから、AED を併用しない単剤療法では、併用療法と比較して全体の用量反応関係の変化はわずかであると予測された。

結論

シミュレーションにより、AED の併用投与による LEV の薬物動態への影響及びその後の発作回数の減少への影響を評価することができた。AED を併用しない単剤療法での血漿中 LEV 濃度の推定値の上昇は、検討した用量の範囲（成人は最大 4000mg/日、小児は 80mg/kg/日）では、成人及び生後 1 ヵ月までの小児の推定発作回数減少に対する影響は最小限であると予測された。LEV の単剤療法の有効性は、検討した AED との併用療法と同様であると予測された。併用療法から単剤療法に変更する、又は LEV 単剤療法を開始する場合は、成人及び生後 1 ヵ月までの小児に対する併用療法の推奨用量と同一の用量を使用できると考える。

追加解析

バリデートされた LEV の拡張した成人/小児統合薬物動態/薬力学モデルを用いて、薬物動態及び薬力学のシミュレーションを実施し、4 歳未満及び 4 歳以上の小児の曝露量-反応関係を示した。

欧州連合で承認を得ている小児の用法・用量に基づき、小児での LEV の 3 つの用量レベルを以下のように定義した。

- 低用量：生後 6 ヵ月未満で 7mg/kg を 1 日 2 回、生後 6 ヵ月以上かつ体重 50kg 未満では 10mg/kg を 1 日 2 回、体重 50kg 以上では 500mg を 1 日 2 回
- 中用量：生後 6 ヵ月未満で 14mg/kg を 1 日 2 回、生後 6 ヵ月以上かつ体重 50kg 未満では 20mg/kg を 1 日 2 回、体重 50kg 以上では 1000mg を 1 日 2 回
- 高用量：生後 6 ヵ月未満で 21mg/kg を 1 日 2 回、生後 6 ヵ月以上かつ体重 50kg 未満では 30mg/kg を 1 日 2 回、体重 50kg 以上では 1500mg を 1 日 2 回

シミュレーションした LEV の C_{av} の中央値及び 90%範囲は、各用量レベルの年齢グループ（4 歳未満と 4 歳以上の小児）間で類似した。

LEV の C_{av} 対する発作回数のベースラインからの変化割合は、4 歳未満と 4 歳以上の小児の混合型モデルレスポンダー集団、混合型モデルノンレスポンダー集団、及び全体集団の曝露量-反応関係としてシミュレーションした。

混合型モデルレスポンダー集団では、各年齢グループで明らかな曝露量-反応関係を示した。

シミュレーションした LEV の C_{av} に対する発作回数のベースラインからの変化割合の中央値及び四分位範囲は、各モデル集団の年齢グループ間で類似した。

シミュレーションした発作回数のベースラインからの変化割合の中央値及び四分位範囲は、各モデル集団及び用量レベルの年齢グループ間で類似した。

以上、薬物動態及び薬力学のシミュレーションにより、小児の承認用法及び用量による 4 歳未満及び 4 歳以上の小児に対する LEV の曝露量、曝露量-反応関係、及び用量反応関係の一貫性が示された。

2.2.4　CL0010 解析

本項は、注射剤承認申請の CTD2.7.2.2.（6）に基づくものである。

外国人小児てんかん患者を対象として実施した N01274 試験（4 歳以上 16 歳未満）及び N01275 試験（1 ヵ月以上 4 歳未満）の 2 試験から得られた血漿中濃度データを用いて NONMEM（version VI）で母集団薬物動態解析（CL0010 解析）を実施した。本解析の目的は、生後 1 ヵ月から 16 歳未満の小児てんかん患者を対象とした、主要薬物動態パラメータの個体間変動の推定を含めた LEV の薬物動態学的特性の検討、LEV の薬物動態に対する併用 AED の影響を含む人口統計学的及び生理学的な要因の影響の検討であった。

49 例の小児てんかん患者から収集した 276 ポイントの血漿中 LEV 濃度データを用いて、LEV15 分間静脈内投与時の薬物動態を検討した。試験ごとの被験者数は、4～16 歳未満を対象とした N01274 試験が 32 例、及び生後 1 ヵ月～4 歳未満を対象とした N01275 試験が 17 例であった。

試験別及び全体の被験者背景を表 2-11 に示した。全体で男性 28 例及び女性 21 例であり、年齢の中央値（最小値 – 最大値）は 6.70（0.1 – 15.5）歳、体重の中央値（最小値 – 最大値）は 21.00（3.0 – 78.7）kg であった。

表 2-11　被験者背景（CL0010 解析）

項目		N01274 試験 (N=32)[a]	N01275 試験 (N=17)[a]	全体 (N=49)[a]
年齢 (歳)	平均値 ± 標準偏差	9.54 ± 3.29	1.60 ± 1.30	6.78 ± 4.71
	中央値	9.45	1.78	6.70
	最小値 – 最大値	4.1 – 15.5	0.1 – 3.9	0.1 – 15.5
年齢分類	1～6 ヵ月未満	0	6	6
n	6 ヵ月～2 歳未満	0	4	4
	2～4 歳未満	0	7	7
	4～8 歳未満	11	0	11
	8～12 歳未満	12	0	12
	12～16 歳未満	9	0	9
性別	男性	18 (56.3)	10 (58.8)	28 (57.1)
n (%)	女性	14 (43.8)	7 (41.2)	21 (42.9)
人種	白人	20 (62.5)	6 (35.3)	26 (53.1)
n (%)	黒人	2 (6.3)	2 (11.8)	4 (8.2)
	その他	10 (31.3)	9 (52.9)	19 (38.8)
体重 (kg)	平均値 ± 標準偏差	32.83 ± 14.80	10.11 ± 4.58	24.95 ± 16.37
	中央値	32.40	10.70	21.00
	最小値 – 最大値	12.0 –78.7	3.0 – 17.4	3.0 – 78.7
CL_{CR} (mL/min/m^2)	平均値 ± 標準偏差	157.05 ±17.75	139.01 ± 27.79	150.79 ± 23.16
	中央値	169.12	141.00	159.27
	最小値 – 最大値	104.8 – 170.0	75.7 – 170.0	75.7 – 170.0
BSA (m^2)	平均値 ± 標準偏差	1.08 ± 0.32	0.46 ± 0.15	0.87 ± 0.40
	中央値	1.06	0.51	0.84
	最小値 – 最大値	0.6 – 1.9	0.2 – 0.7	0.2 – 1.9
併用抗てんかん薬数	0	5 (15.6)	5 (29.4)	10 (20.4)
n (%)	1	12 (37.5)	10 (58.8)	22 (44.9)
	2	14 (43.8)	3 (17.6)	17 (34.7)

