

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF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
レベチラセタム製剤

イーケプラ錠250mg
イーケプラ錠500mg
E Kepra® Tablets

イーケプラドライシロップ50%
E Kepra® Dry syrup

剤形	イーケプラ錠 250mg : フィルムコート錠 イーケプラ錠 500mg : フィルムコート錠 イーケプラドライシロップ 50% : ドライシロップ剤
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	イーケプラ錠 250mg : 1錠中レベチラセタム 250mg イーケプラ錠 500mg : 1錠中レベチラセタム 500mg イーケプラドライシロップ 50% : 1g 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	イーケプラ錠 250mg : 2010年7月23日 製造販売承認年月日：イーケプラ錠 500mg : 2010年7月23日 イーケプラドライシロップ 50% : 2013年6月28日
	イーケプラ錠 250mg : 2010年9月17日 薬価基準収載年月日：イーケプラ錠 500mg : 2010年9月17日 イーケプラドライシロップ 50% : 2013年8月27日
	イーケプラ錠 250mg : 2010年9月17日 販売開始年月日：イーケプラ錠 500mg : 2010年9月17日 イーケプラドライシロップ 50% : 2013年8月29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 https://www.ucbjapan.com/ 受付時間 9:00～17:30（土日・祝日・会社休日を除く）

本IFは2024年4月改訂（第5版）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。

イーケプラ錠

イーケプラドライシロップ50%



(01)14987700000024



(01)14987700000086

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か審査・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	1
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	2
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	8
4. 力価	8
5. 混入する可能性のある夾雑物	8
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	10
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	10
9. 溶出性	10
10. 容器・包装	11
11. 別途提供される資材類	11
12. その他	11

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	12
2. 効能又は効果に関連する注意	12
3. 用法及び用量	12
4. 用法及び用量に関連する注意	14
5. 臨床成績	16

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.....52
2. 薬理作用.....52

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移.....57
2. 薬物速度論的パラメータ.....62
3. 母集団（ポピュレーション）解析.....63
4. 吸収.....64
5. 分布.....64
6. 代謝.....65
7. 排泄.....66
8. トランスポーターに関する情報.....66
9. 透析等による除去率.....66
10. 特定の背景を有する患者.....66
11. その他.....70

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.....71
2. 禁忌内容とその理由.....71
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....71
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....71
5. 重要な基本的注意とその理由.....71
6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....72
7. 相互作用.....76
8. 副作用.....77
9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....90
10. 過量投与.....90
11. 適用上の注意.....90
12. その他の注意.....91

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験.....92
2. 毒性試験.....94

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分.....98
2. 有効期間.....98
3. 包装状態での貯法.....98
4. 取扱い上の注意.....98
5. 患者向け資材.....98
6. 同一成分・同効薬.....98
7. 国際誕生年月日.....98
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.....98

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	98
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	99
11. 再審査期間	99
12. 投薬期間制限に関する情報	99
13. 各種コード	99
14. 保険給付上の注意	99

XI. 文献

1. 引用文献	100
2. その他の参考文献	102

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	103
2. 海外における臨床支援情報	105

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	109
2. その他の関連資料	109

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 _{0-∞}	Area under the drug concentration- time curve from 0 to infinity	無限大時間までの AUC
AUC _{0-t}	Area under the drug concentration- time curve from 0 to last quantifiable concentration	最終定量時点までの 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 _{CR}	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
C _{max}	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
PTP	Press through pack	—
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 _{1/2}	Terminal half-life	消失半減期
TEN	Toxic epidermal necrolysis	中毒性表皮壊死融解症
t _{max}	Time of C _{max}	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

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。本邦では1995年より臨床試験が開始され、2010年7月に成人、2013年5月に4歳以上の小児に対して「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した。

さらに2013年6月にドライシロップ剤の製造販売承認を取得し、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。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月薬事法第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。

「生後1ヵ月以上4歳未満の小児てんかん患者の部分発作」に対する用量は、米国では2008年3月に、欧州では同年7月に経口製剤で承認されており、本邦では2023年6月にドライシロップ剤で承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

- ① 生後1ヵ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を有している（12～37頁参照）。
 - ・ 国内臨床試験における成人てんかん患者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ヵ月間）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。
 - ・ 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ヵ月～4歳未満で24.2%、4～16歳未満で43.2%であった。
 - ・ 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。
- ② 臨床推奨用量から投与開始できる（12～37頁参照）。
- ③ 他の抗てんかん薬*をはじめ、他剤**の血漿中濃度に影響しなかった（61～62頁参照）。

※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

※※経口避妊薬、ジゴキシン、ワルファリン、プロベネシド

- ④ 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（52～53頁参照）。
- ⑤ てんかん診療ガイドライン2018追補版（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（111頁参照）。
- ⑥ 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（75～77頁参照）。

主な副作用として鼻咽頭炎、傾眠、頭痛、浮動性めまいなどが報告されている。

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材、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材	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	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

[イーケプラドライシロップ 50%]

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"> ・攻撃性 ・自殺行動・自殺念慮 ・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 ・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) ・肝不全・肝炎 ・膵炎 ・横紋筋融解症 ・急性腎障害 ・悪性症候群 	<ul style="list-style-type: none"> ・離脱症状・反跳現象 ・生殖発生毒性 	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
通常の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
通常の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

イーケプラ[®]錠 250mg、イーケプラ[®]錠 500mg、イーケプラ[®]ドライシロップ 50%

(2) 洋名

E Keppra[®] Tablets 250mg、E Keppra[®] Tablets 500mg、E Keppra[®] Dry syrup 50%

(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)

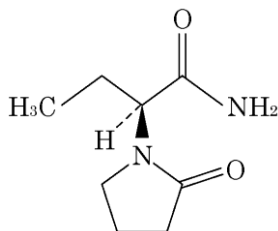
(2) 洋名 (命名法)

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 : C₈H₁₄N₂O₂

分子量 : 170.21

5. 化学名 (命名法) 又は本質

(2*S*)-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、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 ² 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 μ 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

イーケプラ錠 250mg/500mg：錠剤（フィルムコート錠）

イーケプラドライシロップ 50%：ドライシロップ剤

(2) 製剤の外観及び性状

250mg 錠、500mg 錠

販売名	イーケプラ錠 250mg	イーケプラ錠 500mg
色/剤形	青色 フィルムコート錠*	黄色 フィルムコート錠*
外形		
長径/短径/厚さ (mm)	約 12.8 約 6.0 約 4.6	約 16.4 約 7.7 約 5.8
重さ (mg)	約 277	約 554

