

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のI F記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗てんかん剤  
処方箋医薬品  
レベチラセタム注射液イーケプラ®点滴静注500mg  
EKepra® for I.V. infusion

剤形	注射剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1バイアル（5mL）中レベチラセタム500mg
一般名	和名：レベチラセタム（JAN） 洋名：Levetiracetam（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2014年7月4日 薬価基準収載年月日：2015年11月26日 販売開始年月日：2015年12月1日
製造販売（輸入） ・提携・販売会社名	製造販売元：ユーシービージャパン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	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 TEL：0120-093-189 医療機関向けホームページ <a href="https://www.ucbjapan.com/">https://www.ucbjapan.com/</a> 受付時間 9:00～17:30（土日・祝日・会社休日を除く）

本I Fは2023年6月改訂（第5版、用法用量変更）の電子添文の記載に基づき改訂した。  
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。  
専用アプリ「添文ナビ」でGS1バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。



(01)1498770000017

# IF 利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

## 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5.臨床成績」や「XII.参考資料」、「XIII.備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

#### 4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020 年 4 月改訂)

# 目 次

## I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	2
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3
6. RMP の概要	3

## II. 名称に関する項目

1. 販売名	4
2. 一般名	4
3. 構造式又は示性式	4
4. 分子式及び分子量	4
5. 化学名（命名法）又は本質	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4

## III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	7
2. 製剤の組成	7
3. 添付溶解液の組成及び容量	7
4. 力価	7
5. 混入する可能性のある夾雑物	7
6. 製剤の各種条件下における安定性	8
7. 調製法及び溶解後の安定性	8
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	8
9. 溶出性	8
10. 容器・包装	8
11. 別途提供される資材類	9
12. その他	9

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	10
2. 効能又は効果に関連する注意	10
3. 用法及び用量	10
4. 用法及び用量に関連する注意	12
5. 臨床成績	14

## VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群……………27
2. 薬理作用……………27

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移……………32
2. 薬物速度論的パラメータ……………40
3. 母集団（ポピュレーション）解析……………40
4. 吸収……………41
5. 分布……………41
6. 代謝……………42
7. 排泄……………43
8. トランスポーターに関する情報……………43
9. 透析等による除去率（経口投与）……………43
10. 特定の背景を有する患者……………44
11. その他……………46

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由……………47
2. 禁忌内容とその理由……………47
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由……………47
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由……………47
5. 重要な基本的注意とその理由……………47
6. 特定の背景を有する患者に関する注意……………48
7. 相互作用……………50
8. 副作用……………50
9. 臨床検査結果に及ぼす影響……………64
10. 過量投与……………64
11. 適用上の注意……………64
12. その他の注意……………65

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験……………66
2. 毒性試験……………68

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分……………72
2. 有効期間……………72
3. 包装状態での貯法……………72
4. 取扱い上の注意……………72
5. 患者向け資材……………72
6. 同一成分・同効薬……………72
7. 国際誕生年月日……………72
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日……………72

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	72
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	72
11. 再審査期間	73
12. 投薬期間制限に関する情報	73
13. 各種コード	73
14. 保険給付上の注意	73

## **XI. 文献**

1. 引用文献	74
2. その他の参考文献	75

## **XII. 参考資料**

1. 主な外国での発売状況	76
2. 海外における臨床支援情報	78

## **XIII. 備考**

1. 調剤・服薬支援に際して、臨床判断を行うにあたっての参考情報	82
2. その他の関連資料	82

## 略語表

略語	英語	日本語
AUC	Area under the drug concentration-time curve	血中濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>0-∞</sub>	Area under the drug concentration-time curve from 0 to infinity	無限大時間までの AUC
AUC <sub>0-t</sub>	Area under the drug concentration-time curve from 0 to last quantifiable concentration	最終定量時点までの AUC
AUC <sub>τ</sub>	Area under the drug concentration-time curve over a dosing interval	投与間隔における AUC
CCDS	Company Core Data Sheet	企業中核データシート
CK	Creatine kinase	クレアチンキナーゼ
CL	Total body clearance	全身クリアランス
CL/F	Apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
CL <sub>CR</sub>	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
C <sub>max</sub>	Maximum blood concentrations	最高血中濃度
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DIHS	Drug-induced hypersensitivity syndrome	薬剤性過敏症症候群
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GABA	Gamma-aminobutyric acid	ガンマアミノ酪酸
HHV-6	Human herpesvirus type 6	ヒトヘルペスウイルス 6
ILAE	International League Against Epilepsy	国際抗てんかん連盟
ip	Intraperitoneal	腹腔内投与
L057	ucb L057	レベチラセタムの主代謝物 (カルボキシル体)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際医薬用語集
PTZ	Pentylentetrazol	ペンチレンテトラゾール
Q1	Quantile 1	第 1 四分位点
Q3	Quantile 3	第 3 四分位点
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
SV	Synaptic vesicle protein	シナプス小胞蛋白
t <sub>1/2</sub>	Terminal half-life	消失半減期
TEN	Toxic epidermal necrolysis	中毒性表皮壊死融解症
t <sub>max</sub>	Time of C <sub>max</sub>	最高血中濃度到達時間
UGT	UDP-glucuronosyltransferases	ウリジン二リン酸-グルクロン酸転移 酵素

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

イーケプラ点滴静注 500mg（以下本剤とする）は、レベチラセタム（Levetiracetam）を有効成分とする注射剤である。レベチラセタムは、ユーシービー社（ベルギー）において、1980年代初期に新規中枢作用物質として発見された。非臨床試験において、急性けいれんモデルに対する作用をほとんど有しないにもかかわらず、てんかん動物モデルに対して発作抑制作用があること、さらにキンドリングモデルにおいてキンドリング形成を抑制することから抗てんかん原性作用を有すると考えられるなど、特異な薬理作用を有することが判明し、抗てんかん薬として開発が開始された。その後の研究において、レベチラセタムは脳のシナプス小胞蛋白 2A（Synaptic Vesicle Protein 2A：SV2A）と特異的に結合することが明らかにされた。SV2Aに結合する既存の抗てんかん薬は知られていなかったことから、既知の作用機序とは異なる新しい作用機序を有する抗てんかん薬であることが示唆された。

レベチラセタム製剤は、1999年に米国で成人のてんかん患者の部分発作に対する併用療法を最初の適応として承認された。本邦においては2010年に「他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法」の効能又は効果を取得後、2013年5月及び6月に、それぞれ小児（4歳以上）用量の追加及び剤形追加（ドライシロップ剤）に係る承認を取得し、さらに2015年2月、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）」の取得により単剤療法も可能になった。また、ドライシロップ剤は2023年6月に、小児（生後1ヵ月以上4歳未満）のてんかん患者の部分発作に対する用法及び用量追加の承認を取得した。

本剤は、医療上の重要性を考慮し、意識障害・手術など、何らかの理由で一時的に経口投与ができない患者に対して、てんかん治療を継続するための新投与経路医薬品として開発され、欧州で2006年3月、米国では2006年7月に承認を取得した。

本邦では2011年より臨床試験が開始され、2014年7月に一時的に経口投与ができない患者における抗てんかん薬との併用療法、2015年2月に経口剤と同様の効能又は効果を取得し単剤療法も可能になった。そして2016年2月に「他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法」の効能又は効果を取得した。

製造販売後調査を実施し、2020年10月に再審査申請を行った結果、2021年12月に薬機法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

さらに、本剤は「てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）」において、小児（生後1ヵ月以上4歳未満）に対する用法及び用量の追加に係る承認を、米国では2013年9月、本邦では2023年6月に取得した。

また、本剤は、てんかん重積状態に対する適応はいずれの国又は地域においても承認されていなかったものの、海外臨床試験成績において有効性及び安全性が報告されており<sup>2,3)</sup>、欧米などでは標準的療法に位置づけられていたことから、「医療上必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」への要望（第IV要望：IV-74）として、日本救急医学会より、成人の「てんかん重積状態」に対する効能又は効果、用法及び用量の追加の要望が提出された。厚生労働省 薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会にて「てんかん重積状態」に対する公知申請<sup>注)</sup>を行っても差し支えないと判断されたことを受けて、ユーシービージャパン株式会社は2022年8月に公知申請を行い、2022年12月に効能又は効果、用法及び用量が追加承認された。

注) 公知申請：医薬品（効能追加など）の承認申請において、当該医薬品の有効性や安全性が医学的に公知であるとして、臨床試験の全部または一部を新たに実施することなく承認申請を行うことができる制度。



## 2. 製品の治療学的特性

- ① 一時的に経口投与ができないてんかん患者に対するレベチラセタム経口製剤の代替療法薬であり、また、てんかん重積状態の成人患者に対する治療薬である（10 頁参照）。
- ② 経口剤（錠剤、ドライシロップ剤）の代替療法として、経口剤と同じ 1 日用量及び投与回数で臨床推奨用量から治療が可能である（10～24 頁参照）。
- ③ 生後 1 ヶ月以上の小児から成人までのてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）と、他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない 4 歳以上の小児から成人までの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の適応<sup>※1</sup>を有している（14～24 頁参照）。

※1 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

- ・ 国内臨床試験における成人てんかん患者（16 歳以上）の部分発作に対するレベチラセタム単剤投与時の発作消失患者（6 ヶ月間）は 73.8%であった。海外臨床試験において対照薬との非劣性が認められた（経口投与）。
- ・ 国内臨床試験における部分発作に対する併用投与時において、成人でのプラセボ群に対する部分発作回数減少率は 1000mg 群で 18.8%、3000mg 群で 23.0%であった。小児における部分発作回数減少率は生後 1 ヶ月以上 4 歳未満で 24.2%、4 歳以上 16 歳未満で 43.2%であった（経口投与）。
- ・ 国内臨床試験における強直間代発作に対するレベチラセタム併用投与時の発作回数減少率（中央値）は成人で 77.0%であった。4 歳以上の小児では 56.5%であった（経口投与）。

- ④ 公知申請により、てんかん重積状態の成人患者に対する適応を取得した（10 頁参照）。
- ⑤ 他の抗てんかん薬<sup>※2</sup>をはじめ、他剤<sup>※3</sup>の血漿中濃度に影響しなかった（経口投与）（38～39 頁参照）。

※2 カルバマゼピン、フェニトイン、バルプロ酸ナトリウム、ゾニサミド

※3 経口避妊薬、ジゴキシン、ワルファリン、プロベネシド

- ⑥ シナプス小胞蛋白 2A (SV2A) に結合することにより抗てんかん作用を発揮する、既存の抗てんかん薬とは異なる作用機序をもつ抗てんかん薬である（27～28 頁参照）。
- ⑦ てんかん診療ガイドライン 2018 追補版<sup>1)</sup>（日本神経学会）の新規発症の成人てんかんにおいて、部分発作の第一選択薬、強直間代発作の第二選択薬として推奨されている（経口投与）（91 頁参照）。
- ⑧ 副作用発現情報

重大な副作用として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）、薬剤性過敏症症候群、重篤な血液障害、肝不全、肝炎、膵炎、攻撃性・自殺企図、横紋筋融解症、急性腎障害、悪性症候群があらわれることがある（「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目」参照）。

主な副作用として、鼻咽頭炎、傾眠、頭痛、浮動性めまい、注射部位炎症<sup>※4</sup>、注射部位疼痛<sup>※4</sup>、注射部位腫脹<sup>※4</sup>などが報告されている。

※4 国内臨床試験（経口剤から注射剤への切り替え試験）で認められた副作用

## 3. 製品の製剤学的特性

該当しない

## 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	「I. 6. RMP の概要」参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

「てんかん重積状態」の適応に関しては、2022 年 8 月に公知申請を行い、2022 年 12 月に、「てんかん重積状態」に対する効能又は効果、用法及び用量の追加が承認された。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 攻撃性</li> <li>・ 自殺行動・自殺念慮</li> <li>・ 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)</li> <li>・ 薬剤性過敏症症候群</li> <li>・ 血液障害 (汎血球減少症、無顆粒球症、白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症)</li> <li>・ 肝不全・肝炎</li> <li>・ 膵炎</li> <li>・ 横紋筋融解症</li> <li>・ 急性腎障害</li> <li>・ 悪性症候群</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 離脱症状・反跳現象</li> <li>・ 生殖発生毒性</li> </ul>	該当なし
1.2. 有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常 of 医薬品安全性監視活動の概要 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討
追加の医薬品安全性監視活動 該当なし

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし
↓上記に基づくリスク最小化のための活動
4. リスク最小化計画の概要
通常 of リスク最小化活動の概要 ・添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動 該当なし

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

イーケブラ®点滴静注 500mg

#### (2) 洋名

E Keppra® for I.V. infusion 500mg

#### (3) 名称の由来

「E」はてんかん (Epilepsy) の頭文字 E を示している。

「Keppra」という名称は、エジプトの太陽神 Khepra に由来している。

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

レベチラセタム (JAN)

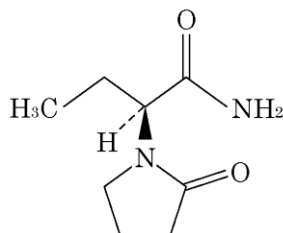
#### (2) 洋名 (命名法)

Levetiracetam (JAN, INN)

#### (3) ステム

Amide type nootrope agents, piracetam 誘導体 : -racetam

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式 :  $C_8H_{14}N_2O_2$

分子量 : 170.21

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

(2S)-2-(2-Oxopyrrolidine-1-yl)butyramide (IUPAC)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

会社又は研究所コード : L059、L059IV、ucb L059、ucb22059

### III. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色～淡灰白色の結晶性の粉末である。

##### (2) 溶解性

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。

##### ① 各種溶媒に対する溶解性

溶媒	溶解度	溶解性
水	1040mg/mL	極めて溶けやすい
メタノール	536mg/mL	溶けやすい
エタノール（99.5）	165mg/mL	溶けやすい
2-プロパノール	90mg/mL	やや溶けやすい
アセトニトリル	57mg/mL	やや溶けやすい
トルエン	約 1.3mg/mL	溶けにくい
ジエチルエーテル	約 1.1mg/mL	溶けにくい
ヘキサン	約 0.02mg/mL	ほとんど溶けない

##### ② 各種 pH の水溶液に対する溶解性

水溶液	溶解濃度	溶解性
pH1.0	1307.58mg/mL	極めて溶けやすい
pH4.6	1031.79mg/mL	極めて溶けやすい
pH6.8	1076.07mg/mL	極めて溶けやすい

##### (3) 吸湿性

室温及び 37℃、75%RH（相対湿度）で 5 週間保存した結果、水分の増加量はそれぞれ 0.02%及び 0.04%であり、吸湿性を示さなかった。

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：115～119℃

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa < -2

##### (6) 分配係数

レベチラセタムの 1-オクタノール又はシクロヘキサンと各種 pH の緩衝液間の分配係数を求めた（測定温度：25℃）。

pH	分配係数 (log P)	
	1-オクタノール／リン酸塩緩衝液	シクロヘキサン／リン酸塩緩衝液
7.4	-0.60	-4.25

pH	分配係数 (log P)	
	1-オクタノール／塩化カリウム・塩酸緩衝液	シクロヘキサン／塩化カリウム・塩酸緩衝液
1.0	-0.81	-3.91

## (7) その他の主な示性値

旋光度： $[\alpha]_D^{25}$ ：-76~-82°

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃ 60%RH 暗所	(透明のポリエチレン袋+黒色のポリエチレン袋) / 段ボール箱又はミニバッグ*	60 ヶ月 / 24 ヶ月	規格内
加速試験	40℃ 75%RH 暗所	(透明のポリエチレン袋+黒色のポリエチレン袋) / 段ボール箱又はミニバッグ*	6 ヶ月 / 6 ヶ月	規格内
苛酷試験 (温度)	60℃ — 暗所	ガラス容器 (密栓)	1 ヶ月	規格内
苛酷試験 (湿度)	40℃ 75%RH 暗所	ガラス容器 (密栓)	1 ヶ月	規格内
苛酷試験 (湿度)	40℃ 75%RH 暗所	無包装	1 ヶ月	規格内
苛酷試験 (光)	25℃ — 白色蛍光ランプ 及び 近紫外蛍光ランプ	ガラスシャーレ	120 万 lx・hr 以上 及び 200W・hr/m <sup>2</sup> 以上	規格内

RH：相対湿度

測定項目：

長期保存及び加速：性状、溶状、類縁物質、光学純度、水分、含量

苛酷（温度及び湿度）：性状、確認試験（IR、旋光度）、溶状、類縁物質、光学純度、水分、含量

苛酷（光）：性状、類縁物質、光学純度、含量

\*：ポリエチレン袋（3層）をポリプロピレン製の外装で包んだ容器

## 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

① 赤外吸収スペクトル測定法（ATR 法）

② 旋光度測定法（ $[\alpha]_D^{25}$ ：-76~-82° [2w/v%、水、100mm]）

定量法

レベチラセタムの定量法：液体クロマトグラフィー

検出器：紫外吸光度計（測定波長：205nm）

カラム：内径 4.6mm、長さ 25cm のステンレス管に 5 $\mu$ m の液体クロマトグラフィー用シリカゲルを充てんする。

カラム温度：室温

移動相：アセトニトリル／薄めた 2mol/L 硫酸溶液（1→100）混液（24：1）

流量：1mL/分

面積測定範囲：レベチラセタムの保持時間の約 3 倍の範囲

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

注射剤（溶液）

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名	イーケプラ点滴静注500mg
性状	無色澄明の液

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) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

販売名	イーケプラ点滴静注500mg
pH	5.0~6.0
浸透圧比	約 3（生理食塩液に対する比）

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	イーケプラ点滴静注500mg
成分・分量 <sup>注)</sup>	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。

#### (2) 電解質等の濃度

塩化ナトリウム 0.9%を含有する。(Na: 154mEq/L、Cl: 154mEq/L)

#### (3) 熱量

該当しない

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### 4. 力価

該当しない

### 5. 混入する可能性のある夾雑物

該当しない

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

試験		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		25°C 60%RH 暗所	ガラス製バイアル+ ゴム栓+ポリプロピレ ン製フリップオフ キャップ	30 ヶ月	規格内
加速試験		40°C 75%RH 暗所		6 ヶ月	規格内
苛酷試験	温度	50°C 成り行き湿度 暗所		3 ヶ月	規格内
	光	25°C 60%RH		120 万 lx・ hr、 200W・hr/m <sup>2</sup>	規格内

RH：相対湿度

測定項目：含量、性状、確認試験、pH、純度試験、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、エンドトキシン、無菌、定量法

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

注射剤の調整方法は「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照。

溶解後の安定性

配合量：イーケプラ点滴静注 500mg 1 バイアル (5mL) の内容物を輸液のバッグ/ボトルに注入し混和した。

保存条件：室温、成り行き湿度及び散乱光下

試験項目：外観、pH、含量（配合直後の含量を 100%としたときの残存率）

輸液配合後の安定性

名称	容量	測定項目	配合直後	1 時間後	3 時間後	6 時間後	24 時間後
	輸液						
大塚生食注	100mL	外観	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液
		pH	5.94	5.72	5.59	5.74	5.72
		残存率 (%)		100.2	100.1	100.2	100.1
ラクテック注	500mL	外観	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液
		pH	6.26	6.40	6.39	6.26	6.23
		残存率 (%)		100.2	100.0	99.8	99.7
大塚糖液 5%	100mL	外観	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液
		pH	6.09	5.77	5.68	5.74	5.73
		残存率 (%)		99.9	100.0	98.7	100.3

## 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

イーケプラ点滴静注 500mg との併用が予想される薬剤との配合変化表の詳細を「XIII. 備考 2. その他の関連資料」の項に記載。

## 9. 溶出性

該当しない

## 10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

イーケプラ点滴静注 500mg : 6 バイアル

(3) 予備容量

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。

## (4) 容器の材質

バイアル	ガラス製バイアル
ゴム栓	ゴム栓 (灰色) a)
シール	アルミニウム／ポリプロピレン製フリップオフキャップ (オレンジ)

a) 製造工程において、ゴム栓同士の付着防止のためシリコーン油 (薬機第 327 号、平成 7 年 12 月 20 日に適合) を使用している。

## 11. 別途提供される資材類

該当しない

## 12. その他

該当しない



## V. 治療に関する項目

### 1. 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

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 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<sup>1)</sup>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。

1) てんかん診療ガイドライン 2018 追補版

（解説）

##### 〈てんかん重積状態〉

本剤のてんかん重積状態に対する有効性及び安全性は、海外臨床試験成績<sup>2,3)</sup>及び国内外の診療ガイドラインの記載内容等を踏まえて、医学薬学上公知であると考えられることから、当該効能又は効果に関連する注意を設定することが妥当と判断した。

なお、てんかん重積状態の患者を対象とした国内外の臨床試験成績については、「V. 5. (7)その他」を参照すること。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

##### 〈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。

**(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠****〈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〉**

外国人健康成人を対象とした試験（N01077試験）<sup>4)</sup> のデザインを参考にした日本人健康成人を対象とした試験（N01377試験）<sup>5)</sup> では、レベチラセタム1500mgを15分間単回静脈内投与した時と単回経口投与した時の薬物動態を比較しており、静脈内投与した時のC<sub>max</sub>は経口投与時に比べ高くなるものの、AUC及びその他の薬物動態パラメータはほぼ同等であった。

N01377試験とN01077試験の経口投与時と静脈内投与時のC<sub>max</sub>の相違について検討するため、日本人及び白人健康成人を対象とした試験（EP0038試験）<sup>6)</sup> では、レベチラセタム1500mgを15分間静脈内投与で単回及び1日2回4.5日間反復静脈内投与した時の薬物動態及び安全性について検討しており、単回及び反復静脈内投与時の薬物動態は、日本人及び白人共に差は認められず、安全かつ良好な忍容性を示した。

日本人成人てんかん患者を対象とした試験（N01378試験）<sup>7)</sup> では、経口投与時と同一用量の本剤を経口投与から15分間静脈内投与に4日間切り替えた時、安全かつ良好な忍容性を示しレベチラセタムの血漿中トラフ濃度は切り替え前後で同程度であり、投与経路変更時に投与量を調節する必要はないと考えられた。

日本人小児を対象とした注射剤の臨床試験データはないが、経口剤での薬物動態の結果から、日本人小児てんかん患者と外国人小児てんかん患者の薬物動態は同様であること、成人でも日本人と外国人の薬物動態に違いはないと考えられることから、生後1ヵ月以上の日本人小児てんかん患者に対するレベチラセタム注射剤の用法及び用量も、欧米と同じく、経口剤と同様の用法及び用量に設定することにより、経口投与の代替ができると判断した。**〈てんかん重積状態〉**

薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議公知申請への該当性に係る報告書：レベチラセタム てんかん重積状態」<sup>8)</sup> から、海外臨床試験成績及び国内外の診療ガイドラインの記載内容等を踏まえて、てんかん重積状態に対する本剤の有効性及び安全性は確認されているものと判断した。

てんかん重積状態に対する本剤の安全性に関しては、海外臨床試験成績及び国内製造販売後調査で新たに問題となるような有害事象が認められていないことから、てんかん重積状態に対しても既承認の適応に対して行われている注意喚起に準じて使用することが妥当と考えられた。

本剤の1000～3000mg投与は、既に国内で承認されている用量であり、当該用法及び用量を設定することが妥当と判断した。

## 4. 用法及び用量に関連する注意

## 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 <sup>a)</sup>	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 <sup>a)</sup>	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。

(解説)

## 〈効能共通〉

- 7.1 本剤は、1回量を15分かけて点滴静脈内に投与する必要があるため、投与にあたっては希釈が必要であり、その旨明記した。希釈の調整方法は「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照。

- 7.2 本剤は腎排泄型の薬剤であり、腎機能障害のある患者では、本剤の腎からの排泄が遅延する可能性がある。用量調節方法については、腎機能低下者におけるレベチラセタムの薬物動態を検討した臨床試験の結果に基づき、設定した。

成人の腎機能低下を有する患者では、腎機能低下の程度に応じて経口剤の全身クリアランス、及び経口剤並びに主代謝物（ucb L057）の腎クリアランスが低下し、AUCは腎機能低下の程度に応じて増加した。見かけの全身クリアランスは腎機能正常者と比べ、軽度低下者で40%、中等度低下者で52%、重度低下者で60%低下し、主代謝物の生成量も腎機能低下の程度とともに大きくなった。したがって、腎機能低下者において腎機能正常者と同程度の曝露量とするためには、投与量の調節が必要と考えられた。本剤及び主代謝物（ucb L057）の腎クリアランスがクレアチニンクリアランスと相関したことから、本剤の用量調節の指標として、クレアチニンクリアランスが有用であると考えられる。

また、血液透析を受けている末期腎機能障害の成人患者に本剤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主代謝物（ucb L057）の透析による除去効率は高く、それぞれ81%及び87%であった。

なお、てんかん重積状態においては、成人腎機能障害患者に本剤を投与する場合は、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本剤の用法及び用量を調節すること。

- 7.3 肝機能低下者におけるレベチラセタムの薬物動態の検討を行った経口剤に係る外国臨床試験の結果に基づき、設定した。

軽度（Child-Pugh分類A）～中等度（Child-Pugh分類B）の肝機能低下者において、健康成人と比較してレベチラセタムと主代謝物の薬物動態パラメータに大きな差は認められず、全身クリアランスに対する腎外クリアランスの比（ $CL_{NR}/CL$ ）でも肝機能低下の程度に関連した低下はみられず、経口剤の代謝においては肝の役割は重要ではないと考えられた。しかし、重度（Child-Pugh分類C）肝機能低下者においては、経口剤及び主代謝物（ucb L057）の消失半減期とAUCが健康成人と比べて2～3倍増加し、腎クリアランスは62%低下した。この腎クリアランスの低下率はクレアチニンクリアランスに基づき予測した低下率を約2倍上回っており、腎機能低下の程度を過小に評価していると考えられた。これは、肝機能低下者ではクレアチニンの産生が低下することによるものと考えられる。経口剤の全身クリアランスは、軽度低下者で健康成人の99%、中等度低下者で87%、重度低下者で46%であった。したがって、重度肝機能低下者においては合併する腎機能低下の程度を慎重に評価し、投与量を調節すること。

#### 〈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 日中共同臨床試験において、本剤は4歳以上の小児又は成人の強直間代発作に対する他の抗てんかん薬との併用療法で薬剤の評価を行っており、単独での使用経験はない。
- 7.5 注射剤として設定した1日用量及び投与回数であれば、経口投与と相互に代替ができることから、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については、点滴静脈内投与と同じ1日用量及び投与回数で切り替えることが適切であると明記した。
- 7.6 本剤は「4. 効能又は効果」に明記のとおり、「一時的に経口投与ができない場合に投与すること」を想定した製剤であり、国内臨床試験においても、注射剤の最長投与期間は4.5日間で長期に連用した場合の評価は実施していない。そのため、経口投与が可能になった場合は速やかにレベチラセタム経口剤に切り替えることが適切であると考え、設定した。

## 5. 臨床成績

## (1) 臨床データパッケージ

## 〈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〉

試験の種類 (実施地域)	試験の主要目的	対象 (症例数)	試験デザイン及び 対象の種類	評価資料◎ 参考資料○	引用文献 番号	
第Ⅰ相試験	N01377 (海外)	点滴静脈内投与と経口投与の薬物動態の比較、安全性及び忍容性	日本人健康成人 (27例)	非盲検、無作為化、2期クロスオーバー、単回投与	◎	5
	N01077 (海外)	点滴静脈内投与と経口投与の薬物動態の比較	外国人健康成人 (18例)	非盲検、2期クロスオーバー、単回投与／プラセボ対照二重盲検、並行群間比較、反復投与	○	4
	N01165 (海外)	高用量及びより早い投与速度での安全性、忍容性及び薬物動態	外国人健康成人 (48例)	プラセボ対照、単盲検、無作為化、単回漸増投与	○	35
	EP0038 (国内及び海外)	日本人と白人の薬物動態の比較、安全性及び忍容性	日本人及び白人健康成人男性 (32例)	非盲検、単回及び反復投与	◎	6
第Ⅱ相試験	N01378 (国内)	経口から点滴静脈内投与への投与経路変更時の安全性、薬物動態及び有効性	日本人成人てんかん患者 (16歳以上) (16例)	非盲検、非対照	◎	7
	N01274 (海外)	点滴静脈内投与時の薬物動態、安全性及び忍容性	外国人小児てんかん患者 (4～16歳)	非盲検、非対照	○	9
	N01275 (海外)	点滴静脈内投与時の安全性、忍容性及び薬物動態	外国人小児てんかん患者 (生後1ヵ月以上4歳未満) (19例)	多施設共同、非盲検、非対照	◎	10
第Ⅲ相試験	EP0100 (国内)	経口又は点滴静脈内投与时 <sup>※1</sup> の有効性、安全性及び薬物動態の検討	日本人小児てんかん患者 (生後1ヵ月以上4歳未満) (併用療法: 32例、単剤療法: 6例)	多施設共同、非盲検、非対照	◎	11
その他	CL0010 (海外)	母集団薬物動態解析	外国人小児てんかん患者 (生後1ヵ月以上4歳未満17例、4歳以上16歳未満32例)	—	○	54

※1: 絶食状態のために経口剤 (ドライシロップ剤) を服用することができない患者に対しては、静脈内投与を可としたが、データカットオフ日 (2021年10月18日) までに静脈内投与が必要な患者はいなかった。

## 〈てんかん重積状態〉

該当しない

(本剤は公知申請に基づき、てんかん重積状態の効能又は効果を取得した医薬品である)

(2) 臨床薬理試験

① 日本人と白人の健康成人男性における点滴静脈内投与時の薬物動態 (EP0038) <sup>6)</sup>

日本人及び白人の健康男性にレベチラセタム 1500mg を 15 分間かけて点滴静脈内に単回投与及び 12 時間間隔で 1 日 2 回 4.5 日間 15 分間反復点滴静脈内投与した時の安全性と忍容性を検討した。その結果、有害事象は、日本人では 11/16 例 (68.8%) 及び白人では 9/16 例 (56.3%) に認められ、いずれの有害事象もレベチラセタムとの因果関係が否定できない有害事象であったが、死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められず、高度の有害事象も認められなかった。臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図及び身体的所見に、臨床的に重要な所見は認められなかった。以上のことから、日本人及び白人のいずれにおいても同様に、レベチラセタム単回及び反復点滴静脈内投与の安全かつ良好な忍容性が示された。

社内資料 (LEV-PRM-031571-052014) 日本人健康成人におけるレベチラセタム注射剤の単回及び反復投与時の薬物動態

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

〈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〉

① 経口剤から注射剤への切り替え試験 (N01378) <sup>7)</sup>

目的	レベチラセタム錠を併用療法として 1 日あたり 1000~3000mg を投与している部分発作を有するてんかん患者において、投与経路を変更し、12 時間ごとにレベチラセタム注射剤を 15 分間点滴静脈内持続投与した時の安全性及び有用性を評価する
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照試験
対象	部分発作を有する成人てんかん患者 (16 歳以上)
主な登録基準	評価期間中に入院が可能な、16 歳以上、体重 40kg 以上の患者で、レベチラセタム錠を 1~3 剤の抗てんかん薬と併用しているもの (レベチラセタム錠の用量及び併用抗てんかん薬の用法及び用量を 4 週間以上前から変更しておらず、後観察来院時まで併用抗てんかん薬の用法及び用量の変更が予定されていない患者)。
試験方法	評価期間開始時に、レベチラセタム錠の経口投与から、同用量のレベチラセタム注射剤の点滴静脈内投与に投与経路を切り替え、4 日間、1 日 2 回 12 時間ごとに、15 分間点滴静脈内持続投与した。評価期間終了後に、同用量のレベチラセタム錠の経口投与に再度切り替えた。後観察来院はレベチラセタム注射剤の最終投与の 3~14 日後とした。
主要評価項目	点滴静注時の有害事象、臨床検査値、バイタルサイン
副次評価項目	薬物動態 (Day1 の初回投与前と Day4 朝の投与前の血漿中トラフ濃度)、有効性 (1 日あたりの部分発作回数)

【結果】

〈主要評価項目〉

有害事象

有害事象が認められた患者は 16 例中 5 例 (31.3%)、因果関係が否定できない有害事象は 3 例 (18.8%) で、いずれも注射部位に関連する有害事象 (注射部位炎症、注射部位疼痛及び注射部位腫脹) であり、各 1 例 (6.3%) に認められた。重症度はすべて軽度であった。本試験では、死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。また、臨床検査値、バイタルサイン、心電図検査の結果、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