項目		N01274 試験 (N=32)[a]	N01275 試験 (N=17)[a]	全体 (N=49)[a]
	3	3 (9.4)	1 (5.9)	4 (8.2)
	4	2 (6.3)	0	2 (4.1)
併用抗てんかん薬分類 n	Neutral[b]	31	12	43
	酵素誘導薬[c]	7	9	16
	酵素阻害薬[d]	19	3	22
	不明[e]	1	0	1
併用抗てんかん薬の組合せ[f] n (%)	Neutral[b]	11 (34.4)	9 (52.9)	20 (40.8)
	酵素誘導薬[c]	5 (15.6)	6 (35.3)	11 (22.4)
	酵素阻害薬[d]	16 (50.0)	3 (17.6)	19 (38.8)
	Mixed[g]	1 (3.1)	0	1 (2.0)
	不明[e]	1 (3.1)	0	1 (2.0)

BSA：体表面積、CL_{CR}：クレアチニンクリアランス、N：例数、n：観測例数
a Number of participants with quantifiable plasma concentrations vs time data.
b Participant did not receive any concomitant AED classified as inducer or inhibitor.
c Participant received at least 1 inducer AED(s), with or without a neutral AED.
d Participant received at least 1 inhibitor AED, with or without a neutral AED.
e There was a doubt with regards to the AEDs he received because the administration end date was missing; hence he was “unclassified.”
f Three children had a change of AED combination during the study, hence the total adds up to more than the number of participants.
g Participant received at least 1 inducer AED and 1 inhibitor AED, with or without a neutral AED.
Data sources: CL0010 Report Table 10:1, Table 10:2, Table 10:3

静脈内投与時のレベチラセタムの薬物動態は 2-コンパートメントモデルにより適切に記述された。薬物動態パラメータに対する共変量候補として、全身クリアランス（CL）に対しては年齢（AGE）、クレアチニンクリアランス（CL_{CR}）、性別（SEX）、人種（RACE）、併用 AED 分類（AEDC）及び腎機能成熟度（MF：年齢の関数）、分布容積（V）に対しては年齢（AGE）及び性別（SEX）を検討した。速度定数（k_{12} 及び k_{21}）に対する共変量の影響は検討しなかった。なお、LEV 経口投与時のモデルと同様に、体重（BW）の影響を CL 及び V の構造モデルに組み込んだ。

CL に対する体重及び腎機能成熟度、並びに V に対する体重が統計学的に有意な共変量であった。

LEV の薬物動態に対する腎機能成熟度の臨床的な影響を、体重が同じで年齢の異なる乳幼児（N=500）に 10 mg/kg を 1 日 2 回投与した時の定常状態の血漿中 LEV 濃度推移のシミュレーションにより検討した。生後 1.5 ヵ月（6.1 kg）及び生後 5.5 ヵ月（6.1 kg）、並びに生後 5.5 ヵ月（9 kg）及び生後 12.5 ヵ月（9 kg）の被験者の $C_{max,ss}$、$C_{min,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ についてシミュレーションした。腎機能成熟度の影響は、生後 1.5～5.5 ヵ月の被験者では 20%を超え、体重が同じ生後 1.5 ヵ月と生後 5.5 ヵ月の被験者では、すべての薬物動態パラメータが 33%を超えて増加したが、生後 5.5 ヵ月と生後 12.5 ヵ月の被験者では、$C_{min,ss}$ 以外の薬物動態パラメータは同程度であった。腎機能成熟度を年齢の関数として最終モデルに含めた。

共変量を組み込んだ最終モデル式を表 2-12 に示した。

表 2-12　小児てんかん患者を対象とした静脈内投与時の最終モデル（CL0010 解析）

薬物動態パラメータ	モデル式
k_{12} (h^{-1})	$k_{12} = 8.72$
k_{21} (h^{-1})	$k_{21} = 5.52$
CL (L/h)	$\mathrm{CL} = 1.90 \cdot \left(\frac{BW}{21}\right)^{0.53} \cdot \frac{AGE^{1.56}}{0.181^{1.56} + AGE^{1.56}}$
V (L)	$\mathrm{V} = 11.9 \cdot \left(\frac{BW}{21}\right)^{0.776}$
k_{12} の個体間変動 (CV%)[a]	143.5
CL の個体間変動 (CV%)[a]	22.7
V の個体間変動 (CV%)[a]	20.4
血漿中濃度の残差変動 (CV%)[a]	27.2

AGE：年齢、BW：体重、CL：全身クリアランス、CV：変動係数、V：分布容積
a Precision was calculated as s.e. divided by the parameter estimate x 100.
Data source: CL0010 Report Table 10:7

先行して実施した母集団薬物動態解析（N01288 解析、N01139 解析及び N01304 解析）とは異なり、本モデルでは酵素を誘導する AED の併用の有無による影響は認められなかった。これは、被験者数が少なかったこと及び併用 AED として酵素誘導性 AED を投与していた被験者が全体の 25%未満であったことによると考えられた。酵素誘導性 AED を投与していた 12 例（酵素誘導性 AED 療法 11 例及び mixed 1 例）のうち、5 例は生後 12 ヵ月未満（生後 6 ヵ月未満 4 例及び生後 6.6 ヵ月 1 例）であった。これらの乳幼児では腎機能が未成熟であるため、クリアランスが低いことから、酵素誘導性 AED と腎機能成熟度に交絡があると考えられた。本モデルの適切性は、標準的な診断プロット及び視覚的事後予測性能評価により確認されたが、交絡因子が考えられるため、本モデルを用いた用量のノモグラムは作成できなかった。しかし、LEV の経口投与時（N01288 解析）と静脈内投与時（CL0010 解析）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にあった。これは経口バイオアベイラビリティが 100%であり、一方の投与経路からもう一方の投与経路に切り替える際に用量調節が必要ないことを示唆している。

追加解析

生後 1 ヵ月～4 歳未満の外国人小児について、CL0010 解析の最終モデルに基づき、CL0010 解析のデータセットを用いて、個々の PK パラメータ（CL 及び V）の経験的ベイズ推定値を導出した。 次に、定常状態における個々の曝露パラメータ（Cmax,ss 及び AUCtau,ss）を導出した。個々の曝露パラメータについて、生後 6 ヵ月未満では 7mg/kg 1 日 2 回、生後 6 ヵ月以上かつ体重 50 kg 未満では 10mg/kg 1 日 2 回に用量を正規化し、年齢区分別に要約した（表 2-13）。

AUCtau,ss の範囲は年齢区分間で一致したが、Cmax,ss は年齢とともに増加する傾向があった。

表 2-13 生後 6 ヵ月未満では 7mg/kg 1 日 2 回、生後 6 ヵ月以上かつ体重 50kg 未満では 10 mg/kg 1 日 2 回の用量を静脈内投与時の定常状態の曝露パラメータの推定値