*：イーケプラ錠は割線入りのフィルムコート錠ではない。

ドライシロップ 50%

販売名	イーケプラドライシロップ 50%
性状	白色～微黄白色の粉末又は粒 用時溶解するとき、わずかに白濁した液

(本剤は、用時溶解して服用するドライシロップ剤である。)

(3) 識別コード

イーケプラ錠 250mg：ucb 250

イーケプラ錠 500mg：ucb 500

イーケプラドライシロップ 50%：該当しない

(4) 製剤の物性

溶出性：「IV. 製剤に関する項目 9. 溶出性」参照

(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	イーケプラ錠 250mg	イーケプラ錠 500mg	イーケプラドライシロップ 50%
成分・分量 (1錠中)	レベチラセタム 250mg	レベチラセタム 500mg	1g中レベチラセタム 500mg
添加剤	クロスカルメロースナトリウム、マクロゴール6000EP、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、青色2号アルミニウムレーキ	クロスカルメロースナトリウム、マクロゴール6000EP、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、黄色三二酸化鉄	D-マンニトール、ポビドン、アスパルテーム(L-フェニルアラニン化合物)、軽質無水ケイ酸、香料

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当資料なし

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

(1) イーケプラ錠 250mg、500mg

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	PTP 包装 ^{*1} 、 ボトル包装 ^{*2}	36 ヶ月	規格内
加速試験	40℃ 75%RH 暗所	PTP 包装 ^{*1} 、 ボトル包装 ^{*2}	6 ヶ月	規格内
苛酷試験 (温度)	40℃ 成り行き湿度 暗所	無包装 ^{*3}	3 ヶ月	規格内
	70℃ 成り行き湿度 暗所	無包装 ^{*3}	1 ヶ月	規格内
苛酷試験 (湿度)	25℃ 75%RH 暗所	PTP 包装 ^{*1} 、 ボトル包装 ^{*2} 、 無包装 ^{*3}	3 ヶ月	規格内
	40℃ 75%RH 暗所	無包装 ^{*3}	1 ヶ月	規格内
苛酷試験 (光)	25℃ 60%RH 白色蛍光ランプ 及び 近紫外蛍光ランプ	PTP 包装 ^{*1} 、 ボトル包装 ^{*2} 、 無包装 ^{*3}	120 万 lx・hr 以上 及び 200W・hr/m ² 以上	規格内

RH：相対湿度

測定項目：性状、類縁物質、光学純度、水分、溶出性、定量法

*1：片面ポリ塩化ビニル（単層）、片面アルミニウム箔

*2：ポリエチレン製ボトル＋ポリプロピレン製キャップ

*3：無色の開放した容器

IV. 製剤に関する項目

試験	保存条件・形態	保存期間	含量	外観	硬度	溶出性	評価
温度	40℃ 成り行き湿度 暗所 気密容器	3 ヶ月	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内
湿度	30℃ 75%RH 暗所 開放容器	6 ヶ月	規格内	250mg錠： 規格内*1 500mg錠： 規格内	規格内	規格内	規格内
光	25℃/60%RH 白色蛍光ランプ 及び 近紫外線蛍光 ランプ 開放容器	60 万 lx・hr	規格内	250mg錠： 規格内*2 500mg錠： 規格内	規格内	規格内	規格内
		120 万 lx・hr	規格内	250mg錠： 規格内*2 500mg錠： 規格内	規格内	規格内	規格内

RH：相対湿度

評価は「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について（答申）」（日本病院薬剤師会：平成 11 年 8 月 20 日）に準拠して行った。

*1：1 ヶ月で退色傾向が見られ、3 ヶ月以降目視で識別可能な退色が認められた（測定時期：1、3、6 ヶ月）。

*2：目視で識別可能な退色が認められた。なお、光照射以外を同等の条件で行った対照試験においても、同等の退色が認められた。

(2) イーケプラドライシロップ 50%

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
相対比較試験 (加速条件)	40℃ 75%RH	ボトル包装*1	6 ヶ月	3 年間安定であることが確認されている旧処方品*と同等
長期保存試験*	25℃ 60%RH 暗所	ボトル包装*1	36 ヶ月	規格内
苛酷試験* (温度)	40℃ 成り行き湿度 暗所	無包装*2	3 ヶ月	規格内
	70℃ 成り行き湿度 暗所	無包装*2	1 ヶ月	規格内
苛酷試験* (湿度)	25℃ 75%RH 暗所	無包装*2	3 ヶ月	規格内
	40℃ 75%RH 暗所	無包装*2	1 ヶ月	規格内
苛酷試験* (光)	25℃ 60%RH	無包装*2 対照（遮光）	120 万 lx・hr 以上 及び 200W・hr/m ² 以上	規格内

RH：相対湿度

※：旧処方品の結果。現行処方品は軽質無水ケイ酸を含むが、旧処方品は含まない。

測定項目：性状、溶状、類縁物質、光学純度、pH、水分、溶出性、微生物限度^注、定量法

注：苛酷試験は除く

*1：ポリエチレン製ボトル+ポリプロピレン製キャップ（乾燥剤入り）

*2：無色の開放した容器

試験	保存条件・形態	保存期間	性状	含量	類縁物質	水分	評価
温度	40℃ 成り行き湿度 暗所 気密容器	3 ヶ月	規格内	規格内	全て定量 限界以下	規格内	規格内
湿度	30℃ 75%RH 暗所 開放容器	6 ヶ月	規格内	規格内	全て定量 限界以下	規格内*	規格内
光	25℃/60%RH 白色蛍光ランプ 及び 近紫外線蛍光 ランプ 開放容器	60 万 lx・hr 25 日	規格内	規格内	全て定量 限界以下	規格内	規格内
		対照 (遮光) 25 日	規格内	規格内	全て定量 限界以下	規格内	規格内
		120 万 lx・hr 50 日	規格内	規格内	全て定量 限界以下	規格内	規格内
		対照 (遮光) 50 日	規格内	規格内	全て定量 限界以下	規格内	規格内

RH：相対湿度

評価は「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について（答申）」（日本病院薬剤師会：平成 11 年 8 月 20 日）に準拠して行った。

*：1 ヶ月後水分が増加し、それ以降は変化はみられなかった（測定時期：1、3、6 ヶ月）。

7. 調製法及び溶解後の安定性

イーケプラドライシロップ 50%

溶解後の安定性については、本剤 1000mg（レベチラセタムとして 500mg）を 50mL の水道水に溶解後 24 時間室温保存し、外観（溶状）及び残存率を測定した。