## 〔有害事象発現例数の概要〕

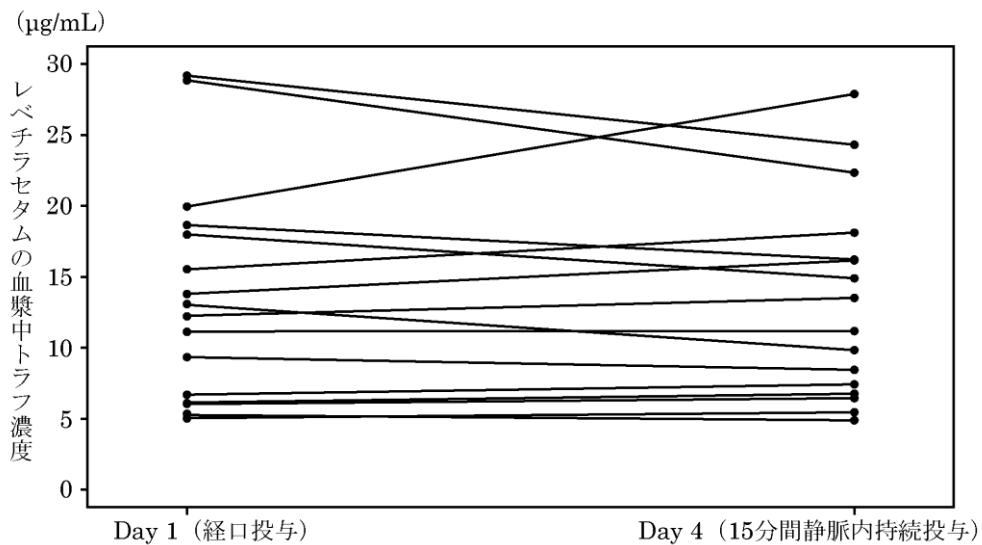
	レベチラセタム点滴静脈内投与(n=16)
有害事象発現例数	5 (31.3)
因果関係が否定できない有害事象	3 (18.8)
死亡	0
重篤な有害事象	0
因果関係が否定できない重篤な有害事象	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	0

## ＜副次評価項目＞

## i) 血漿中レベチラセタム濃度（トラフ値）

各患者のトラフ濃度の実測値は、全体的に Day 1（経口投与時）と Day 4（点滴静脈内投与時）で大きな違いはなかった。ただし、3例の患者では、経口投与時と点滴静脈内投与時のトラフ濃度の実測値に違いが認められた。そのうちトラフ濃度が低下した2例について、観察期間及び評価期間の1日あたりの部分発作回数をみたところ、1例は0.88及び0.50、もう1例は3.31及び0.75であり、点滴静脈内投与に切り替えた後の部分発作回数は不変又は減少した。

点滴静脈内投与時のトラフ濃度は経口投与時とほぼ同程度であったことから、経口投与から点滴静脈内投与への切り替えは、トラフ濃度の観点からは問題とならないことが示唆された。



〔各患者のレベチラセタムの血漿中トラフ濃度の実測値〕

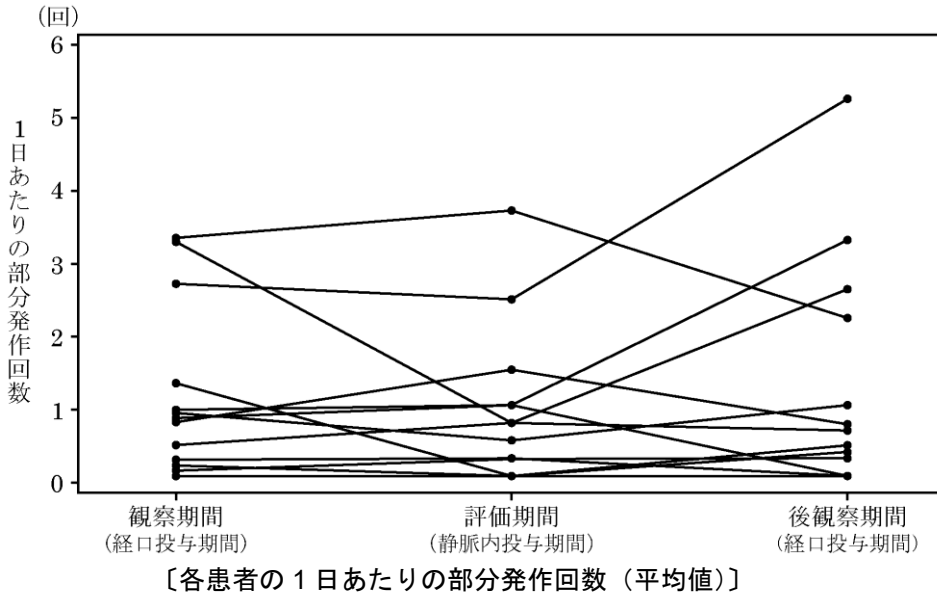
## 〔レベチラセタムの血漿中トラフ濃度の幾何平均値及びその比〕

薬物動態パラメータ	投与	例数	幾何平均値 ( $\mu$ g/mL)	幾何平均値の比 <sup>a)</sup> [90%信頼区間]
血漿中トラフ濃度 の実測値	15分間点滴静脈内持続投与 (Day 4)	16	11.632	0.992 [0.919, 1.070]
	経口投与 (Day 1)	16	11.732	
投与量(500mg)及び 時間で基準化した 血漿中トラフ濃度	15分間点滴静脈内持続投与 (Day 4)	16	5.492	0.831 [0.767, 0.900]
	経口投与 (Day 1)	16	6.611	

a) 15分間点滴静脈内持続投与時のトラフ濃度／経口投与時のトラフ濃度

ii) 1日あたりの部分発作回数

1日あたりの部分発作回数の中央値は、観察期間では0.59、評価期間では0.38、後観察期間では0.38であった。評価期間に比べて後観察期間で1日あたりの部分発作回数が増加した患者が3例に認められた。



〔1日あたりの部分発作回数〕

	観察期間 (N=16)	評価期間 (N=16)	後観察期間 (N=16)
例数	16	16	16
中央値	0.59	0.38	0.38
Q1-Q3	0.04-1.12	0.00-1.00	0.00-1.62
最小値-最大値	0.0-3.4	0.0-3.8	0.0-5.3

井上有史 他.: 臨床精神薬理, 17(3), 413-422, 2014

② 部分発作を有する日本人小児てんかん患者 (生後1ヵ月以上4歳未満) に対する経口剤の非対照非盲検第Ⅲ相試験 [第1期: 6週間投与、第2期: 長期投与] (EP0100) <sup>11)</sup>

目的	部分発作を有する生後1ヵ月以上4歳未満の日本人小児てんかん患者における、レベチラセタムドライシロップの単剤療法又は併用療法による有効性、安全性及び薬物動態を評価する
試験デザイン	多施設共同、非対照、非盲検試験
対象	部分発作を有する日本人小児てんかん患者 (生後1ヵ月以上4歳未満)
主な登録基準	生後1ヵ月以上4歳未満、体重3.0kg以上、治療開始前2週間に、7日間ごとに2回以上の部分発作が発現した患者で、観察期間及び評価期間中に部分発作に対して一定の用法・用量で1~2剤の抗てんかん薬による治療がなされている患者 (単剤療法では、抗てんかん薬による治療がない、抗てんかん薬による一時的な治療しか受けていない、又は投与開始前に抗てんかん薬の切り替えをする患者)。



試験方法	<p>第1期：評価期間6週間において、レベチラセタムドライシロップ50%を1日2回（朝・夕）経口投与した。レベチラセタムは、生後6ヵ月以上4歳未満の場合は20mg/kg/日（生後1ヵ月以上6ヵ月未満の場合は14mg/kg/日、以下同様）で投与を開始し、その後、2週間ごとに20mg/kg/日（14mg/kg/日）ずつ、最大60mg/kg/日（42mg/kg/日）まで増量を可とした。なお、絶食状態のために服用することができない場合は、治験責任医師の判断により、レベチラセタム注射剤100mg/mLを最長4.5日間連続して点滴静脈内投与することを可とした。</p> <p>第2期（長期継続投与）：第1期を完了した患者で用量調整の必要がある場合は、治験責任医師が2週間以上の間隔において、生後6ヵ月以上4歳未満の場合は、レベチラセタムを1回あたり20mg/kg/日（生後1ヵ月以上6ヵ月未満の場合は14mg/kg/日まで、以下同様）まで増減量した。また、患者のリスク・ベネフィットを検討したうえで、生後6ヵ月以上4歳未満の場合は20、40及び60mg/kg/日（14、28及び42mg/kg/日）に用量調整することを可とした。試験登録時に生後6ヵ月未満の患者で生後6ヵ月に達した場合は、最高60mg/kg/日まで増量を可とした。なお、第2期に移行しない場合、本試験を中止する場合又は第2期を完了した場合は、2週間間隔で段階的に0mg/kg/日になるまで減量した。</p>
主要評価項目	<p><u>併用療法</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・6週間投与時における週あたりの部分発作回数減少率 [第1期]</li> <li>・サブグループ解析：6週間投与時における年齢グループ別の週あたりの部分発作回数減少率 [第1期]</li> </ul> <p><u>単剤療法</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・主要評価項目は設定しなかった。</li> </ul>
副次評価項目	<p><u>併用療法</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>i) 2、4週間投与時における週あたりの部分発作回数減少率 [第1期]</li> <li>ii) 週あたりの部分発作回数減少率 [第1期・第2期併合期間]</li> <li>iii) 週あたりの部分発作回数減少率の分類（0%未満、0～25%未満、25～50%未満、50%以上、75%以上、100%） [第1期・第2期併合期間]</li> </ul> <p><u>単剤療法</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>i) 週あたりの部分発作回数減少率 [第1期・第2期併合期間]</li> <li>ii) 週あたりの部分発作回数減少率の分類（0%未満、0～25%未満、25～50%未満、50%以上、75%以上、100%） [第1期・第2期併合期間]</li> </ul>
その他の評価項目	単剤療法で6ヵ月間継続して発作消失となった患者の割合 等
解析方法	<p>安全性の解析では、治験薬を1回以上投与されたすべての患者集団（SS）、有効性の主要解析では、SSのうちベースライン後の有効性評価データを1つ以上有する患者集団（FAS）を使用した。試験登録時の年齢に基づいて、年齢グループ（生後1ヵ月以上6ヵ月未満、生後6ヵ月以上1歳未満、1歳以上2歳未満、2歳以上4歳未満）を設定した。カテゴリカル変数は、患者数及びその割合を示した。連続変数は、特に記載のない限り、患者数、平均値、標準偏差、中央値、第1及び第3四分位点（Q1及びQ3）、最小値及び最大値を含む記述統計量を算出した。有効性の主要評価項目及び一部の副次評価項目については95%信頼区間も示した。主要評価項目の解析結果において、95%信頼区間の下限値が事前に規定した値である15%より大きい場合を有意であるとし、副次評価項目についても解析を繰り返すこととした。なお、有意性が示されなかった場合は、それ以降の検定は行わないこととした。</p>

## 【結果】

## &lt;主要評価項目&gt;

併用療法

- ・6週間投与時における週あたりの部分発作回数減少率 [第1期]

6週間投与時における週あたりの部分発作回数減少率の中央値（95%信頼区間）は、レベチラセタム群で24.24%（-25.48, 51.85）であり、95%信頼区間の下限値は事前に規定した閾値である15%より低かった。

## 〔6週間投与時における週あたりの部分発作回数減少率（評価期間）〕

	レベチラセタム群 (n=32)
例数	28
平均値 ± SD	7.47 ± 74.31
中央値	24.24
[95%信頼区間]	[-25.48, 51.85]
Q1 - Q3	- 46.67 - 62.88
最小値 - 最大値	- 157.4 - 100.0

- ・サブグループ解析：6週間投与時における年齢グループ別の週あたりの部分発作回数減少率  
〔第1期〕  
6週間投与時における週あたりの部分発作回数減少率は下表のとおりであった。

## 〔サブグループ解析：6週間投与時における週あたりの部分発作回数減少率（評価期間）〕

	レベチラセタム群	
生後1ヵ月以上1歳未満 (n=17)	例数	15
	中央値	8.45
	Q1 - Q3	- 64.77 - 71.09
1歳以上2歳未満 (n=9)	例数	8
	中央値	26.81
	Q1 - Q3	- 3.22 - 40.76
2歳以上4歳未満 (n=6)	例数	5
	中央値	34.52
	Q1 - Q3	- 67.54 - 100.00

## &lt;副次評価項目&gt;

## 併用療法

- i) 2、4週間投与時における週あたりの部分発作回数減少率〔第1期〕  
2、4週間投与時における週あたりの部分発作回数減少率は下表のとおりであった。

## 〔2、4週間投与時における週あたりの部分発作回数減少率（評価期間）〕

	レベチラセタム群	
2週間投与時	例数	32
	中央値	8.62
	[95%信頼区間]	[-20.72, 41.96]
4週間投与時	例数	32
	中央値	16.79
	[95%信頼区間]	[-7.64, 43.83]

## ii) 週あたりの部分発作回数減少率 [第1期・第2期併合期間]

第1期・第2期併合期間における、週あたりの部分発作回数減少率は下表のとおりであった。

## 〔週あたりの部分発作回数減少率〕

	例数	中央値	Q1 - Q3
2週間投与時	32	8.62	- 29.26 - 51.58
4週間投与時	32	16.79	- 24.40 - 55.71
6週間投与時	28	24.24	- 46.67 - 62.88
8週間投与時	25	35.53	0.62 - 77.92
10週間投与時	24	59.39	7.26 - 80.67
12週間投与時	22	50.90	1.10 - 100.00
15週間投与時	22	60.29	25.76 - 100.00
18週間投与時	20	82.74	46.25 - 100.00
21週間投与時	20	80.33	51.91 - 100.00
24週間投与時	19	88.44	46.12 - 100.00
27週間投与時	18	93.13	57.60 - 100.00
30週間投与時	17	98.05	53.23 - 100.00
36週間投与時	16	100.0	71.00 - 100.00
48週間投与時	16	98.70	62.09 - 100.00

## iii) 週あたりの部分発作回数減少率の分類 [第1期・第2期併合期間]

第1期・第2期併合期間における、週あたりの部分発作回数減少率を6つの区分に分類したときの各時点の患者数及び割合は下表のとおりであった。また、6週間投与時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。

## 〔週あたりの部分発作回数減少率の分類〕

	例数	0%未満 n <sup>a)</sup> (%)	0~25% 未満 n <sup>a)</sup> (%)	25~50% 未満 n <sup>a)</sup> (%)	50%以上 n <sup>a)</sup> (%)	75%以上 n <sup>a)</sup> (%)	100% n <sup>a)</sup> (%)
2週間投与時	32	14 (43.8)	6 (18.8)	3 (9.4)	9 (28.1)	4 (12.5)	3 (9.4)
4週間投与時	32	12 (37.5)	6 (18.8)	5 (15.6)	9 (28.1)	6 (18.8)	3 (9.4)
6週間投与時	32	10 (31.3)	5 (15.6)	4 (12.5)	9 (28.1)	6 (18.8)	5 (15.6)
8週間投与時	28	6 (21.4)	4 (14.3)	5 (17.9)	10 (35.7)	7 (25.0)	5 (17.9)
10週間投与時	25	6 (24.0)	3 (12.0)	2 (8.0)	13 (52.0)	7 (28.0)	5 (20.0)
12週間投与時	24	5 (20.8)	1 (4.2)	5 (20.8)	11 (45.8)	9 (37.5)	6 (25.0)
15週間投与時	22	3 (13.6)	2 (9.1)	3 (13.6)	14 (63.6)	8 (36.4)	6 (27.3)
18週間投与時	22	2 (9.1)	1 (4.5)	2 (9.1)	15 (68.2)	12 (54.5)	7 (31.8)
21週間投与時	20	2 (10.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	16 (80.0)	11 (55.0)	6 (30.0)
24週間投与時	20	2 (10.0)	2 (10.0)	1 (5.0)	14 (70.0)	11 (55.0)	8 (40.0)
27週間投与時	19	1 (5.3)	1 (5.3)	2 (10.5)	14 (73.7)	10 (52.6)	7 (36.8)
30週間投与時	18	1 (5.6)	2 (11.1)	1 (5.6)	13 (72.2)	10 (55.6)	8 (44.4)
36週間投与時	17	2 (11.8)	1 (5.9)	0	13 (76.5)	12 (70.6)	9 (52.9)
48週間投与時	16	1 (6.3)	2 (12.5)	1 (6.3)	12 (75.0)	12(75.0)	7 (43.8)

a) 週あたりの部分発作回数減少率が各区分に該当する患者数

## 単剤療法

## i) 週あたりの部分発作回数減少率 [第1期・第2期併合期間]

第1期・第2期併合期間における、週あたりの部分発作回数減少率は下表のとおりであった。

## 〔週あたりの部分発作回数減少率〕

	例数	中央値	Q1 - Q3
2週間投与時	6	-51.87	-164.00 - 64.44
4週間投与時	6	4.88	- 41.43 - 100.00
6週間投与時	6	51.10	- 135.71 - 95.77
8週間投与時	5	100.00	21.43 - 100.00
10週間投与時	5	100.00	88.46 - 100.00
12週間投与時	5	76.92	36.81 - 100.00
15週間投与時	5	100.00	49.45 - 100.00
18週間投与時	5	91.58	76.92 - 100.00
21週間投与時	5	100.00	91.58 - 100.00
24週間投与時	5	100.00	100.00 - 100.00
27週間投与時	5	100.00	100.00 - 100.00
30週間投与時	5	100.00	69.23 - 100.00
36週間投与時	5	100.0	96.15 - 100.00
48週間投与時	5	98.08	97.89 - 100.00

## ii) 週あたりの部分発作回数減少率の分類 [第1期・第2期併合期間]

第1期・第2期併合期間における、週あたりの部分発作回数減少率を6つの区分に分類したときの各時点の患者数及び割合は下表のとおりであった。

## 〔週あたりの部分発作回数減少率の割合〕

	例数	0%未満 n <sup>a)</sup> (割合)	0~25% 未満 n <sup>a)</sup> (割合)	25~50% 未満 n <sup>a)</sup> (割合)	50%以上 n <sup>a)</sup> (割合)	75%以上 n <sup>a)</sup> (割合)	100% n <sup>a)</sup> (割合)
2週間投与時	5	3 (3/5)	0	1 (1/5)	2 (2/5)	1 (1/5)	1 (1/5)
4週間投与時	6	3 (3/6)	0	1 (1/6)	2 (2/6)	2 (2/6)	2 (2/6)
6週間投与時	6	2 (2/6)	0	1 (1/6)	3 (3/6)	2 (2/6)	1 (1/6)
8週間投与時	6	1 (1/6)	1 (1/6)	0	3 (3/6)	3 (3/6)	3 (3/6)
10週間投与時	5	1 (1/5)	0	0	4 (4/5)	4 (4/5)	3 (3/5)
12週間投与時	5	1 (1/5)	0	1 (1/5)	3 (3/5)	3 (3/5)	2 (2/5)
15週間投与時	5	1 (1/5)	0	1 (1/5)	3 (3/5)	3 (3/5)	3 (3/5)
18週間投与時	5	0	0	0	5 (5/5)	4 (4/5)	2 (2/5)
21週間投与時	5	0	0	0	5 (5/5)	5 (5/5)	3 (3/5)
24週間投与時	5	0	0	0	5 (5/5)	5 (5/5)	4 (4/5)
27週間投与時	5	0	0	1 (1/5)	4 (4/5)	4 (4/5)	4 (4/5)
30週間投与時	5	0	0	1 (1/5)	4 (4/5)	3 (3/5)	3 (3/5)
36週間投与時	5	0	1 (1/5)	0	4 (4/5)	4 (4/5)	3 (3/5)
48週間投与時	5	1 (1/5)	0	0	4 (4/5)	4 (4/5)	2 (2/5)

a) 週あたりの部分発作回数減少率が各区分に該当する患者数

## &lt;その他の評価項目&gt;

## 単剤療法

- ・ 6ヵ月間継続して発作消失となった患者の割合  
6ヵ月間継続して発作消失となった患者は6例中2例であった。

## &lt;副作用&gt;

## 併用療法

副作用発現割合は 43.8% (14/32 例) であった。主な副作用は、傾眠 21.9% (7/32 例)、激越 6.3% (2/32 例)、高ナトリウム血症 3.1% (1/32 例) であった。重篤な副作用は、てんかん、傾眠、點頭てんかん、脱水が各 1 例に認められた。治験薬の投与中止に至った副作用は、傾眠が 1 例に認められた。死亡は認められなかった。

## 単剤療法

副作用発現割合は 16.7% (1/6 例) で、激越、頻尿が各 1 例に認められた。死亡、重篤な副作用及び治験薬の投与中止に至った副作用は認められなかった。

社内資料：(JP-N-KP-EPI-2300010) 日本における部分発作を有する  
生後 1 ヶ月以上 4 歳未満の小児第Ⅲ相試験

## 2) 安全性試験

①小児てんかん患者 (生後 1 ヶ月以上 4 歳未満) における点滴静脈内投与時の安全性試験 (N01275)<sup>10)</sup>

目的	小児てんかん患者 (生後 1 ヶ月以上 4 歳未満) を対象に、レベチラセタム注射剤を点滴静脈内投与した時の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照試験
対象	小児てんかん患者 (生後 1 ヶ月以上 4 歳未満)
主な登録基準	レベチラセタム経口剤の使用有無にかかわらず、レベチラセタム静脈内投与による短期治療が必要な患者 (一時的に飲み込むことができない等)。
主な除外基準	てんかん重積状態を有する患者。
試験方法	評価期間開始前にレベチラセタム経口剤を投与していた患者では、年齢及び体重に基づいて算出された以下の用量範囲内で、評価期間開始時に経口剤と同用量のレベチラセタム注射剤に切り替え、最長 4 日間、1 日 2 回 12 時間ごとに、15 分間点滴静脈内投与した。 ・生後 1 ヶ月以上 6 ヶ月未満：14mg/kg/日～42mg/kg/日 ・生後 6 ヶ月以上 4 歳未満：20mg/kg/日～60mg/kg/日 なお、注射剤初回投与の 5 日以上前から他の抗てんかん薬との併用療法又は単剤療法として、レベチラセタム経口剤が一定用量で投与されていた場合は、ウォッシュアウト期間を設定せず、経口剤から注射剤へ切り替えた。評価期間開始前にレベチラセタム経口剤を投与していなかった患者では、以下の用量で、最長 4 日間、1 日 2 回 12 時間ごとに、15 分間点滴静脈内投与した。 ・生後 1 ヶ月以上 6 ヶ月未満：14mg/kg/日 ・生後 6 ヶ月以上 4 歳未満：20mg/kg/日 追跡調査来院はレベチラセタム注射剤の最終投与後 7～14 日間とした。
評価項目	安全性 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、体重、12 誘導 ECG、身体検査及び神経学的検査 等 薬物動態 血漿中濃度

## 【結果】

## &lt;安全性&gt;

## 有害事象

有害事象は 19 例中 12 例 (63.2%) に認められ、生後 1 ヶ月以上 6 ヶ月未満では 6 例中 3 例 (50.0%)、生後 6 ヶ月以上 2 歳未満では 6 例中 3 例 (50.0%)、2 歳以上 4 歳未満では 7 例中 6 例 (85.7%) であった。因果関係が否定できない有害事象は 3 例 (15.8%) に認められ、生後 6 ヶ月以上 2 歳未満で 2 例 (脳波異常及び低血圧 1 例、傾眠 1 例)、2 歳以上 4 歳未満で 1 例 (心電図 QT 延長) であった。

重篤な有害事象は 4 例 (21.1%) に認められ、生後 1 ヶ月以上 6 ヶ月未満で 2 例 (発熱、肺炎、痙攣、腹部敗血症、徐脈及び代謝性アシドーシス 1 例、肺炎及び呼吸不全 1 例)、2 歳以上 4 歳未満で 2 例 (心電図 QT 延長 1 例、心停止及び代謝性アシドーシス 1 例) であった。そのうち 3 例 (肺炎、腹部敗血症、徐脈及び代謝性アシドーシス 1 例、呼吸不全 1 例、心停止及び代謝性アシドーシス 1 例) は死亡に至ったが、レベチラセタムとの因果関係は否定された。

## 〔有害事象の概要〕

	レベチラセタム点滴静脈内投与(n=19)
有害事象発現例数（発現率）	12 (63.2)
因果関係が否定できない有害事象	3 (15.8)
死亡	3 (15.8)
重篤な有害事象	4 (21.1)
因果関係が否定できない重篤な有害事象	1 (5.3)
治験薬の投与中止に至った有害事象	1 (5.3)

社内資料：(JP-N-KP-EPI-2300012) 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点滴静脈内投与時の安全性

## (5) 患者・病態別試験

該当資料なし

## (6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

## ①使用成績調査

〈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剤の代替療法〉

i) 部分発作に対する単剤及び併用療法、強直間代発作に対する併用療法〔成人及び小児（4歳以上）(EP0058)<sup>12、※</sup>（終了）

試験の目的	実臨床下でレベチラセタム注射液を投与した時のレベチラセタムの安全性及び有効性の評価
調査方式	連続調査方式
対象	調査の対象は、一時的に経口剤を服用できない患者のうち、以下に示す①②のいずれかの治療方法に対するレベチラセタム経口剤の代替療法としてレベチラセタム注射液が投与された成人及び4歳以上の小児とした。 ①部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する併用療法又は単剤療法 ②他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない強直間代発作に対する併用療法
症例数	調査票回収症例数 2515例 〔目標症例数（・部分発作に対する単剤及び併用療法の安全性解析対象として200例、内、小児10例を目標とする ・強直間代発作に対する併用療法の安全性解析対象として80例）〕
調査期間等	調査期間：2015年12月～2019年3月、観察期間：レベチラセタム注射液の投与期間中とし、注射液の投与が長期に及ぶ場合には観察期間を最長1ヵ月間とした。
主な評価項目	安全性 有害事象、臨床検査値 他（有害事象のうちレベチラセタム注射液との因果関係が否定できないものを副作用とした。） 有効性 レベチラセタム注射液の投与開始前及び投与終了（又は中止）時のてんかん発作の発現状況（1日あたりの発作型別の発作回数）、改善度 他（担当医師はレベチラセタム注射液投与時の最終評価時点で観察期間中の臨床症状などを総合的に考慮して、「改善、点滴静注前から変化なし、悪化」の3段階で判定し、改善度が悪化と判定された患者が有効性解析対象集団に占める割合を悪化率として算出した。

## 【結果】

## ＜安全性＞

安全性解析対象集団は1776例（成人1718例、小児58例）で、安全性解析対象集団全体での副作用発現割合は2.48%（44/1776例）で、部分発作及び強直間代発作を有する各集団での発現割合はそれぞれ2.41%（38/1576例）及び3.36%（4/119例）であった。主な副作用（3例以上に発現）は肝機能異常0.62%（11/1776例）、血小板数減少0.28%（5例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加0.17%（3例）及び薬疹0.17%（3例）であった。

## &lt;有効性&gt;

部分発作及び強直間代発作を有する患者で発作の改善度が評価されたのはそれぞれ 1306 例及び 49 例で、悪化と判定された患者の割合はそれぞれ 0.54%及び 0%であった。

徳増孝樹 他：診療と新薬, 58(2), 119-132, 2021

※ 再審査結果報告書 (2021 年 12 月 8 日)

## 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

## (7) その他

## &lt;てんかん重積状態&gt;

①てんかん重積状態の患者に対する 3 種類の抗けいれん薬の無作為化比較試験 (海外) (ESETT 試験)<sup>2)</sup>

目的	ベンゾジアゼピン系薬剤抵抗性のけいれん性てんかん重積状態の患者を対象に、レベチラセタム点滴静注を静脈内投与した時の有効性及び安全性を、ホスフェニトインナトリウム注射液、バルプロ酸ナトリウム注射液 <sup>*1</sup> と比較する。
試験デザイン	多施設共同、二重盲検、無作為化、実薬対照、並行群間比較試験
対象	けいれん性てんかん重積状態の患者 (2 歳以上)
主な登録基準	2 歳以上で、5 分超持続する全般けいれん発作に対して、一般に認められている累積投与量のベンゾジアゼピン系薬剤による治療を受けたものの、その最終投与後 5~30 分以内に救急外来でけいれんが持続又は再発した患者。
試験方法	年齢グループ (2~17 歳、18~65 歳、65 歳超) を層別因子として、患者をレベチラセタム群、ホスフェニトインナトリウム群又はバルプロ酸ナトリウム群に無作為に割り付け、レベチラセタム 60mg/kg (最大投与量 4500mg)、ホスフェニトインナトリウム 20mgPE <sup>**2</sup> /kg (最大投与量 1500mgPE)、又はバルプロ酸ナトリウム 40mg/kg (最大投与量 3000mg) を 10 分間静脈内投与した。治験薬投与開始 20 分後に発作の持続又は再発が認められた場合には、レスキュー治療 (診療ガイドラインに準じた抗けいれん薬の追加投与) を行った。
主要評価項目	治験薬投与開始 60 分後における発作消失 (抗けいれん薬の追加投与なく、意識レベルの回復を伴う臨床的に明らかな発作の消失)
副次評価項目	治験薬投与開始から発作消失までの期間など
解析方法	本試験では response-adaptive comparative-effectiveness design を用いた。患者を 300 例までは各群に 1 : 1 : 1 の割合で割り付け (固定的無作為化)、以降は 100 例ごとに中間解析を行い、割付確率を更新することとした (反応適応的無作為化)。 各群の治療反応率 (主要評価項目の達成率) は、ベイズ分析を用いて個別にモデル化した。事前分布として一様分布を仮定し、共役ベータ二項モデルを用いて観測された二項分布データに基づき事後分布を算出した。3 群の事後分布から、各治験薬が他の 2 剤と比較して最も有効又は有効でない薬剤である確率を算出し、最も有効又は有効でない治験薬であるとみなす事後確率の閾値を 0.975 として検証した。主要評価項目について、各群の治療反応率及び 95%信用区間を推定した。有効性の主要解析では、再発による 2 回目の登録データ 16 例を除いた患者集団 (intention-to-treat : ITT) を対象とした。欠測値は治療無効として扱った。 中間解析ごとに、事前に計画された最大サンプル数まで患者を組み入れた場合に最も有効又は有効でない薬剤である投与群を特定できる予測確率を算出し、予測確率 0.975 超は成功として早期中止 (優越性中止基準)、予測確率 0.05 未満は無益として早期中止 (無益性中止基準) することとした。 安全性の解析では、2 回目の登録データを含めた患者集団を対象とした。有害事象は登録から 24 時間後まで収集し、重篤な有害事象は退院又は 30 日後のいずれか早い時点まで収集した。

※1 本邦においてバルプロ酸ナトリウム注射液は未承認

※2 フェニトイン当量

## 【結果】

## ＜有効性の評価時点＞

本試験は、1 回目の中間解析（400 例）において、いずれかの投与群の優劣を特定できる予測確率が 0.01 となり、事前に計画された無益性中止基準に該当した（各群の有効性に大きな差異がなく、最も有効又は有効でない治験薬を特定できる可能性が低いと判断された）ことから、早期に終了となった。

## ＜主要評価項目＞

## 治験薬投与開始 60 分後における発作消失

治験薬投与開始 60 分後に、抗けいれん薬の追加投与なく、意識レベルの回復を伴う臨床的に明らかな発作の消失がみられた患者の割合はレベチラセタム群で 47%、ホスフェニトインナトリウム群で 45%、バルプロ酸ナトリウム群で 46%であった。各治験薬が最も有効な薬剤である確率は、レベチラセタム群 0.41、ホスフェニトインナトリウム群 0.24、バルプロ酸ナトリウム群 0.35 であった（閾値 0.975、ベイズ分析）。

## 〔治験薬投与開始 60 分後における発作消失〕

	レベチラセタム群 (N=145)	ホスフェニトイン ナトリウム群 (N=118)	バルプロ酸 ナトリウム群 (N=121)
例数	68	53	56
患者割合、% [95%信用区間]	47[39, 55]	45[36, 54]	46[38, 55]
最も有効な薬剤である確率	0.41	0.24	0.35
最も有効でない薬剤である確率	0.24	0.45	0.31

## ＜重篤な有害事象＞

安全性解析対象集団は 400 例で、重篤な有害事象の発現割合は、レベチラセタム群 42.7%（64/150 例）、ホスフェニトインナトリウム群 45.6%（57/125 例）、バルプロ酸ナトリウム群 36.8%（46/125 例）であった。主な重篤な有害事象（5 例以上に発現）は、レベチラセタム群で、痙攣 20.0%（30/150 例）、意識レベルの低下 10.0%（15 例）、呼吸抑制 6.7%（10 例）、ホスフェニトインナトリウム群で、痙攣 20.0%（25/125 例）、呼吸抑制 12.0%（15 例）、意識レベルの低下 9.6%（12 例）、低血圧 5.6%（7 例）、バルプロ酸ナトリウム群で、痙攣 18.4%（23/125 例）、意識レベルの低下 7.2%（9 例）、呼吸抑制 6.4%（8 例）、低血圧 4.8%（6 例）であった。

Kapur, J. et al. : N Engl J Med., **381**(22), 2103-2113, 2019

注 1) 本剤の承認された用法及び用量は「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

注 2) 本邦におけるホスフェニトインナトリウム注射液のてんかん重積状態に対する承認用法及び用量は該当薬剤の電子添文を参照すること。



②けいれん性てんかん重積状態の成人患者に対するジアゼパム投与後の第2段階の治療薬としてのレベチラセタムとホスフェニトインの比較：多施設共同非劣性無作為化比較試験 (IENE ECT with LIFE 試験)<sup>13)</sup>