年齢区分	N	Cmax,ss (μg/mL)	AUCtau,ss (μg·h/mL)
生後 1 ヵ月～ 6 ヵ月未満	6	15.4 ± 3.3	78.8 ± 9.0
生後 6 ヵ月～ 2 歳未満	4	20.0 ± 6.7	77.0 ± 23.6
2 歳～4 歳未満	7	25.5 ± 5.1	96.6 ± 17.5

bid=1 日 2 回
Note: values represent mean ± standard deviation.
Data source: LEV lt4yo additional tables for J-PI

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 4 歳未満の外国人小児の LEV の薬物動態プロファイル

小児を対象とした 2 つの薬物動態試験（N151 試験及び N01052 試験）の薬物動態パラメータを、これまでに実施された、同等の用量を成人に投与した 2 試験のデータと共に表 3-1 に示した。

体重あたりの用量が同程度であるため、LEV への曝露は、生後 6 ヵ月～12 歳の小児及び若年成人では高齢者より低くなる傾向がある。体重あたりの全身クリアランスは、この年齢層の小児では成人よりも約 30%～50%高い。

生後 6 ヵ月未満の被験者では、LEV のクリアランスが低く分布容積が小さいため、その結果として同じ用量を投与した時の LEV の曝露量が高年齢の小児よりも大きかった。体表面積あたりの LEV のクリアランスは高年齢の小児のグループに比べて約 30%低く、このことは、部分的な尿細管吸収を伴う糸球体濾過である LEV の腎排泄メカニズムと一致している。

検討した年齢範囲の小児での終末相消失半減期は 5～6 時間である（表 3-1）。

表 3-1 に示した試験の 1 つである N151 試験の小児では、開始時に約 10mg/kg/日、その後 2 週間間隔で順次約 20mg/kg/日及び約 40mg/kg/日に漸増する用量で、12 時間毎に LEV を投与した。トラフ濃度に基づいた評価で、予期しない反復投与後の蓄積は認められなかった。

表 3-1　小児患者（N01052 試験、N151 試験）、若年成人（N069 試験）、高齢者（N083 試験）を対象として LEV を単回投与した時の薬物動態パラメータ（平均値）

パラメータ (単位)	小児 (生後 1 ヵ月～ 6 ヵ月未満)	小児 (生後 6 ヵ月～ 24 ヵ月未満)	小児 (生後 24 ヵ月～ 48 ヵ月未満)	小児 (5～12 歳)	若年成人 (22～28 歳)	高齢者 (61～88 歳)	
	単回投与						10 日間
	20mg/kg				1000mg[a]	500mg[b]	500mg bid
N	3	6	3	24	12	16	16
C_{max} (µg/mL)	37.1	28.8	30.6	25.8	23.0	19.1	31.2
Median t_{max} (hours)	1.0	1.0	1.0	2.3	0.97	0.97	1.2
AUC (µg hr/mL)	283	237	234	241	222[c]	251[c]	248[d]
V/F (L/kg)	0.57	0.65	0.63	0.7	0.7	0.5	0.5
$t_{1/2}$ (hours)	5.4	5.3	5.2	6.0	7.8	10.3	10.4
CL/F (mL/min/kg)	1.23	1.57	1.46	1.42	1.08	0.60	0.60

AUC：血漿中濃度－時間曲線下面積、CL/F：みかけの全身クリアランス、C_{max}：最高血漿中濃度、LEV：レベチラセタム、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、$t_{1/2}$：終末相の消失半減期、V/F：みかけの分布容積

a Corresponds to a dose of 17mg/kg
b Corresponds to a dose of 7mg/kg
c AUC
d $AUC_{(0\text{-}12h)}$

3.1.1 吸収

LEV は、小児てんかん患者で経口投与後に急速かつ完全に吸収される。N01288 試験では、小児集団の平均 K_a は 4.24h^{-1} であった。最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）は投与後 0.25～4 時間であり、試験間で一致しており、用量に依存しない（表 3-1）。

3.1.2 分布

LEV の分布容積（V）は、体内総水分量（0.6～0.7L/kg）に近く、経口での絶対的バイオアベイラビリティが 100%に近いことから、LEV のみかけの分布容積は LEV の V とほぼ等しい。

3.1 項に示したように、4 歳未満の小児では、みかけの分布容積（終末相）（V_z/F）は 3 つの年齢グループ間で類似しており［生後 1～6 ヵ月未満グループ：0.57±0.08L/kg、生後 6～24 ヵ月未満グループ：0.65±0.09L/kg、生後 24～48 ヵ月未満グループ：0.63±0.08L/kg（N01052 試験 CSR、Table 14.2.2:4）］、また、4 歳以上の小児及び若年成人の V_z/F とも類似していた。

生後 6 ヵ月未満の小児では、生後 6 ヵ月以上の小児と比較して V_z/F が小さく、N01288 解析の V/F の構造モデルに年齢因子が導入された。

生後 1 ヵ月～16 歳の小児（N01288 試験）を対象として、母集団薬物動態アプローチを用いてモデル化したところ、V/F（L）、体重（BW、kg）及び年齢（年）の間に統計学的に有意な関連が認められた。V/F（L）は以下の式で表された：

$$V/F = 17.8 * (\frac{BW}{25})^{0.684} * (\frac{AGE}{8})^{0.198}$$

V/F の個体間変動［変動係数（CV）］は 12.5%と推定された。

V/F に対する年齢の影響は、年齢が高くなるに伴って小さくなる。この影響は 4 歳前後では無視できる程度となる。

LEV を静脈内投与された生後 1 ヵ月～16 歳の小児の母集団薬物動態解析（CL0010 解析）では、外国人小児てんかん患者の LEV の V（L）は以下の式で表された：

$$V = 11.9 \cdot \left(\frac{BW}{21}\right)^{0.776}$$

体重のみをスケーリングパラメータとして V の構造モデルに含めた。

V の個体間変動（CV）は 20.4%と推定された。

3.1.3 代謝及び排泄

成人集団及び小児集団のいずれでも、LEV の主要代謝物（不活性）は ucb L057 であった。この代謝物の C_{max} 及び AUC は、N01052 試験（生後 1 ヵ月～4 歳の小児）及び N151 試験（5～12 歳の小児）で親化合物の C_{max} 及び AUC の約 3%を占めている。生後 6 ヵ月未満の小児は、高年齢の小児と比べて LEV のクリアランスが低く、V が小さいと考えられるため、LEV の曝露量が大きかった。すべての年齢層で、ucb L057 の半減期は親化合物の半減期よりわずかに長かった。