保存条件・形態	溶状		残存率 (%)	
	配合直後	24 時間後	配合直後	24 時間後
室温及び室内散光下 透明ガラス容器	わずかに白濁	変化なし	100.0	100.1

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

イーケプラドライシロップ 50%と医薬品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

イーケプラ錠 250mg、500mg

（試験法）日本薬局方溶出試験法（パドル法）

条件：回転数 毎分 50 回転

試験液 水、900mL

（結果）30 分間の Q 値は 80%である（ただし、S₂ 水準までを適合とする）。

イーケプラドライシロップ 50%

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

イーケプラ錠 250mg : [PTP]100錠 (10錠×10)、500錠 (10錠×50)、[プラスチックボトル]500錠

イーケプラ錠 500mg : [PTP]100錠 (10錠×10)、500錠 (10錠×50)、[プラスチックボトル]500錠

イーケプラドライシロップ 50% : [プラスチックボトル]100g、500g

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP : ポリ塩化ビニル／アルミニウム箔

ボトル : ポリエチレン (容器) /ポリプロピレン (キャップ)

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

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

○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

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

【イーケプラ錠 250mg、500mg】

成人：通常、成人にはレベチラセタムとして1日1000mgを1日2回に分けて経口投与する。
なお、症状により1日3000mgを超えない範囲で適宜増減するが、増量は2週間以上の間隔をあけて1日用量として1000mg以下ずつ行うこと。

小児：通常、4歳以上の小児にはレベチラセタムとして1日20mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により1日60mg/kgを超えない範囲で適宜増減するが、増量は2週間以上の間隔をあけて1日用量として20mg/kg以下ずつ行うこと。ただし、体重50kg以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。

【イーケプラドライシロップ 50%】

〈部分発作（二次性全般化発作を含む）〉

成人：通常、成人にはレベチラセタムとして1日1000mg（ドライシロップとして2g）を1日2回に分けて用時溶解して経口投与する。なお、症状により1日3000mg（ドライシロップとして6g）を超えない範囲で適宜増減するが、増量は2週間以上の間隔をあけて1日用量として1000mg（ドライシロップとして2g）以下ずつ行うこと。

小児（生後6ヵ月以上）：通常、生後6ヵ月以上の小児にはレベチラセタムとして1日20mg/kg（ドライシロップとして40mg/kg）を1日2回に分けて用時溶解して経口投与する。なお、症状により1日60mg/kg（ドライシロップとして120mg/kg）を超えない範囲で適宜増減するが、増量は2週間以上の間隔をあけて1日用量として20mg/kg（ドライシロップとして40mg/kg）以下ずつ行うこと。ただし、体重50kg以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。

小児（生後1ヵ月以上6ヵ月未満）：通常、生後1ヵ月以上6ヵ月未満の小児にはレベチラセタムとして1日14mg/kg（ドライシロップとして28mg/kg）を1日2回に分けて用時溶解して経口投与する。なお、症状により1日42mg/kg（ドライシロップとして84mg/kg）を超えない範囲で適宜増減するが、増量は2週間以上の間隔をあけて1日用量として14mg/kg（ドライシロップとして28mg/kg）以下ずつ行うこと。

〈強直間代発作〉

成人：通常、成人にはレベチラセタムとして1日1000mg（ドライシロップとして2g）を1日2回に分けて用時溶解して経口投与する。なお、症状により1日3000mg（ドライシロップとして6g）を超えない範囲で適宜増減するが、増量は2週間以上の間隔をあけて1日用量として1000mg（ドライシロップとして2g）以下ずつ行うこと。

小児（4歳以上）：通常、4歳以上の小児にはレベチラセタムとして1日20mg/kg（ドライシロップとして40mg/kg）を1日2回に分けて用時溶解して経口投与する。なお、症状により1日60mg/kg（ドライシロップとして120mg/kg）を超えない範囲で適宜増減するが、増量は2週間以上の間隔をあけて1日用量として20mg/kg（ドライシロップとして40mg/kg）以下ずつ行うこと。ただし、体重50kg以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

【成人を対象とした臨床試験】

単剤療法に関する有効性検証試験（国内 N01375 試験及び外国 N01061 試験）成績より、併用療法と同様に、単剤療法における 1 日用量を設定した。

外国 N01061 試験において、主要評価項目である最終評価用量での評価期間における 6 ヶ月間発作消失被験者の割合の結果から、レベチラセタム（1000～3000mg/日）のカルバマゼピン徐放錠（400～1200mg/日）に対する非劣性が示された。国内 N01375 試験において、主要評価項目であるレベチラセタム 1000～2000mg/日投与での評価期間における 6 ヶ月間発作消失被験者の割合の結果から、有効性が認められ、1000～2000mg/日群のうち、1000mg/日から有効性が示された。外国 N01061 試験で、レベチラセタム 1000mg/日投与での評価期間における 6 ヶ月間発作消失被験者の割合は、国内 N01375 試験の結果を支持するものであった。

国内 N01375 試験及び外国 N01061 試験共にレベチラセタム 1000～3000mg/日の良好な忍容性が示された。

国内臨床試験成績を中心として、既に外国で得られている知見も参考に、有効性及び安全性の観点から検討を行い、日本人におけるレベチラセタムの併用療法の 1 日用量を設定した。レベチラセタムの併用療法として、N165 試験では、レベチラセタム 1000mg/日のプラセボに対する有効性が検証された。1000mg/日群と 3000mg/日群間の本剤有効性の比較でも、明らかな違いは認められなかった。有害事象の発現率においても、N165 試験（1000mg/日及び 3000mg/日）及び N01221 試験（500mg/日、1000mg/日、2000mg/日及び 3000mg/日）の間に大きな違いはなかった。

3000mg/日は、1000mg/日と同様にプラセボ群と比較して有害事象の発現率に明らかな違いはなく、増量することに伴う安全性上のリスクは低いと考えられ、3000mg を 1 日最高用量として設定した。