目的	けいれん性てんかん重積状態の成人患者を対象に、ジアゼパム注射液投与後の第2段階の治療薬としてレベチラセタム点滴静注を静脈内投与した時の有効性及び安全性を、ホスフェニトインナトリウム注射液と比較する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、無作為化、実薬対照、並行群間比較試験
対象	けいれん性てんかん重積状態の患者 (20歳以上)
主な登録基準	20歳以上で、けいれん性てんかん重積状態 (5分超持続するけいれん発作、又は2分超の別々のけいれん発作が、その間に Japan Coma Scale II・30以上の意識障害を伴いながら反復するもの) で救急搬送された患者。
試験方法	ジアゼパム注射液1~20mgを静脈内投与した後、ジアゼパムによる発作消失の有無にかかわらず、医療機関を層別因子として、患者をレベチラセタム群又はホスフェニトインナトリウム群に無作為に割り付けた。レベチラセタムは1000~3000mg <sup>*</sup> を生理食塩液100mLで希釈し2~5mg/kg/分の投与速度で、ホスフェニトインナトリウムは22.5mg/kgを生理食塩液100mLで希釈し3mg/kg/分又は150mg/分のいずれか低い方を超えない投与速度で、静脈内投与した。治験薬でけいれんが消失しない場合には、てんかん診療ガイドラインに準じた第3段階の治療薬を投与した。
主要評価項目	治験薬投与開始から30分以内の発作消失患者の割合 (けいれんの持続、けいれんの再発、又は第3段階の治療薬の追加投与は未達成とした)
副次評価項目	重篤な副作用の発現率など
解析方法	有効性の解析では、主な適格基準の違反や中止・脱落基準の該当がない患者集団 (full analysis set : FAS) を対象とした。主要評価項目について、ホスフェニトインナトリウム群に対するレベチラセタム群の非劣性を、非劣性マージンを20%としたFarrington-Manning検定を用いて検証した。

\* 本試験における本剤の投与量は1000~3000mgと設計されていたが、実際には1000mg未満及び3000mg超を投与された症例が含まれていた。

【結果】

<主要評価項目>

治験薬投与開始から30分以内の発作消失患者の割合

治験薬投与開始から30分以内に発作が消失した患者の割合は、レベチラセタム群89.2% (83/93例)、ホスフェニトインナトリウム群83.8% (67/80例)であった。群間差 (95%信頼区間) は5.5% (-4.7, 15.7%)であり、ホスフェニトインナトリウム群に対するレベチラセタム群の非劣性が検証された ( $p < 0.001$ 、非劣性マージンを20%としたFarrington-Manning検定)。

<重篤な副作用の発現率>

安全性解析対象集団は176例で、治験薬投与開始から60分以内に発現した重篤な副作用の発現割合は、レベチラセタム群0% (0/94例)、ホスフェニトインナトリウム群3.7% (3/82例)であった。ホスフェニトインナトリウム群の内訳は、Grade4の心停止 (1例：この患者は死亡したが、治験薬との直接的な関連は認められなかった)、Grade3の呼吸停止、低血圧 (各1例)であった。治験薬投与開始から24時間以内、7日以内の重篤な副作用は、いずれの群でも認められなかった。

Nakamura, K. et al. : J Neurol Neurosurg Psychiatry, **94**(1), 42-48, 2023

注1) 本剤の承認された用法及び用量は「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

注2) 本邦におけるジアゼパム注射液のてんかん様重積状態に対する承認用法及び用量は該当薬剤の電子添文を参照すること。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

フェニトイン、カルバマゼピン、バルプロ酸ナトリウム、クロナゼパム、ゾニサミド、クロバザム、ガバペンチン、トピラマート及びラモトリギン

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序<sup>14~20)</sup>

レベチラセタムは、既存の抗てんかん薬とは異なる機序で発作抑制作用を発現することが示されている。レベチラセタムが神経終末のシナプス小胞蛋白 2A (SV2A) と結合すること、また、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するものと考えられている。他に N 型  $\text{Ca}^{2+}$  チャンネル阻害、細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  の遊離抑制、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及び神経細胞間の過剰な同期化の抑制が認められ、これらも発作抑制作用に関わっていると考えられる。



レベチラセタムの分子レベルの作用機序の推定模式図

レベチラセタムの推定作用機序

- ・神経伝達物質放出の調節に関与すると考えられる SV2A への結合
- ・N 型  $\text{Ca}^{2+}$  チャンネル阻害作用
- ・細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  遊離抑制作用
- ・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作用
- ・神経細胞間の過剰な同期化の抑制作用

<参考> ■SV2A とは<sup>21~28)</sup>

SV2A は、軟骨魚類から哺乳類まで多くの動物種に認められる小胞膜を 12 回貫通する糖蛋白質である。内分泌細胞や神経細胞に存在するが、特に神経系では神経伝達物質の種類に関係なく広い発現が認められる。なお SV2 蛋白質には、SV2A、SV2B、SV2C のサブタイプが存在することが分かっている。

SV2A は、神経伝達物質の放出の制御に関与していると推測されているが、その機序として細胞内基質のトランスポーターとしての機能、Ca<sup>2+</sup>依存性シナプス小胞開口放出を制御する Ca<sup>2+</sup>センサーの機能を有するシナプトタグミンの調節機能、SV2A の糖鎖部分が神経伝達物質又はアデノシン三リン酸 (ATP) などを保持するマトリックスとしての機能を担う可能性が報告されている。

一方、SV2A (-/-) ホモノックアウトマウスは生後まもなく重度のてんかん発作を発現し、2~3 週間で死亡すること、また、SV2A (+/-) ヘテロノックアウトマウスは、SV2A (+/+) の野生型に比べてピロカルピン、カイニン酸、ペンチレンテトラゾール及び 6Hz 刺激モデルでの発作閾値が低下することなどから、SV2A がてんかんの病態に関与することが示唆されている。

① 神経伝達物質放出の調節に関与すると考えられる SV2A への結合 (*in vitro*)

i) レベチラセタムの各臓器への結合<sup>14)</sup>

ラット脳及び末梢組織の各膜画分に対するレベチラセタムの結合を検討したとき、特異的結合は脳組織においてのみ認められ、末梢組織には結合しなかった。

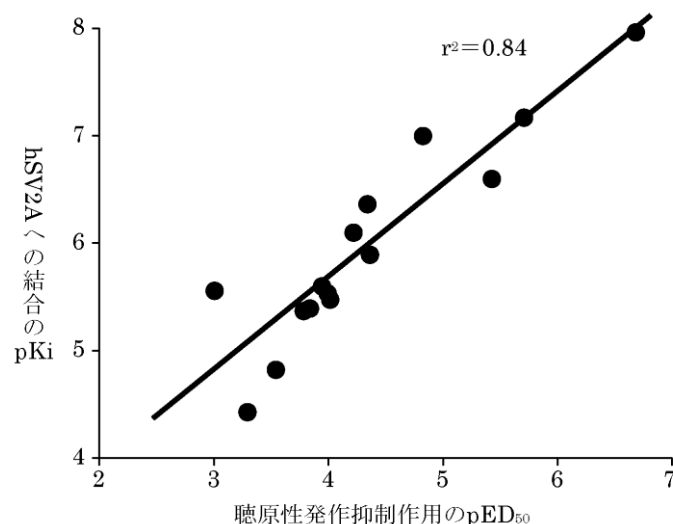
ii) ヒト SV2A、SV2B、SV2C へのレベチラセタム誘導体の結合<sup>18)</sup>

細胞内でのレベチラセタム結合部位の局在を検討した結果、結合はシナプス小胞画分に選択的であった。

ヒト SV2 サブタイプに対する結合を検討したとき、レベチラセタムは SV2A に結合することが示され、SV2B 及び SV2C には結合しなかった。

iii) ヒト SV2A に対する親和性と聴原性発作抑制作用との相関性<sup>18)</sup>

レベチラセタム及びレベチラセタム誘導体の聴原性発作モデル (マウス) における発作抑制作用とヒト SV2A に対する親和性との関係を調べたところ、高い相関が認められた。



pKi : 受容体に対する親和性を示す Ki 値の負対数。

値が大きいほど親和性が高いことを表す。

各プロットは、レベチラセタム及び関連化合物の値を示す。

※レベチラセタムの pKi=5.5

② N 型 Ca<sup>2+</sup>チャネル阻害作用 (*in vitro*)<sup>19)</sup>

レベチラセタム (32 μmol/L) は、ラット海馬スライスから得られた CA1 錐体神経細胞の N 型 Ca<sup>2+</sup>チャネルを介した Ca<sup>2+</sup>電流を抑制した。

③ 細胞内 Ca<sup>2+</sup>遊離抑制作用 (*in vitro*)<sup>16)</sup>

ラット初代培養海馬細胞において、カフェインを用いて神経細胞内 Ca<sup>2+</sup>貯蔵顆粒のリアノジン受容体を刺激し、カフェイン誘発細胞内 Ca<sup>2+</sup>遊離に対するレベチラセタム (1、10、32 及び 100 µmol/L) の作用を検討したところ、レベチラセタム (10 µmol/L) は、リアノジン受容体を介する細胞内 Ca<sup>2+</sup>遊離を抑制した。

④ 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作用 (*in vitro*)<sup>20)</sup>

ラット小脳顆粒細胞、マウス海馬神経細胞及び脊髄神経細胞の膜電流を測定して、GABA 作動性電流並びにストリキニーネ感受性グリシン作動性電流に対するレベチラセタム (0.1~1000 µmol/L) の作用を検討したところ、レベチラセタムは、GABA 及びグリシン作動性電流のアロステリック阻害物質 (DMCM 及び亜鉛) による阻害を抑制した (EC<sub>50</sub>=1~10 µmol/L)。

⑤ 神経細胞間の過剰な同期化の抑制作用 (*in vitro*)<sup>17)</sup>

レベチラセタム (32 µmol/L) はてんかん *in vitro* モデルの細胞内記録による活動電位の振幅及び活動電位数 (発火頻度) に影響を及ぼさず、細胞外で記録される集合神経細胞応答に対して選択的に作用し、神経細胞間の過剰な同期化を抑制した。

## (2) 薬効を裏付ける試験成績

## &lt;主な薬理試験成績まとめ&gt;

レベチラセタムは、ヒトのてんかん病態を最もよく反映していると考えられているキンドリングモデルをはじめとする部分発作モデル、自発発作を起こすストラスプール遺伝性欠神てんかんラットなどの全般発作モデルで発作抑制作用を示し、慢性てんかんモデルに対して幅広い発作抑制作用を示した。一方、急性けいれんモデルには効果を示さないことから、既存の抗てんかん薬とは異なる特徴を有することが示された。

## ■レベチラセタムの発作抑制作用

モデル		動物種	結果
てんかんモデル	部分発作モデル	角膜電気刺激キンドリング発作	マウス ED <sub>50</sub> =7mg/kg, ip
		PTZ 誘発キンドリング発作	マウス ED <sub>50</sub> =36mg/kg, ip
		扁桃核キンドリング発作	ラット 最小有効量=13mg/kg, ip
		フェニトイン抵抗性及び感受性扁桃核キンドリング発作	ラット フェニトイン抵抗性ラットに対して、より有効
		ピロカルピン誘発発作	ラット 最小有効量=17mg/kg, ip
		カイニン酸誘発発作	ラット 最小有効量=54mg/kg, ip
全般発作モデル	ストラスプール遺伝性欠神てんかんラット	ラット 最小有効量=5.4mg/kg, ip	
	聴原性発作	マウス ED <sub>50</sub> =9.7mg/kg, po (間代) ED <sub>50</sub> =7.0mg/kg, po (強直)	
急性けいれんモデル	最大刺激モデル	最大電撃けいれん	マウス ED <sub>50</sub> >540mg/kg, ip
		最大 PTZ 誘発けいれん	マウス ED <sub>50</sub> >540mg/kg, ip

## ■レベチラセタムの抗てんかん原性作用

モデル	動物種	結果
扁桃核キンドリング形成	ラット	27 及び 54mg/kg, ip で抑制
PTZ キンドリング形成	マウス	17 及び 54mg/kg, ip で抑制

## ■レベチラセタムの治療域の評価

モデル	動物種	結果
角膜電気刺激キンドリング発作	マウス	TD <sub>50</sub> /ED <sub>50</sub> =148
ストラスプール遺伝性欠神てんかんラット	ラット	TD <sub>50</sub> /最小有効量=235

ED<sub>50</sub> : 50%有効量、po : 経口投与、TD<sub>50</sub> : 50%毒性量

## ① 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が、角膜電気刺激キンドリングマウス、ペンチレンテトラゾールキンドリングマウス、ピロカルピン又はカイニン酸を投与のラット、ストラスブール遺伝性欠伸てんかんラット (GAERS)、聴原性発作マウスなどの部分発作、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。

i) 角膜電気刺激キンドリング発作及び PTZ 誘発キンドリング発作に対する作用 (マウス、各群 8~11 例)<sup>29)</sup>

レベチラセタムはマウス角膜電気刺激キンドリング発作及び PTZ 誘発キンドリング発作に対して抑制作用を示し、50%有効量 (ED<sub>50</sub>) はそれぞれ 7mg/kg 及び 36mg/kg であった。

被験薬	角膜電気刺激キンドリング発作 ED <sub>50</sub> 値 (mg/kg, ip)	PTZ 誘発キンドリング発作 ED <sub>50</sub> 値 (mg/kg, ip)
レベチラセタム	7 (2~10)	36 (15~96)
バルプロ酸ナトリウム	66 (52~83)	147 (116~189)
クロナゼパム	0.03 (0.02~0.05)	0.03 (0.02~0.04)
フェノバルビタール	12 (8~17)	5 (3~7)
フェニトイン	6 (1~16)	38 (22~171)
カルバマゼピン	6 (4~10)	17 (8~28)
エトスクシミド	>254	117 (99~161)
ラモトリギン	4 (2~7)	>82
ガバペンチン	55 (30~95)	>665
トピラマート	>109	>340

ED<sub>50</sub> : 50%有効量

( ) : 95%信頼区間

ii) 扁桃核キンドリング発作に対する作用 (ラット、各群 8 例)<sup>30)</sup>

レベチラセタムはラット扁桃核キンドリング発作の重症度、発作持続時間及び後発射持続時間を用量依存的に抑制した。

投与量 (mg/kg, ip)	重症度 (Racine スケール)		発作持続時間 (秒)		後発射持続時間 (秒)	
	対照	レベチラセタム	対照	レベチラセタム	対照	レベチラセタム
13	5.0 ± 0	4.5 ± 0.5	62.0 ± 16.1	41.0 ± 18.0*	98.0 ± 17.1	74.5 ± 38.8
27	5.0 ± 0	3.6 ± 1.2*	59.0 ± 3.2	42.1 ± 12.9*	96.1 ± 16.1	70.6 ± 32.9
54	5.0 ± 0	1.9 ± 1.0**	57.0 ± 16.1	33.4 ± 14.2**	104.0 ± 29.8	52.0 ± 20.5*
108	5.0 ± 0	3.6 ± 1.1**	58.1 ± 12.1	44.3 ± 26.6	104.0 ± 18.2	49.4 ± 31.9**

平均値 ± 標準偏差 \*p<0.05、\*\*p<0.01 Wilcoxon の符号付き順位検定

iii) フェニトイン抵抗性ラットの扁桃核キンドリング発作に対する作用 (ラット、各群 8 例)<sup>31)</sup>

レベチラセタムはフェニトイン感受性及び抵抗性ラットの後発射閾値を共に上昇させた。フェニトイン感受性ラットよりもフェニトイン抵抗性ラットにおいて、より大きな閾値上昇が認められた。

iv) ピロカルピン及びカイニン酸誘発発作に対する作用 (ラット、各群 8 例)<sup>29)</sup>

レベチラセタムはピロカルピン及びカイニン酸誘発発作に対して発作抑制作用を示し、最小有効量は、ピロカルピン誘発発作で 17mg/kg、カイニン酸誘発発作で 54mg/kg であった。

v) ストラスブール遺伝性欠伸てんかんラットの自発性棘徐波発射に対する作用 (ラット、各群 8 例)<sup>32)</sup>

レベチラセタムはストラスブール遺伝性欠伸てんかんラットの自発性棘徐波発射持続時間を有意に短縮し (50~90%)、発作抑制作用を示した。

vi) 聴原性発作に対する作用 (マウス、各群 10~20 例)<sup>33)</sup>

レベチラセタムは、マウスにおける聴覚刺激誘発けいれんを用量依存的に抑制した。

vii) 急性けいれんモデルに対する作用 (マウス、各群 8~11 例)<sup>29)</sup>

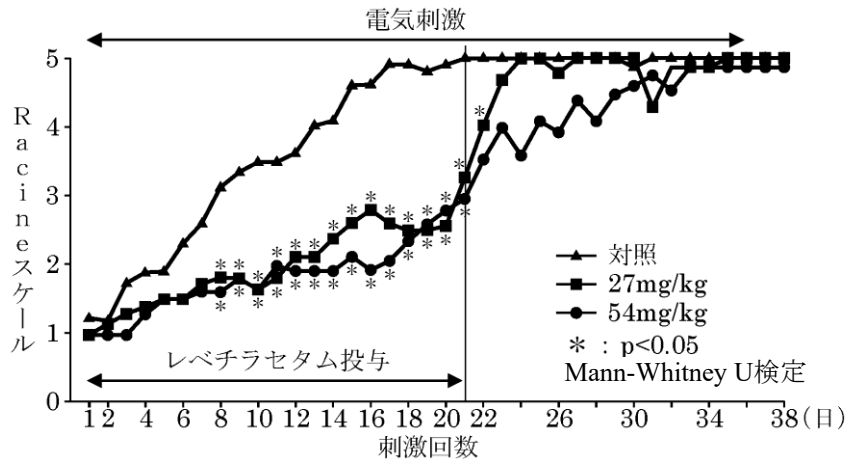
最大電撃けいれんマウス及び最大 PTZ 誘発けいれんマウスにおいて、既存の抗てんかん薬は少なくともいずれか一方のモデルで抗けいれん作用を示したのに対して、レベチラセタムはいずれのモデルにおいても抗けいれん作用を示さなかった。

② 抗てんかん原性作用 (ラット、各群 8 例)<sup>34)</sup>

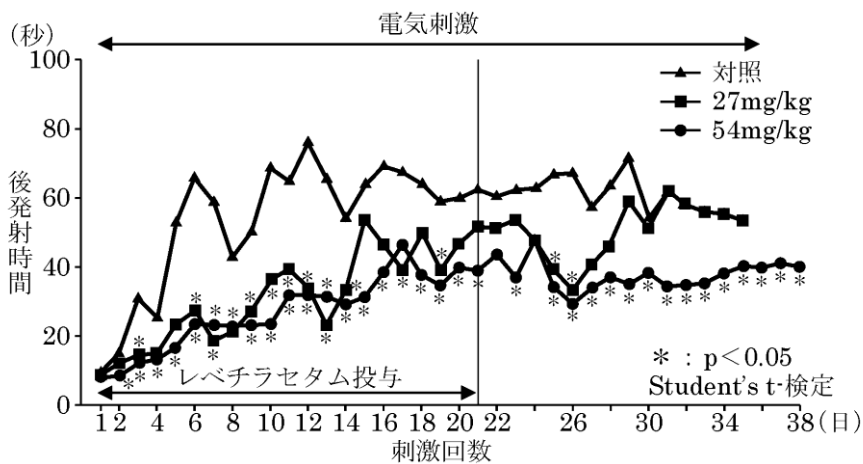
扁桃核電気刺激キンドリングラットにおいて、キンドリング形成を抑制した。

・ 扁桃核電気刺激キンドリングラットに対する作用

レベチラセタムは、発作重症度の上昇を遅延し、電気刺激毎の後発射持続時間を減少させ、キンドリング形成を抑制した。この効果は、薬剤投与中止後も持続していたことから、レベチラセタムが抗てんかん原性作用を有することが示唆された。



ラットの扁桃核キンドリング形成に対する作用 (発作重症度)



ラットの扁桃核キンドリング形成に対する作用 (後発射持続時間)

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

## 1. 血中濃度の推移

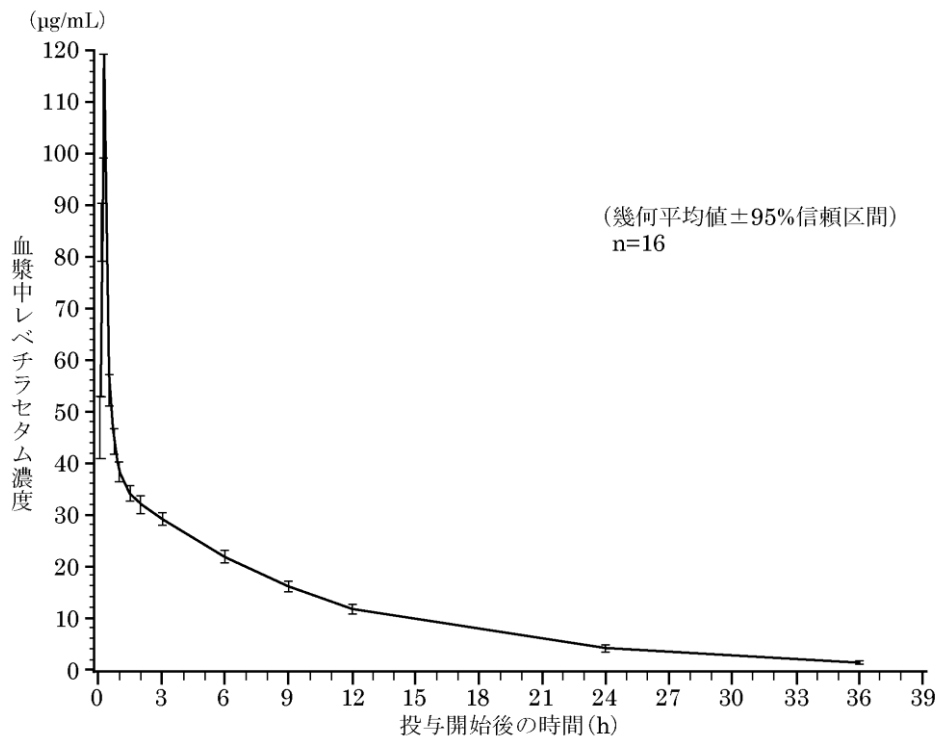
## (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

## (2) 臨床試験で確認された血中濃度

① 健康成人における 1500mg 単回点滴静脈内投与時の血中濃度<sup>6)</sup>

健康成人（日本人 16 例）にレベチラセタム 1500mg を単回点滴静脈内投与したとき、全例が投与終了時（投与開始後 15 分）に  $C_{max}$  に到達した。 $C_{max}$  の幾何平均値は  $108.716 \mu\text{g/mL}$  であった。



薬物動態パラメータ		(n=16)
$C_{max}$	( $\mu\text{g/mL}$ )	108.716 (17.5)
$AUC_{(0-t)}$	( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )	423.969 (11.0)
$AUC$	( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )	437.250 (11.7)
$AUC_{\tau}$	( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )	298.315 (9.0)
$t_{max}$	(h)	0.250 (0.25 – 0.25)
$t_{1/2}$	(h)	7.211 (11.9)
$CL$	(L/h)	3.431 (11.7)
$V_z$	(mL/min/kg)	0.8652 (12.8)
	(L/kg)	0.5401 (9.6)
	(L/kg)*	$0.5424 \pm 0.0516$
	(L)*	$35.827 \pm 3.214$

$V_z$  : 分布容積

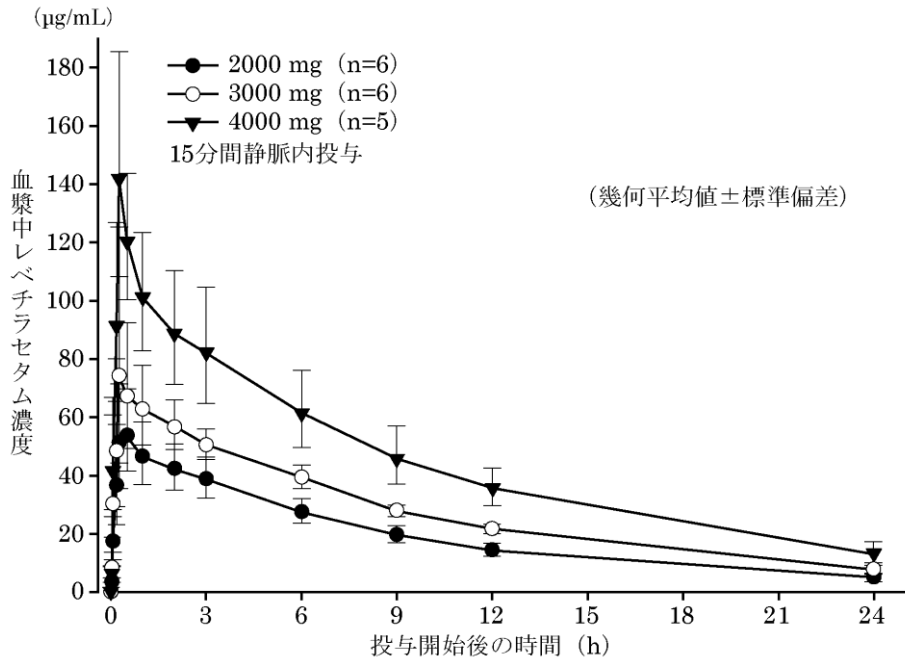
幾何平均値（変動係数%）、 $t_{max}$  では中央値（最小値－最大値）

\* : 平均値  $\pm$  標準偏差

[レベチラセタム 1500mg 単回点滴静脈内投与時の血漿中レベチラセタム濃度推移]

② 健康成人における単回点滴静脈内投与時の血中濃度（外国人データ）<sup>35)</sup>

健康成人（外国人 35 例）にレベチラセタム 2000、3000、4000mg を 15 分間単回点滴静脈内投与及びレベチラセタム 1500、2000 及び 2500mg を 5 分間単回点滴静脈内投与したとき、いずれの投与時間でも、血漿中レベチラセタム濃度は  $C_{max}$  到達後に単一指数関数的に減少した。



薬物動態パラメータ	レベチラセタム 2000mg (n=6)	レベチラセタム 3000mg (n=6)	レベチラセタム 4000mg (n=5) <sup>a)</sup>
$C_{max}$ (µg/mL)	55.609 (25.7)	81.180 (44.9)	145.327 (24.6)
$C_{15}$ (µg/mL)	50.549 (35.9)	74.335 (55.9)	141.643 (27.4)
$AUC_{0-t}$ (µg·h/mL)	469.694 (16.4)	665.433 (9.2)	1080.728 (19.1)
AUC (µg·h/mL)	528.706 (16.3)	754.215 (6.4)	1239.104 (19.2)
$t_{max}$ (h)	0.500 (0.27-0.50)	0.375 (0.25-2.00)	0.250 (0.25-1.00)
$t_{1/2}$ (h)	7.708 (11.1)	7.708 (13.1)	8.005 (14.5)
CL (L/h)	3.783 (16.3)	3.978 (6.4)	3.228 (19.2)
$V_z$ (L)	42.067 (18.4)	44.233 (17.7)	37.281 (22.9)

$V_z$  : 分布容積

幾何平均値 (変動係数%)、 $t_{max}$  では中央値 (最小値-最大値)

a) 1 例の被験者は、投与中にカテーテル結合部の緩みにより約 27mL の治験薬が漏れたため、PP 集団から除外した。

〔レベチラセタム 2000、3000 及び 4000mg を 15 分間単回点滴静脈内投与した時の血漿中レベチラセタム濃度推移〕

注意：本剤の承認されている用法及び用量は

「〈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

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。

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。



**強直間代発作**

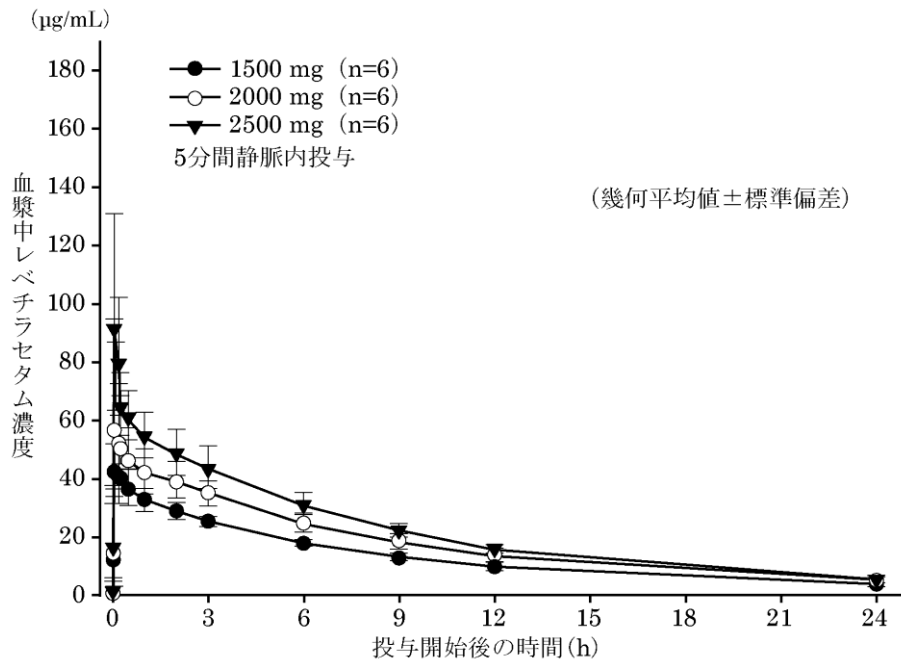
レベチラセタムの経口投与から本剤に切り替える場合：通常、レベチラセタム経口投与と同じ1日用量及び投与回数にて、1回量を15分かけて点滴静脈内投与する。

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。

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。

**〈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。」である。



薬物動態パラメータ	レベチラセタム 1500mg (n=6)	レベチラセタム 2000mg (n=6)	レベチラセタム 2500mg (n=6)
$C_{max}$ ( $\mu$ g/mL)	46.908 (18.0)	60.563 (40.0)	94.310 (36.2)
$C_5$ ( $\mu$ g/mL)	41.657 (21.9)	56.337 (45.4)	91.278 (37.4)
$AUC_{0-t}$ ( $\mu$ g·h/mL)	311.969 (5.8)	429.392 (13.7)	530.536 (10.1)
AUC ( $\mu$ g·h/mL)	347.535 (7.6)	484.229 (14.3)	584.547 (9.6)
$t_{max}$ (h)	0.092 (0.08-0.25)	0.125 (0.08-0.50)	0.083 (0.08-0.17)
$t_{1/2}$ (h)	7.378 (12.4)	7.715 (12.6)	6.982 (12.7)
CL (L/h)	4.316 (7.6)	4.130 (14.3)	4.277 (9.6)
$V_z$ (L)	45.943 (8.4)	45.972 (16.5)	43.079 (16.2)

$V_z$ ：分布容積

幾何平均値（変動係数%）、 $t_{max}$ では中央値（最小値－最大値）

[レベチラセタム 1500、2000 及び 2500mg を 5 分間単回点滴静脈内投与した時の血漿中レベチラセタム濃度推移]

注意：本剤の承認されている用法及び用量は

「〈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**

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。

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。

**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。

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。

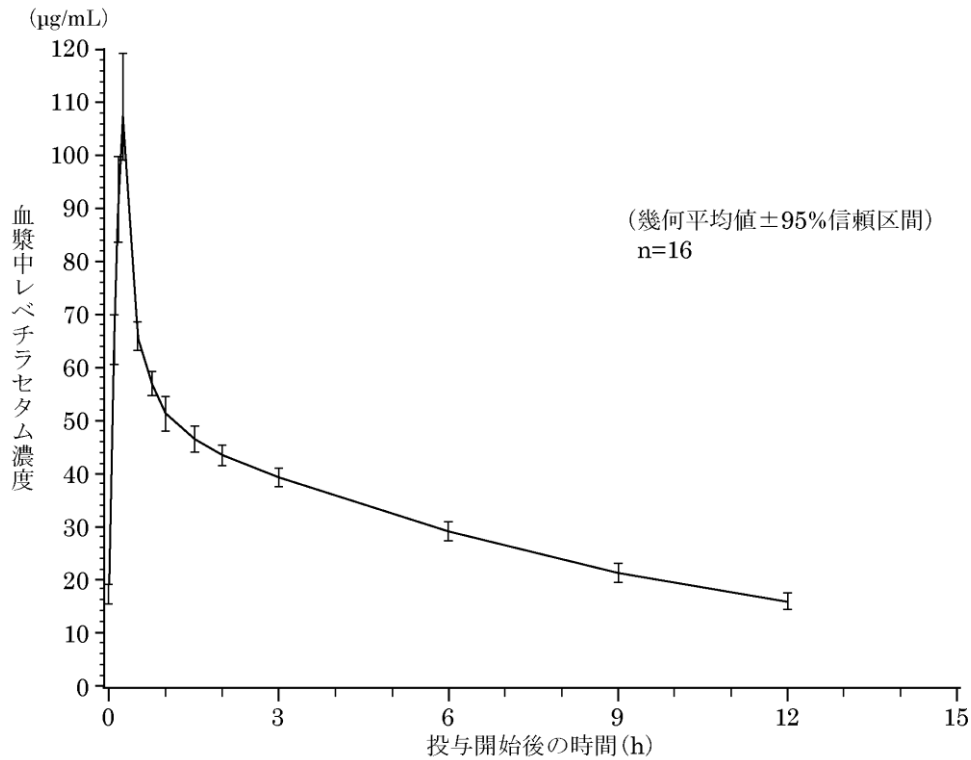
〈てんかん重積状態〉

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。」である。

③ 健康成人における 1500mg 反復点滴静脈内投与時の血中濃度<sup>6)</sup>

健康成人（日本人 16 例）にレベチラセタム 1500mg を 1 日 2 回 12 時間間隔で、4.5 日間反復点滴静脈内投与したとき、全例が投与終了時（投与開始後 15 分）に  $C_{max,ss}$  に到達した。 $C_{max,ss}$  の幾何平均値は、108.971  $\mu\text{g/mL}$  であった。