主要代謝物である ucb L057 の薬物動態パラメータを表 3-2 に示した。

表 3-2　20mg/kg を単回投与した時の ucb L057 の薬物動態パラメータ（平均値）

パラメータ (単位)	N01052			N151
	生後 1 ヵ月～6 ヵ月未満	生後 6 ヵ月～24 ヵ月未満	生後 24 ヵ月～48 ヵ月未満	5～12 歳
	(N=3)	(N=6)	(N=3)	(N=22)
C_{max} (µg eq LEV/mL)	0.70	0.45	0.41	0.52
Median t_{max} (hours)	4.0	3.0	4.0	4.8
AUC (µg eq LEV hr/mL)	10.7	6.9	5.3	8.3
$t_{1/2}$ (hours)	8.2	6.7	6.1	8.1

AUC：血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max}：最高血漿中濃度、LEV：レベチラセタム、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、$t_{1/2}$：終末相の消失半減期
Data sources: N01052 CSR Table 11:5, N151 CSR Table 11.4.2

3.1 項に示したように、生後 6 ヵ月～4 歳の小児の CL/F は 2 つのグループ間で類似［生後 6～24 ヵ月未満：1.57±0.52mL/min/kg、生後 24～48 ヵ月未満：1.46±0.31mL/min/kg（N01052 試験 CSR 表 14.2.2:4）］しており、4 歳以上の小児の CL/F とも類似していた。生後 1～6 ヵ月未満の小児では、腎機能の発達した高年齢小児と比べて CL/F が低く（1.23±0.29mL/min/kg）、N01288 解析及び CL0010 解析の CL/F 及び CL の構造モデルに腎機能成熟度を導入した。

母集団薬物動態解析である N01288 解析では、CL/F（L/h）、体重（kg）、酵素誘導性 AED の併用投与、腎機能成熟度の間に統計学的に有意な関連が認められた。CL/F は以下の式で表された。

$$CL/F = 1.86 * (\frac{BW}{25})^{0.678} * K * \frac{(AGE*12+9)^{2.5}}{12.3^{2.5}+(AGE*12+9)^{2.5}}$$

酵素誘導性 AED の投与を受けていない小児では K=1、1 つ以上酵素誘導性 AED の投与を受けた小児では K=1.19 とする。BW は体重（kg）、AGE は年齢（年）を示す。

個体間変動（CV）は 19.5%と推定された。

母集団薬物動態解析である CL0010 解析では、CL（L/h）、体重（kg）及び腎機能成熟度の間に統計学的に有意な関連が認められた。CL（L/h）は以下の式で表された。

$$CL = 1.90 * (\frac{BW}{21})^{0.53} * \frac{AGE^{1.56}}{0.181^{1.56}+AGE^{1.56}}$$

BW は体重（kg）、AGE は年齢（年）を示す。

CL の個体間変動（CV）は 22.7%と推定された。

CL モデルでは、酵素誘導性 AED を投与された被験者が限られているため、酵素誘導性 AED による影響は含めなかった。

3.2　LEV の薬物動態プロファイルに対する内因性要因（年齢及び民族）の影響

3.2.1　日本人と外国人の 4 歳以上の小児患者及び成人患者

4～16 歳の日本人と外国人の小児及び成人てんかん患者の LEV の薬物動態プロファイルに対する内因性要因（年齢及び民族）の影響は、一部変更承認申請資料［小児用量］の CTD 第 2.7.2.3.4 項に要約されている。

各国で承認された用法・用量の LEV を投与した日本人と外国人の 4～16 歳の小児及び成人てんかん患者集団で、同様の LEV の薬物動態プロファイルが確認された。

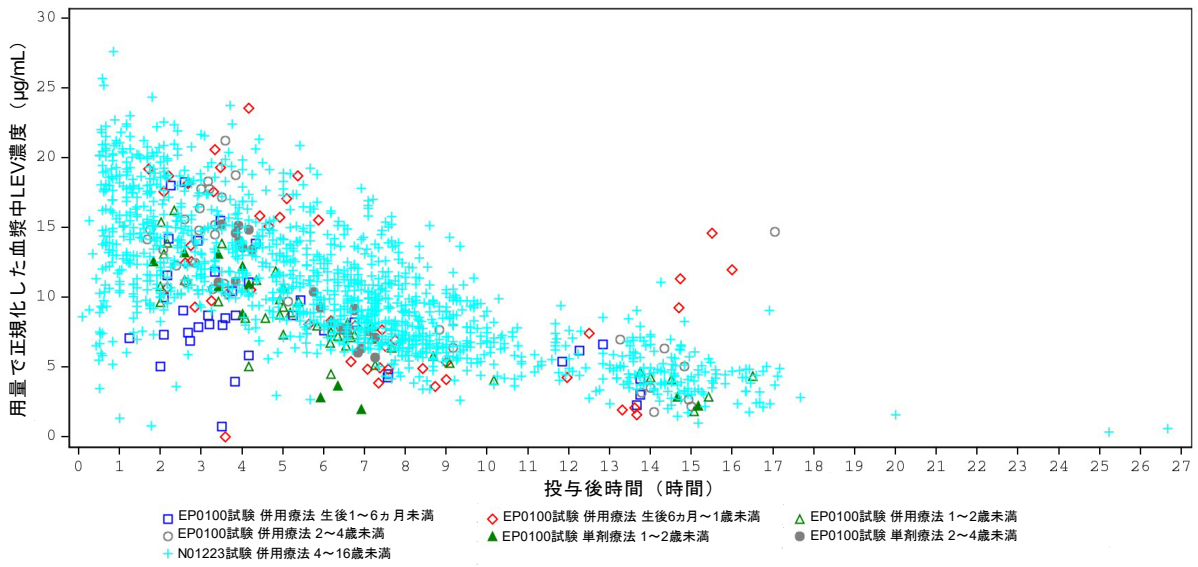
3.2.2　日本人の 4 歳未満と 4 歳以上の小児患者

N01223 試験の PK-PPS には、投与後の有効な血漿中 LEV 濃度及び投与記録が 1 つ以上得られた日本人小児患者（4 歳以上）が含まれた。PK-PPS には合計 73 名が含まれた。観察された血漿中 LEV 濃度を、体重 50kg 未満の患者では LEV 10mg/kg、体重 50kg 以上の患者では LEV 500mg の用量に正規化した。

4 歳未満と 4 歳以上の日本人の小児患者の LEV の薬物動態プロファイルを比較するため、用量で正規化した血漿中 LEV 濃度–時間プロットを、試験（EP0100 及び N01223）別、AED 療法別及び年齢区分別に図 3-1 に示した。両試験の用量で正規化した血漿中 LEV 濃度の経時的な分布は、AED 療法に関わらず各年齢層で重なり合った。