以上の検討に基づき、単剤療法に係る成人の用法及び用量について、単剤・併用に関わらず同一の用法及び用量とすることが適切であると考えられた。

【小児（4 歳以上 16 歳未満）を対象とした試験】

4 歳以上の小児の部分発作の併用療法に対する用法及び用量は、欧米での用法及び用量を参考に、N01223 試験の結果を基に設定した。

また、イーケプラドライシロップ 50%と錠剤との生物学的同等性が確認されたことから、ドライシロップ剤の用法及び用量は錠剤と同一の用法及び用量を設定した。

公表文献からは、小児における併用療法と同様の用量範囲によるレベチラセタムの単剤療法で、てんかん発作の抑制効果が認められ、忍容性は良好であることが確認された。さらに、市販後副作用データ及び国内の使用成績調査からは、安全性に関わる新たな問題は認められなかった。

以上より、小児の単剤療法における用法及び用量は併用療法と同一の用法及び用量を設定した。

【小児（生後 1 ヶ月～4 歳未満）を対象とした試験】

生後 1 ヶ月～4 歳未満の小児の部分発作に対する用法及び用量は、外国 N01288 母集団薬物動態解析の結果を基に設定した。

外国 N01288 母集団薬物動態解析において、生後 6 ヶ月～4 歳未満の小児に対する推奨用量の範囲は、4 歳以上の小児と同じ用量範囲で、成人における 1000～3000mg/日の曝露量に相当する 20～60mg/kg/日であり、生後 1～6 ヶ月未満の小児に対する推奨用量の範囲は、4 歳以上の小児に対する用量の 70%の 14～42mg/kg/日であることが示された。

また、外国人の小児の年齢範囲ごとのレベチラセタムの曝露量は、日本人の小児と類似していることから、日本人の生後 1 ヶ月～4 歳未満の小児の推奨用法・用量に適用することが可能と考えられた。

以上より、生後 1 ヶ月～4 歳未満の小児てんかん患者の部分発作に対する用量を設定した。

【強直間代発作に対する成人を対象とした臨床試験】

強直間代発作を有する日本人及び中国人を対象とした国際共同臨床試験（N01159 試験⁹⁾）では、既存の抗てんかん薬を併用したうえで 1000 又は 3000mg/日まで増量する用法及び用量を設定し、強直間代発作の抑制効果が認められた。また、3000mg/日投与時の安全性に大きな問題は認められなかった。

以上より、強直間代発作を有する成人てんかん患者に対するレベチラセタムの用量も、既存の抗てんかん薬を併用したうえで部分発作と同様の用量に設定した。

【強直間代発作に対する小児（4歳以上16歳未満）を対象とした臨床試験】

日本人小児を対象とした強直間代発作に対する臨床試験データはないが、強直間代発作の病態としては、小児と成人のてんかん患者ともに類似していることを踏まえ、成人患者と同等の有効性が期待できると考えられた。

部分発作を有する小児てんかん患者（4歳以上）を対象とした N01223 試験及び N159 試験の成績と、成人てんかん患者を対象とした N165 試験及び N01221 試験の成績から、部分発作における有効性及び安全性が小児てんかん患者と成人てんかん患者で大きく異なるものではなかった。

以上より、強直間代発作を有する小児てんかん患者（4歳以上）に対するレベチラセタムの用量は、既存の抗てんかん薬を併用したうえで単剤療法と同様の用量に設定した。

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

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

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

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

(解説)

- 7.1 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。
- 7.2 本剤は腎排泄型の薬剤であり、腎機能障害を有する患者では、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本剤の全身クリアランス、及び本剤並びに主代謝物 (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。

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、本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、本剤及び主代謝物 (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と考えられる。本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。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

①成人

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 (国内)	N201	薬物動態及び安全性の検討 健康成人男性 (17例)	単回経口投与試験 プラセボ対照、二重盲検、8用量漸増、 単回投与	◎	1
	N202	薬物動態及び安全性の検討 健康成人男性 (16例)	反復経口投与試験 プラセボ対照、二重盲検、反復投与	◎	2
	N203	薬物動態に及ぼす 食事の影響の検討 健康成人男性 (12例)	非盲検、2期クロスオーバー、単回投与	◎	50
	N01377	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 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	◎	47
第Ⅰ相試験 (海外)	N01077	薬物動態及び安全性の検討 健康成人 (18例)	単回経口投与試験 非盲検、2期クロスオーバー、単回投与	○	60
	N046	マスバランスの検討 健康成人 (4例)	非盲検、単回投与	○	61
	N01077	薬物動態の検討 健康成人 (18例)	絶対的バイオアベイラビリティの検討 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	○	60
	N01173	薬物動態の検討 健康成人 (9例)	消化管吸収部位試験 非盲検、4期クロスオーバー、単回投与	○	62
特殊集団 (海外) 臨床薬理試験…	N083	薬物動態及び安全性の検討 高齢者 (16例)	高齢者単回/反復投与試験 非盲検、単回投与及び反復投与	○	18
	N139	薬物動態及び安全性の検討 肝機能低下者 (21例)	肝機能低下者単回投与試験 非盲検、単回投与、並行群間比較	○	17
臨床薬理試験…薬物相互作用 (海外)	N135	経口避妊薬との薬物 相互作用の検討 健康成人 (18例)	プラセボ対照二重盲検、 2期クロスオーバー、反復投与	○	54
	N144	ジゴキシンとの薬物 相互作用の検討 健康成人 (12例)	プラセボ対照二重盲検、 2期クロスオーバー、反復投与	○	55
	N146	ワルファリンとの 薬物相互作用の検討 健康成人 (28例)	プラセボ対照二重盲検、 2期クロスオーバー、反復投与	○	56
	N150	プロベネシドとの 薬物相互作用の検討 健康成人 (24例)	非盲検、2期クロスオーバー、反復投与	○	57
	N160	バルプロ酸ナトリウム との薬物相互作用の 検討 健康成人 (16例)	非盲検、1-シークエンスクロスオーバー、 単回投与	○	52
	N143	フェニトインとの 薬物相互作用の検討 てんかん患者 (8例)	非盲検、12週間併用反復投与	○	51
第Ⅱ・Ⅲ相試験 (国内)	N165	有効性及び安全性の 検討 部分発作を有する てんかん患者 (213例)	プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較 (併用療法；プラセボ、1000mg/日及び 3000mg/日の比較)	◎	5
	N01221	有効性、安全性及び 薬物動態の検討 部分発作を有する てんかん患者 (351例)	プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較 (併用療法；プラセボ、500mg/日、 1000mg/日、2000mg/日及び3000mg/日 の比較)	◎	6
	N01375	有効性及び安全性の 検討 部分発作を有する 新たに又は最近 診断を受けた てんかん患者 (70例)	多施設共同、2用量群、無作為化、非盲検、 非対照(単剤療法；1000～2000mg/日群、 3000mg/日群)	◎	4