また、血漿中レベチラセタム濃度はトラフ値の推移から投与 2 日目に定常状態に到達したと考えられた。単回投与時の  $AUC_{\tau}$  ( $\tau=12$  時間) に対する反復投与後の  $AUC_{\tau,ss}$  の比 ( $AUC$  の累積係数:  $R_{AUC}$ ) は 1.310 で、単回投与時の  $AUC$  に対する反復投与後の  $AUC_{\tau,ss}$  の比 (線形係数:  $LF$ ) は 0.8937 であり、レベチラセタムは線形の薬物動態を示すと考えられた。



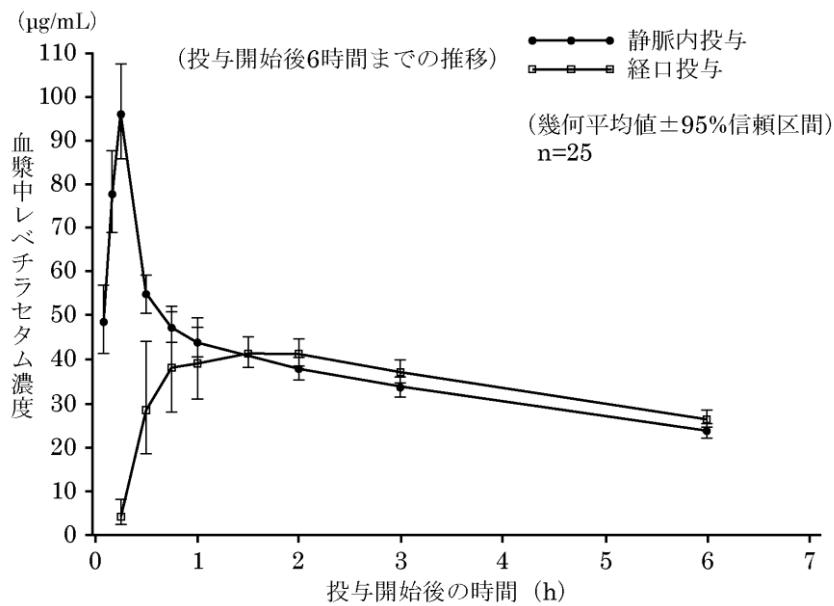
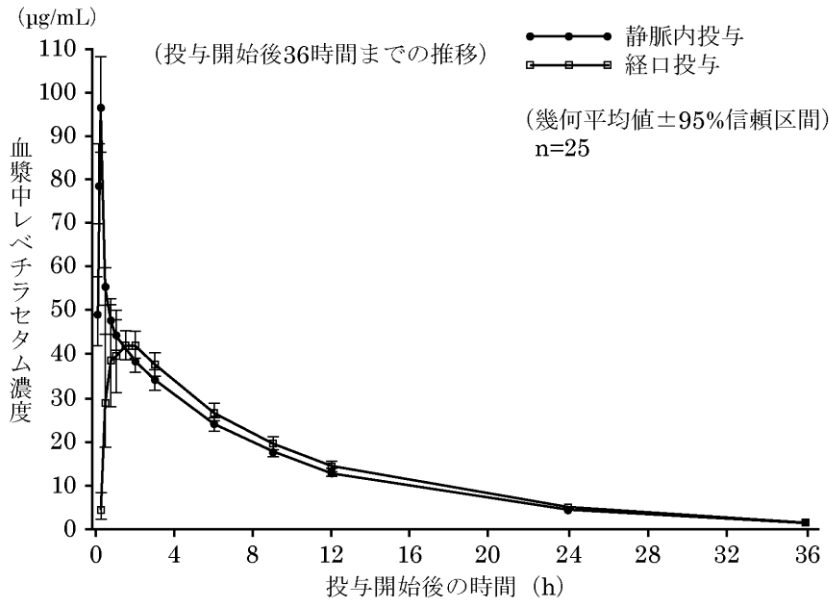
薬物動態パラメータ		(n=16)
$C_{max,ss}$	( $\mu\text{g/mL}$ )	108.971 (17.3)
$AUC_{\tau,ss}$	( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )	390.792 (10.0)
$t_{max,ss}$	(h)	0.250 (0.25-0.25)
$CL_{ss}$	( $\text{mL/min/kg}$ )	0.9681 (11.0)
	( $\text{L/h}$ )	3.838 (10.0)
$R_{AUC}$		1.310 (6.1)
$LF$		0.8937 (4.9)

幾何平均値 (変動係数%)、 $t_{max}$  では中央値 (最小値-最大値)

[レベチラセタム 1500mg 反復点滴静脈内投与後の血漿中レベチラセタム濃度推移]

④ 健康成人における経口剤から注射剤への切り替え試験<sup>5)</sup>

健康成人（日本人 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、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。



薬物動態パラメータ	点滴静脈内投与 (n=25)	経口投与 (n=25)
$C_{max}$ ( $\mu$ g/mL)	97.00 (27.6)	58.94 (37.0)
$C_{15}$ ( $\mu$ g/mL)	96.49 (27.7)	NA
$AUC_{0-t}$ ( $\mu$ g·h/mL)	472.28 (15.4)	487.36 (15.9)
AUC ( $\mu$ g·h/mL)	486.22 (15.5)	503.51 (16.2)
MRT (h)	9.349 (12.1)	10.273 (12.4)
$t_{1/2}$ (h)	7.106 (11.7)	7.230 (12.7)
$\lambda_z$ ( $h^{-1}$ )	0.098 (11.7)	0.096 (12.7)
CL 又は $CL/F^a$ (L/h)	3.055 (15.3)	2.979 (16.2)
$V_z$ 又は $V_z/F^a$ (L)	31.32 (18.0)	31.07 (18.8)
$t_{max}$ (h)	0.250 (0.17-0.27)	0.750 (0.50-3.00)

MRT：平均滞留時間、 $V_z$ ：分布容積

幾何平均値（変動係数%）、 $t_{max}$ では中央値（最小値-最大値）

NA：該当せず

a) 点滴静脈内投与では CL 及び  $V_z$ 、経口投与では  $CL/F$  及び  $V_z/F$

[レベチラセタム 1500mg を 15 分間単回点滴静脈内投与及び単回経口投与した時の血漿中レベチラセタム濃度推移]

〔レベチラセタム 1500mg を 15 分間単回点滴静脈内投与及び単回経口投与した時の  
レベチラセタムの主要薬物動態パラメータの解析結果〕

薬物動態パラメータ	点滴静脈内投与/経口投与 <sup>a)</sup>		CV <sup>b)</sup> (%)
	点推定値	90%信頼区間	
C <sub>max</sub>	1.64	1.47, 1.83	22.8
AUC <sub>0-t</sub>	0.97	0.95, 0.99	3.6

a) 経口投与に対する点滴静脈内投与の幾何平均値の比の点推定値及び 90%信頼区間 (分散分析)

b) 被験者内変動係数 (分散分析)

- ⑤ 成人てんかん患者 (16 歳以上) における経口から点滴静脈内への投与経路変更時の血中濃度<sup>7)</sup> 部分発作を有する 16 歳以上の日本人てんかん患者 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、レベチラセタムの血漿中濃度のトラフ値は、下表のとおり点滴静脈内投与に切り替え後もほぼ一定であった。

※V. 5. 臨床成績 (4) 検証的試験 1) 有効性検証試験 [経口剤から注射剤への切り替え試験 (N01378)] も参照

血漿中濃度のトラフ値 <sup>a)</sup> ( $\mu$ g/mL)	経口投与時 (N=16)	点滴静脈内投与時 (N=16)
幾何平均値	11.7	11.6
幾何平均値の比 <sup>b)</sup> [90%信頼区間]	0.99 [0.92, 1.07]	

a) 経口投与時は点滴静脈内投与に切り替え直前、点滴静脈内投与時は反復投与 4 日目のトラフ値

b) 点滴静脈内投与時のトラフ値/経口投与時のトラフ値

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

① 食事の影響

該当資料なし

② 併用薬の影響 (経口投与)

i) フェニトイン (外国人データ)<sup>36)</sup>

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てんかん患者 6 例 (外国人) 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。

ii) バルプロ酸ナトリウム (外国人データ)<sup>37)</sup>

健康成人 16 例 (外国人) 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。

iii) 抗てんかん薬（日本人及び外国人データ）<sup>38)</sup>

日本人 217 例及び外国人 311 例の健康成人及び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い、併用抗てんかん薬がレベチラセタムの薬物動態に及ぼす影響を検討した。その結果、CYP に影響を及ぼさない抗てんかん薬（ガバペンチン、ラモトリギン、トピラマート、ゾニサミド）はレベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさず、CYP 阻害作用を有する抗てんかん薬（バルプロ酸ナトリウム、クロバザム、クロナゼパム）及び CYP 誘導作用を有する抗てんかん薬（カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、プリミドン）はレベチラセタムの薬物動態に対し臨床的に影響を及ぼすほどの変化は及ぼさなかった。また、日本人てんかん患者を対象としたプラセボ対照試験から得られた抗てんかん薬（カルバマゼピン、フェニトイン、バルプロ酸ナトリウム、ゾニサミド）の血漿中濃度データを用いて、レベチラセタムがこれら抗てんかん薬の薬物動態に及ぼす影響を検討した。その結果、レベチラセタムはこれら抗てんかん薬の血漿中濃度に影響を及ぼさなかった。

iv) 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）（外国人データ）<sup>39)</sup>

健康成人女性 18 例（外国人）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 500mg 1 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。

v) ジゴキシシン（外国人データ）<sup>40)</sup>

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

vi) ワルファリン（外国人データ）<sup>41)</sup>

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（外国人）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 1000mg 1 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。

vii) プロベネシド（外国人データ）<sup>42)</sup>

健康成人 23 例（外国人）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 1000mg 1 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。

## 2. 薬物速度論的パラメータ

## (1) 解析方法

## ① 単回投与（経口投与）

最高血漿中濃度 ( $C_{max}$ ) 及び最高血漿中濃度到達時間 ( $t_{max}$ ) は実測値より求め、血漿中濃度－時間曲線下面積 (AUC) は台形法により算出した。消失相の 3 時点以上の濃度を直線最小二乗法で指数回帰し、得られた直線の傾き ( $\lambda$ ) から血漿中濃度半減期 ( $t_{1/2}$ ) を算出した。さらに、以下の式により総クリアランス (CL) 及び分布容積 (V/F) を算出した。

$$CL_{tot}/F = \text{Dose} / AUC_{0-\infty}$$

$$Vd/F = \text{Dose} / (AUC_{0-\infty} \times \lambda_z)$$

$$CL_r = Ae / AUC_{0-48h}$$

## ② 反復投与（経口投与）

投与 1 日目の朝投与後及び投与 7 日目の最高血漿中濃度 ( $C_{max}$ ) 及び最高血漿中濃度到達時間 ( $t_{max}$ ) は実測値より求め、血漿中濃度－時間曲線下面積 (AUC) は台形法により算出した。消失相の 3 時点以上の濃度を直線最小二乗法で指数回帰し、得られた直線の傾きから血漿中濃度半減期 ( $t_{1/2}$ ) を算出した。さらに、総クリアランス (CL) 及び分布容積 (V/F) を算出した。

## (2) 吸収速度定数

該当しない

## (3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス<sup>6)</sup>

健康成人 16 例にレベチラセタム 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の全身クリアランス（幾何平均値 [変動係数%]）は 3.43[11.7]及び 3.84[10.0] L/h であった。

(5) 分布容積<sup>6)</sup>

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、体内総水分量に近い値であった。

## (6) その他

該当しない

3. 母集団（ポピュレーション）解析<sup>38, 43, 44)</sup>(1) 解析方法<sup>38, 43, 44)</sup>

成人<sup>38)</sup>：国内及び外国で、レベチラセタム経口剤を投与した健康成人並びにてんかん患者を対象に行った 10 試験、528 例（日本人 217 例、外国人 311 例；男性 343 例及び女性 185 例）の患者から得られた血漿中レベチラセタム濃度データ 5442 点を用い、一次吸収及び一次消失を伴う 1-コンパートメントオープンモデルを基本モデルとして拡張最小二乗回帰による非線形混合効果モデル法 (NONMEM) を適用し、母集団薬物動態解析を行った。

小児（4 歳以上）<sup>43)</sup>：レベチラセタム経口剤を投与した日本人小児及び成人てんかん患者 259 例から収集した血漿中レベチラセタム濃度データ 1840 点を用い、一次吸収過程及び一次消失過程を有する線形 1-コンパートメントモデルを基本モデルとして拡張最小二乗回帰法による非線形混合効果モデルを用いて母集団薬物動態解析を行った。

小児（生後 1 ヶ月以上 4 歳未満）<sup>44)</sup>：レベチラセタム経口剤を投与した外国人小児てんかん患者（生後 1 ヶ月以上 16 歳未満）197 例から収集した血漿中レベチラセタム濃度データ 1182 点を用い、一次吸収及び一次消失を伴う 1-コンパートメントモデルを基本モデルとして非線形混合効果モデル (NONMEM) を適用し、母集団薬物動態解析を行った。

## (2) パラメータ変動要因

成人<sup>38)</sup>：見かけの全身クリアランス (CL/F) に対して、体重、性別、CL<sub>CR</sub> 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。

小児<sup>43,44)</sup>：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。

生後 1 ヶ月~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 ヶ月~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。

薬物動態パラメータ	生後 1 ヶ月~6 ヶ月未満 (N=7)	生後 6 ヶ月~4 歳未満 (N=31)	4~18 歳未満 (N=84)
C <sub>max</sub> (µg/mL)	16.0 (15.0 - 17.6)	18.2 (14.7 - 25.1)	19.3 (15.7 - 29.2)
AUC <sub>tau,ss</sub> (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 ヶ月未満は 7mg/kg、生後 6 ヶ月以上体重 50kg 未満は 10mg/kg、体重 50kg 以上は 500mg とした場合の推定値

## 4. 吸収

該当しない

## 5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性 (ラットにおける脳への移行性)<sup>45)</sup>

レベチラセタム単回腹腔内投与後の脳脊髄液中への分布をラットで検討したところ、血清及び脳脊髄液中レベチラセタム濃度は、ほぼ直線的かつ用量依存的に上昇した。初回測定時 (15 分) に脳脊髄液中でレベチラセタムが定量されたことから、レベチラセタムは血液脳関門を速やかに通過することが確認された。

(2) 血液-胎盤関門通過性 (ラットにおける胎盤通過性)<sup>46)</sup>

妊娠ラットに <sup>14</sup>C-レベチラセタム 54mg/kg を単回経口投与したとき、胎児、胎盤及び羊水中に放射能が認められ、胎盤を通過することが示唆された。胎児、胎盤及び羊水中放射能濃度は母動物血液と比べて遅れて推移した。胎児の放射能濃度は、母動物血液と比べて投与後 2 時間までは低かったが、投与後 3~24 時間では同程度になった。妊娠動物の放射能の分布は非妊娠動物と比べて差はなかった。

(3) 乳汁への移行性 (ラットにおける乳汁移行性)<sup>47)</sup>

授乳中ラットに <sup>14</sup>C-レベチラセタム 350mg/kg を単回経口投与したとき、乳汁中への移行がみられ、投与後 6 時間までの乳汁中放射能濃度は、血漿中濃度の約 90% であった。乳汁中放射能濃度は投与後 3 時間で最高濃度に達し、その後速やかに低下した。

## (4) 髄液への移行性

該当資料なし

<参考>

「VII. 5. (1)血液-脳関門通過性 (ラットにおける脳への移行性)」を参照



(5) その他の組織への移行性（マウス、ラット及びイヌにおけるその他の組織への移行性）<sup>48)</sup>

<sup>14</sup>C-レベチラセタムを投与後の組織分布をマウス、ラット及びイヌで検討した。すべての動物種において、主な組織中放射能の分布は、腎臓（高濃度）及び脂肪組織（低濃度）を除いて、比較的均一であった。

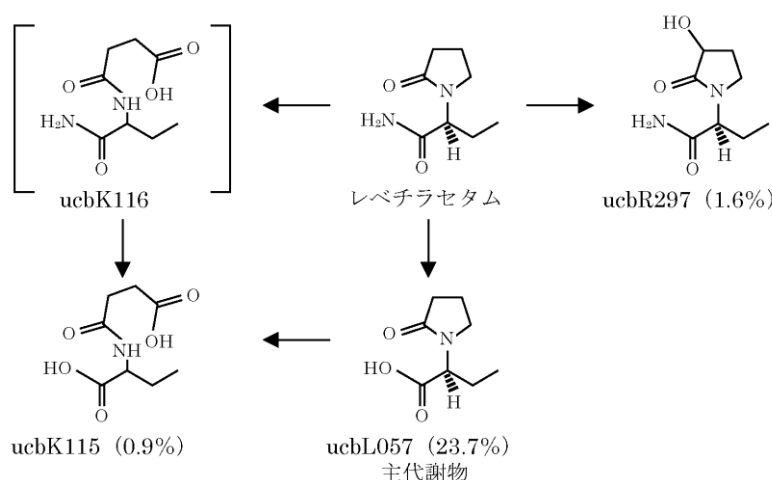
(6) 血漿蛋白結合率（外国人データ）<sup>49)</sup>

外国人健康成人に <sup>14</sup>C-レベチラセタム 500mg を単回経口投与し、1、5 及び 12 時間後に血漿を採取し、血漿蛋白結合率を測定したとき、蛋白結合はほとんどみられなかった。

## 6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路<sup>50)</sup>

レベチラセタムの主要な代謝経路は、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、本代謝物に薬理的活性はない。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率<sup>50)</sup>

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。主代謝物 ucb L057 は、CYP 非依存の酵素であるセリンエステラーゼと推測される酵素によって生成される。

*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)、ウリジン二リン酸 (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。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合<sup>49)</sup>

レベチラセタムは肝初回通過効果をほとんど受けない。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率<sup>50)</sup>

主代謝物の L057 には薬理的活性は認められていない。

7. 排泄<sup>6, 49, 51)</sup>

健康成人 6 例にレベチラセタム 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。

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

健康成人男性 4 例（外国人）に <sup>14</sup>C-レベチラセタム 500mg を単回経口投与したとき、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。

注意：本剤の承認されている用法及び用量は

「〈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**

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。

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。

**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。

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。

〈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。」である。

## 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率（経口投与）<sup>52)</sup>

血液透析を受けている末期腎機能障害成人被験者 6 例にレベチラセタム 500mg を透析開始 44 時間前に単回経口投与したとき、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（主代謝物）の透析による除去効率は高く、81%及び 87%であった。

## 10. 特定の背景を有する患者

(1) 小児（生後1ヵ月以上16歳未満）における血中濃度（外国人データ）<sup>53)</sup>

外国人小児てんかん患者（計49例：生後1ヵ月以上4歳未満17例、4歳以上16歳未満32例）から収集した血漿中レベチラセタム濃度データを用いて、レベチラセタム15分間点滴静脈内投与後の薬物動態を検討した。本剤投与時の血漿中レベチラセタム濃度は、レベチラセタム経口投与時と同程度であった。また、母集団薬物動態解析の結果、全身クリアランスに対して体重及び腎機能成熟度、分布容積に対して体重が統計学的に有意かつ臨床的に意味のある因子として推定された。

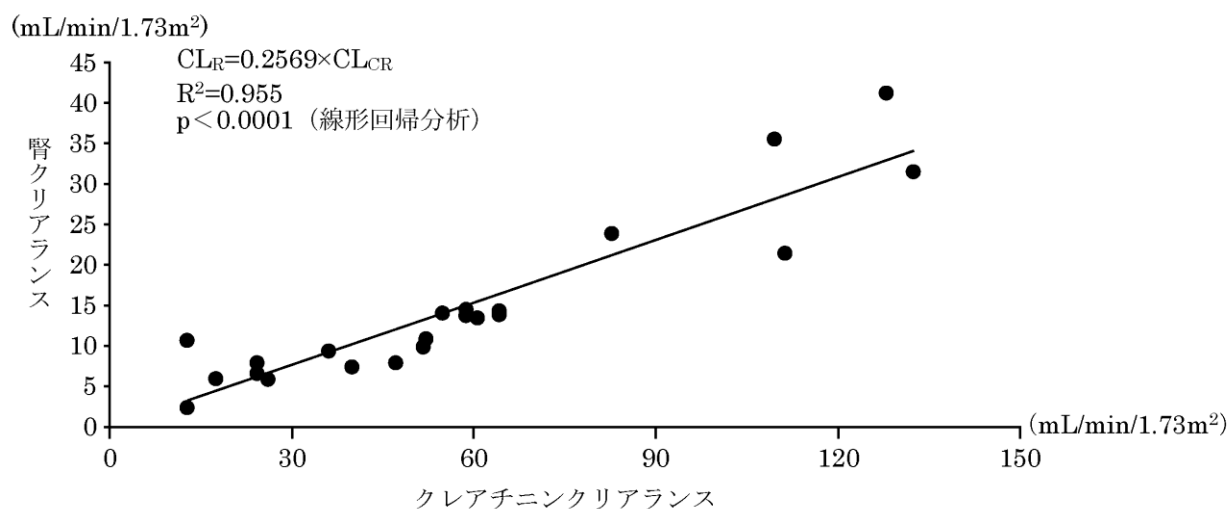
(2) 腎機能障害患者（経口投与）<sup>52)</sup>

腎機能の程度の異なる成人被験者24例を対象に、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( $CL_{CR} \geq 80 \text{ mL/min/1.73m}^2$ )と比較して、軽度低下者( $CL_{CR} : 50 \sim < 80 \text{ mL/min/1.73m}^2$ )では40%、中等度低下者( $CL_{CR} : 30 \sim < 50 \text{ mL/min/1.73m}^2$ )で52%、重度低下者( $CL_{CR} : < 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$ )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。

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 <sup>2</sup> )	$\geq 80$	$50 < 80$	$30 < 50$	$< 30$
投与量	500mg	500mg	250mg	250mg
レベチラセタム				
$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$22.8 \pm 6.3$	$16.0 \pm 4.1$	$11.0 \pm 2.2$	$9.5 \pm 3.0$
$t_{max}$ (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)
$AUC_{0-t}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )	$167.9 \pm 27.9$	$250.5 \pm 41.0$	$171.2 \pm 27.8$	$215.3 \pm 41.0$
$t_{1/2}$ (h)	$7.6 \pm 0.5$	$12.7 \pm 1.4$	$15.7 \pm 2.6$	$20.3 \pm 5.5$
$CL/F$ (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	$51.7 \pm 4.1$	$31.2 \pm 4.8$	$24.9 \pm 3.9$	$20.6 \pm 4.0$
$CL_R$ (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	$32.5 \pm 8.3$	$15.7 \pm 4.1$	$10.0 \pm 2.4$	$6.6 \pm 2.7$
ucb L057				
$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$0.36 \pm 0.03$	$0.77 \pm 0.17$	$0.58 \pm 0.17$	$1.10 \pm 0.36$
$t_{max}$ (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)
$AUC_{0-t}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )	$5.9 \pm 0.6$	$24.0 \pm 7.6$	$20.7 \pm 10.0$	$66.5 \pm 45.8$
$t_{1/2}$ (h)	12.4 (11.3-15.3)	19.0 (17.3-19.9)	20.3 (19.7-23.6)	26.8 (17.2-33.3)
$CL_R$ (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	$251.4 \pm 35.8$	$111.8 \pm 43.9$	$88.8 \pm 44.1$	$31.3 \pm 11.6$

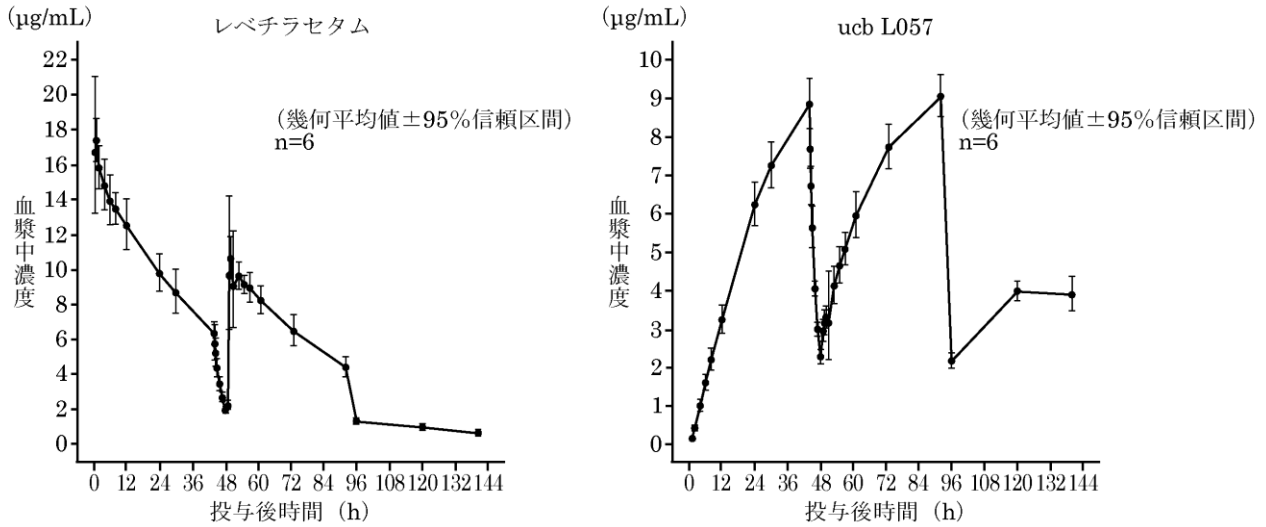
平均値 ± 標準偏差、 $t_{max}$  及び ucb L057 の  $t_{1/2}$  は中央値（最小値-最大値）、 $CL/F$ ：見かけの全身クリアランス、 $CL_R$ ：腎クリアランス

## ■レベチラセタムの腎クリアランスとクレアチニンクリアランスとの相関（単回経口投与）



(3) 血液透析患者での体内動態（経口投与）<sup>52)</sup>

血液透析を受けている末期腎機能障害の成人被験者 6 例にレベチラセタム 500mg を透析開始 44 時間前に単回経口投与したとき、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（主代謝物）の透析による除去効率は 81% 及び 87% であった。

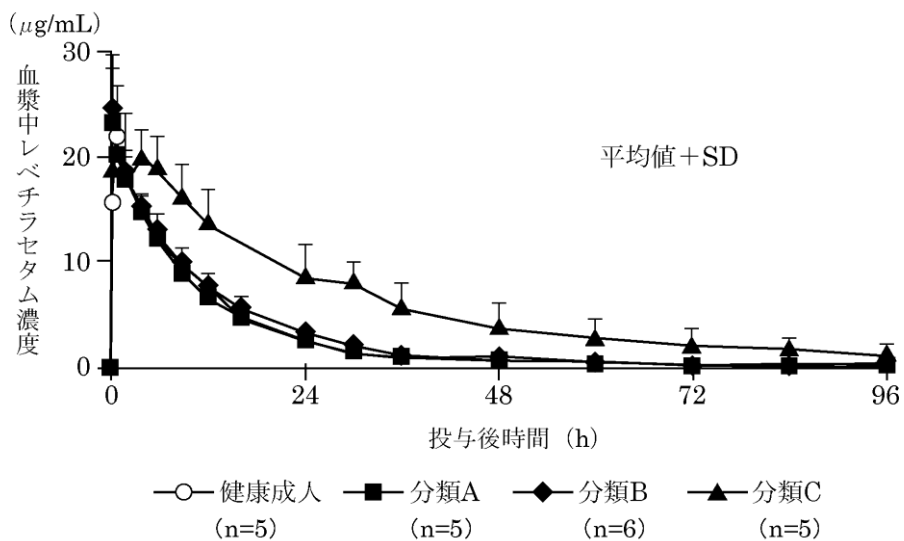


薬物動態パラメータ		レベチラセタム	L057
$C_{max}$	( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$18.7 \pm 1.6$	$8.86 \pm 0.63$
$t_{max}$	(h)	0.7 (0.4-1.0)	44.0 (44.0-44.0)
$t_{1/2}$	(h)	34.7 (29.2-38.6)	—
$AUC_{0-44h}$	( $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ )	$464.6 \pm 49.6$	$231.0 \pm 18.0$
CL/F	( $\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ )	10.9 (9.4-13.1)	—
ダイアライザーの除去効率 (%)		$81.3 \pm 5.8$	$86.9 \pm 5.9$
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 ( $\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ )		$115.7 \pm 9.3$	$123.1 \pm 8.6$

N=6、平均値 ± 標準偏差、 $t_{max}$ 、 $t_{1/2}$ 、CL/F、血液透析中の消失半減期は中央値（最小値-最大値）  
 CL/F：見かけの全身クリアランス

(4) 肝機能障害患者での体内動態（経口投与、外国人データ）<sup>54)</sup>

軽度及び中等度（Child-Pugh 分類 A 及び B）の肝機能低下者 21 例（白人）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。



	$C_{\max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$t_{\max}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )	$t_{1/2}$ (h)	CL/F ( $\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ )
健康成人 (n=5)	23.1 ± 1.2	0.8 ± 0.3	234 ± 49	7.6 ± 1.0	63.4 ± 9.7
Child-Pugh 分類 A (n=5)	23.6 ± 4.9	0.6 ± 0.2	224 ± 25	7.6 ± 0.7	62.5 ± 8.7
Child-Pugh 分類 B (n=6)	24.7 ± 3.3	0.5 ± 0.0	262 ± 58	8.7 ± 1.5	55.4 ± 10.5
Child-Pugh 分類 C (n=5)	24.1 ± 3.8	1.6 ± 1.5	595 ± 220	18.4 ± 7.2	29.2 ± 13.5

CL/F : 見かけの全身クリアランス、平均値 ± 標準偏差

(5) 高齢者での体内動態 (経口投与、外国人データ)<sup>55)</sup>

高齢入院被験者 (非てんかん患者、平均 77 歳) 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。

	$C_{\max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$t_{\max}$ (h)	AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )	$t_{1/2}$ (h)
単回経口投与	19.1 ± 3.1	0.97 ± 1.37	251.0 ± 54.3 <sup>*1</sup>	10.3 ± 1.7
反復経口投与	31.2 ± 4.3	1.17 ± 0.94	247.5 ± 48.7 <sup>*2</sup>	10.4 ± 1.8

平均値 ± 標準偏差

\*1 :  $AUC_{0-\infty}$  \*2 :  $AUC_{0-12}$

11. その他

該当資料なし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

## 1. 警告内容とその理由

設定されていない

## 2. 禁忌内容とその理由

## 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

（解説）

2. 本剤の成分又はピロリドン誘導体に対する過敏症の既往歴のある患者に、本剤を投与した場合、再び過敏症状が発現する可能性が高いと考えられるので、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には、本剤の投与を避けること。

承認時までの国内臨床試験において、ショック又はアナフィラキシー様症状の副作用報告はないが、過敏症と考えられる発疹等の副作用が報告されており、外国においては、ショック又は血管浮腫等が報告されている。

レベチラセタムはピロリドン誘導体であることから、本剤の成分のみならず、ピロリドン誘導体に対しても過敏症の既往歴のある患者に対しては、投与を避ける必要がある。ピロリドン誘導体には、国内では同社製品であるピラセタム（本邦における商品名：ミオカーム内服液 33.3%）が、また海外ではアニラセタム（国内では販売終了）、オクシラセタム\*、プラミラセタム\*、ネフィラセタム\*等がある（\* 国内未発売）。

なお、有効成分レベチラセタム以外の本剤の添加物については、「IV. 2. 製剤の組成」を参照すること。

## 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること

## 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること

## 5. 重要な基本的注意とその理由

- 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]