用量で正規化した血漿中 LEV 濃度の経時的な分布の重なりは、4 歳未満又は 4 歳以上の小児患者の用法・用量を投与した時の、4 歳未満と 4 歳以上の日本人患者の LEV の薬物動態プロファイルが類似することを示している。

図 3-1　試験（EP0100 及び N01223）、AED 療法及び年齢区分別の用量で正規化した血漿中 LEV 濃度–時間プロット



AED：抗てんかん薬、LEV：レベチラセタム
Data source: EP0100 First Interim CSR Figure 9.5.1

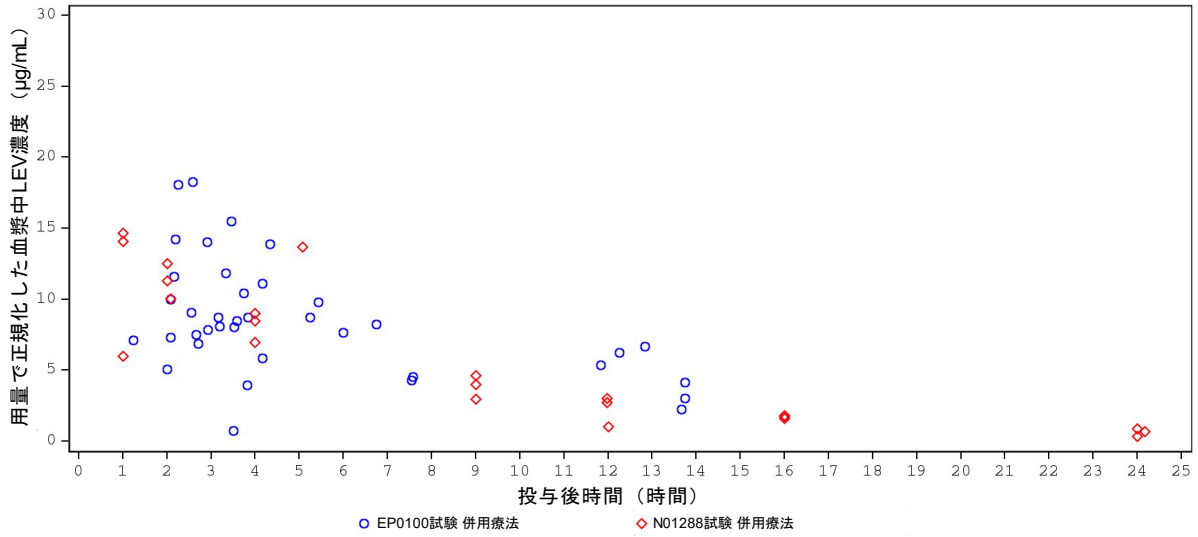
3.2.3　日本人と外国人の 4 歳未満の小児患者

N01288 解析は、生後 1 ヵ月～16 歳の外国人小児てんかん患者を対象とした後ろ向きの母集団薬物動態解析であった。N01288 データセットには、N01052 試験、N01009 試験及び N01148 試験の 4 歳未満の外国人小児患者のデータが含まれた。観察された血漿中 LEV 濃度を、生後 6 ヵ月未満の患者では LEV 7mg/kg、生後 6 ヵ月以上の患者では LEV 10mg/kg の用量に正規化した。

4 歳未満の日本人と外国人の小児患者の LEV の薬物動態プロファイルを比較するため、用量で正規化した血漿中 LEV 濃度–時間プロットを、年齢区分別、解析（EP0100 及び N01288）別及び AED 療法（単剤療法及び併用療法）別に図 3-2、図 3-3、図 3-4 及び図 3-5 に示した。両解析の用量で正規化した血漿中 LEV 濃度の経時的な分布は、各年齢層で重なり合った。1～2 歳未満及び 2～4 歳未満の年齢区分では、単剤療法と併用療法で、用量で正規化した血漿中 LEV 濃度の経時的な分布は重なり合った。

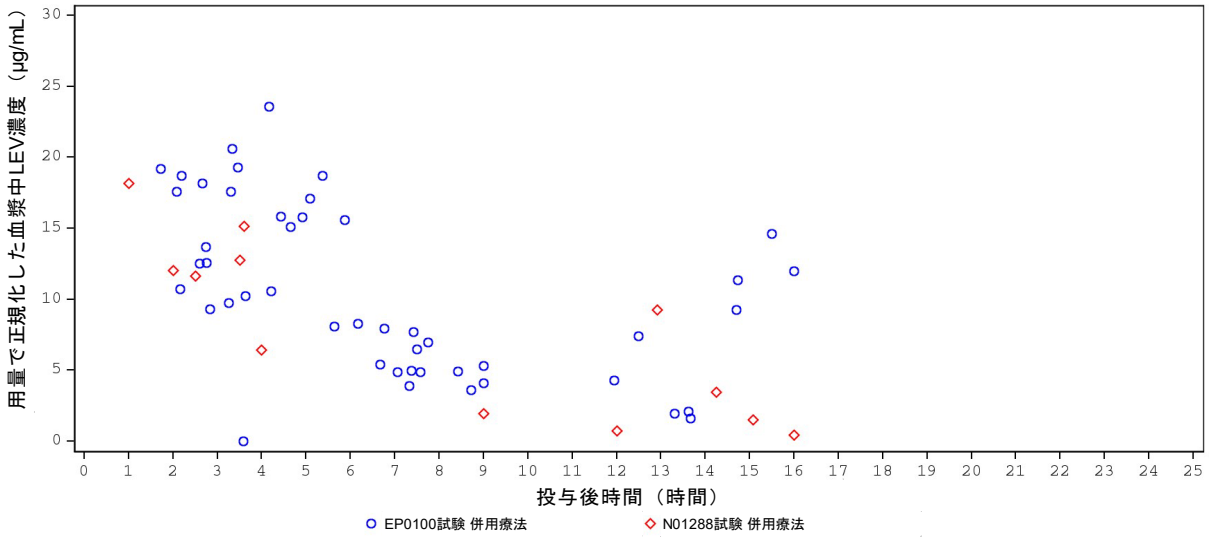
用量で正規化した血漿中 LEV 濃度の経時的な分布の重なりは、4 歳未満の小児患者の用法・用量を日本人と外国人の 4 歳未満の小児患者に投与した時の LEV の薬物動態プロファイルが類似することを示している。