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Ⅱ・Ⅲ相試験 (国内)	N01159 有効性及び安全性の検討	強直間代発作を有するてんかん患者(16歳以上)(251例)	多施設共同、プラセボ対照、二重盲検、無作為化、並行群間比較 (併用療法；1000mg/日、又は1000→2000→3000mg/日へ増量)	◎	9
長期投与試験 (国内)	N01020 長期投与時の有効性及び安全性の検討	部分発作を有するてんかん患者(151例)	非対照、非盲検、N165試験(引用文献5)からの継続投与 (併用療法；1000～3000mg/日)	◎	11
	N01222 第1期：有効性、安全性及び薬物動態の検討 第2期：長期投与時の安全性及び有効性の検討	部分発作を有するてんかん患者(第1期：313例、第2期：360例)	非対照、非盲検、N01221試験(引用文献6)及びN01020試験(引用文献8)からの継続投与 <N01222試験>(併用療法；500～3000mg/日)	◎	12
	N01361 長期投与時の安全性及び有効性の検討	先行試験(N01159又はN01363試験)を完了した、又はN01159試験を効果不十分のため早期中止した日本人被験者(44例)	多施設共同、非対照、非盲検、長期継続投与 体重20kg未満：ドライシロップ剤20～60mg/kg/日 16歳未満かつ体重20～50kg未満：ドライシロップ剤又は錠剤20～60mg/kg/日 16歳未満かつ体重50kg以上又は16歳以上：ドライシロップ剤又は錠剤1000～3000mg/日	◎	14
(国内・海外) その他	母集団薬物動態解析	—	日本人と外国人の母集団薬物動態解析	○	53

②小児

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
臨床薬理試験 (海外)	N151 有効性、忍容性及び薬物動態の検討	部分発作を有するてんかん患者(24例)	非盲検、単回及び反復投与(錠剤)	○	3
	N01052 薬物動態及び安全性の検討	てんかん患者(生後1ヵ月～4歳未満)(13例)	多施設共同、非盲検、単回投与(経口服液剤)	○	69
第Ⅲ相試験 (海外)	N01009 有効性及び安全性の検討	部分発作を有するてんかん患者(生後1ヵ月～4歳未満)(116例)	多施設共同、プラセボ対照、二重盲検、無作為化、並行群間比較(経口服液剤)	◎	7
	N159 有効性、安全性及び薬物動態の検討	てんかん患者(4～16歳)(101例)	プラセボ対象、二重盲検、並行群間比較(錠剤)	○	80
第Ⅲ相試験 (国内)	N01223 第1期：有効性、安全性及び薬物動態の検討 第2期：長期投与時の安全性、有効性及び薬物動態の検討	部分発作を有するてんかん患者(4～16歳未満)(第1期：73例、第2期：55例)	非対照、非盲検、長期投与継続試験(第1期：ドライシロップ剤、第2期：ドライシロップ剤又は錠剤)	◎	13

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Ⅲ相試験 (国内)	EP0100	有効性、安全性及び薬物動態の検討	部分発作を有するてんかん患者(生後1ヵ月～4歳未満)(併用療法:32例、単剤療法:6例)	多施設共同、非対照、非盲検(ドライシロップ剤)	◎	8
	N01363	有効性及び安全性の検討	強直間代発作を有するてんかん患者(4～16歳未満)(13例)	多施設共同、非対照、非盲検 体重50kg未満: 20→40→60mg/kg/日へ増量 体重50kg以上: 1000→2000→3000mg/日へ増量	◎	10
長期投与試験 (海外)	N01148	長期投与時の安全性及び有効性の検討	先行試験(N01009又はN01103試験)に参加した、先行試験の観察期間で中止した、又は本試験に直接登録した、部分発作を有するてんかん患者(生後1ヵ月～16歳)(安全性及び有効性評価:152例、薬物動態/薬力学評価:80例)	多施設共同、非対照、非盲検(経口服液剤又は錠剤)	○	15
その他 (国内)	N01304	母集団薬物動態解析	—	日本人小児及び成人てんかん患者の母集団薬物動態解析	◎	58
その他 (海外)	N01288	母集団薬物動態解析及び薬物相互作用	—	小児てんかん患者(生後1ヵ月～16歳)の母集団薬物動態解析	○	59
	N01308	母集団 Exposure-Response 解析	—	小児(生後1ヵ月～16歳)及び成人のてんかん患者の母集団 Exposure-Response 解析	○	81
	CL0444	母集団薬物動態及び薬物動態・薬力学解析	—	部分発作を有する小児(生後1ヵ月～16歳)及び成人のてんかん患者の母集団薬物動態及び薬物動態・薬力学解析	○	82
生物学的同等性 (海外)	N01339	ドライシロップ剤と錠剤の生物学的同等性の検討	健康成人(26例)	非盲検、無作為化、2期クロスオーバー、単回投与	◎	48

(2) 臨床薬理試験

① 日本人健康成人男性における単回経口投与時の薬物動態 (N201)¹⁾

健康成人男性にレベチラセタム 250～5000mg を単回経口投与したときの安全性を検討した。その結果、自覚症状や臨床検査において、本剤との因果関係が否定できない異常所見並びに異常変動が認められたが、重篤な症状や臨床的に問題となるような異常変動は認められなかった。また、体重、バイタルサイン、心電図検査、内分泌学的検査、尿検査及びタッピング検査などにおいても、臨床的に問題となる異常変動は認められず、5000mg までの単回経口投与において、安全性に問題はなかった。

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

注意：本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人にはレベチラセタムとして 1 日 1000mg を 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により 1 日 3000mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 2 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 1000mg 以下ずつ行うこと。」である。

② 日本人健康成人男性における反復経口投与時の薬物動態 (N202)²⁾

健康成人男性にレベチラセタムを 1 回 1000mg 及び 1500mg 1 日 2 回食後に 7 日間(合計 13 回)反復経口投与したときの安全性を検討した。その結果、依存性調査及び脳波検査でレベチラセタムの影響がみられたが臨床的に問題となるような重篤な所見ではなく、また、これら以外の安全性に関わる観察並びに検査項目においても臨床的に問題となる異常変動はみられなかったことから、1 日投与量 3000mg までのレベチラセタムの反復経口投与において安全性に問題はないと判断された。