（解説）

- 8.1 本剤を減量又は中止する際には、発疹の発現等で安全性の観点から直ちに投与を中止しなければならない場合を除き、2～4週ごとに1日量として1000mg（500mgの1日2回を単位として）ずつ徐々に減量するなど、慎重な対応を行うこと。

注射剤での連用は想定していないが、経口剤を含めたレベチラセタムの投与を中止する場合の留意事項として記載した。

- 8.2 自動車の運転等、機械の操作能力への影響に関する試験は行われていないが、レベチラセタム錠の承認時までの成人を対象とした国内臨床試験において、副作用として傾眠 193/543 例（35.5%）及び浮動性めまい 95/543 例（17.5%）が報告されている。また、4 歳以上の小児を対象とした国内臨床試験において、副作用として傾眠 31/73 例（42.5%）が報告されている。本剤投与中には自動車の運転等、危険を伴う機械の操作には従事させないよう十分注意すること。
- 8.3 本邦での経口剤発売後から 2013 年 4 月 30 日までの経口剤の市販後調査にて、易刺激性（焦燥感を含む）35 件、錯乱状態 3 件、興奮（易刺激性、異常興奮含む）48 件、攻撃性 32 件の報告が集積され、その内、重篤な事象は易刺激性 3 件（重篤な焦燥感 1 件含む）、錯乱状態 1 件、興奮 7 件、攻撃性 2 件が報告されている。このような症例の中には、自殺企図（既遂を含む）に至った報告も含まれることより、患者の精神症状の変化に留意しこのような症状が現れた場合には適切な対応をすること。なお、自殺企図、自殺既遂についてはすべて重篤と評価しており 13 件の報告が集積されている（「VIII. 12. (1)臨床使用に基づく情報」参照）。
- 8.4 重要な基本的注意 [8.3] にて注意喚起症状のうち、特に攻撃性、自殺企図について、患者や家族に十分な説明を行い、患者の精神症状に変化が認められた場合には、家族から医師へ連絡し適切な対応が取れるように配慮すること（「VIII. 12. (1)臨床使用に基づく情報」参照）。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

### (2) 腎機能障害患者

#### 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]

(解説)

- 9.2 本剤は腎排泄型の薬剤であり、腎機能障害のある患者では、本剤の腎からの排泄が遅延する可能性があるため、慎重に投与すること（「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」及び「VII. 10. (3)血液透析患者での体内動態（経口投与）」参照）。

### (3) 肝機能障害患者

#### 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]

(解説)

- 9.3 肝機能低下者におけるレベチラセタムの薬物動態の検討を行った経口投与に係る外国臨床試験の結果に基づき、設定した。重度肝機能低下者においては合併する腎機能低下の程度を慎重に評価し、投与量を調節するなど慎重に投与すること（「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」及び「VII. 10. (4)肝機能障害患者での体内動態（経口投与、外国人データ）」参照）。

### (4) 生殖能を有する患者

設定されていない

## (5) 妊婦

## 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。

(解説)

## 9.5 ラット及びウサギにおける生殖発生毒性試験及び企業中核データシート（Company Core Data Sheet：CCDS）の記載を参考に記載した。

開発段階においては妊婦又は妊娠している可能性のある女性は投与対象から除外されているため、国内での妊婦に対する使用経験は非常に少なく、妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。外国において収集された妊娠報告（自発報告、臨床試験、文献発表、外部レジストリ）の累積レビューでは、レベチラセタム単剤治療に曝露後の先天性大奇形の比率は、一般母集団やてんかん患者の他のレジストリから得られた奇形の比率と比較してリスク増加は認められておらず、全般的な重大な奇形発生作用の根拠もみられていないが、妊婦におけるレベチラセタムの使用症例数が限られていることから、先天性欠損の比率における影響を十分に評価できるデータ量ではなく、今後もさらにデータを蓄積し、注意深く観察していく予定である。

なお、妊娠中にレベチラセタム濃度が減少したとの報告があるので、他の抗てんかん薬と同様に、妊娠中の生理学的変化がレベチラセタム濃度に影響を及ぼす可能性がある。抗てんかん薬の投与中止は、疾患自体の症状悪化を招く可能性があり、結果として母体と胎児に悪影響を与える可能性もある。

したがって、他の抗てんかん薬と同様に、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対しては、有効性と安全性を十分考慮の上、使用すること。

## (6) 授乳婦

## 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。

(解説)

## 9.6 外国での市販後における臨床試験において、レベチラセタムはヒト母乳中に移行することが報告されているので、CCDSにも本剤治療期間中の授乳は推奨されないとの記載がある。

動物実験（ラット）で乳汁中への移行が認められている（「VII.5.(3)乳汁への移行性（ラットにおける乳汁移行性）」参照）。

## (7) 小児等

## 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ヵ月以上16歳未満での国内臨床試験は経口剤に限られる。

(解説)

## 9.7 経口剤申請時及びドライシロップ剤用法用量追加時までの国内臨床試験において、低出生体重児又は新生児を対象とした試験は実施していない。

また、外国での小児を対象とした臨床試験及び市販後の報告から収集された症例に関し、現在までに入手可能なデータからは、成長に関する安全性シグナルは認められていないが、長期的な影響については不明であることから、欧州連合（EU）の製品特性概要の記載をもとに記載した。

なお、小児に対するレベチラセタムの国内臨床試験成績は、経口剤における生後1ヵ月以上に限られたものであり、注射剤では国内小児臨床試験を実施しておらず、使用経験が得られていない。



## (8) 高齢者

## 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]

(解説)

- 9.8 高齢者を対象に実施した外国臨床試験（平均年齢 77.3 歳、範囲 61～88 歳）にて、レベチラセタム 500mg を単回経口投与並びに 1 回 500mg 1 日 2 回 11 日間反復経口投与したとき、単回投与時と反復投与時の全身クリアランス並びに  $t_{1/2}$  はほぼ同程度の値を示し、高齢者でも反復投与による蓄積性又は代謝酵素の誘導などを示唆する所見は認められなかった。ただし、 $t_{1/2}$  は 10.4 時間（反復投与）と、若年健康成人の 7～8 時間と比べると約 40% 延長した。  
したがって、高齢者でもクレアチニンクリアランス値に基づいて用量調節の必要を判断すべきと考えられるので、慎重に投与すること（「VII. 10. (5) 高齢者での体内動態（経口投与、外国人データ）」参照）。

## 7. 相互作用

## (1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

## (2) 併用注意とその理由

設定されていない

## 8. 副作用

## 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。

## (1) 重大な副作用と初期症状

## 11.1 重大な副作用

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

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

## 11.1.2 薬剤性過敏症候群（頻度不明）

初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがある。なお、ヒトヘルペスウイルス 6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること<sup>56)</sup>。

## 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。

（解説）

**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）**

承認時までの国内臨床試験において、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）又は皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）の副作用報告はないが、外国では経口剤の 1999 年の上市から 2009 年 4 月までの期間で、30 例のレベチラセタムに関する重度皮膚過敏症反応（多形紅斑を含む）の症例が報告されている。そのうち 20 件の報告では、この種の反応を惹起することが知られている 1 種類以上の薬剤を併用または最近投与されていたが、その他の症例では、本事象に関するレベチラセタムの因果関係を完全には否定できないことから、本剤における副作用として、重大な副作用に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）を、また、その他の副作用に多形紅斑を設定した。

本剤の投与に際しては、臨床症状を十分に観察し、発熱、紅斑、水疱・びらん、そう痒、咽頭痛、眼充血、口内炎等の症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

**11.1.2 薬剤性過敏症症候群**

承認時までの国内臨床試験において、薬剤性過敏症症候群（Drug-induced hypersensitivity syndrome : DIHS）の副作用報告はない。

外国では本剤との関連性が否定できない重度の過敏症が報告され、DRESS（Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms）を本剤における副作用として CCDS に記載しているが、本邦では薬剤性過敏症症候群として重大な副作用に設定した。

DIHS は、薬剤アレルギーとウイルス感染症の複合した病態であり、薬剤投与 2～6 週間後（多くは 4～6 週間後）に遅発性に発症し、高熱と臓器障害を伴う重症の薬疹で、薬剤中止後も遷延化することがある。薬剤アレルギーの症状である発熱、発疹、肝障害が生じ、これに引き続きヒトヘルペスウイルス 6（HHV-6）等の再活性化による発熱、肝障害の再燃が認められる。

本剤投与 2～6 週間後に発疹、発熱等がみられた場合には、DIHS の可能性も考慮し肝機能検査値の異常や異型リンパ球出現等、DIHS に特徴的な症状の発現に十分注意すること。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<sup>50)</sup>。

**11.1.3 重篤な血液障害**

経口剤の承認時までの国内臨床試験において、重篤な血液障害系の副作用は白血球数減少が 1/543 例（0.2%）報告された。

本症例は 30 代女性で、併用薬の副作用によりもともと白血球が 2000 と低値であったが、経口剤開始後にさらに 1500 まで低下したため、治験は中止されている。経口剤中止後、白血球数は治験開始前の値にほぼ回復しているため、経口剤の関与は否定できないが、併用薬の影響も疑われる症例であった。

また、上記重篤な副作用を含め、血液障害系の副作用としては、国内臨床試験において、汎血球減少症、白血球減少症、血小板減少症についての報告はなかったが、好中球数減少 30/543 例（5.5%）、白血球数減少 21/543 例（3.9%）、血小板数減少 7/543 例（1.3%）が報告されている。

しかし、重篤な血液障害については、外国にて本剤との関連性が疑われた症例が多く報告されており、また血液障害はほぼすべての抗てんかん薬で副作用として発生することが知られていることから、重大な副作用として設定した。

本剤の投与に際しては、臨床症状を十分に観察し、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。

#### 11.1.4 肝不全、肝炎

承認時までの国内臨床試験において、肝不全又は肝炎の副作用報告はないが、外国では本剤との関連性が否定できない症例が報告されており、上市以来からの集積状況及び経口剤のみ使用していた期間に肝不全が発現し、経口剤再投与により再発が認められた1例が報告されたことから、本剤における副作用として、CCDSに記載している。全般として、時間経過に伴う報告発現率の増加はみられていないが、肝不全及び肝炎は他の抗てんかん薬でも重大な副作用として記載されており、また重篤性を勘案し、重大な副作用として設定した。

本剤投与中に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。

#### 11.1.5 膵炎

承認時までの国内臨床試験において、膵炎の副作用報告はないが、外国では本剤との関連性が否定できない症例が報告されており、上市以来からの集積状況より、本剤における副作用として、CCDSに記載している。事象の重篤性を勘案し、重大な副作用として設定した。

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

#### 11.1.6 攻撃性、自殺企図

本邦での経口剤発売後から2013年4月30日までの経口剤の市販後調査にて、易刺激性（焦燥感6件含む）35件、錯乱状態3件、興奮（易刺激性、異常興奮含む）48件、攻撃性32件の報告が集積され、その内、重篤な症例は易刺激性3件（重篤な焦燥感1件含む）、錯乱状態1件、興奮7件、攻撃性2件が報告されている。このような症例の中には、自殺企図（既遂を含む）に至った報告も含まれることより、重大な副作用として設定した。また、自殺企図、自殺既遂については13件の報告が集積されている。

患者の精神症状の変化に留意しこのような症状が現れた場合には徐々に減量し中止するなどの適切な対応を行うこと（「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」参照）。

#### 11.1.7 横紋筋融解症

承認時までの国内臨床試験において、横紋筋融解症の副作用報告はないが、本邦における経口剤での自発報告より集積された症例に基づき、重大な副作用として設定した。

横紋筋融解症の3主徴は、筋肉痛、筋力低下、ミオグロビン尿といわれている。

本剤投与中には臨床症状に注意し、これらの症状が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な対応を行うこと。

#### 11.1.8 急性腎障害

承認時までの国内臨床試験において、急性腎障害の副作用報告はないが、国内及び外国での上市以来からの集積された症例に基づき、本剤における副作用として、CCDSに記載している。事象の重篤性を勘案し、重大な副作用として設定した。

本剤の投与に際しては、臨床症状を十分に観察し、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。

#### 11.1.9 悪性症候群

承認時までの国内臨床試験において、悪性症候群の副作用報告はないが、国内の上市以来の集積された症例に基づき、事象の重篤性を勘案し、重大な副作用として設定した。

本剤の投与に際しては、臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

## (2) その他の副作用

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、強迫性 障害
眼		複視、結膜炎	霧視、眼精疲労、眼そ う痒症、麦粒腫	
血液	好中球数減少	貧血、血中鉄減少、 鉄欠乏性貧血、血小 板数減少、白血球数 増加、白血球数減少		
循環器			心電図 QT 延長、高 血圧	
消化器	腹痛、便秘、下痢、胃 腸炎、悪心、口内炎、 嘔吐、齲歯	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)

## (解説)

経口剤における承認時までの国内臨床試験及び用法用量変更時の国内臨床試験からの副作用発現状況、また CCDS の記載に加え、日本人成人てんかん患者を対象とした臨床試験 (N01378 試験<sup>7)</sup>) において、注射剤への切り替え投与時で認められた副作用 (治験薬との因果関係が否定できない有害事象) 情報を記載した。

## &lt;項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧（成人）&gt;

## 1) 注射剤

①成人（部分発作）を対象とした臨床試験におけるイーケプラ点滴静注の副作用は、安全性解析対象症例 16 例中 3 例（18.8%）に認められている（承認時までの N01378 試験）（点滴静脈内投与）。

	承認時
調査症例数	16
副作用発現症例数	3
副作用発現症例率（%）	18.8

副作用の種類	発現例数（発現率）
一般・全身障害及び投与部位の状態	
注射部位炎症	1（ 6.3 ）
注射部位疼痛	1（ 6.3 ）
注射部位腫脹	1（ 6.3 ）

(MedDRA version 15.1)

(2013 年 6 月 ユーシービージャパン社内集計)

## 2) 経口剤

①成人（部分発作）を対象とした臨床試験におけるイーケプラ錠単剤投与時の副作用は、安全性解析対象症例 71 例中 39 例（54.9%）に認められている（承認時までの N01375 試験）（経口投与）。

	承認時
調査症例数	71
副作用発現症例数	39
副作用発現症例率（%）	54.9

副作用の種類	発現例数（発現率）
血液およびリンパ系障害	
貧血	1（ 1.4 ）
リンパ節炎	1（ 1.4 ）
精神障害	
激越	1（ 1.4 ）
発作後精神病	1（ 1.4 ）
神経系障害	
傾眠	23（ 32.4 ）
浮動性めまい	3（ 4.2 ）
感覚鈍麻	2（ 2.8 ）
健忘	1（ 1.4 ）
平衡障害	1（ 1.4 ）
体位性めまい	1（ 1.4 ）
頭痛	1（ 1.4 ）
耳および迷路障害	
感音性難聴	1（ 1.4 ）
頭位性回転性めまい	1（ 1.4 ）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
呼吸困難	1（ 1.4 ）
胃腸障害	
腹部膨満	1（ 1.4 ）
下痢	1（ 1.4 ）
悪心	1（ 1.4 ）
皮膚および皮下組織障害	
薬疹	1（ 1.4 ）
湿疹	1（ 1.4 ）
発疹	1（ 1.4 ）
蕁麻疹	1（ 1.4 ）
筋骨格系および結合組織障害	
背部痛	1（ 1.4 ）
一般・全身障害および投与部位の状態	
倦怠感	3（ 4.2 ）
易刺激性	2（ 2.8 ）
臨床検査	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1（ 1.4 ）
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1（ 1.4 ）
好中球数減少	1（ 1.4 ）
尿中ケトン体陽性	1（ 1.4 ）

(MedDRA/J version 16.1)

(2014 年 4 月 ユーシービージャパン社内集計)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

②成人（部分発作）を対象とした臨床試験におけるイーケプラ錠併用投与時の副作用は、安全性解析対象症例 543 例中 490 例（90.2%）に認められている（承認時までの N165 試験、N01221 試験、N01020 試験及び N01222 試験を併合）（経口投与）。

	承認時
調査症例数	543
副作用発現症例数	490
副作用発現症例率（%）	90.2

副作用の種類	発現例数（発現率）
<b>感染症および寄生虫症</b>	
膿瘍	1 ( 0.2 )
急性扁桃炎	1 ( 0.2 )
アデノウイルス結膜炎	1 ( 0.2 )
虫垂炎	1 ( 0.2 )
気管支炎	9 ( 1.7 )
急性気管支炎	4 ( 0.7 )
慢性気管支炎	1 ( 0.2 )
気管支肺炎	1 ( 0.2 )
蜂巣炎	1 ( 0.2 )
子宮頸管炎	1 ( 0.2 )
慢性副鼻腔炎	2 ( 0.4 )
膀胱炎	13 ( 2.4 )
齲歯	31 ( 5.7 )
蓄膿	2 ( 0.4 )
毛包炎	4 ( 0.7 )
皮膚真菌感染	2 ( 0.4 )
せつ	1 ( 0.2 )
胃腸炎	23 ( 4.2 )
細菌性胃腸炎	1 ( 0.2 )
ウイルス性胃腸炎	2 ( 0.4 )
歯肉感染	2 ( 0.4 )
婦人科クラミジア感染	1 ( 0.2 )
ヘルペス性皮膚炎	1 ( 0.2 )
ヘルペス眼感染	1 ( 0.2 )
単純ヘルペス	6 ( 1.1 )
ヘルペスウイルス感染	1 ( 0.2 )
帯状疱疹	6 ( 1.1 )
麦粒腫	9 ( 1.7 )
膿痂疹	3 ( 0.6 )
感染性表皮嚢胞	2 ( 0.4 )
感染	1 ( 0.2 )
インフルエンザ	17 ( 3.1 )
大葉性肺炎	1 ( 0.2 )
限局性感染	1 ( 0.2 )
伝染性軟属腫	1 ( 0.2 )
爪カンジダ症	1 ( 0.2 )
爪白癬	3 ( 0.6 )
鼻咽頭炎	288 ( 53.0 )
外耳炎	5 ( 0.9 )
中耳炎	5 ( 0.9 )
急性中耳炎	1 ( 0.2 )
爪囲炎	3 ( 0.6 )
咽頭炎	21 ( 3.9 )
肺炎	7 ( 1.3 )
マイコプラズマ性肺炎	2 ( 0.4 )
歯髄炎	1 ( 0.2 )
化膿	5 ( 0.9 )
急性腎盂腎炎	1 ( 0.2 )
気道感染	1 ( 0.2 )
鼻炎	15 ( 2.8 )
副鼻腔炎	2 ( 0.4 )
白色癬	1 ( 0.2 )
股部白癬	1 ( 0.2 )
白癬感染	6 ( 1.1 )
足部白癬	3 ( 0.6 )
扁桃炎	5 ( 0.9 )
尿路感染	1 ( 0.2 )
腔カンジダ症	2 ( 0.4 )

副作用の種類	発現例数（発現率）
腔感染	1 ( 0.2 )
ウイルス感染	1 ( 0.2 )
外陰部腔炎	1 ( 0.2 )
<b>良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）</b>	
皮膚良性新生物	1 ( 0.2 )
乳腺線維腺腫	1 ( 0.2 )
胃癌	1 ( 0.2 )
脂肪腫	3 ( 0.6 )
メラノサイト性母斑	2 ( 0.4 )
卵巣新生物	2 ( 0.4 )
直腸癌	1 ( 0.2 )
皮膚乳頭腫	5 ( 0.9 )
子宮平滑筋腫	4 ( 0.7 )
<b>血液およびリンパ系障害</b>	
貧血	8 ( 1.5 )
鉄欠乏性貧血	10 ( 1.8 )
リンパ節炎	1 ( 0.2 )
リンパ節症	2 ( 0.4 )
好中球減少症	3 ( 0.6 )
<b>免疫系障害</b>	
過敏症	1 ( 0.2 )
季節性アレルギー	19 ( 3.5 )
<b>内分泌障害</b>	
甲状腺腫	1 ( 0.2 )
高プロラクチン血症	1 ( 0.2 )
甲状腺機能低下症	3 ( 0.6 )
<b>代謝および栄養障害</b>	
食欲不振	11 ( 2.0 )
食欲減退	17 ( 3.1 )
糖尿病	2 ( 0.4 )
電解質失調	1 ( 0.2 )
高アンモニア血症	1 ( 0.2 )
高コレステロール血症	2 ( 0.4 )
高カリウム血症	1 ( 0.2 )
高脂血症	1 ( 0.2 )
高トリグリセリド血症	1 ( 0.2 )
高尿酸血症	2 ( 0.4 )
低カリウム血症	1 ( 0.2 )
低ナトリウム血症	2 ( 0.4 )
<b>精神障害</b>	
異常行動	4 ( 0.7 )
適応障害	1 ( 0.2 )
感情不安定	1 ( 0.2 )
攻撃性	1 ( 0.2 )
怒り	1 ( 0.2 )
不安	6 ( 1.1 )
不安障害	1 ( 0.2 )
精神緩慢	1 ( 0.2 )
転換性障害	3 ( 0.6 )
泣き	1 ( 0.2 )
譫妄	1 ( 0.2 )
抑うつ気分	1 ( 0.2 )
うつ病	14 ( 2.6 )
抑うつ症状	1 ( 0.2 )
摂食障害	1 ( 0.2 )
てんかん精神病	3 ( 0.6 )
易興奮性	2 ( 0.4 )
全般性不安障害	1 ( 0.2 )

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(続き)

副作用の種類	発現例数 (発現率)
幻覚	3 ( 0.6 )
幻聴	2 ( 0.4 )
初期不眠症	1 ( 0.2 )
不眠症	29 ( 5.3 )
故意の自傷行為	1 ( 0.2 )
気力低下	1 ( 0.2 )
躁病	1 ( 0.2 )
精神障害	4 ( 0.7 )
気分変動	10 ( 1.8 )
不機嫌	1 ( 0.2 )
悪夢	2 ( 0.4 )
強迫性障害	1 ( 0.2 )
パニック障害	1 ( 0.2 )
被害妄想	1 ( 0.2 )
精神症状	1 ( 0.2 )
精神病性障害	2 ( 0.4 )
身体疾患による精神病性障害	1 ( 0.2 )
反応性精神病	1 ( 0.2 )
落ち着きのなさ	1 ( 0.2 )
睡眠障害	6 ( 1.1 )
自殺企図	1 ( 0.2 )
思考異常	1 ( 0.2 )
<b>神経系障害</b>	
健忘	2 ( 0.4 )
平衡障害	1 ( 0.2 )
運動緩慢	1 ( 0.2 )
手根管症候群	1 ( 0.2 )
小脳性運動失調	1 ( 0.2 )
小脳症候群	1 ( 0.2 )
頰腕症候群	4 ( 0.7 )
複雑部分発作	1 ( 0.2 )
痙攣	17 ( 3.1 )
協調運動異常	3 ( 0.6 )
意識レベルの低下	1 ( 0.2 )
注意力障害	3 ( 0.6 )
浮動性めまい	95 ( 17.5 )
体位性めまい	7 ( 1.3 )
薬物離脱性痙攣	1 ( 0.2 )
異常感覚	1 ( 0.2 )
構語障害	3 ( 0.6 )
味覚異常	1 ( 0.2 )
書字障害	1 ( 0.2 )
ジスキネジー	3 ( 0.6 )
構音障害	1 ( 0.2 )
ジストニー	1 ( 0.2 )
てんかん	26 ( 4.8 )
顔面痙攣	1 ( 0.2 )
大発作痙攣	1 ( 0.2 )
頭痛	108 ( 19.9 )
運動過多	1 ( 0.2 )
過眠症	1 ( 0.2 )
感覚鈍麻	12 ( 2.2 )
肋間神経痛	3 ( 0.6 )
記憶障害	5 ( 0.9 )
精神的機能障害	3 ( 0.6 )
片頭痛	5 ( 0.9 )
神経痛	2 ( 0.4 )
末梢性ニューロパシー	2 ( 0.4 )
眼振	1 ( 0.2 )
錯感覚	1 ( 0.2 )
嗅覚錯誤	1 ( 0.2 )
発作後頭痛	2 ( 0.4 )
坐骨神経痛	2 ( 0.4 )
感覚障害	2 ( 0.4 )
単純部分発作	2 ( 0.4 )
傾眠	193 ( 35.5 )
てんかん重積状態	7 ( 1.3 )
昏迷	1 ( 0.2 )

副作用の種類	発現例数 (発現率)
緊張性頭痛	6 ( 1.1 )
振戦	16 ( 2.9 )
<b>眼障害</b>	
調節障害	2 ( 0.4 )
眼精疲労	6 ( 1.1 )
乱視	3 ( 0.6 )
白内障	1 ( 0.2 )
霰粒腫	2 ( 0.4 )
結膜沈着物	1 ( 0.2 )
結膜出血	2 ( 0.4 )
結膜充血	2 ( 0.4 )
結膜炎	11 ( 2.0 )
アレルギー性結膜炎	13 ( 2.4 )
角膜びらん	1 ( 0.2 )
複視	24 ( 4.4 )
眼乾燥	4 ( 0.7 )
眼瞼紅斑	1 ( 0.2 )
眼脂	1 ( 0.2 )
眼の障害	1 ( 0.2 )
眼痛	3 ( 0.6 )
眼そう痒症	8 ( 1.5 )
眼瞼浮腫	1 ( 0.2 )
眼瞼下垂	1 ( 0.2 )
眼の異物感	1 ( 0.2 )
虹彩炎	1 ( 0.2 )
涙液分泌低下	1 ( 0.2 )
眼充血	2 ( 0.4 )
羞明	2 ( 0.4 )
光視症	1 ( 0.2 )
屈折障害	1 ( 0.2 )
網膜出血	1 ( 0.2 )
網膜静脈閉塞	1 ( 0.2 )
霧視	2 ( 0.4 )
視力低下	2 ( 0.4 )
視覚障害	2 ( 0.4 )
<b>耳および迷路障害</b>	
ろう	2 ( 0.4 )
感音性難聴	1 ( 0.2 )
耳不快感	2 ( 0.4 )
耳痛	3 ( 0.6 )
耳そう痒症	1 ( 0.2 )
外耳痛	1 ( 0.2 )
メニエール病	1 ( 0.2 )
耳漏	1 ( 0.2 )
耳管炎	1 ( 0.2 )
突発難聴	1 ( 0.2 )
耳鳴	9 ( 1.7 )
回転性めまい	5 ( 0.9 )
頭位性回転性めまい	1 ( 0.2 )
<b>心臓障害</b>	
第一度房室ブロック	1 ( 0.2 )
徐脈	1 ( 0.2 )
右脚ブロック	2 ( 0.4 )
動悸	3 ( 0.6 )
洞性徐脈	1 ( 0.2 )
洞性頻脈	1 ( 0.2 )
上室性頻脈	1 ( 0.2 )
頻脈	4 ( 0.7 )
心室性期外収縮	1 ( 0.2 )
心室性頻脈	1 ( 0.2 )
<b>血管障害</b>	
出血	1 ( 0.2 )
高血圧	6 ( 1.1 )
低血圧	1 ( 0.2 )
起立性低血圧	2 ( 0.4 )
鎖骨下静脈血栓症	1 ( 0.2 )

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(続き)

副作用の種類	発現例数（発現率）
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	
アレルギー性咽喉炎	2 ( 0.4 )
喘息	3 ( 0.6 )
咳嗽	16 ( 2.9 )
発声障害	2 ( 0.4 )
呼吸困難	3 ( 0.6 )
鼻出血	6 ( 1.1 )
咯血	2 ( 0.4 )
しゃっくり	4 ( 0.7 )
過換気	2 ( 0.4 )
喉頭の炎症	1 ( 0.2 )
鼻閉	5 ( 0.9 )
咽喉紅斑	1 ( 0.2 )
咽喉の炎症	1 ( 0.2 )
咽喉頭疼痛	31 ( 5.7 )
咽喉不快感	2 ( 0.4 )
胸膜炎	1 ( 0.2 )
湿性咳嗽	3 ( 0.6 )
鼻痛	2 ( 0.4 )
アレルギー性鼻炎	15 ( 2.8 )
鼻漏	14 ( 2.6 )
睡眠時無呼吸症候群	1 ( 0.2 )
痰貯留	1 ( 0.2 )
上気道の炎症	43 ( 7.9 )
声帯の炎症	1 ( 0.2 )
<b>胃腸障害</b>	
腹部不快感	3 ( 0.6 )
腹部膨満	3 ( 0.6 )
腹痛	42 ( 7.7 )
下腹部痛	5 ( 0.9 )
上腹部痛	28 ( 5.2 )
空気嚥下	1 ( 0.2 )
裂肛	2 ( 0.4 )
痔瘻	1 ( 0.2 )
肛門出血	1 ( 0.2 )
アフタ性口内炎	6 ( 1.1 )
口唇のひび割れ	1 ( 0.2 )
口唇炎	6 ( 1.1 )
大腸炎	1 ( 0.2 )
潰瘍性大腸炎	1 ( 0.2 )
結腸ポリープ	1 ( 0.2 )
便秘	59 ( 10.9 )
下痢	75 ( 13.8 )
十二指腸ポリープ	1 ( 0.2 )
消化不良	2 ( 0.4 )
嚥下障害	4 ( 0.7 )
腸炎	5 ( 0.9 )
食中毒	1 ( 0.2 )
胃ポリープ	4 ( 0.7 )
胃潰瘍	1 ( 0.2 )
胃炎	17 ( 3.1 )
胃腸障害	1 ( 0.2 )
胃食道逆流性疾患	1 ( 0.2 )
歯肉出血	1 ( 0.2 )
歯肉増殖	4 ( 0.7 )
歯肉肥厚	1 ( 0.2 )
歯肉痛	3 ( 0.6 )
歯肉退縮	1 ( 0.2 )
歯肉腫脹	7 ( 1.3 )
歯肉炎	15 ( 2.8 )
舌炎	2 ( 0.4 )
舌痛	1 ( 0.2 )
血便排泄	1 ( 0.2 )
痔出血	2 ( 0.4 )
痔核	11 ( 2.0 )
口の感覚鈍麻	1 ( 0.2 )
イレウス	1 ( 0.2 )
麻痺性イレウス	1 ( 0.2 )

副作用の種類	発現例数（発現率）
過敏性腸症候群	2 ( 0.4 )
口唇乾燥	2 ( 0.4 )
悪心	51 ( 9.4 )
口腔粘膜水疱形成	1 ( 0.2 )
歯冠周囲炎	3 ( 0.6 )
歯周病	1 ( 0.2 )
歯周炎	9 ( 1.7 )
肛門周囲痛	2 ( 0.4 )
直腸炎	1 ( 0.2 )
出血性直腸潰瘍	1 ( 0.2 )
逆流性食道炎	2 ( 0.4 )
レッチング	1 ( 0.2 )
流涎過多	1 ( 0.2 )
胃不快感	16 ( 2.9 )
口内炎	35 ( 6.4 )
埋伏歯	1 ( 0.2 )
歯痛	18 ( 3.3 )
嘔吐	44 ( 8.1 )
<b>肝胆道系障害</b>	
胆石症	1 ( 0.2 )
胆嚢ポリープ	4 ( 0.7 )
肝機能異常	7 ( 1.3 )
脂肪肝	1 ( 0.2 )
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	
ざ瘡	11 ( 2.0 )
脱毛症	1 ( 0.2 )
円形脱毛症	2 ( 0.4 )
面皰	7 ( 1.3 )
頭部秕糠疹	1 ( 0.2 )
皮膚嚢腫	2 ( 0.4 )
皮膚炎	8 ( 1.5 )
アレルギー性皮膚炎	1 ( 0.2 )
アトピー性皮膚炎	4 ( 0.7 )
接触性皮膚炎	2 ( 0.4 )
皮膚乾燥	3 ( 0.6 )
湿疹	37 ( 6.8 )
皮脂欠乏性湿疹	1 ( 0.2 )
貨幣状湿疹	2 ( 0.4 )
紅斑	5 ( 0.9 )
皮下出血	1 ( 0.2 )
逆むけ	1 ( 0.2 )
紅色汗疹	2 ( 0.4 )
過角化	2 ( 0.4 )
多毛症	1 ( 0.2 )
肥厚性癬痕	1 ( 0.2 )
顔面感覚鈍麻	1 ( 0.2 )
嵌入爪	1 ( 0.2 )
手掌紅斑	1 ( 0.2 )
ばら色秕糠疹	2 ( 0.4 )
痒疹	1 ( 0.2 )
そう痒症	15 ( 2.8 )
全身性そう痒症	5 ( 0.9 )
乾癬	1 ( 0.2 )
発疹	20 ( 3.7 )
紅斑性皮疹	1 ( 0.2 )
丘疹	1 ( 0.2 )
脂漏性皮膚炎	3 ( 0.6 )
ひび・あかぎれ	1 ( 0.2 )
皮膚剥脱	1 ( 0.2 )
汗腺障害	1 ( 0.2 )
蕁麻疹	3 ( 0.6 )
全身性蕁麻疹	1 ( 0.2 )
乾皮症	1 ( 0.2 )
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	
関節痛	25 ( 4.6 )
関節炎	1 ( 0.2 )
関節障害	1 ( 0.2 )
背部痛	36 ( 6.6 )



## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(続き)