図 3-2　解析（EP0100 及び N01288）別の用量で正規化した血漿中 LEV 濃度–時間プロット（年齢区分：生後 1～6 ヵ月未満）



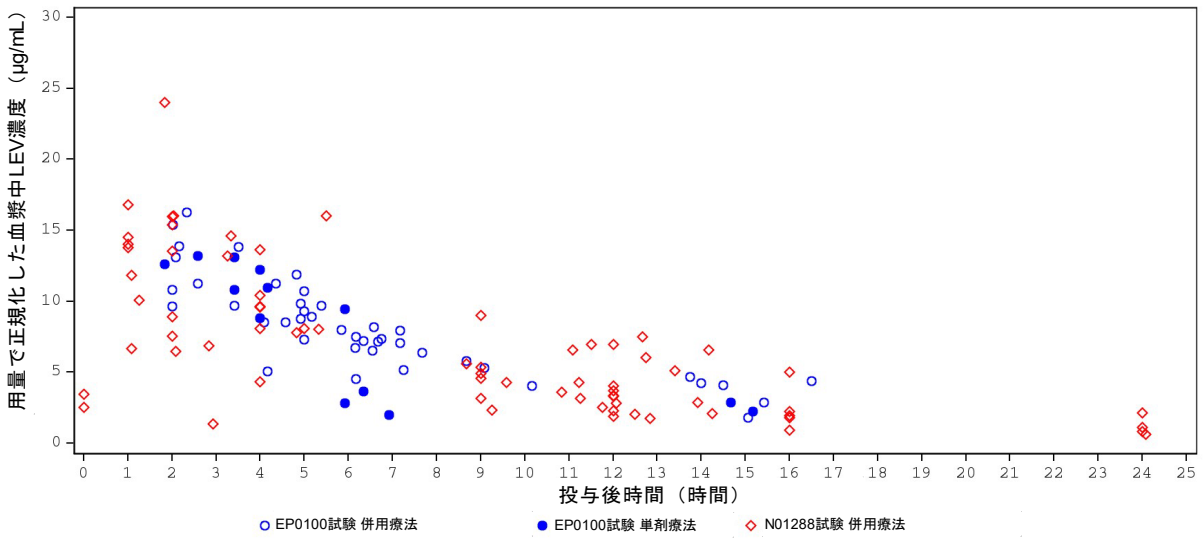
LEV：レベチラセタム
Data source: EP0100 First Interim CSR Figure 9.6.1

図 3-3　解析（EP0100 及び N01288）別の用量で正規化した血漿中 LEV 濃度–時間プロット（年齢区分：生後 6 ヵ月～1 歳未満）



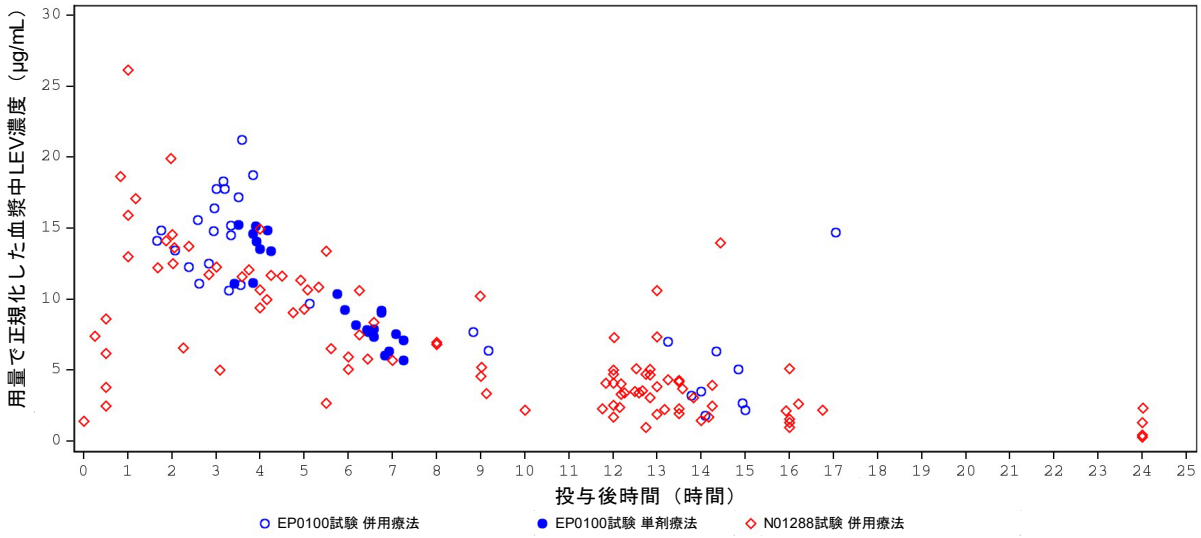
LEV：レベチラセタム
Data source: EP0100 First Interim CSR Figure 9.6.1

図 3-4　解析（EP0100 及び N01288）及び AED 療法別の用量で正規化した血漿中 LEV 濃度－時間プロット（年齢区分：1～2 歳未満）



AED：抗てんかん薬、LEV：レベチラセタム
Source: EP0100 First Interim CSR Figure 9.6.1

図 3-5　解析（EP0100 及び N01288）及び AED 療法別の用量で正規化した血漿中 LEV 濃度－時間プロット（年齢区分：2～4 歳未満）



AED：抗てんかん薬、LEV：レベチラセタム
Source: EP0100 First Interim CSR Figure 9.6.1

3.2.4　外国人の 4 歳未満と 4 歳以上の小児患者

生後 6 ヵ月未満の被験者では、LEV のクリアランスが低く、分布容積が小さいため、LEV の曝露量は、より高年齢の小児に同じ用量を投与した時の曝露量よりも大きかった。体表面積あたりの LEV のクリアランスは、より高年齢の小児と比較して約 30%低く、部分的な尿細管吸収を伴う糸球体濾過である LEV の腎排泄メカニズムと一致した（第 3.1 項）。

CL0444 解析で実施した薬物動態及び薬力学シミュレーションの結果は、小児の承認用法・用量を投与した 4 歳未満と 4 歳以上の小児との間で、LEV の曝露量、曝露量－反応関係及び用量反応関係に一貫性があることを示している（第 2.2.3 項）。

3.3　LEV の薬物動態プロファイルに対する外因性要因（薬物相互作用及び投与経路）の影響

3.3.1　薬物相互作用

ヒト肝シトクロム P450 分子種を用いた肝薬物代謝酵素阻害試験、エポキシド加水分解酵素及び UDP-グルクロン酸抱合酵素阻害試験並びにヒト肝細胞を用いた肝薬物代謝酵素誘導試験の結果に基づき、LEV は、治療用量範囲内の血漿中 LEV 濃度で肝薬物代謝酵素を阻害又は誘導する可能性は低いと考えられる［初回承認申請の CTD 第 2.7.2.3.1（1）項］。

薬物相互作用を検討した臨床試験で、LEV 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）、ジゴキシン、ワルファリン及びプロベネシドの薬物動態プロファイルに影響を及ぼさず、プロベネシド及びバルプロ酸ナトリウムは LEV の薬物動態プロファイルに影響を及ぼさないことが示された［初回承認申請の CTD 第 2.7.2.3.4 項（1）項］。