社内資料 (EKEP-00104-01-1001) 日本人健康成人におけるレベチラセタム反復投与時の薬物動態

③ 部分発作を有する外国人小児てんかん患者 (6～12 歳) に対する単回投与 (海外データ) (N151)³⁾

部分発作を有する外国人小児てんかん患者にレベチラセタムとして 20mg/kg を単回経口投与し (1 日目)、また、レベチラセタムとして 10～40mg/kg/日 [10mg/kg/日で投与を開始し (2 日目)、14 日目に 20mg/kg/日に増量、28 日目に 40mg/kg/日に増量] を 1 日 2 回に分けて 98 日間反復経口投与した。その結果、本剤との因果関係が否定できない異常所見並びに異常変動が認められたが、重篤な症状や臨床的に問題となるような異常変動は認められなかった。また、体重、バイタルサイン、尿検査は、臨床的に重要な傾向は認められなかった。心電図においては、心電図異常が認められたものの臨床的に重要でないと判断された。

社内資料 (LEV-PRM-022801-052013) 外国小児てんかん患者における
レベチラセタム単回投与時の薬物動態

(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

① 部分発作に対する単剤療法 (N01375)⁴⁾

目的	部分発作を有する新たに又は最近診断を受けたてんかん患者を対象に、レベチラセタム 1000～2000mg/日群の最終評価用量における 6 ヶ月間発作消失被験者の割合を評価項目として、レベチラセタム単剤療法の有効性を評価する。
試験デザイン	多施設共同、2 用量群、無作為化、非盲検、非対照試験
対象	部分発作を有する新たに又は最近診断を受けた 16 歳以上の日本人てんかん患者
主な登録基準	部分発作を過去 1 年以内に 2 回以上かつ過去 3 ヶ月以内に 1 回以上有し、6 ヶ月間治療を受けていなかった患者で、Visit 1 来院時 (本試験登録時) の年齢が 16 歳以上のもの。

試験方法	対象をレベチラセタム 1000~2000mg/日群又は 3000mg/日群に 6 : 1 の割合で無作為に割り付け、非盲検下でレベチラセタム 1000~3000mg/日を単剤療法として 1 日 2 回、26 週間経口投与し、その後、さらに 26 週間継続投与を行った。 1000~2000mg/日群では、初回投与量を 1000mg/日とし、安定化期間 1 週間、評価期間 26 週間及び維持期間 26 週間に 1000mg/日を投与した。1000mg/日の評価期間中に発作が発現した場合は 2000mg/日へ増量し、再び安定化期間、評価期間及び維持期間に 2000mg/日を投与した。維持期間終了後、希望する被験者は継続投与期間に移行し、維持期間と同じ用量を継続投与した。 3000mg/日群では、初回投与量を 1000mg/日とし、増量期間に 2000mg/日まで増量した後、安定化期間から 3000mg/日を投与し、評価期間及び維持期間に継続した。被験者が治験を中止する場合又は継続投与期間に移行しない場合は、減量中止期間に移行し、レベチラセタムを漸減中止した。被験者は最終投与日の 2 週間後に後観察のために来院した。 減量中止期間を除き、治験期間中の治験薬以外の抗てんかん薬の使用は禁止とした。
主要評価項目	1000~2000mg/日群の最終評価用量での評価期間における 6 ヶ月間発作消失被験者の割合
副次評価項目	a) 3000mg/日群の評価期間における 6 ヶ月間発作消失被験者の割合 b) 1000~2000mg/日群の最終評価用量及び 3000mg/日群における 1 年間発作消失被験者の割合 c) 1000~2000mg/日群の最終評価用量における初回発作までの日数 d) 1000~2000mg/日群の最終評価用量における治験中止までの日数
解析方法	主要評価項目について、発作消失患者の割合及び両側 95%信頼区間を算出した。評価期間における 6 ヶ月間発作消失患者の割合の両側 95%信頼区間下限値が、従来の抗てんかん薬の比較試験に基づき臨床的に意味のある有効性の閾値として設定された 40%よりも大きい場合、有効と判断することとした。副次評価項目について、1 年間発作消失被験者の割合及び 95%信頼区間を算出した。3000mg/日群では、6 ヶ月間及び 1 年間発作消失被験者の割合及び 95%信頼区間を算出した。初回発作までの日数及び治験中止までの日数は、Kaplan-Meier 法を用いて解析した。初回発作までの日数の中央値、治験中止までの日数の中央値、及びそれぞれの日数の 95%信頼区間を推定した。

【結果】

<主要評価項目>

- ・評価期間における 6 ヶ月間発作消失被験者の割合

1000~2000mg/日群の最終評価用量での評価期間における 6 ヶ月間発作消失被験者の割合は下表に示すとおりであった。

	1000~2000mg/日群 ^{a)} (n=61)
6 ヶ月間 (評価期間) 発作消失被験者数(%)	45 (73.8)
両側 95%信頼区間	60.9, 84.2
p 値 ^{b)}	< 0.0001

a) 最終評価用量での評価

b) 6 ヶ月間発作消失被験者の割合を 40%とした帰無仮説に対する p 値を 2 項分布を用いて算出した。

<副次評価項目>

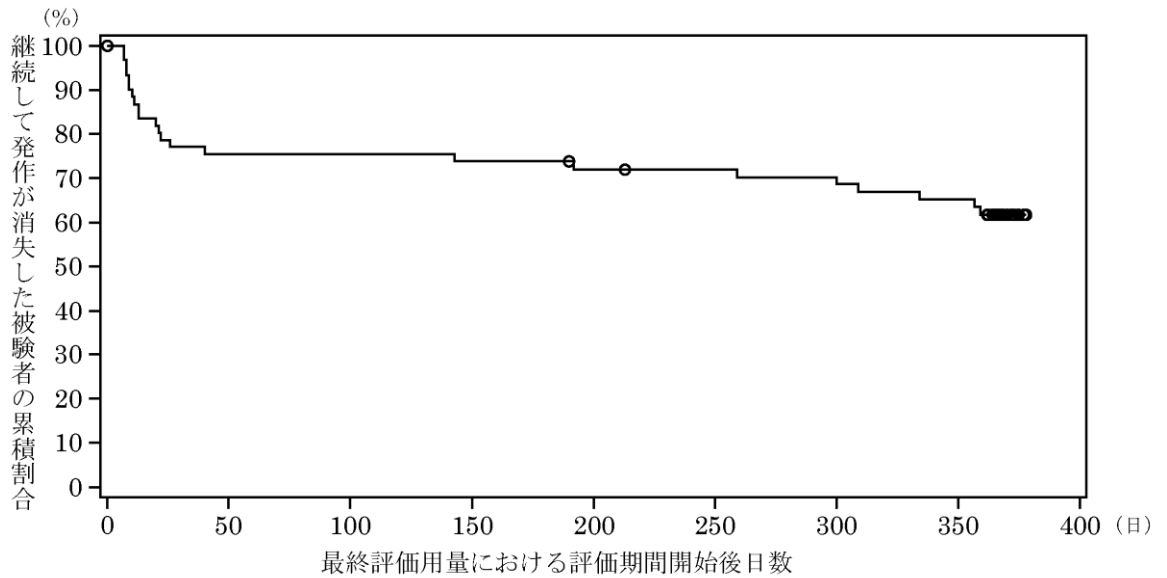
- a) 3000mg/日群の評価期間における 6 ヶ月間発作消失被験者の割合、b) 1000~2000mg/日群の最終評価用量及び 3000mg/日群における 1 年間発作消失被験者の割合は、下表に示すとおりであった。