副作用の種類	発現例数 (発現率)
滑液包炎	1 ( 0.2 )
筋膜炎	1 ( 0.2 )
側腹部痛	2 ( 0.4 )
ガングリオン	1 ( 0.2 )
出血性関節症	1 ( 0.2 )
椎間板突出	3 ( 0.6 )
関節腫脹	3 ( 0.6 )
筋痙縮	3 ( 0.6 )
筋緊張	1 ( 0.2 )
筋攣縮	1 ( 0.2 )
筋力低下	3 ( 0.6 )
筋骨格系胸痛	1 ( 0.2 )
筋骨格痛	1 ( 0.2 )
筋骨格硬直	16 ( 2.9 )
筋痛	11 ( 2.0 )
頸部痛	6 ( 1.1 )
骨関節炎	1 ( 0.2 )
骨端症	1 ( 0.2 )
四肢痛	9 ( 1.7 )
関節周囲炎	2 ( 0.4 )
関節リウマチ	1 ( 0.2 )
肩部痛	11 ( 2.0 )
脊柱管狭窄症	2 ( 0.4 )
変形性脊椎炎	3 ( 0.6 )
顎関節症候群	3 ( 0.6 )
腱鞘炎	1 ( 0.2 )
趾変形	1 ( 0.2 )
<b>腎および尿路障害</b>	
膀胱痙縮	1 ( 0.2 )
出血性膀胱炎	1 ( 0.2 )
排尿困難	2 ( 0.4 )
遺尿	1 ( 0.2 )
血尿	3 ( 0.6 )
水腎症	1 ( 0.2 )
失禁	1 ( 0.2 )
神経因性膀胱	1 ( 0.2 )
夜間頻尿	2 ( 0.4 )
頻尿	7 ( 1.3 )
蛋白尿	3 ( 0.6 )
腎機能障害	1 ( 0.2 )
尿失禁	2 ( 0.4 )
尿閉	1 ( 0.2 )
<b>生殖系および乳房障害</b>	
龟头包皮炎	1 ( 0.2 )
乳房腫瘍	2 ( 0.4 )
月経困難症	18 ( 3.3 )
子宮内膜症	2 ( 0.4 )
線維嚢胞性乳腺疾患	1 ( 0.2 )
性器出血	1 ( 0.2 )
閉経期症状	2 ( 0.4 )
月経過多	1 ( 0.2 )
不規則月経	3 ( 0.6 )
不正子宮出血	3 ( 0.6 )
月経前症候群	1 ( 0.2 )
前立腺炎	2 ( 0.4 )
陰部そう痒症	2 ( 0.4 )
陰囊痛	1 ( 0.2 )
子宮頸部びらん	1 ( 0.2 )
子宮ポリープ	1 ( 0.2 )
外陰腔不快感	1 ( 0.2 )
<b>全身障害および投与局所様態</b>	
無力症	4 ( 0.7 )
胸部不快感	4 ( 0.7 )
胸痛	10 ( 1.8 )
歩行困難	1 ( 0.2 )
顔面浮腫	1 ( 0.2 )
疲労	3 ( 0.6 )
異常感	5 ( 0.9 )

副作用の種類	発現例数 (発現率)
冷感	1 ( 0.2 )
酩酊感	1 ( 0.2 )
熱感	2 ( 0.4 )
歩行障害	2 ( 0.4 )
宿酔	1 ( 0.2 )
高熱	1 ( 0.2 )
易刺激性	3 ( 0.6 )
局所腫脹	2 ( 0.4 )
倦怠感	29 ( 5.3 )
腫瘍	1 ( 0.2 )
末梢性浮腫	7 ( 1.3 )
疼痛	4 ( 0.7 )
末梢冷感	4 ( 0.7 )
発熱	51 ( 9.4 )
腫脹	1 ( 0.2 )
口渇	5 ( 0.9 )
<b>臨床検査</b>	
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	8 ( 1.5 )
抗痙攣剤濃度増加	7 ( 1.3 )
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 ( 0.6 )
血中アルカリホスファターゼ増加	15 ( 2.8 )
血中クロール減少	2 ( 0.4 )
血中コレステロール増加	3 ( 0.6 )
血中クレアチニン増加	1 ( 0.2 )
血中铁減少	11 ( 2.0 )
血中铁増加	3 ( 0.6 )
血中乳酸脱水素酵素減少	1 ( 0.2 )
血中乳酸脱水素酵素増加	3 ( 0.6 )
血圧低下	1 ( 0.2 )
最低血圧上昇	1 ( 0.2 )
血圧上昇	4 ( 0.7 )
血中ナトリウム減少	2 ( 0.4 )
血中トリグリセリド増加	10 ( 1.8 )
血中尿酸減少	1 ( 0.2 )
血中尿酸増加	4 ( 0.7 )
尿中血陽性	10 ( 1.8 )
C-反応性蛋白増加	1 ( 0.2 )
心電図 QRS 群延長	1 ( 0.2 )
心電図 ST 部分上昇	1 ( 0.2 )
心電図 ST-T 部分異常	1 ( 0.2 )
心電図 ST-T 部分上昇	1 ( 0.2 )
心電図異常	2 ( 0.4 )
好酸球数増加	3 ( 0.6 )
好酸球百分率増加	2 ( 0.4 )
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	37 ( 6.8 )
尿中ブドウ糖陽性	12 ( 2.2 )
ヘマトクリット増加	1 ( 0.2 )
ヘモグロビン減少	1 ( 0.2 )
眼圧上昇	1 ( 0.2 )
肝機能検査値異常	2 ( 0.4 )
リンパ球数減少	1 ( 0.2 )
リンパ球数増加	1 ( 0.2 )
好中球数減少	30 ( 5.5 )
好中球数増加	4 ( 0.7 )
好中球百分率増加	2 ( 0.4 )
血小板数減少	7 ( 1.3 )
血小板数増加	1 ( 0.2 )
総蛋白減少	1 ( 0.2 )
尿中蛋白陽性	10 ( 1.8 )
赤血球数減少	4 ( 0.7 )
リウマチ因子増加	1 ( 0.2 )
尿中アミラーゼ増加	1 ( 0.2 )
尿中ケトン体	1 ( 0.2 )
尿中ケトン体陽性	3 ( 0.6 )

(続き)

副作用の種類	発現例数 (発現率)
体重減少	31 ( 5.7 )
体重増加	17 ( 3.1 )
白血球数減少	21 ( 3.9 )
白血球数増加	12 ( 2.2 )
<b>傷害、中毒および処置合併症</b>	
事故	1 ( 0.2 )
足関節部骨折	1 ( 0.2 )
抗痙攣剤毒性	3 ( 0.6 )
筋足動物刺傷	2 ( 0.4 )
背部損傷	1 ( 0.2 )
軟骨損傷	1 ( 0.2 )
凍瘡	2 ( 0.4 )
挫傷	43 ( 7.9 )
装置破損	4 ( 0.7 )
耳部損傷	1 ( 0.2 )
擦過傷	15 ( 2.8 )
顔面損傷	3 ( 0.6 )
転倒	5 ( 0.9 )
足骨折	1 ( 0.2 )
手骨折	1 ( 0.2 )
頭部損傷	3 ( 0.6 )
熱射病	1 ( 0.2 )
切開部位合併症	1 ( 0.2 )
切開部位出血	1 ( 0.2 )
損傷	8 ( 1.5 )
関節脱臼	2 ( 0.4 )
関節捻挫	9 ( 1.7 )
裂傷	3 ( 0.6 )
靭帯損傷	1 ( 0.2 )
下肢骨折	1 ( 0.2 )
口腔内損傷	1 ( 0.2 )
神経損傷	1 ( 0.2 )
開放創	3 ( 0.6 )
過量投与	3 ( 0.6 )
膝蓋骨骨折	2 ( 0.4 )
眼窩周囲血腫	2 ( 0.4 )
多発外傷	1 ( 0.2 )
術後創合併症	1 ( 0.2 )
肋骨骨折	2 ( 0.4 )
交通事故	1 ( 0.2 )
肩甲骨骨折	1 ( 0.2 )
引っかき傷	1 ( 0.2 )
皮膚裂傷	15 ( 2.8 )
頭蓋骨骨折	1 ( 0.2 )
脊椎圧迫骨折	1 ( 0.2 )
硬膜下血腫	1 ( 0.2 )
治療薬毒性	1 ( 0.2 )
熱傷	10 ( 1.8 )
歯牙破折	3 ( 0.6 )
歯牙損傷	1 ( 0.2 )
尺骨骨折	1 ( 0.2 )
創傷	1 ( 0.2 )
<b>外科および内科処置</b>	
抜歯	1 ( 0.2 )
智歯抜歯	1 ( 0.2 )

(MedDRA/J version 9.0)

(2009年5月 ユーシービージャパン社内集計)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

③成人（強直間代発作）を対象とした臨床試験におけるイーケプラ錠併用療法の副作用は、安全性解析対象症例 218 例中 46 例（21.1%）に認められている（承認時までの N01159 試験及び N01361 試験（N01159 試験から移行した被験者集団）を併合）（経口投与）。

	承認時
調査症例数	218
副作用発現症例数	46
副作用発現症例率（%）	21.1

副作用等の種類	発現例数（発現率）
<b>感染症および寄生虫症</b>	
上気道感染	4 (1.8)
尿路感染	1 (0.5)
神経合併症を伴う帯状疱疹感染	1 (0.5)
<b>良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）</b>	
乳腺腺腫	1 (0.5)
<b>血液およびリンパ系障害</b>	
貧血	1 (0.5)
鉄欠乏性貧血	1 (0.5)
血小板減少症	1 (0.5)
<b>代謝および栄養障害</b>	
高尿酸血症	1 (0.5)
食欲減退	1 (0.5)
<b>精神障害</b>	
攻撃性	1 (0.5)
情動障害	1 (0.5)
軽躁	1 (0.5)
易刺激性	2 (0.9)
言葉もれ	1 (0.5)
自殺念慮	1 (0.5)
精神病性障害	1 (0.5)
<b>神経系障害</b>	
浮動性めまい	1 (0.5)
頭痛	2 (0.9)
傾眠	10 (4.6)
失神	1 (0.5)
振戦	1 (0.5)
<b>眼障害</b>	
視力低下	1 (0.5)
<b>心臓障害</b>	
右脚ブロック	1 (0.5)
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	
口腔咽頭痛	1 (0.5)
<b>胃腸障害</b>	
便秘	2 (0.9)
下痢	2 (0.9)
歯肉増殖	1 (0.5)
口内炎	1 (0.5)
<b>肝胆道系障害</b>	
肝機能異常	1 (0.5)
肝損傷	1 (0.5)

副作用等の種類	発現例数（発現率）
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	
湿疹	1 (0.5)
そう痒症	1 (0.5)
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	
強直性脊椎炎	1 (0.5)
筋痙縮	1 (0.5)
<b>腎および尿路障害</b>	
腎結石症	1 (0.5)
蛋白尿	2 (0.9)
腎嚢胞	1 (0.5)
腎機能障害	1 (0.5)
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	
胸痛	1 (0.5)
歩行障害	1 (0.5)
発熱	1 (0.5)
<b>臨床検査</b>	
アラニミアミトランスフェラーゼ <sup>+</sup> 増加	2 (0.9)
アスパラギン酸アミトランスフェラーゼ <sup>+</sup> 増加	2 (0.9)
血中ナトリウム減少	1 (0.5)
C-反応性蛋白増加	1 (0.5)
腎クレアチン・クリアランス減少	1 (0.5)
薬物濃度増加	1 (0.5)
γ-グルタミトランスフェラーゼ <sup>+</sup> 増加	2 (0.9)
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.5)
リンパ球数減少	1 (0.5)
リンパ球数増加	1 (0.5)
平均赤血球容積増加	1 (0.5)
好中球数減少	4 (1.8)
好中球数増加	1 (0.5)
血小板数減少	5 (2.3)
尿蛋白	2 (0.9)
赤血球数減少	1 (0.5)
体重減少	2 (0.9)
体重増加	1 (0.5)
白血球数減少	2 (0.9)
単球百分率増加	1 (0.5)
尿中蛋白陽性	9 (4.1)
尿中ケトン体陽性	2 (0.9)
血中アルカリホスファターゼ <sup>+</sup> 増加	1 (0.5)
<b>傷害、中毒および処置合併症</b>	
第1度熱傷	1 (0.5)
熱射病	1 (0.5)

(MedDRA/J version 17.0)

(2016年2月 ユーシービージャパン社内集計)

## &lt;項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧（小児）&gt;

## 1) 経口剤

①4歳以上の小児（部分発作）を対象とした臨床試験におけるイーケプラ錠・イーケプラドライシロップ併用投与時の副作用は、安全性解析対象症例73例中43例（58.9%）に認められている（承認時までのN01223試験）（経口投与）。

	承認時
調査症例数	73
副作用発現症例数	43
副作用発現症例率（%）	58.9

副作用の種類	発現例数（発現率）
<b>感染症および寄生虫症</b>	
慢性副鼻腔炎	1（1.4）
鼻咽頭炎	1（1.4）
上気道感染	1（1.4）
<b>血液およびリンパ系障害</b>	
白血球減少症	1（1.4）
好中球減少症	1（1.4）
<b>代謝および栄養障害</b>	
食欲減退	1（1.4）
<b>精神障害</b>	
攻撃性	1（1.4）
激越	1（1.4）
うつ病	1（1.4）
気分変化	2（2.7）
<b>神経系障害</b>	
運動失調	2（2.7）
痙攣	2（2.7）
ジスキネジー	1（1.4）
頭痛	1（1.4）
運動過多	1（1.4）
傾眠	31（42.5）
<b>眼障害</b>	
結膜充血	1（1.4）
<b>耳および迷路障害</b>	
耳鳴	1（1.4）

副作用の種類	発現例数（発現率）
<b>胃腸障害</b>	
腹痛	1（1.4）
便秘	1（1.4）
下痢	1（1.4）
胃炎	1（1.4）
悪心	1（1.4）
アセトン血性嘔吐症	1（1.4）
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	
アレルギー性皮膚炎	1（1.4）
湿疹	1（1.4）
そう痒症	1（1.4）
発疹	2（2.7）
<b>腎および尿路障害</b>	
遺尿	1（1.4）
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	
胸痛	1（1.4）
びくびく感	3（4.1）
歩行障害	2（2.7）
易刺激性	2（2.7）
<b>臨床検査</b>	
好中球数減少	1（1.4）
白血球数増加	1（1.4）
<b>傷害、中毒および処置合併症</b>	
擦過傷	1（1.4）
口唇損傷	1（1.4）

(MedDRA/J version 15.0)

(2012年6月 ユーシービージャパン社内集計)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

②生後 1 ヶ月以上 4 歳未満の小児（部分発作）を対象とした臨床試験におけるイーケプラドライシロップ併用投与時の副作用は、安全性解析対象症例 32 例中 14 例（43.8%）に認められている（EP0100 試験）（経口投与）。

	用法用量追加時
調査症例数	32
副作用発現症例数	14
副作用発現症例率（%）	43.8

副作用の種類	発現例数（発現率）
<b>代謝および栄養障害</b>	
脱水	1（ 3.1 ）
食欲減退	1（ 3.1 ）
高ナトリウム血症	1（ 3.1 ）
<b>精神障害</b>	
激越	2（ 6.3 ）
易刺激性	1（ 3.1 ）
気分変化	1（ 3.1 ）
<b>神経系障害</b>	
傾眠	7（ 21.9 ）
點頭てんかん	1（ 3.1 ）
てんかん	1（ 3.1 ）
運動失調	1（ 3.1 ）
平衡障害	1（ 3.1 ）
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	
上気道分泌増加	1（ 3.1 ）
<b>胃腸障害</b>	
便秘	1（ 3.1 ）
嘔吐	1（ 3.1 ）

(MedDRA version 23.0)

(2023 年 6 月 ユーシービージャパン社内集計)

③生後 1 ヶ月以上 4 歳未満の小児（部分発作）を対象とした臨床試験におけるイーケプラドライシロップ単剤投与時の副作用は、安全性解析対象症例 6 例中 1 例（16.7%）に認められている（EP0100 試験）（経口投与）。

	用法用量追加時
調査症例数	6
副作用発現症例数	1
副作用発現症例率（%）	16.7

副作用の種類	発現例数（発現率）
<b>神経系障害</b>	
激越	1（ 16.7 ）
<b>腎および尿路障害</b>	
頻尿	1（ 16.7 ）

(MedDRA version 23.0)

(2023 年 6 月 ユーシービージャパン社内集計)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

④4 歳以上の小児（強直間代発作）を対象とした臨床試験におけるイーケプラ錠・イーケプラドライシロップの併用療法の副作用は、安全性解析対象症例 13 例中 6 例（46.2%）に認められている（承認時までの N01363 試験及び N01361 試験（N01363 試験から移行した被験者集団）を併合）（経口投与）。

	承認時
調査症例数	13
副作用発現症例数	6
副作用発現症例率（%）	46.2

副作用の種類	発現例数（発現率）
<b>精神障害</b>	
攻撃性	1（7.7）
<b>神経系障害</b>	
運動緩慢	1（7.7）
頭痛	1（7.7）
傾眠	3（23.1）
<b>胃腸障害</b>	
下痢	1（7.7）
<b>臨床検査</b>	
心電図 QT 延長	2（15.4）

(MedDRA/J version 17.0)

(2016 年 2 月 ユーシービー・ジャパン社内集計)

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

## 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]

(解説)

## 13.1 症状

経口剤の承認時までの国内臨床試験の報告において、規定された用法及び用量を超えた量が投与された場合を過量投与とした場合、過量投与症例は7例報告された。うち1例は2日間過量投与があったが、それ以外はいずれも1日のみであり、過量投与により発現した有害事象はなかった。そのため、外国の市販後報告をもとに作成されたCCDSの記載を参考に記載している。

外国臨床試験からは、企図的又は偶発的なレベチラセタムの過量投与があった患者では、過量投与と時間的に関連のある有害事象として、傾眠、神経過敏、易刺激性、洞性徐脈、幻覚及びうつ病等が認められたが、過量投与中止後も傾眠状態が6日間継続した以外には後遺症はなかったとの結果も得られている。

外国の市販後報告からは、最も多い例で一度に140gを服用した女性の症例（自殺企図による企图的過量投与）があり、傾眠、低血圧、頻脈が認められたが、チャコール（活性炭）摂取及び血液透析による対処が行われており、正確な吸収量は不明である。15～140gの過量投与例のほとんどで、傾眠を含む精神神経系の症状がみられており、16gでは昏睡が発現した例もある。

## 13.2 処置

レベチラセタムの過量投与に対する特定の解毒薬はないため、胃洗浄又は催吐によって未吸収の薬物の除去を行うこと。対症療法としての血液透析による除去効率は、レベチラセタムで81%、ucb L057で87%である。

## 11. 適用上の注意

## 14. 適用上の注意

## 14.1 薬剤調整時の注意

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。

(解説)

14.1.1 本剤は100mLの適合する希釈液で希釈する必要がある旨明記した。希釈液の種類については、適合性試験を実施し、適合を確認した生理食塩液、乳酸リンゲル液、5%ブドウ糖注射液を明記した。なお、小児において、体重が軽い、体液循環に影響する合併症を有する患児など一部の小児集団では、100mLの希釈液量が過量となる場合も想定されることから、小児では個々の患児の状態に基づき、希釈液の減量を考慮するよう注意喚起を付記する必要があると考え、その希釈濃度の目安として、成人の希釈濃度を提示した。

14.1.2 本剤は原則として用時調整する薬剤であることから「希釈後は、速やかに使用すること。」と明記した。

14.1.3 本剤は無色澄明な注射剤であり、通常、希釈後においても変色又は溶液中に異物を認めないことから、一般的な注意事項を記載した。

## 12. その他の注意

## (1) 臨床使用に基づく情報

## 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。

## (解説)

- 15.1.1 2008 年 1 月 31 日及び 2008 年 12 月 16 日、FDA より、抗てんかん薬による自殺関連行為などについて注意喚起する文書が公表されたことから記載した。この内容は、抗てんかん薬のプラセボ対照比較試験において、自殺関連行為（自殺既遂、自殺企図、自殺準備）及び自殺念慮に係る報告を解析した結果、抗てんかん薬を服用している患者で自殺関連行為などのリスクが統計的に有意に増加する（抗てんかん薬群 0.43% vs プラセボ群 0.24%；抗てんかん薬群の相対リスク 1.8）ことを示す結果であった。

他の抗てんかん薬と同様に、本剤投与中にうつ又は自殺念慮などの異常が認められた場合には、すぐに主治医に連絡するよう指示するとともに、患者の行動の変化については十分な観察を行うこと（「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」参照）。

- 15.1.2 米国添付文書及び CCDS の記載に合わせ、「非精神病性行動症状」に関する成人及び小児の有害事象の発現状況に関する知見についても情報提供をすることが適切であると判断し、記載した。

## (2) 非臨床使用に基づく情報

設定されていない



## IX. 非臨床試験に関する項目

## 1. 薬理試験

## (1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」参照

## (2) 安全性薬理試験

安全性薬理試験として中枢神経系、心血管系、呼吸系及び腎機能に及ぼす影響を検討し、その結果の概略を下表に示した。ラット及びマウスでは、高用量で自発運動の低下がみられた。イヌの静脈内投与において、肺動脈圧の上昇が認められたが、高用量を静脈内に急速投与した際の血液レオロジー変化に起因すると考えられる。*in vitro* では心筋活動電位持続時間を延長せず、イヌにおける 600mg/kg の経口投与では QTc も延長しなかった。消化管及び腎機能に対する作用はほとんど認められなかった。

① 中枢神経に及ぼす影響 (ラット、マウス) <sup>57)</sup>

試験項目	動物種	投与方法	投与量 (mg/kg)	結果
Irwin の症状観察試験	ラット雄 3例	経口	0、100、300、900、1800	すべての投与量で軽度な行動変化がみられた。300mg/kg 以上で用量依存的な頭部反転動作の増加がみられ、30 分以内に発現し、24 時間後までに消失した。
けいれん誘発作用 (PTZ 誘発けいれんモデル)	マウス雄 12例	経口	0、60、240、960	けいれん誘発作用はみられなかった。
自発運動能	ラット雄 8例	経口	0、100、300、900、1800 対照薬： クロルジアゼポキシド 100	観察期間中 900 及び 1800mg/kg で運動量が軽度低下した。対照薬では運動量が顕著に低下した。
体温	ラット雄 8例	経口	0、100、300、900、1800 対照薬：50、アミノピリン	300mg/kg 以上で、4 時間後まで有意な軽度の用量依存性のない体温低下 (<1.0°C) がみられた。対照薬は一過性の体温低下を示した。
ベントバルビタール誘発睡眠時間	ラット雄 8例	経口	0、100、300、900、1800 対照薬： 10、クロルプロマジン	すべての投与量において睡眠時間に影響はみられなかった。対照薬では有意な睡眠時間の延長がみられた。

② 心血管系及び呼吸系に及ぼす影響 (ヒト、イヌ、*in vitro*) <sup>57)</sup>

試験項目	動物種	投与方法	投与量	結果
循環器パラメータ及び呼吸器機能への影響	麻酔イヌ雄 4例	静脈内	50、150、450mg/kg iv (5分間注入；2.5mL/kg)	肺動脈圧が用量依存的に上昇 (最大作用は投与後 5 分にみられ、20 分後には完全に回復) した。450mg/kg で心収縮力に有意差のない低下がみられた。その他、投与に起因する変化はみられなかった。 レベチラセタムの血漿中濃度は 50、150 及び 450mg/kg 投与後 45 分で、それぞれ 57.8、208 及び 634 µg/mL であった。
肺動脈圧と血液パラメータ	無麻酔イヌ雄 5例	静脈内	0、450mg/kg (5分間以上； 45又は180mg/mL)	肺動脈圧における一時的な上昇 (投与後 5 分でのみ有意)、拡張期動脈圧の上昇 (20分間持続) 及び心拍数の増大 (15分間持続) がみられた。嘔吐もみられた。

## IX. 非臨床試験に関する項目

試験項目	動物種	投与方法	投与量	結果
テレメトリーによる血圧、心拍数及び心電図測定	無麻酔イヌ雌雄各3例	経口	0、150、300、600mg/kg (投与間隔；3、2及び2日間)	150及び300mg/kgで心拍数及び心電図に影響なし。600mg/kgで嘔吐、心拍数の増大及びQTにおける低下がみられた。QTcには影響なし。150、300及び600mg/kg投与後の血漿中レベチラセタム濃度はそれぞれ160、303及び507µg/mL。また、血漿中L057濃度はそれぞれ3.31、4.84及び5.78µgeq/mL。
テレメトリーによる血圧、心拍数及び心電図測定	無麻酔イヌ雌雄各3例	静脈内	75、150、300、600mg/kg	150mg/kgまでの投与で影響はみられなかった。300mg/kgで嘔気及び600mg/kg投与で嘔吐がみられた。これは、心拍数の増大及び600mg/kgでのPR間隔の短縮と関連し、4時間後まで持続した。肺動脈圧は注入終了後にベースラインに回復するが、63%上昇した。QTc及びT波に、投与による影響はみられなかった。
心筋活動電位	摘出イヌブルキンエ線維8線維(対照、レベチラセタム各4)	in vitro	0、100、300、1000µg/mL 対照薬：dl-ソタロール 50µmol/L	1000µg/mLまでレベチラセタムは、ブルキンエ線維における活動電位に影響を及ぼさなかった。dl-ソタロールは、活動電位持続時間(APD <sub>60</sub> 及びAPD <sub>90</sub> )の延長を引き起こした。
血液/血漿粘度及び赤血球変形能	イヌ血液5例	in vitro	7.2、72、144mg/mL	72mg/mL以上の濃度において血液及び血漿粘度の上昇並びに赤血球変形能の低下がみられた。
血液粘度及び赤血球変形能	ヒト血液男性2名女性4名から採血	in vitro	0、1、3、10、30、100mg/mL	赤血球に対する作用は30mg/mLの濃度までみられなかった。100mg/mLで、赤血球変形能は低下し、凝集に影響がみられた。レベチラセタム濃度50～500mg/mLでは、ヒト全血との混合前に浸透圧も粘度も上昇していた。

③ 消化器系に及ぼす影響 (in vitro、ラット、マウス)<sup>57)</sup>

試験項目	動物種	投与方法	投与量	結果
収縮薬に対する影響及び収縮誘発作用	摘出モルモット回腸雄15例	in vitro	0、10 <sup>-6</sup> mol/L (170ng/mL)～10 <sup>-3</sup> mol/L (170µg/mL)	静止期及びアゴニスト収縮に対する影響なし。各拮抗薬はアゴニスト収縮を抑制した。
胃液分泌(幽門結紮)	ラット雄10例	十二指腸内	0、5.4、54、540mg/kg	540mg/kgでK <sup>+</sup> 分泌が低下した。胃傷害作用はみられなかった。
炭末輸送能試験	マウス雄10例	経口	0、5.4、54、540mg/kg	腸管運動に影響なし。

④ 腎機能に及ぼす影響 (ラット)<sup>57)</sup>

試験項目	動物種	投与方法	投与量 (mg/kg)	結果
尿量及び尿電解質及び蛋白の排泄	ラット雄8例	経口	0、5.4、54、540	尿排泄量に影響なし。電解質及び蛋白排泄に明らかな影響なし。

## (3) その他の薬理試験

中枢神経に対するその他の作用（マウス、ラット）

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、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。また、中大脳動脈ラットにおいて神経細胞保護作用を示した。

① 認知機能への影響（Morris 水迷路試験）（ラット）<sup>58)</sup>

正常ラット（各群 10～12 例）におけるレベチラセタムの認知機能に対する影響について検討したところ、レベチラセタム（17、54、170mg/kg、ip）は 170mg/kg においても空間認知による回避時間に影響を与えなかった。

② 運動機能への影響（ローターロッド試験）（マウス、ラット）<sup>29)</sup>

- レベチラセタム（54～1700mg/kg ip）を雄マウス（各群 10 例）に投与しローターロッド試験を実施したところ、ローターロッドの運動機能には影響は認められなかった。
- レベチラセタム（54～1700mg/kg ip）を雌ラット（各群 8 例）に投与し、上記のマウスを用いた試験と同様に評価したところ、ローターロッドの運動機能には変化が認められなかった。

③ 神経細胞保護作用（ラット）<sup>59)</sup>

ラット（雄、Wistar 系、10～15 例）の中大脳動脈を結紮して 90 分間の虚血状態の後再灌流し、24 時間後に動物を屠殺して梗塞巣の大きさを測定した。レベチラセタムは 5.5、11、22 及び 44mg/kg の用量で虚血の 30 分前に腹腔内投与すると共に、1.25、2.6、5.1 及び 10.2mg/kg/時間 で腹腔内に持続投与した。レベチラセタムは最高用量で梗塞サイズを 33%低下させ、神経細胞保護作用が認められた。

## 2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験（ラット、イヌ）<sup>60)</sup>

ラットでは 2500mg/kg で不安定歩行、5000mg/kg で自発運動低下、半眼、不安定歩行、立毛が観察された。

イヌでは嘔吐、緑色粘液便及び水様便が 2400mg/kg でみられた。

動物種	投与方法	投与量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)
ラット (各群雌雄各 5 例)	経口	0、2500、5000	>5000
イヌ (各群雌雄各 1 例)	経口	0、1200、2400 (4 時間間隔で 2 分割投与)	>2400

(2) 反復投与毒性試験（ラット、イヌ）<sup>60)</sup>

ラットの 13 週反復投与毒性試験では 200mg/kg/日群の雄で腎臓に硝子滴沈着とそれに伴う再生尿細管の発現頻度の増加が認められたことから、無毒性量は <200mg/kg/日 と考えられた。腎臓の所見はヒトにおける毒性学的意義がなく、1800mg/kg/日において摂餌量の減少を伴った体重増加の抑制傾向が雌雄でみられたことから、ヒトへの外挿性を考慮した無毒性量は 600mg/kg/日 と考えられた。

ラットの 52 週反復投与毒性試験では、70mg/kg/日 で慢性進行性腎症の悪化がみられたことから、無毒性量は <70mg/kg/日 と考えられた。腎臓の所見はヒトにおける毒性学的意義がなく、350mg/kg/日以上で嗜眠、挙尾及び努力呼吸などがみられたことから、ヒトへの外挿性を考慮した無毒性量は 70mg/kg/日 と考えられた。

イヌの 13 週反復投与毒性試験では、400mg/kg/日 で筋力低下及び振戦がみられたことから、無毒性量は 133mg/kg/日 であると考えられた。

イヌの 52 週反復投与毒性試験では、不安定/硬直歩行がみられなかった 75mg/kg/日 が無毒性量と考えられた。

動物種	投与方法	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
ラット (各群雌雄各 20 例)	経口 13 週間	0、200、600、1800	<200
ラット (各群雌雄各 20 例)	経口 52 週間	0、70、350、1800	<70
イヌ (各群雌雄各 3 例)	経口 13 週間	0、133、400、1200 (4 時間間隔で 2 分割投与)	133
イヌ (各群雌雄各 4 例)	経口 52 週間	0、75、300、1200 (2.5~3 時間間隔で 2 分割投与)	75

(3) 遺伝毒性試験 (*in vitro*、マウス) <sup>61)</sup>

試験項目	動物種	投与方法	投与量	結果
細菌を用いた復帰突然変異試験	ネズミチフス菌及び大腸菌	<i>in vitro</i>	0、156.25、312.5、625、1250、2500、5000 $\mu\text{g}/\text{plate}$	陰性
マウスリンフォーマ tk 試験	マウスリンフォーマ	<i>in vitro</i>	0、625、1250、2500、5000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 又は 2000、3000、4000、5000 $\mu\text{g}/\text{mL}$	陰性
マウス骨髄細胞を用いた小核試験	CD-1 系マウス (各群雌雄各 5 例)	経口 単回	0、10017mg/kg	陰性

(4) がん原性試験 (マウス、ラット) <sup>61)</sup>

動物種	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	結果
マウス (各群雌雄各 60 例)	経口	104 週間	0、1000、2000、4000/3000 <sup>*</sup>	がん原性はみられなかった
ラット (各群雌雄各 50 例)	混餌	104 週間	0、50、300、1800	がん原性はみられなかった