日本人の成人及び 4 歳以上の小児てんかん患児を対象とした薬物動態解析で、LEV による補助療法は他の AED の薬物動態プロファイルに影響を及ぼさないことが示された［初回承認申請時の CTD 第 2.7.2.3.4（2）項、一部変更承認申請［小児用量］の CTD 第 2.7.2.3.3（1）項］。日本人の 4

歳以上の小児及び成人てんかん患者を対象とした母集団薬物動態解析の結果、酵素誘導性 AED（CBZ、PHT、PB 及び PRM 等）により、LEV のみかけのクリアランスが約 20%増加することが示唆された［一部変更承認申請［小児用量］の CTD 第 2.7.2.3.3（2）項］。これらの所見は臨床的に意味がある変化ではないとは考えられた。生後 1 ヵ月～16 歳の外国人小児及び成人てんかん患者を対象とした母集団薬物動態及び薬物動態/薬力学解析の結果（CL0444 解析、第 2.2.3 項）、LEV の単剤療法と併用療法とは同様に有効であると予測された。したがって、用量調整は不要と考えられる。

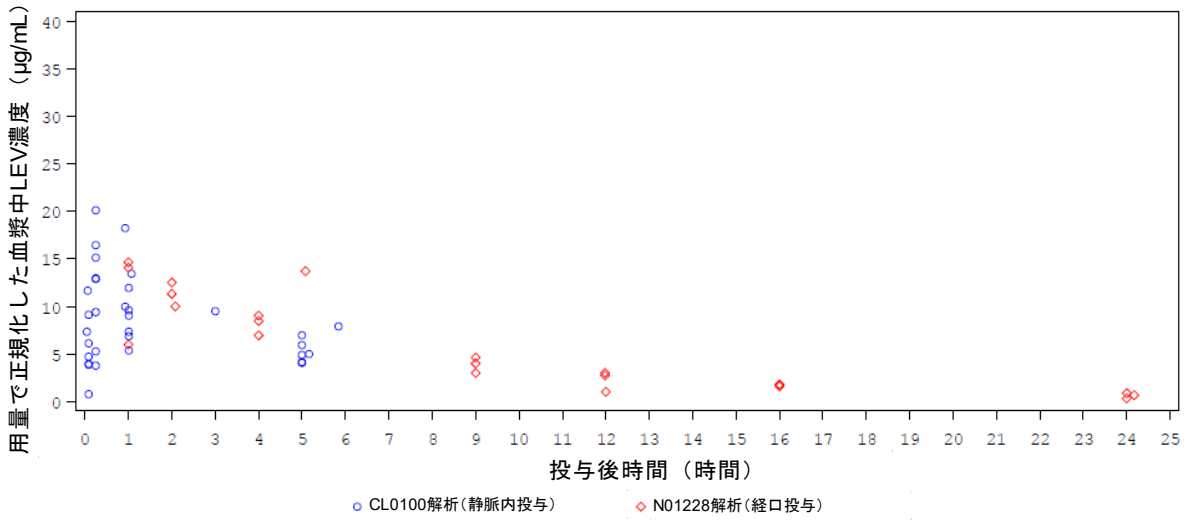
3.3.2　投与経路

CL0010 解析は、N01274 試験及び N01275 試験の生後 1 ヵ月～16 歳未満の小児てんかん患者を対象に実施した。両試験とも LEV を 12 時間ごとに 15 分間静脈内持続投与した。N01288 解析は、LEV を経口投与した生後 1 ヵ月～16 歳未満の小児のてんかん患者を対象に実施した。観察された血漿中 LEV 濃度を、生後 6 ヵ月未満の患者では LEV 7mg/kg、6 ヵ月以上での患者は LEV 10mg/kg の用量に正規化した。

4 歳未満の外国人小児患者に静脈内投与と経口投与した時の LEV の薬物動態プロファイルを比較するため、用量で正規化した血漿中 LEV 濃度–時間プロットを年齢区分別及び解析（CL0010 及び N01288）別に図 3-6、図 3-7、図 3-8 及び図 3-9 に示した。両解析の用量で正規化した血漿中 LEV 濃度の経時的な分布は、各年齢区分で重なり合った。

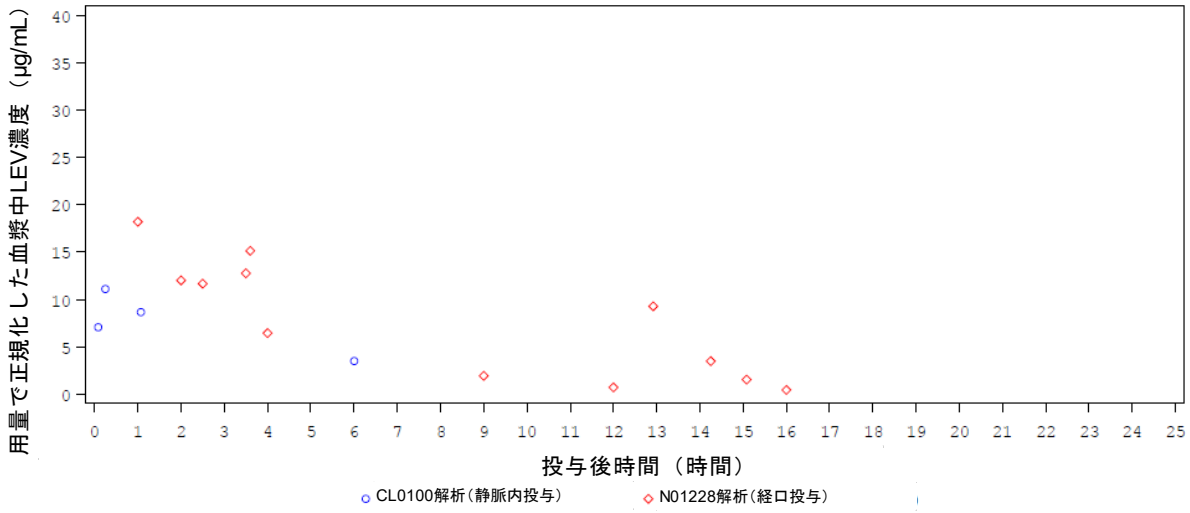
用量で正規化した血漿中 LEV 濃度の経時的な分布の重なりは、4 歳未満の小児患者の承認用法・用量で 4 歳未満の外国人小児患者に静脈内投与した時と経口投与した時の LEV の薬物動態プロファイルが類似することを示している。これらの結果は、経口バイオアベイラビリティが 100%であることと一致している。