	1000~2000mg/日群 ^{a)} (n=61)	3000mg/日群 (n=9)
6 ヶ月間 (評価期間) 発作消失被験者数(%)	主要評価項目参照	2 (22.2)
両側 95%信頼区間		2.8, 60.0
1 年間発作消失被験者数(%)	36 (59.0)	1 (11.1)
両側 95%信頼区間	45.7, 71.4	0.3, 48.2

a) 最終評価用量での評価

c) 初回発作までの日数

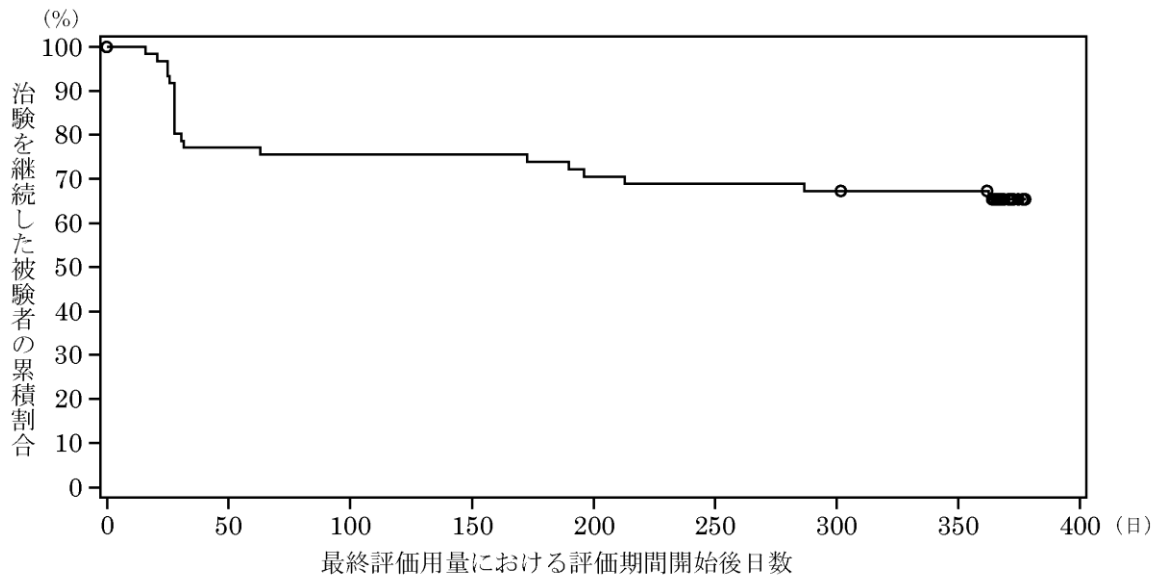
最終評価用量での初回発作までの日数を示した Kaplan-Meier 曲線を以下に示した。



○は打ち切りを示す
1000~2000mg/日群 61例

d) 試験中止までの日数

最終評価用量での試験中止までの日数を示した Kaplan-Meier 曲線を以下に示した。



○は打ち切りを示す
1000~2000mg/日群 61例

<副作用>

治療期間（増量期間+安定化期間+評価期間+維持期間+減量中止期間）に発現した副作用は、全体で 71 例中 39 例（54.9%）であり、1000~2000mg/日群で 61 例中 35 例（57.4%）及び 3000mg/日群で 10 例中 4 例（40.0%）であった。主な副作用は傾眠 32.4%（23/71 例）、倦怠感 4.2%（3/71 例）、易刺激性 2.8%（2/71 例）、浮動性めまい 4.2%（3/71 例）、感覚鈍麻 2.8%（2/71 例）及び湿疹 2.8%（2/71 例）であった。

社内資料（JP/KP/1602/0041）日本における部分発作単剤療法の第Ⅲ相試験

② 部分発作を有する日本人成人てんかん患者に対するプラセボ対照並行群間二重盲検比較試験 (N165) ⁵⁾

目的	標準的な抗てんかん薬により治療を受けているにもかかわらず発作のコントロールが不十分な日本人の部分発作を有するてんかん患者における本剤の有効性及び安全性の検討
試験デザイン	多施設共同、プラセボ対照、二重盲検、無作為化、並行群間比較試験
対象	部分発作を有するてんかん患者
主な登録基準	年齢 16～65 歳（同意取得時）、観察期間開始から観察期間終了までの 12 週間で最低 12 回の部分発作を経験し、かつ 4 週ごとに最低 2 回の部分発作を経験した患者で、標準的な抗てんかん薬の内、1 剤以上 3 剤以内による治療を受けている患者。
試験方法	観察期間（単盲検期間）12 週間において、服薬中の抗てんかん薬 1～3 剤にプラセボ錠を 1 日 2 回（朝、夕）、12 週間併用経口投与した。その後の治療期間（二重盲検期間：増量期間 4 週間、評価期間 12 週間、減量期間 4 週間あるいは移行期間 6 週間）において、服薬中の抗てんかん薬 1～3 剤に本剤 250mg、500mg 錠又はプラセボ錠を 1 日 2 回（朝、夕食後）併用投与した。投与量は 1000mg/日、3000mg/日又はプラセボの 3 群とした。
主要評価項目	評価期間における週あたりの部分発作回数の対数化調整済平均値
副次評価項目	a) レスポンダーレート（評価期間の週あたりの部分発作回数が観察期間に比べ 50%以上あるいは 75%以上改善した被験者の割合） b) 評価期間における観察期間からの週あたりの部分発作回数減少数及び減少率 c) 部分発作型別発作回数の対数化調整済平均値、減少数及び減少率 d) 発作消失被験者の割合
解析方法	評価期間における対数変換した週あたり部分発作回数を目的変数、投与群を要因、観察期間における対数変換した週あたり部分発作回数を共変量とする共分散分析を行い、残差分散と各投与群の調整済平均値を用いて、以下の手順により有効性の検証を行った。有意水準は両側 5%とした。 有効性の検証の手順として、まずプラセボ群、1000mg/日群、3000mg/日群に (-2,1,1) の対比を与えて、この対比の有意性を検討した。この対比が有意であれば、レベチラセタムはプラセボより有意に優れていると判断して、1000mg/日群とプラセボ群の比較に進み、(-1,1,0) の対比の有意性を検討した。この対比が有意であれば、1000mg/日はプラセボより有意に優れていると判断した。3000mg/日群の位置づけは、対数化した平均発作回数の記述統計量から考察した。