※生存例の減少により、45 週 3 日目から用量を 4000 から 3000mg/kg/日に変更して投与した。

(5) 生殖発生毒性試験 (ラット、ウサギ、マウス) <sup>62)</sup>

試験項目	動物種	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	結果
交配前、妊娠及び授乳期投与試験	ラット (各群雌雄各 30 例)	経口	雄：交配前 63 日～剖検 雌：交配前 14 日～妊娠 19 日/分娩後 21 日	0、70、350、1800	親動物の一般毒性並びに胎児及び出生児に対する無毒性量は 70mg/kg/日であると考えられた。
胚・胎児発生への影響に関する試験	ラット (各群 25～33 例)	経口	妊娠 6～15 日	0、400、1200、3600	母動物の一般毒性に対する無毒性量は 400mg/kg/日未満、胚・胎児発生に対する無毒性量は 1200mg/kg/日であると考えられた。
胚・胎児発生への影響に関する試験	ウサギ (各群 14～16 例)	経口	妊娠 6～18 日	0、200、600、1800	母動物毒性に対する無毒性量は 200mg/kg/日未満であり、胚・胎児毒性に対する無毒性量は 200mg/kg/日であると考えられた。
胚・胎児発生への影響に関する試験	マウス (各群 25 例)	経口	妊娠 6～15 日 (バルプロ酸ナトリウム：妊娠 8 日)	0、3000、(バルプロ酸ナトリウムと併用)	レベチラセタムはバルプロ酸ナトリウムと併用投与しても催奇形性作用を増強しなかった。
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	ラット (各群 22～25 例)	経口	妊娠 15 日～分娩後 21 日	0、70、350、1800	母動物に対する無毒性量は 70mg/kg/日、出生児の発達に対する無毒性量は 1800mg/kg/日であると考えられた。

(6) 局所刺激性試験 (ウサギ) <sup>63)</sup>

動物種	投与方法	投与期間	投与量 (mg/mL)	結果
ウサギ (各群雄 3 例)	静脈内、動脈内、血管周囲、皮下	単回	0、15、100	肉眼的及び病理組織学的検査において認められた局所変化は、その程度及び発現頻度も低く、投与濃度及び投与方法の違いによる差はなかったことから、十分な忍容性が認められた。
	静脈内	5 日間	0、15	

## (7) その他の特殊毒性

① 抗原性試験 (モルモット) <sup>64)</sup>

試験項目	動物種	投与方法	結果
抗原性試験	モルモット (ASA : 各群雄 5 例、 PCA : 各群雄 10 例)	600mg/kg を週 5 回、2 週間経口投与又は週 1 回、3 週間皮下投与により感作。感作後 2 週間にアナフィラキシー反応を 600mg/kg の静脈内投与により惹起。惹起前に抗血清調製の血液採取。感作動物から得られた抗血清を用いた PCA 及び赤血球凝集反応を実施。卵白アルブミンを陽性対照とする。	抗原性はないと考えられた。

ASA : 能動的全身性アナフィラキシー、PCA : 受動的皮膚アナフィラキシー

② 免疫毒性試験 (ラット) <sup>64)</sup>

試験項目	動物種	投与方法	投与期間	投与量	結果
免疫毒性試験	ラット (各群雌雄各 10 例)	経口	4 週間	0、50、300、1800mg/kg/日	免疫毒性はなかった。

③ 腎毒性の作用機序試験 (ラット) <sup>64)</sup>

試験項目	動物種	投与方法	投与期間	投与量	結果
腎毒性の作用機序試験	ラット (各群雄 2 例)	経口	単回	0、4800mg/kg	レベチラセタムは $\alpha_2$ -ミクログロブリン蛋白分解阻害作用も関与して、腎臓に $\alpha_2$ -ミクログロブリンの蓄積を引き起こすと考えられた。
	ラット (各群雌雄各 6 例)	経口	単回	0、75、300、1200、4800mg/kg	雄では腎尿細管硝子滴が用量依存性の発現頻度及び重症度で認められ、 $\alpha_2$ -ミクログロブリン濃度は 1200 及び 4800mg/kg/日 で増加しており、両者に相関性がみられた。雌ではこれらの変化は認められなかった。
	ラット (各群雌雄各 5 例)	ラットがん原性試験から選抜された動物 (対照群及び 1800mg/kg/日群) の腎臓組織の包埋ブロックの切片に $\alpha_2$ -ミクログロブリンに対する免疫染色を施した。			雄では近位尿細管の S2-S3 部位に $\alpha_2$ -ミクログロブリンの蓄積が認められた。雌においては $\alpha_2$ -ミクログロブリン量の増加を示す所見はみられなかった。

④ 依存性試験（ラット、サル）<sup>64)</sup>

試験項目	動物種	投与方法	投与期間	投与量	結果
依存性試験	ラット (各群雄 5 例)	経口	40 日間	0、200、600、1800mg/kg/日	1800mg/kg/日までの用量で身体的依存性を形成しないことが示された。
	サル (第 1 相： 各群雌雄各 1 例、 第 2 相： 各群雌雄各 2 例)	第 1 相： 静脈内	単回	50、100、200mg/kg	行動緩徐及び歩行失調といった中枢神経系作用に起因する行動変化が 100mg/kg 以上の単回静脈内投与後に認められた。
		2 相：0、4、8、16mg/kg/infusion の自己投与 16mg/kg/infusion の用量で 4 時間毎に 2 週間 強制投与後の 4、8、16mg/kg/infusion の自己投 与			

⑤ 幼若動物の一般毒性試験（ラット、イヌ）<sup>65)</sup>

試験項目	動物種	投与方法	投与期間	投与量	結果
幼若動物に おける試験	ラット (4 日齢) (単回：各群 雌雄各 5 例、 7 週間：各群 雌雄各 64 例)	経口	単回	0、300、1000、2000mg/kg	死亡、一般状態、体重への影響あるいは剖検所見は認められなかった。
			7 週間	0、450、900、1800mg/kg/日	雄の無毒性量は 450mg/kg/日、雌の無毒性量は 1800mg/kg/日と考えられた。
	イヌ (3 週齢) (単回：各群 雌雄各 1 例、 4 週間：各群 雌雄各 3 例)	経口	単回	600、1200、2400mg/kg (4 時間間隔で 2 分割投 与)	概略の致死量は 2400mg/kg を超える量であった。
			4 週間	0、600、1200、1800mg/kg/日 (4 週間毎に 2 分割投与)	無毒性量は 1800mg/kg/日であるとと考えられた。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：イーケプラ点滴静注 500 mg 処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
 注) 注意—医師等の処方箋により使用すること  
 有効成分：レベチラセタム 該当しない

### 2. 有効期間

イーケプラ点滴静注 500mg 30 ヶ月

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

設定されていない

### 5. 患者向け資材

患者向け医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り（日本語、英語）

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：イーケプラ錠 250mg・500mg、イーケプラドライシロップ 50%

### 7. 国際誕生年月日

1999 年 11 月 30 日（米国における製造承認年月日）

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
イーケプラ 点滴静注 500mg	2014 年 7 月 4 日	22600AMX00747000	2015 年 11 月 26 日	2015 年 12 月 1 日

### 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

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）：2015 年 2 月 20 日

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：2016 年 2 月 29 日

生後 1 ヶ月以上 4 歳未満の小児てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）：2023 年 6 月 26 日

てんかん重積状態：2022 年 12 月 23 日

### 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：2021 年 12 月 8 日

再審査結果：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

	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		生後1カ月以上4歳未満の小児の用法及び用量の追加
	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	
イーケプラ点滴静注 500mg	6年 (2014年7月4日～ 2020年7月3日)	残余期間*1 (2016年2月29日～ 2020年7月3日)	4年 (2023年6月26日～ 2027年6月25日)

\*1：2014年7月4日の初回承認取得再審査期間の残余期間とした。

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	HOT（13桁）番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	レセプト 電算コード
イーケプラ点滴静注 500mg	1230840020101	1139402A1025	1139402A1025	622308401

14. 保険給付上の注意

該当しない



## XI. 文献

## 1. 引用文献

- 1) 日本神経学会：てんかん診療ガイドライン 2018 追補版（2023 年 6 月閲覧）  
[https://www.neurology-jp.org/guidelinem/tenkan\\_tuiho\\_2018.html](https://www.neurology-jp.org/guidelinem/tenkan_tuiho_2018.html)
- 2) Kapur, J. et al. : N Engl J Med., **381**(22), 2103-2113, 2019 (PMID: 31774955)
- 3) Chamberlain, JM. et al. : Lancet., **395**(10231), 1217-1224, 2020 (PMID: 32203691)
- 4) Ramael, S., et al. : Clin Ther., **28**(5), 734-744, 2006 (PMID: 16861095)
- 5) 社内資料 (LEV-PRM-031570-052014) 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)
- 6) 社内資料 (LEV-PRM-031571-052014) 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、CTD 2.7.6.3.1)
- 7) 井上有史 他. : 臨床精神薬理, **17**(3), 413-422, 2014
- 8) 医薬品医療機器総合機構：医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：レベチラセタム てんかん重積状態 (要望番号：IV-74)
- 9) 社内資料 (JP-N-KP-EPI-2000061) 外国人小児てんかん患者における静脈内持続投与時の薬物動態の検討 (2014 年 7 月 4 日承認、CTD 2.7.6.4.3)
- 10) 社内資料 (JP-N-KP-EPI-2300012) 外国小児てんかん患者 (生後 1 ヶ月～4 歳未満) におけるレベチラセタム点滴静脈内投与時の安全性 (2023 年 6 月 26 日承認、CTD 2.7.6.3.2)
- 11) 社内資料 (JP-N-KP-EPI-2300010) 日本における部分発作を有する生後 1 ヶ月以上 4 歳未満の小児第Ⅲ相試験 (2023 年 6 月 26 日承認、CTD 2.7.6.3.1)
- 12) 徳増孝樹 他：診療と新薬, **58**(2), 119-132, 2021
- 13) Nakamura, K. et al. : J Neurol Neurosurg Psychiatry., **94**(1), 42-48, 2023 (PMID: 36207063)
- 14) Noyer, M. et al. : Eur. J. Pharmacol., **286**(2), 137-146, 1995 (PMID: 8605950)
- 15) Kaminski, RM. et al. : Neuropharmacology, **54**(4), 715-720, 2008 (PMID: 18207204)
- 16) Angehagen, M. et al. : Neuroreport, **14**(3), 471-475, 2003 (PMID: 12634506)
- 17) Niespodziany, I. et al. : Neuroreport, **14**(9), 1273-1276, 2003 (PMID: 12824774)
- 18) Lynch, BA. et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **101**(26), 9861-9866, 2004 (PMID: 15210974)
- 19) Lukyanetz, EA. et al. : Epilepsia, **43**(1), 9-18, 2002 (PMID: 11879381)
- 20) Rigo, JM. et al. : Br. J. Pharmacol., **136**(5), 659-672, 2002 (PMID: 12086975)
- 21) Floor, E. et al. : J. Neurochem., **52**(5), 1433-1437, 1989 (PMID: 2496198)
- 22) Lowe, AW. et al. : J. Cell. Biol., **106**(1), 51-59, 1988 (PMID: 3276713)
- 23) Bajjalieh, SM. et al. : Science, **257**(5074), 1271-1273, 1992 (PMID: 1519064)
- 24) Schivell, AE. et al. : J. Biol. Chem., **271**(44), 27770-27775, 1996 (PMID: 8910372)
- 25) Pyle, RA. et al. : J. Biol. Chem., **275**(22), 17195-17200, 2000 (PMID: 10747945)
- 26) Reigada, D. et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **100**(6), 3485-3490, 2003 (PMID: 12629223)
- 27) Crowder, KM. et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **96**(26), 15268-15273, 1999 (PMID: 10611374)
- 28) Kaminski, RM. et al. : Epilepsia, **50**(7), 1729-1740, 2009 (PMID: 19486357)
- 29) Klitgaard, H. et al. : Eur. J. Pharmacol., **353**(2-3), 191-206, 1998 (PMID: 9726649)
- 30) Löscher, W. et al. : Eur. J. Pharmacol., **232**(2-3), 147-158, 1993 (PMID: 8467854)
- 31) Löscher, W. et al. : Epilepsy Res., **40**(1), 63-77, 2000 (PMID: 10771259)
- 32) Gower, AJ. et al. : Epilepsy Res., **22**(3), 207-213, 1995 (PMID: 8991787)
- 33) Gower, AJ. et al. : Eur. J. Pharmacol., **222**(2-3), 193-203, 1992 (PMID: 1451732)
- 34) Löscher, W. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **284**(2), 474-479, 1998 (PMID: 9454787)
- 35) Ramael, S. et al. : Epilepsia, **47**(7), 1128-1135, 2006 (PMID: 16886975)
- 36) 社内資料 (EKEP-00084-01-1001) てんかん患者におけるフェニトインの薬物動態に及ぼすレベチラセタム 12 週間投与の影響 (2010 年 7 月 23 日承認、CTD 2.7.6.5.6)
- 37) Coupez, R. et al. : Epilepsia, **44**(2), 171-178, 2003 (PMID: 12558570)

- 38) 社内資料 (EKEP-00085-01-1001) 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)
- 39) 社内資料 (EKEP-00100-01-1001) 健康成人女性における経口避妊薬の薬物動態に及ぼすレベチラセタムの影響 (2010年7月23日承認、CTD 2.7.6.5.1)
- 40) 社内資料 (EKEP-00083-01-1001) ジゴキシンの薬物動態に及ぼすレベチラセタムの影響 (2010年7月23日承認、CTD 2.7.6.5.2)
- 41) Ragueneau-Majlessi, I. et al. : *Epilepsy Res.*, **47**(1-2), 55-63, 2001 (PMID: 11673021)
- 42) 社内資料 (EKEP-00097-01-1001) 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)
- 43) Toublanc, N. et al. : *Drug Metab. Pharmacokinet.* **29**(1), 61-68, 2014 (PMID: 23877106)
- 44) 社内資料 (JP-N-KP-EPI-2300008) レベチラセタムに関する母集団薬物動態解析-2 (2023年6月26日承認、CTD 2.7.2.2.2.1)
- 45) Doheny, HC. et al. : *Epilepsy Res.*, **34**(2-3), 161-168, 1999 (PMID: 10210031)
- 46) 社内資料 (EKEP-00091-01-1001) レベチラセタムの胎盤透過性(ラット) (2010年7月23日承認、CTD 2.6.4.4)
- 47) 社内資料 (EKEP-00095-01-1001) レベチラセタムの乳汁中への移行(ラット) (2010年7月23日承認、CTD 2.6.4.4)
- 48) Strolin, Benedetti, M. et al. : *Xenobiotica*, **34**(3), 281-300, 2004 (PMID: 15204700)
- 49) Strolin, Benedetti, M. et al. : *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **59**(8-9), 621-630, 2003 (PMID: 14530892)
- 50) 社内資料 (EKEP-00092-01-1001) レベチラセタムの代謝 (2010年7月23日承認、CTD 2.6.4.5)
- 51) 社内資料 (EKEP-00109-01-1001) 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)
- 52) 社内資料 (LEV-PRM-030190-032014) 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
- 53) 社内資料 (LEV-PRM-031572-052014) 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、CTD 2.7.2.2 (6))
- 54) Brockmüller, J. et al. : *Clin. Pharmacol. Ther.*, **77**(6), 529-541, 2005 (PMID: 15961984)
- 55) 社内資料 (EKEP-00101-01-1001) 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)
- 56) 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
- 57) 社内資料 (EKEP-00088-02-1004) レベチラセタムの安全性薬理試験 (2010年7月23日承認、CTD 2.6.3.4)
- 58) Lamberty, Y. et al. : *Epilepsy Behav.*, **1**(5), 333-342, 2000 (PMID: 12609164)
- 59) Hanon, E. et al. : *Seizure*, **10**(4), 287-293, 2001 (PMID: 11466025)
- 60) 社内資料 (EKEP-00094-02-1004) レベチラセタムの単回投与及び反復投与毒性試験 (2010年7月23日承認、CTD 2.6.6.2、2.6.6.3)
- 61) 社内資料 (EKEP-00087-02-1004) レベチラセタムの遺伝毒性及びがん原性試験 (2010年7月23日承認、CTD 2.6.6.4、2.6.6.5)
- 62) 社内資料 (EKEP-00090-02-1004) レベチラセタムの生殖発生毒性試験 (2010年7月23日承認、CTD 2.6.6.6)
- 63) 社内資料 (EKEP-00089-01-1001) レベチラセタムの局所刺激性試験 (2010年7月23日承認、CTD 2.6.6.7)
- 64) 社内資料 (EKEP-00086-02-1004) レベチラセタムのその他の毒性試験 (2010年7月23日承認、CTD 2.6.6.8)
- 65) 社内資料 (EKEP-00096-02-1004) レベチラセタムの幼若動物における毒性試験 (2010年7月23日承認、CTD 2.6.6.8)

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

## 1. 主な外国での発売状況

レベチラセタムは1999年11月にFDAより、2000年3月にスイスの規制当局より、さらに2000年9月には欧州医薬品庁（EMA）より承認された。2022年5月現在、UCBでは米国、欧州等48の国又は地域でレベチラセタムの承認を有する。なお、部分発作に対する併用療法、部分発作に対する単剤療法、強直間代発作に対する併用療法における成人及び小児での適応は承認国で異なる。また、2023年3月現在、てんかん重積状態の適応はいずれの国又は地域においても承認されていない。

## ■EU及び米国における承認状況（2022年6月現在）

地域	販売名	効能又は効果	用法及び用量	剤型・含量 (初回承認年月)
EU	Keppra	<u>単剤療法</u> ・新たにてんかんと診断された16歳以上の患者における部分発作（二次性全般化の有無を問わない）	<u>16歳以上</u> ・500mg/日から開始し、2週後に1000mg/日（治療開始用量）へ増量 ・最大3000mg/日まで増量可	フィルムコート錠 250mg錠 500mg錠 750mg錠 1000mg錠 (2000年9月)
		<u>併用療法</u> ・生後1ヵ月以上のてんかん患者における部分発作（二次性全般化の有無を問わない）	<u>18歳以上</u> <u>12～17歳（体重50kg以上）</u> ・治療は1000mg/日から開始 ・最大3000mg/日まで増量可	100mg/mL経口液剤 (2003年3月)
		・12歳以上の若年ミオクロニーてんかん患者におけるミオクロニー発作	<u>生後6ヵ月～11歳</u> <u>12～17歳（体重50kg未満）</u> ・治療は20mg/kg/日から開始 ・最大60mg/kg/日まで増量可	静注用注射剤 <sup>a)</sup> 500mg/5mL (2006年3月)
		・12歳以上の特発性全般てんかん患者における強直間代発作	<u>生後1～6ヵ月未満</u> ・治療は14mg/kg/日から開始 ・最大42mg/kg/日まで増量可	
米国	KEPPRA	<u>単剤療法又は併用療法</u> ・生後1ヵ月以上のてんかん患者における部分発作	<u>16歳以上</u> ・治療は1000mg/日から開始 ・推奨最高用量3000mg/日まで増量可	フィルムコート錠 250mg錠 500mg錠 750mg錠 1000mg錠 (1999年11月)
			<u>4～16歳未満</u> ・治療は20mg/kg/日から開始 ・推奨用量は60mg/kg/日 ・体重20～40kgの小児患者にKEPPRA錠を投与する場合：治療は500mg/日から開始。推奨最高用量1500mg/日 ・体重40kg超の小児患者にKEPPRA錠を投与する場合：治療は1000mg/日から開始。推奨最高用量3000mg/日	徐放錠 <sup>b)</sup> 500mg 750mg (2008年12月)
			<u>生後6ヵ月～4歳未満</u> ・治療は20mg/kg/日から開始 ・推奨用量は50mg/kg/日	100mg/mL経口液剤 (2003年7月)
			<u>生後1～6ヵ月未満</u> ・治療は14mg/kg/日から開始 ・推奨用量は42mg/kg/日	静注用注射剤 <sup>a)</sup> 500mg/5mL (2006年7月)
		<u>併用療法</u> ・12歳以上の若年ミオクロニーてんかん患者におけるミオクロニー発作	<u>12歳以上</u> ・治療は1000mg/日から開始 ・推奨用量は3000mg/日	
		<u>併用療法</u> ・6歳以上の特発性全般てんかん患者における強直間代発作	<u>16歳以上</u> ・治療は1000mg/日から開始 ・推奨用量は3000mg/日 <u>6～16歳未満</u> ・治療は20mg/kg/日から開始 ・推奨用量は60mg/kg/日	

a) 静注用注射剤は、経口投与が一時的に困難な場合のみ代替薬として使用される（EUでは4歳以上の患者のみ使用可）。投与方法は「推奨用量を100mLの適切な希釈液で希釈し、15分間かけて静脈内へ注入する。経口投与から静脈内投与、又はその逆への切り替えも適切な用量への検討なしに行うことができるが、1日用量及び投与回数は維持すること。」とされている。

b) 徐放錠の2022年6月現在の承認適応は「12歳以上のてんかん患者における部分発作（併用療法）」のみ。これまでの経口剤（フィルムコート錠及び経口液剤）は1日2回分割投与に対し、徐放錠は1日1回投与の製剤となる。

本邦における効能又は効果及び用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

#### 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

#### 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 1000～3000mg 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。

**2. 海外における臨床支援情報****(1) 妊婦に関する海外情報**

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、EU 及び米国の添付文書、オーストラリア分類とは異なる。

**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 trimester 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。

出典	記載内容
<p>EUにおける製品特性概要 (Keppra concentrate for solution for infusion, UCB Pharma SA, 2022年3月)</p>	<p><b>4. CLINICAL PARTICULARS</b></p> <p><b>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</b></p> <p><u>Pregnancy</u> A large amount of postmarketing data on pregnant women exposed to levetiracetam monotherapy (more than 1800, among which in more than 1500 exposure occurred during the 1<sup>st</sup> trimester) do not suggest an increase in the risk for major congenital malformations. Only limited evidence is available on the neurodevelopment of children exposed to Keppra monotherapy in utero. However, current epidemiological studies (on about 100 children) do not suggest an increased risk of neurodevelopmental disorders or delays. Levetiracetam can be used during pregnancy, if after careful assessment it is considered clinically needed. In such case, the lowest effective dose is recommended. Physiological changes during pregnancy may affect levetiracetam concentration. Decrease in levetiracetam plasma concentrations has been observed during pregnancy. This decrease is more pronounced during the third trimester (up to 60% of baseline concentration before pregnancy). Appropriate clinical management of pregnant women treated with levetiracetam should be ensured.</p> <p><u>Breastfeeding</u> Levetiracetam is excreted in human breast milk. Therefore, breast-feeding is not recommended. However, if levetiracetam treatment is needed during breastfeeding, the benefit/risk of the treatment should be weighed considering the importance of breastfeeding.</p> <p><u>Fertility</u> No impact on fertility was detected in animal studies (see section 5.3). No clinical data are available, potential risk for human is unknown.</p>
<p>米国における添付文書 [KEPPRA (levetiracetam) injection, UCB, INC., 2020年9月]</p>	<p><b>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</b></p> <p><b>8.1 Pregnancy</b></p> <p><u>Pregnancy Exposure Registry</u> There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to antiepileptic drugs (AEDs), including KEPPRA, during pregnancy. Encourage women who are taking KEPPRA during pregnancy to enroll in the North American Antiepileptic Drug (NAAED) pregnancy registry by calling 1-888-233-2334 or visiting <a href="http://www.aedpregnancyregistry.org/">http://www.aedpregnancyregistry.org/</a>.</p> <p><u>Risk Summary</u> Prolonged experience with KEPPRA in pregnant women has not identified a drug-associated risk of major birth defects or miscarriage, based on published literature, which includes data from pregnancy registries, and reflects experience over two decades [see <i>Human Data</i>]. In animal studies, levetiracetam produced developmental toxicity (increased embryofetal and offspring mortality, increased incidences of fetal structural abnormalities, decreased embryofetal and offspring growth, neurobehavioral alterations in offspring) at doses similar to human therapeutic doses [see <i>Animal Data</i>]. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown.</p> <p><u>Clinical Considerations</u> Levetiracetam blood levels may decrease during pregnancy [see <i>Warnings and Precautions (5.9)</i>]. Physiological changes during pregnancy may affect levetiracetam concentration. Decrease in levetiracetam plasma concentrations has been observed during pregnancy. This decrease is more pronounced during the third trimester. Dose adjustments may be necessary to maintain clinical response.</p>

出典	記載内容
	<p><b>Data</b></p> <p><b><i>Human Data</i></b> While available studies cannot definitively establish the absence of risk, data from the published literature and pregnancy registries have not established an association with levetiracetam use during pregnancy and major birth defects or miscarriage.</p> <p><b><i>Animal Data</i></b> When levetiracetam (0, 400, 1200, or 3600 mg/kg/day) was administered orally to pregnant rats during the period of organogenesis, reduced fetal weights and increased incidence of fetal skeletal variations were observed at the highest dose tested. There was no evidence of maternal toxicity. The no-effect dose for adverse effects on embryofetal developmental in rats (1200 mg/kg/day) is approximately 4 times the maximum recommended human dose (MRHD) of 3000 mg on a body surface area (mg/m<sup>2</sup>) basis.</p> <p>Oral administration of levetiracetam (0, 200, 600, or 1800 mg/kg/day) to pregnant rabbits during the period of organogenesis resulted in increased embryofetal mortality and incidence of fetal skeletal variations at the mid and high dose and decreased fetal weights and increased incidence of fetal malformations at the high dose, which was associated with maternal toxicity. The no-effect dose for adverse effects on embryofetal development in rabbits (200 mg/kg/day) is approximately equivalent to the MRHD on a mg/m<sup>2</sup> basis.</p> <p>Oral administration of levetiracetam (0, 70, 350, or 1800 mg/kg/day) to female rats throughout pregnancy and lactation led to an increased incidence of fetal skeletal variations, reduced fetal body weight, and decreased growth in offspring at the mid and high doses and increased pup mortality and neurobehavioral alterations in offspring at the highest dose tested. There was no evidence of maternal toxicity. The no-effect dose for adverse effects on pre- and postnatal development in rats (70 mg/kg/day) is less than the MRHD on a mg/m<sup>2</sup> basis.</p> <p>Oral administration of levetiracetam to rats during the latter part of gestation and throughout lactation produced no adverse developmental or maternal effects at doses of up to 1800 mg/kg/day (6 times the MRHD on a mg/m<sup>2</sup> basis).</p>

	分類
オーストラリアの分類： An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy	B3 [KEPPRA (levetiracetam) film-coated tablets and oral solution, UCB Pharma : 2022 年 11 月]

参考：分類の概要：An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy

B3：Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

## (2) 小児等に関する記載

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、EU 及び米国の添付文書とは異なる。

### 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 ヶ月～16 歳未満での国内臨床試験は経口剤に限られる。

出典	記載内容															
<p>EUにおける製品特性概要 (Keppra concentrate for solution for infusion, UCB Pharma SA, 2022年3月)</p>	<p><b>4. CLINICAL PARTICULARS</b></p> <p><b>4.2 Posology and method of administration</b></p> <p><u>Paediatric population</u> The physician should prescribe the most appropriate pharmaceutical form, presentation and strength according to age, weight and dose.</p> <p><i>Monotherapy</i> The safety and efficacy of Keppra in children and adolescents below 16 years as monotherapy treatment have not been established. No data are available.</p> <p><i>Add-on therapy for children aged 4 to 11 years and adolescents (12 to 17 years) weighing less than 50 kg</i> The initial therapeutic dose is 10 mg/kg twice daily. Depending upon the clinical response and tolerability, the dose can be increased up to 30 mg/kg twice daily. Dose changes should not exceed increases or decreases of 10 mg/kg twice daily every two weeks. The lowest effective dose should be used for all indications. Dose in children 50 kg or greater is the same as in adults for all indications. Please refer to the above section on <i>Adults (≥18 years) and adolescents (12 to 17 years) weighing 50 kg or more</i> for all indications.</p> <p>Dose recommendations for children and adolescents:</p> <table border="1" data-bbox="502 831 1337 996"> <thead> <tr> <th>Weight</th> <th>Starting dose: 10 mg/kg twice daily</th> <th>Maximum dose: 30 mg/kg twice daily</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>15 kg <sup>(1)</sup></td> <td>150 mg twice daily</td> <td>450 mg twice daily</td> </tr> <tr> <td>20 kg <sup>(1)</sup></td> <td>200 mg twice daily</td> <td>600 mg twice daily</td> </tr> <tr> <td>25 kg</td> <td>250 mg twice daily</td> <td>750 mg twice daily</td> </tr> <tr> <td>From 50 kg <sup>(2)</sup></td> <td>500 mg twice daily</td> <td>1500 mg twice daily</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>(1)</sup> Children 25 kg or less should preferably start the treatment with Keppra 100 mg/mL oral solution. <sup>(2)</sup> Dose in children and adolescents 50 kg or more is the same as in adults.</p> <p><i>Add-on therapy for infants and children less than 4 years</i> The safety and efficacy of Keppra concentrate for solution for infusion in infants and children less than 4 years have not been established. Currently available data are described in sections 4.8, 5.1, and 5.2 but no recommendation on a posology can be made.</p>	Weight	Starting dose: 10 mg/kg twice daily	Maximum dose: 30 mg/kg twice daily	15 kg <sup>(1)</sup>	150 mg twice daily	450 mg twice daily	20 kg <sup>(1)</sup>	200 mg twice daily	600 mg twice daily	25 kg	250 mg twice daily	750 mg twice daily	From 50 kg <sup>(2)</sup>	500 mg twice daily	1500 mg twice daily
Weight	Starting dose: 10 mg/kg twice daily	Maximum dose: 30 mg/kg twice daily														
15 kg <sup>(1)</sup>	150 mg twice daily	450 mg twice daily														
20 kg <sup>(1)</sup>	200 mg twice daily	600 mg twice daily														
25 kg	250 mg twice daily	750 mg twice daily														
From 50 kg <sup>(2)</sup>	500 mg twice daily	1500 mg twice daily														
<p>米国における添付文書 [KEPPRA (levetiracetam) injection, UCB, INC., 2020年9月]</p>	<p><b>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</b></p> <p><b>8.4 Pediatric Use</b></p> <p>The safety and effectiveness of KEPPRA for the treatment of partial-onset seizures in patients 1 month to 16 years of age have been established [see <i>Clinical Pharmacology (12.3) and Clinical Studies (14.1)</i>]. The dosing recommendation in these pediatric patients varies according to age group and is weight-based [see <i>Dosage and Administration (2.6)</i>].</p> <p>The safety and effectiveness of KEPPRA as adjunctive therapy for the treatment of myoclonic seizures in adolescents 12 years of age and older with juvenile myoclonic epilepsy have been established [see <i>Clinical Studies (14.2)</i>].</p> <p>The safety and effectiveness of KEPPRA as adjunctive therapy for the treatment of primary generalized tonic-clonic seizures in pediatric patients 6 years of age and older with idiopathic generalized epilepsy have been established [see <i>Clinical Studies (14.3)</i>].</p> <p>Safety and effectiveness for the treatment of partial-onset seizures in pediatric patients below the age of 1 month; adjunctive therapy for the treatment of myoclonic seizures in pediatric patients below the age of 12 years; and adjunctive therapy for the treatment of primary generalized tonic-clonic seizures in pediatric patients below the age of 6 years have not been established.</p>															



## XIII. 備考

### 1. 調剤・服薬支援に際して、臨床判断を行うにあたっての参考情報

#### (1) 粉碎

該当しない

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

### 2. その他の関連資料

#### 【イーケプラ点滴静注 500mg 輸液との配合変化】

保存形態：輸液バッグ／ボトル

保存条件：室温、成り行き湿度及び散乱光下（照度：約 1000lx）

試験項目：外観（色調、澄明性）、pH、含量（配合直後の含量を 100%としたときの残存率）について、測定時期ごとに 1 回測定した。

配合量：イーケプラ点滴静注 500mg 1 バイアル（5mL）の内容物を下表の輸液と配合した。

試験実施：2014 年（製品の販売名及び製造販売会社名は試験実施時点の名称）

#### 〔性状、用法及び用量に関する事項〕

性状：無色澄明な注射液

pH：5.0～6.0

用法：希釈してから投与すること

#### ■輸液との配合変化

製品販売名 一般名 (製造販売会社)	容量	配合薬の性状・pH (添付文書より)	試験項目	保存期間				
				配合直後	1 時間	3 時間	6 時間	24 時間
大塚生食注 生理食塩液 (大塚製薬工場)	100mL	無色澄明 4.5～8.0	外観	無色澄明の液	—	—	—	—
			pH	5.94	5.72	5.59	5.74	5.72
			残存率 (%)	—	100.2	100.1	100.2	100.1
大塚糖液 5% 5%ブドウ糖注射液 (大塚製薬工場)	100mL	無色澄明 3.5～6.5	外観	無色澄明の液	—	—	—	—
			pH	6.09	5.77	5.68	5.74	5.73
			残存率 (%)	—	99.9	100.0	98.7	100.3
ラクテック注 乳酸リンゲル液 (大塚製薬工場)	500mL*	無色澄明 6.0～8.5	外観	無色澄明の液	—	—	—	—
			pH	6.26	6.40	6.39	6.26	6.23
			残存率 (%)	—	100.2	100.0	99.8	99.7