図 3-6　解析（CL0010 及び N01288）別の用量で正規化した血漿中 LEV 濃度–時間プロット（年齢区分：生後 1～6 ヵ月未満）



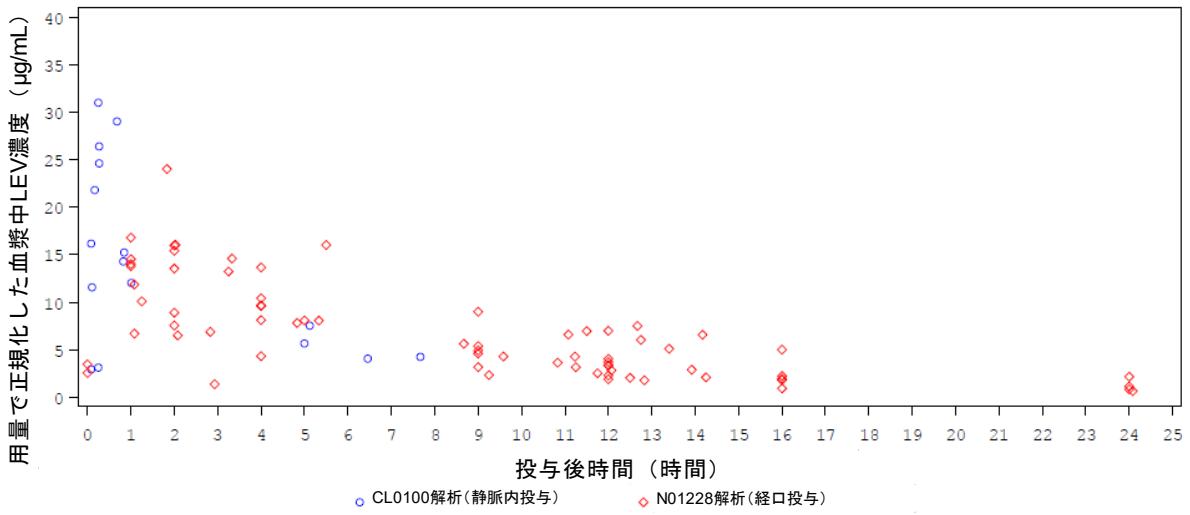
LEV：レベチラセタム
Data source: Figure C.1

図 3-7　解析（CL0010 及び N01288）別の用量で正規化した
血漿中 LEV 濃度–時間プロット（年齢区分：生後 6 ヵ月～1 歳未満）



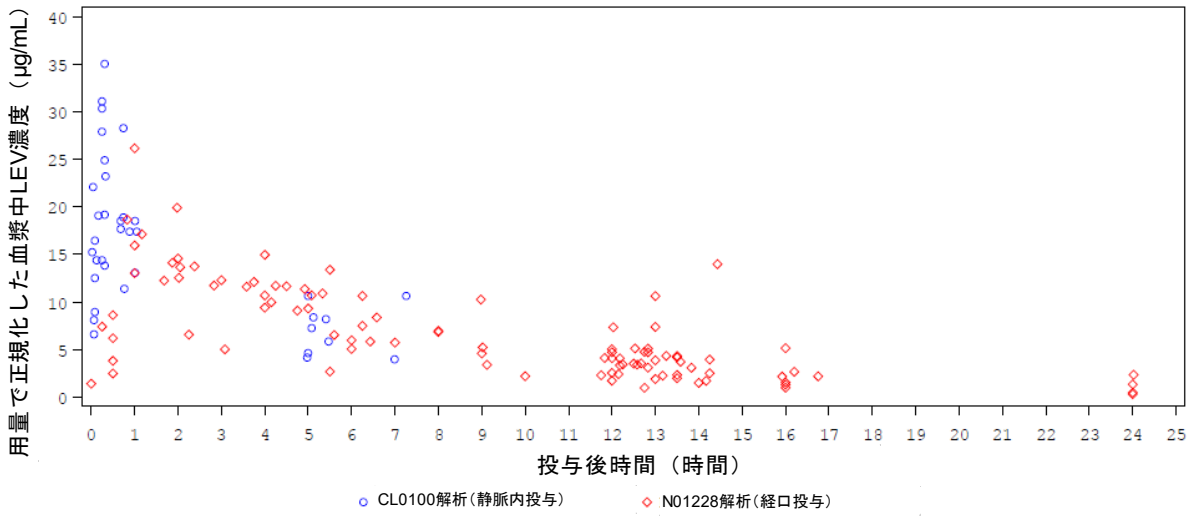
LEV：レベチラセタム
Data source: Figure C.1

図 3-8　解析（CL0010 及び N01288）別の用量で正規化した
血漿中 LEV 濃度–時間プロット（年齢区分：1～2 歳未満）



LEV：レベチラセタム
Source: Figure C.1

図 3-9　解析（CL0010 及び N01288）別の用量で正規化した血漿中 LEV 濃度–時間プロット（年齢区分：2～4 歳未満）



LEV：レベチラセタム
Source: Figure C.1

3.4　4 歳未満の小児の推奨用量

生後 1 ヵ月～17 歳までの外国人小児を対象に Ka、CL/F、V/F の個体間変動を含む LEV の経口投与後の薬物動態は、1 コンパートメントモデルで特徴付けられた（第 2.2.1 項）。

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 AED 及び腎機能成熟度、V/F に対する年齢が組み込まれた。用量は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 歳までの小児での用量調整のためのノモグラムが確立され、生後 1～6 ヵ月の小児の用量は，生後 6 ヵ月～4 歳未満の小児の用量の 70%への減量が示唆された。

外国人集団を対象とした薬物動態及び薬力学シミュレーションに基づき、欧州及び米国で承認されている小児の用法・用量での LEV の曝露量、曝露量-反応関係及び用量反応関係が、4 歳未満と 4 歳以上の小児で一貫していることが示された（第 2.2.3 項）。

以上の結果より、生後 1～6 ヵ月未満の小児の用法・用量は 14～42mg/kg/日であり、生後 6 ヵ月～4 歳未満の小児では 20～60mg/kg/日である。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約 70%）であることが示された。

生後 1 ヵ月～4 歳未満の小児を対象に、静脈内投与後（CL0010 解析）と経口投与後（N012888 解析）の用量で正規化した血漿中 LEV 濃度を比較した結果、年齢区分別に同範囲内であった。これは、経口バイオアベイラビリティが 100%であり、静脈内と経口の投与経路を切り替える時に用量調整が不要であることを示唆している（第 3.3.2 項）。

生後 1 ヵ月～4 歳未満の日本人小児と外国人小児の年齢区分別の LEV 曝露量が類似しているため、上述の推奨用法・用量を日本人小児にも適用することが可能と考える。

4. 特別な試験

該当試験なし

5. 付録

該当なし