—：配合直後より変化がなかったことを表す。

\*：海外の予備試験の条件に合わせ500mLと混和した。

## 【イーケプラ点滴静注 500mg 輸液との配合変化】

保存形態：ガラス容器

保存条件：室温、成り行き湿度及び散乱光下（照度：約 1000lx）

試験項目：外観（色調、澄明性）、pH、含量（配合直後の含量を 100%としたときの残存率）について、測定時期ごとに 1 回測定した。

配合量：イーケプラ点滴静注 500mg 1 バイアル（5mL）の内容物を下表の輸液と配合した。

試験実施：2014 年（製品の販売名及び製造販売会社名は試験実施時点の名称）

## 〔性状、用法及び用量に関する事項〕

性状：無色澄明な注射液

pH：5.0～6.0

用法：希釈してから投与すること

## ■輸液との配合変化

製品販売名 一般名 (製造販売会社)	容量	配合薬の性状・pH (添付文書より)	試験項目	保存期間				
				配合直後	1 時間	3 時間	6 時間	24 時間
グリセオール注 濃グリセリン、果糖 (中外製薬)	100mL	無色澄明 3.0～6.0	外観	無色澄明の液	—	—	—	—
			pH	5.01	4.88	4.97	5.07	4.98
			残存率 (%)		100.0	100.4	100.5	100.0
メイロン静注 8.4% 炭酸水素ナトリウム (大塚製薬工場)	100mL	無色澄明 7.0～8.5	外観	無色澄明の液	—	—	—	—
			pH	7.99	8.02	8.08	8.10	8.14
			残存率 (%)		100.3	100.1	100.0	100.3
20%マンニトール注射液「YD」* D-マンニトール (陽進堂)	100mL	無色澄明 4.5～7.0	外観	無色澄明の液	—	—	—	—
			pH	5.80	5.87	5.92	6.22	5.98
			残存率 (%)		99.7	99.8	99.7	99.9
大塚塩カル注 2% 塩化カルシウム水和物 (大塚製薬工場)	100mL	無色澄明 4.5～7.5	外観	無色澄明の液	—	—	—	—
			pH	5.39	5.11	5.50	5.46	5.44
			残存率 (%)		100.0	100.0	100.3	99.8
エルネオパ 1 号輸液 糖、電解質、アミノ酸、 総合ビタミン、微量元素液 (大塚製薬工場)	100mL	黄色澄明 約 5.1 (混合時)	外観	黄色澄明の液	—	—	—	—
			pH	5.13	5.13	5.14	5.14	5.13
			残存率 (%)		99.9	100.0	100.0	99.8
エルネオパ 2 号輸液 糖、電解質、アミノ酸、 総合ビタミン、微量元素液 (大塚製薬工場)	100mL	黄色澄明 約 5.3 (混合時)	外観	黄色澄明の液	—	—	—	—
			pH	5.31	5.32	5.33	5.33	5.31
			残存率 (%)		100.0	99.5	99.8	100.4

—：配合直後より変化がなかったことを表す。

\*：3時間後及び24時間後において、配合容器内に結晶の析出が認められたため、加温溶解後の液をサンプリングした。

注意：本剤の薬剤調整時の注意は、「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。」である。

## 【イーケプラ点滴静注 500mg 薬剤との配合変化】

保存形態：輸液バッグ／ボトル

保存条件：室温、成り行き湿度及び散乱光下（照度：約 1000lx）

試験項目：外観（色調、澄明性）、pH、含量（配合直後の含量を 100%としたときの残存率）について、測定時期ごとに 1 回測定した。

配合量：イーケプラ点滴静注 500mg 1 バイアル（5mL）の内容物を輸液（大塚生食注、大塚糖液 5%、ラクテック注）のバッグ／ボトルに注入し混和した。さらに薬剤を 1 容器分加え混和した。なお、粉末または塊の製剤は、各々の添付文書に従い溶解した液を配合した。

試験実施：2014 年（製品の販売名及び製造販売会社名は試験実施時点の名称）

## 〔性状、用法及び用量に関する事項〕

性状：無色澄明な注射液

pH：5.0～6.0

用法：希釈してから投与すること

## ■輸液（大塚生食注）と薬剤との配合変化

製品販売名 一般名 (製造販売会社)	容量		配合薬の性状・pH (添付文書より)	試験項目	保存期間				
	輸液量	配合量			配合直後	1 時間	3 時間	6 時間	24 時間
大塚生食注 生理食塩液 (大塚製薬工場)	100mL	/	無色澄明 4.5～8.0	外観	無色澄明の液	—	—	—	—
				pH	5.94	5.72	5.59	5.74	5.72
				残存率 (%)	/	100.2	100.1	100.2	100.1
ボスミン注 1mg アドレナリン (第一三共)	100mL	1mL	無色澄明 2.3～5.0	外観	無色澄明の液	—	—	—	—
				pH	5.72	5.76	5.75	5.72	5.70
				残存率 (%)	/	100.0	100.3	100.0	100.1
ラシックス注 20mg フロセミド (サノフィ)	100mL	2mL	無色澄明 8.6～9.6	外観	無色澄明の液	—	—	—	—
				pH	6.28	6.84	6.47	6.61	6.44
				残存率 (%)	/	99.8	100.1	99.8	99.9
ソルダクトン静注用 100mg カンレノ酸カリウム (ファイザー)	100mL	3mL (注 1)	微黄色～淡 黄色の塊 9～10	外観	無色澄明の液	—	—	—	—
				pH	8.25	8.23	8.29	8.30	8.21
				残存率 (%)	/	99.9	99.9	99.8	99.8
ソル・コーテフ注射用 100mg ヒドロコルチゾンコハク酸 エステルナトリウム (ファイザー)	100mL	2mL (注 2)	無色又は微 黄色澄明 7.0～8.0	外観	無色澄明の液	—	—	—	—
				pH	6.76	6.75	6.81	6.77	6.76
				残存率 (%)	/	99.8	99.7	99.7	99.7
デカドロン注射液 3.3mg デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム (MSD)	100mL	1mL	無色澄明 7.0～8.5	外観	無色澄明の液	—	—	—	—
				pH	6.68	6.68	6.69	6.61	6.63
				残存率 (%)	/	100.1	100.0	100.3	99.8
注射用エフオーワイ 100 ガベキサートメシル酸塩 (小野薬品工業)	100mL	5mL (注 1)	白色の塊 4.0～5.5	外観	無色澄明の液	—	—	—	—
				pH	6.19	6.34	6.33	6.20	6.16
				残存率 (%)	/	99.3	99.2	99.2	99.5
注射用フサン 10 ナファモスタットメシル酸塩 (鳥居薬品)	100mL	1mL (注 1)	白色の粉末 3.5～4.0	外観	無色澄明の液	—	—	—	—
				pH	5.18	5.23	5.27	5.22	5.20
				残存率 (%)	/	100.5	100.2	99.9	100.2

製品販売名 一般名 (製造販売会社)	容量		配合薬の性状・pH (添付文書より)	試験項目	保存期間				
	輸液量	配合量			配合直後	1時間	3時間	6時間	24時間
ノボ・ヘパリン注 1万単位/10mL ヘパリンナトリウム (持田製薬)	100mL	10mL	無色～淡黄色 澄明 5.5～8.0	外観	無色澄明の液	—	—	—	—
				pH	5.86	5.91	5.94	5.88	5.90
				残存率 (%)		100.5	100.6	100.9	100.6
セファメジンα注射用 0.25g セファゾリンナトリウム水和物 (アステラス製薬)	100mL	3mL (注1)	白色～微帯黄 白色の結晶 5.0～6.3	外観	無色澄明の液	—	—	—	—
				pH	5.49	5.52	5.51	5.51	5.49
				残存率 (%)		100.2	99.7	100.2	100.1
注射用ピクシリン S100 アンピシリンナトリウム、 クロキサシリンナトリウム水和物 (Meiji Seika ファルマ)	100mL	1mL (注1)	白色～淡黄 白色の粉末 7.0～10.0	外観	無色澄明の液	—	—	—	—
				pH	8.12	8.10	8.10	8.09	7.98
				残存率 (%)		100.1	100.2	100.5	100.4
ゲンタシン注 10 ゲンタマイシン硫酸塩 (MSD)	100mL	1mL	無色澄明 4.0～6.0	外観	無色澄明の液	—	—	—	—
				pH	5.36	5.41	5.44	5.39	5.42
				残存率 (%)		100.0	99.9	100.1	100.0
エリスロシン点滴静注用 500mg エリスロマイシンラクチオン酸塩 (アボットジャパン)	100mL	10mL (注1)	白色の粉末 5.0～7.5	外観	無色澄明の液	—	—	—	—
				pH	7.12	6.98	6.98	6.99	6.93
				残存率 (%)		100.6	100.0	99.6	100.2
献血アルブミン 25% 静注 5g/20mL 「ベネシス」 人血清アルブミン (一般社団法人日本血液製剤機構)	100mL	20mL	緑黄色から黄 色ないし黄褐 色の澄明 6.4～7.4	外観	淡黄色澄明の液	—	—	—	微黄色 澄明の液
				pH	6.66	6.73	6.74	6.76	6.74
				残存率 (%)		100.3	100.1	100.6	100.6
ガスター注射液 10mg ファモチジン (アステラス製薬)	100mL	1mL	無色～ 淡黄色澄明 5.8～6.2	外観	無色澄明の液	—	—	—	—
				pH	5.74	5.76	5.77	5.76	5.75
				残存率 (%)		100.0	100.2	100.1	99.9
ゾピラックス点滴静注用 250 アシクロビル (グラクソスミスクライン)	100mL	10mL (注1)	白色～微黄 色の軽質の塊 又は粉末 約 10.4	外観	無色澄明の液	—	—	—	—
				pH	10.46	10.46	10.46	10.47	10.37
				残存率 (%)		99.5	99.4	99.6	99.3
ラジカット注 30mg エダラボン (田辺三菱製薬)	100mL	20mL	無色澄明 3.0～4.5	外観	無色澄明の液	—	—	—	—
				pH	5.07	5.06	5.08	5.07	5.09
				残存率 (%)		99.9	99.5	100.0	100.4
ノーベルパール静注用 250mg フェノバルピタールナトリウム (ノーベルファーマ)	100mL	5mL (注1)	白色の塊 又は粉末 9.2～10.2	外観	無色澄明の液	—	—	—	—
				pH	8.87	8.84	8.87	8.84	8.76
				残存率 (%)		99.8	99.9	99.8	99.8
セルシン注射液 5mg ジアゼパム (武田薬品工業)	100mL	1mL	淡黄色～黄 色澄明 6.0～7.0	外観	無色澄明の液	—	—	—	—
				pH	5.42	5.42	5.41	5.42	5.44
				残存率 (%)		100.3	100.2	100.3	100.0

製品販売名 一般名 (製造販売会社)	容量		配合薬の性状・pH (添付文書より)	試験項目	保存期間				
	輸液量	配合量			配合直後	1時間	3時間	6時間	24時間
ホストイン静注 750mg ホスフェニトインナトリウム (ノーベルファーマ)	100mL	10mL	無色～微黄色 澄明 8.5～9.1	外観	無色澄明の液	—	—	—	—
				pH	8.54	8.52	8.53	8.53	8.54
				残存率 (%)		99.8	99.9	99.5	100.0
イソゾール注射用 0.5g チアミールナトリウム (日医工)	100mL	20mL (注2)	淡黄色の 結晶、粉末 又は塊 10.5～11.5 (注3)	外観	無色澄明の液	—	—	—	—
				pH	10.53	10.52	10.46	10.52	10.47
				残存率 (%)		100.1	100.0	100.3	100.1
ドルミカム注射液 10mg ミダゾラム (アステラス製薬)	100mL	2mL	無色澄明 2.8～3.8	外観	無色澄明の液	—	—	—	—
				pH	5.16	5.12	5.13	5.11	5.13
				残存率 (%)		100.1	100.2	99.8	99.6
アレビアチン注 250mg フェニトインナトリウム (大日本住友製薬)	100mL	5mL	無色澄明 約 12	外観	無色澄明の液	—	—	—	—
				pH	10.24	10.23	10.25	10.21	10.10
				残存率 (%)		100.3	100.7	100.9	100.7

—：配合直後より変化がなかったことを表す。

注1) 配合量の注射用水（大塚蒸留水）で溶解

注2) 配合量の添付溶解液（日局注射用水）で溶解

注3) 濃度2.5%溶液（本剤1バイアルを添付溶剤に溶かした水溶液）

## ■輸液（大塚糖液 5%）と薬剤との配合変化

製品販売名 一般名 (製造販売会社)	容量		配合薬の性状・pH (添付文書より)	試験項目	保存期間				
	輸液量	配合量			配合直後	1時間	3時間	6時間	24時間
大塚糖液 5% 5%ブドウ糖注射液 (大塚製薬工場)	100mL	/	無色澄明 3.5~6.5	外観	無色澄明の液	—	—	—	—
				pH	6.09	5.77	5.68	5.74	5.73
				残存率 (%)	/	99.9	100.0	98.7	100.3
ボスミン注 1mg アドレナリン (第一三共)	100mL	1mL	無色澄明 2.3~5.0	外観	無色澄明の液	—	—	—	—
				pH	5.56	5.60	5.59	5.59	5.50
				残存率 (%)	/	99.9	99.7	100.1	100.0
ラシックス注 20mg フロセミド (サノフィ)	100mL	2mL	無色澄明 8.6~9.6	外観	無色澄明の液	—	—	—	—
				pH	5.74	5.75	5.73	5.75	5.70
				残存率 (%)	/	100.0	100.1	100.3	100.4
ソルダクトン静注用 100mg カンレノ酸カリウム (ファイザー)	100mL	3mL (注 1)	微黄色~淡 黄色の塊 9~10	外観	無色澄明の液	—	—	—	—
				pH	8.24	8.19	8.22	8.19	8.16
				残存率 (%)	/	100.2	99.8	99.7	100.0
ソル・コーテフ注射用 100mg ヒドロコルチゾンコハク酸 エステルナトリウム (ファイザー)	100mL	2mL (注 2)	無色又は微 黄色澄明 7.0~8.0	外観	無色澄明の液	—	—	—	—
				pH	7.26	7.27	7.24	7.23	7.14
				残存率 (%)	/	99.9	99.9	99.9	99.8
デカドロン注射液 3.3mg デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム (MSD)	100mL	1mL	無色澄明 7.0~8.5	外観	無色澄明の液	—	—	—	—
				pH	7.10	6.81	7.07	7.06	7.00
				残存率 (%)	/	100.0	100.4	100.1	100.1
注射用エフオーワイ 100 ガベキサートメシル酸塩 (小野薬品工業)	100mL	5mL (注 1)	白色の塊 4.0~5.5	外観	無色澄明の液	—	—	—	—
				pH	5.64	5.62	5.63	5.62	5.57
				残存率 (%)	/	100.2	100.5	100.2	100.3
注射用フサン 10 ナファモスタットメシル酸塩 (鳥居薬品)	100mL	1mL (注 1)	白色の粉末 3.5~4.0	外観	無色澄明の液	—	—	—	—
				pH	5.16	5.20	5.18	5.18	5.17
				残存率 (%)	/	99.8	100.0	99.9	100.2
ノボ・ヘパリン注 1万単位 /10mL ヘパリンナトリウム (持田製薬)	100mL	10mL	無色~淡黄 色澄明 5.5~8.0	外観	無色澄明の液	—	—	—	—
				pH	6.12	6.05	6.08	6.01	6.01
				残存率 (%)	/	100.5	100.1	100.0	100.0
セファメジンα注射用 0.25g セファゾリンナトリウム水和物 (アステラス製薬)	100mL	3mL (注 1)	白色~微帯黄 白色の結晶 5.0~6.3	外観	無色澄明の液	—	—	—	—
				pH	5.51	5.49	5.48	5.50	5.52
				残存率 (%)	/	100.2	98.9	99.2	99.1
注射用ビクシリン S100 アンピシリンナトリウム、 クロキサシリンナトリウム水和物 (Meiji Seika ファルマ)	100mL	1mL (注 1)	白色~淡黄 白色の粉末 7.0~10.0	外観	無色澄明の液	—	—	—	—
				pH	7.92	7.89	7.84	7.82	7.64
				残存率 (%)	/	100.1	100.0	99.8	99.9
ゲンタシン注 10 ゲンタマイシン硫酸塩 (MSD)	100mL	1mL	無色澄明 4.0~6.0	外観	無色澄明の液	—	—	—	—
				pH	5.42	5.44	5.40	5.41	5.34
				残存率 (%)	/	100.0	99.9	100.1	99.9

製品販売名 一般名 (製造販売会社)	容量		配合薬の性状・pH (添付文書より)	試験項目	保存期間					
	輸液量	配合量			配合直後	1時間	3時間	6時間	24時間	
エリスロシン点滴静注用 500mg エリスロマイシンラクトビオン酸塩 (アボットジャパン)	100mL	10mL (注1)	白色の粉末 5.0~7.5	外観	無色澄明の液	—	—	—	—	
				pH	6.97	6.88	6.86	6.89	6.72	
				残存率 (%)		100.9	100.8	101.3	100.5	
献血アルブミン 25%静注 5g/20mL「ベネシス」 人血清アルブミン (一般社団法人日本血液製剤機構)	100mL	20mL	緑黄色から黄色 ないし黄褐色の澄明 6.4~7.4	外観	淡黄色澄明の液	—	—	—	微黄色 澄明の液	
				pH	6.82	6.83	6.83	6.81	6.80	
				残存率 (%)		100.0	99.9	100.0	99.7	
ガスター注射液 10mg ファモチジン (アステラス製薬)	100mL	1mL	無色~ 淡黄色澄明 5.8~6.2	外観	無色澄明の液	—	—	—	—	
				pH	5.69	5.67	5.68	5.69	5.68	
				残存率 (%)		100.1	99.8	99.8	99.8	
ゾピラックス点滴静注用 250 アシクロビル (グラクソスミスクライン)	100mL	10mL (注1)	白色~微黄白 色の軽質の塊 又は粉末 約 10.4	外観	無色澄明の液	—	—	—	—	
				pH	10.02	10.01	10.01	10.02	10.02	
				残存率 (%)		100.2	99.9	100.0	99.8	
ラジカット注 30mg エダラボン (田辺三菱製薬)	100mL	20mL	無色澄明 3.0~4.5	外観	無色澄明の液	—	—	—	—	
				pH	5.07	5.06	5.06	5.06	5.00	
				残存率 (%)		100.1	99.1	100.0	101.0	
ノーベルパール静注用 250mg フェノバルビタールナトリウム (ノーベルファーマ)	100mL	5mL (注1)	白色の塊 又は粉末 9.2~10.2	外観	無色澄明の液	—	—	—	—	
				pH	8.82	8.74	8.73	8.79	8.78	
				残存率 (%)		100.0	99.8	100.0	99.8	
セルシン注射液 5mg ジアゼパム (武田薬品工業)	100mL	1mL	淡黄色~ 黄色澄明 6.0~7.0	外観	無色澄明の液	—	—	—	—	
				pH	5.45	5.46	5.51	5.47	5.45	
				残存率 (%)		100.0	100.0	100.2	99.7	
ホストイン静注 750mg ホスフェニトインナトリウム (ノーベルファーマ)	100mL	10mL	無色~微黄 色澄明 8.5~9.1	外観	無色澄明の液	—	—	—	—	
				pH	8.53	8.53	8.54	8.50	8.53	
				残存率 (%)		100.1	100.5	100.4	100.4	
イソゾール注射用 0.5g チアミラルナトリウム (日医工)	100mL	20mL (注2)	淡黄色の結晶、 粉末又は塊 10.5~11.5 (注3)	外観	微黄色澄明の液	—	—	—	—	
				pH	10.01	10.00	10.00	10.00	9.99	
				残存率 (%)		100.0	100.5	100.1	100.3	
ドルミカム注射液 10mg ミダゾラム (アステラス製薬)	100mL	2mL	無色澄明 2.8~3.8	外観	無色澄明の液	—	—	—	—	
				pH	5.13	5.11	5.14	5.11	5.08	
				残存率 (%)		100.0	99.8	99.8	99.8	
アレビアチン注 250mg フェニトインナトリウム (大日本住友製薬)	100mL	5mL	無色澄明 約 12	外観	無色澄明の液	結晶析出			結晶析出	
				pH						
				残存率 (%)						

—：配合直後より変化がなかったことを表す。

注1) 配合量の注射用水（大塚蒸留水）で溶解

注2) 配合量の添付溶解液（日局注射用水）で溶解

注3) 濃度2.5%溶液（本剤1バイアルを添付溶剤に溶かした水溶液）

## ■輸液（ラクテック注）と薬剤との配合変化

製品販売名 一般名 (製造販売会社)	容量		配合薬の性状・pH (添付文書より)	試験項目	保存期間				
	輸液量*	配合量			配合直後	1時間	3時間	6時間	24時間
ラクテック注 乳酸リンゲル液 (大塚製薬工場)	500mL	/	無色澄明 6.0～8.5	外観	無色澄明の液	—	—	—	—
pH				6.26	6.40	6.39	6.26	6.23	
残存率 (%)				/	100.2	100.0	99.8	99.7	
ボスミン注 1mg アドレナリン (第一三共)	500mL	1mL	無色澄明 2.3～5.0	外観	無色澄明の液	—	—	—	—
pH				6.60	6.64	6.64	6.68	6.68	
残存率 (%)				/	100.4	100.3	100.2	100.2	
ラシックス注 20mg フロセミド (サノフィ)	500mL	2mL	無色澄明 8.6～9.6	外観	無色澄明の液	—	—	—	—
pH				6.43	6.45	6.44	6.48	6.45	
残存率 (%)				/	100.0	99.8	100.0	100.3	
ソルダクトン静注用 100mg カンレノ酸カリウム (ファイザー)	500mL	3mL (注 1)	微黄色～淡 黄色の塊 9～10	外観	無色澄明の液	—	—	—	—
pH				6.94	6.94	7.00	7.04	6.96	
残存率 (%)				/	99.7	100.0	100.1	99.7	
ソル・コーテフ注射用 100mg ヒドロコルチゾンコハク酸 エステルナトリウム (ファイザー)	500mL	2mL (注 2)	無色又は微 黄色澄明 7.0～8.0	外観	無色澄明の液	—	—	—	—
pH				6.69	6.67	6.67	6.65	6.65	
残存率 (%)				/	99.9	99.6	99.3	99.8	
デカドロン注射液 3.3mg デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム (MSD)	500mL	1mL	無色澄明 7.0～8.5	外観	無色澄明の液	—	—	—	—
pH				6.45	6.48	6.49	6.50	6.53	
残存率 (%)				/	100.2	100.0	99.8	99.8	
注射用エフオーワイ 100 ガベキサートメシル酸塩 (小野薬品工業)	500mL	5mL (注 1)	白色の塊 4.0～5.5	外観	無色澄明の液	—	—	—	—
pH				6.35	6.44	6.31	6.33	6.29	
残存率 (%)				/	100.0	100.1	98.9	99.8	
注射用フサン 10 ナファモスタットメシル酸塩 (鳥居薬品)	500mL	1mL (注 1)	白色の粉末 3.5～4.0	外観	無色澄明の液	—	—	—	—
pH				6.26	6.26	6.26	6.26	6.27	
残存率 (%)				/	100.0	100.0	100.2	100.1	
ノボ・ヘパリン注 1万単位/10mL ヘパリンナトリウム (持田製薬)	500mL	10mL	無色～淡黄 色澄明 5.5～8.0	外観	無色澄明の液	—	—	—	—
pH				6.54	6.85	6.54	6.53	6.46	
残存率 (%)				/	99.9	99.8	99.9	100.0	
セファメジン $\alpha$ 注射用 0.25g セファゾリンナトリウム水和物 (アステラス製薬)	500mL	3mL (注 1)	白色～微帯黄 白色の結晶 5.0～6.3	外観	無色澄明の液	—	—	—	—
pH				6.33	6.32	6.30	6.29	6.27	
残存率 (%)				/	99.6	99.6	99.6	99.6	
注射用ピクシリン S100 アンピシリンナトリウム、 クロキサシリンナトリウム水和物 (Meiji Seika ファルマ)	500mL	1mL (注 1)	白色～淡黄 白色の粉末 7.0～10.0	外観	無色澄明の液	—	—	—	—
pH				7.14	7.16	7.15	7.23	7.15	
残存率 (%)				/	99.9	99.8	99.7	99.9	
ゲンタシン注 10 ゲンタマイシン硫酸塩 (MSD)	500mL	1mL	無色澄明 4.0～6.0	外観	無色澄明の液	—	—	—	—
pH				6.30	6.31	6.27	6.28	6.24	
残存率 (%)				/	100.2	100.1	100.0	99.8	



製品販売名 一般名 (製造販売会社)	容量		配合薬の性状・pH (添付文書より)	試験項目	保存期間				
	輸液量*	配合量			配合直後	1時間	3時間	6時間	24時間
エリスロシン点滴静注用 500mg エリスロマイシンラクトビオン酸塩 (アボットジャパン)	500mL	5mL (注1)	白色の粉末 5.0~7.5	外観	無色澄明の液	—	—	—	—
				pH	6.39	6.50	6.48	6.46	6.47
				残存率 (%)		99.9	99.8	100.4	100.0
献血アルブミン 25%静注 5g/20mL「ベネシス」 人血清アルブミン (一般社団法人日本血液製剤機 構)	500mL	20mL	緑黄色から黄 色ないし黄褐 色の澄明 6.4~7.4	外観	淡黄色澄明の液	—	—	—	微黄色 澄明の液
				pH	6.67	6.65	6.66	6.65	6.63
				残存率 (%)		100.2	100.0	100.3	100.2
ガスター注射液 10mg ファモチジン (アステラス製薬)	500mL	1mL	無色~ 淡黄色澄明 5.8~6.2	外観	無色澄明の液	—	—	—	—
				pH	6.38	6.39	6.38	6.36	6.35
				残存率 (%)		100.1	100.1	100.4	100.0
ゾピラックス点滴静注用 250 アシクロビル (グラクソスミスクライン)	500mL	10mL (注1)	白色~微黄白 色の軽質の塊 又は粉末 約 10.4	外観	無色澄明の液	—	—	—	—
				pH	9.96	9.96	9.89	9.99	9.98
				残存率 (%)		99.8	99.9	100.1	99.8
ラジカット注 30mg エダラボン (田辺三菱製薬)	500mL	20mL	無色澄明 3.0~4.5	外観	無色澄明の液	—	—	—	—
				pH	5.89	5.89	5.89	5.88	5.89
				残存率 (%)		99.5	99.9	99.7	99.4
ノーベルパール静注用 250mg フェノバルビタールナトリウム (ノーベルファーマ)	500mL	5mL (注1)	白色の塊 又は粉末 9.2~10.2	外観	無色澄明の液	—	—	—	—
				pH	8.58	8.56	8.57	8.60	8.57
				残存率 (%)		99.3	100.1	100.0	99.9
セルシン注射液 5mg ジアゼパム (武田薬品工業)	500mL	1mL	淡黄色~黄 色澄明 6.0~7.0	外観	無色澄明の液	—	—	—	—
				pH	6.20	6.23	6.25	6.25	6.25
				残存率 (%)		100.0	100.0	100.0	99.8
ホストイン静注 750mg ホスフェニトインナトリウム (ノーベルファーマ)	500mL	10mL	無色~微黄 色澄明 8.5~9.1	外観	無色澄明の液	—	—	—	—
				pH	8.38	8.36	8.34	8.36	8.36
				残存率 (%)		100.3	100.1	100.2	100.1
イソゾール注射用 0.5g チアミールナトリウム (日医工)	500mL	20mL (注2)	淡黄色の 結晶、粉末 又は塊 10.5~11.5 (注3)	外観	無色澄明の液	—	—	—	—
				pH	9.92	9.93	9.92	9.94	9.92
				残存率 (%)		99.9	99.9	99.8	99.9
ドルミカム注射液 10mg ミダゾラム (アステラス製薬)	500mL	2mL	無色澄明 2.8~3.8	外観	無色澄明の液	—	—	—	—
				pH	6.68	6.79	6.63	6.67	6.64
				残存率 (%)		99.8	100.0	99.8	99.9
アレビアチン注 250mg フェニトインナトリウム (大日本住友製薬)	500mL	5mL	無色澄明 約 12	外観	無色澄明の液	—	—	—	—
				pH	9.29	9.24	9.26	9.29	9.21
				残存率 (%)		99.9	100.1	100.2	100.1

— : 配合直後より変化がなかったことを表す。

\* : 海外の予備試験の条件に合わせ500mLと混和した。

注1) 配合量の注射用水(大塚蒸留水)で溶解

注2) 配合量の添付溶解液(日局注射用水)で溶解

注3) 濃度2.5%溶液(本剤1バイアルを添付溶剤に溶かした水溶液)

【てんかん診療ガイドライン 2018<sup>a)</sup>および 2018 追補版<sup>b)</sup> (日本神経学会)】

## 第 3 章 成人てんかんの薬物療法

レベチラセタムは、新規発症の成人てんかんにおいて、部分発作の第一選択薬、強直間代発作の第二選択薬として推奨されています。

## ■新規発症てんかんの選択薬と慎重投与すべき薬剤 [CQ3-4 (追補版) より抜粋]

発作型	第一選択薬	第二選択薬	慎重投与すべき薬剤
部分発作	<ul style="list-style-type: none"> <li>・カルバマゼピン</li> <li>・ラモトリギン</li> <li>・レベチラセタム</li> <li>・ゾニサミド</li> <li>・トピラマート*1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・フェニトイン</li> <li>・バルプロ酸</li> <li>・クロバザム*1</li> <li>・クロナゼパム</li> <li>・フェノバルビタール</li> <li>・ガバペンチン*1</li> <li>・ペランパネル</li> <li>・ラコサミド</li> </ul>	
強直間代発作	<ul style="list-style-type: none"> <li>・バルプロ酸 (妊娠可能年齢女性は除く)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ラモトリギン</li> <li>・レベチラセタム*1</li> <li>・トピラマート*2</li> <li>・ゾニサミド</li> <li>・クロバザム*1</li> <li>・フェノバルビタール</li> <li>・フェニトイン</li> <li>・ペランパネル*1</li> <li>・ラコサミド*1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・フェニトイン</li> </ul>

## ■CQ3-2(追補版) 新規発症の部分てんかんでの選択薬はなにか

## 要約

第一選択薬としてカルバマゼピン、ラモトリギン、レベチラセタム、次いでゾニサミド、トピラマート\*1が推奨される。第二選択薬としてフェニトイン、バルプロ酸、クロバザム\*1、クロナゼパム、フェノバルビタール、ガバペンチン\*1、ラコサミド、ペランパネルが推奨される。

## ■CQ3-3 新規発症の全般てんかんでの選択薬はなにか

## 要約 (抜粋)

①全般性強直間代発作に対して、バルプロ酸が第一選択薬として推奨される。第二選択薬として、ラモトリギン、レベチラセタム\*1、トピラマート\*2、ゾニサミド、クロバザム\*1、フェノバルビタール、フェニトイン、ペランパネル\*1が推奨される。妊娠可能年齢女性ではバルプロ酸以外の薬剤治療を優先する。

\*1: 本邦においては他の抗てんかん薬と併用 \*2: 本邦において全般発作は未承認

a) てんかん診療ガイドライン作成委員会編: てんかん診療ガイドライン 2018

b) 日本神経学会: てんかん診療ガイドライン 2018 追補版 (2023 年 6 月閲覧)

[https://www.neurology-jp.org/guidelinem/tenkan\\_tuiho\\_2018.html](https://www.neurology-jp.org/guidelinem/tenkan_tuiho_2018.html)

【ILAE (国際抗てんかん連盟) ガイドライン 2013<sup>c)</sup>】

レベチラセタムは 2013 年の ILAE (International League Against Epilepsy: 国際抗てんかん連盟) のてんかん治療ガイドラインにおいて、成人部分てんかんの単剤治療開始薬としてレベル A に分類されている。

効果及び有効性 エビデンスのレベル	レベル A	レベル B	レベル C	レベル D
成人部分てんかんに 推奨する抗てんかん薬	<ul style="list-style-type: none"> <li>・カルバマゼピン</li> <li>・レベチラセタム</li> <li>・フェニトイン</li> <li>・ゾニサミド</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・バルプロ酸ナトリウム</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ガバペンチン*</li> <li>・ラモトリギン</li> <li>・フェノバルビタール</li> <li>・トピラマート*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・クロナゼパム</li> <li>・プリミドン</li> </ul>

\* 本邦においては他の抗てんかん薬と併用 ※本邦未承認薬は除く

評点	エビデンスレベル	結論
クラス I もしくはクラス I の試験によるメタ解析が 1 つ以上 またはクラス II の試験が 2 つ以上	A	有効性が確立されている
クラス II もしくはクラス II の試験によるメタ解析が 1 つ	B	有効性はほぼ確実
クラス III の二重盲検試験もしくは非盲検試験が 2 つ以上	C	有効である可能性が高い
クラス III の二重盲検試験もしくは非盲検試験が 1 つまたは クラス IV の臨床試験が 1 つ以上または専門家の報告、臨床 医の経験に基づく意見	D	有効な可能性がある
推奨の根拠となりうる臨床的エビデンスがない	E	評価できるデータがない
クラス I から IV の試験から、無効であるというエビデンス があるまたは明らかな発作悪化のリスクがある	F	無効もしくは発作悪化の リスクがある

c) Glauser, T. et al.:Epilepsia, **54**(3), 551-563, 2013