【結果】

＜主要評価項目；検証的な解析結果＞

- ・評価期間における週あたりの部分発作回数の対数化調整済平均値
本剤投与群とプラセボ群間に統計学的有意差が認められた。

〔週あたりの部分発作回数の対数化調整済平均値〕

項目		プラセボ群 (n=70)	本剤投与群	
			1000mg/日 (n=72)	3000mg/日 (n=71)
例数 ^{a)}		65	64	63
週あたりの部分 発作回数 ^{b)}	観察期間	2.73 (1.99-5.38)	3.58 (1.75-5.76)	3.44 (1.93-6.63)
	評価期間	2.67 (1.50-5.39)	2.25 (1.04-5.38)	2.08 (1.21-6.57)
対数化調整済平均値 ^{c)}		1.563	1.354	1.302
プラセボに対する 減少率 (%)	減少率 ^{d)}	—	20.9 (10.2, 30.4)	
	p 値 ^{e)}		p<0.001	
	減少率 ^{d)}	—	18.8 (6.0, 29.9)	23.0 (10.7, 33.6)
	p 値 ^{e)}		p=0.006	p<0.001

- a) 評価可能例数：観察期間及び評価期間の両データが揃っている被験者数
- b) 中央値（第 1 四分位点，第 3 四分位点）
- c) 評価期間における週あたりの部分発作回数の自然対数変換後の共分散分析における最小二乗平均値
- d) カッコ内は 95%信頼区間
- e) プラセボ群との比較：共分散分析；検証的な解析結果

<副次評価項目>

a) レスポンダーレート

本剤各投与群の50%レスポンダーレートはプラセボ群より高く、統計学的有意差が認められた。

項目		プラセボ群 (n=70)	本剤投与群	
			1000mg/日 (n=72)	3000mg/日 (n=71)
50%レスポンダーレート ^{a)}	レスポンダーの割合	13.8(9/65)	31.3(20/64)	28.6(18/63)
	p値 ^{b)}	—	p=0.021	p=0.045
	p値 ^{b)}	—	p=0.017	

a) 評価期間の週あたりの部分発作回数が観察期間に比べ50%以上改善した被験者の割合

b) プラセボ群との比較：Logistic 回帰分析；名目上の p 値

b) 評価期間における観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率

本剤各投与群の部分発作回数減少率はプラセボ群より高く、統計学的有意差が認められた。

項目	プラセボ群 (n=70)	本剤投与群	
		1000mg/日 (n=72)	3000mg/日 (n=71)
例数	65	64	63
中央値	6.11 (-22.53-34.61)	19.61 (2.74-60.14)	27.72 (-6.30-55.29)
中央値との差	—	21.4 (7.0, 36.6)	21.6 (6.2, 37.5)
p 値 ^{a)}	—	p=0.005	p=0.007

a) プラセボ群との比較：Wilcoxon の順位和検定；名目上の p 値

c) 部分発作型別発作回数の減少率

部分発作型別発作回数減少率の結果を以下に示す。

発作型	結果 ^{a)}
複雑部分発作 (CPS)	本剤各投与群 (1000mg/日群及び3000mg/日群) とプラセボ群との間に統計学的有意差が認められた。
単純部分発作 + 複雑部分発作 (SPS+CPS)	
単純部分発作 (SPS)	本剤各投与群とプラセボ群との間に統計学的有意差は認められなかった。
二次性全般化発作 (SGTC)	3000mg/日群とプラセボ群との間に統計学的有意差が認められたが、1000mg/日群とプラセボ群との間に統計学的有意差は認められなかった。

CPS：複雑部分発作、SGTC：二次性全般化発作、SPS：単純部分発作

d) 発作消失被験者の割合

評価期間における発作消失被験者は、1000mg/日群では2例、3000mg/日群では3例が認められたが、プラセボ群では認められなかった。

<副作用>

増量期間+評価期間にみられた副作用はそれぞれプラセボ群 50.0% (35/70 例)、本剤 1000mg 群 56.9% (41/72 例) 及び本剤 3000mg 群 54.9% (39/71 例) であった。主な副作用は 1000mg/日投与群で、傾眠 13.9% (10/72 例)、鼻咽頭炎 8.3% (6/72 例)、浮動性めまい 8.3% (6/72 例)、3000mg/日投与群で傾眠 9.9% (7/71 例)、鼻咽頭炎 8.5% (6/71 例)、浮動性めまい 5.6% (4/71 例) であった。

社内資料 (JP/KP/1601/0027) 日本における部分発作併用療法のプラセボ対照比較試験 (試験 1)

③ 部分発作を有する日本人成人てんかん患者に対するプラセボ対照並行群間二重盲検比較試験 (N01221) ⁶⁾

目的	抗てんかん薬 1～3 剤による治療において十分な発作コントロールが得られない部分発作を有するてんかん患者における本剤併用投与による有効性及び安全性の検討
試験デザイン	多施設共同、プラセボ対照、二重盲検、無作為化、並行群間比較試験
対象	抗てんかん薬 1～3 剤による治療において十分な発作コントロールが得られない部分発作を有する 16 歳以上 65 歳未満のてんかん患者
主な登録基準	年齢 16 歳以上 65 歳未満 (同意取得時)、部分発作に対する標準的な抗てんかん薬による治療が少なくとも 2 剤以上でなされ、観察期間 12 週間に 12 回以上、かつ 4 週ごとに 2 回以上の部分発作が発現した患者。
試験方法	観察期間 (単盲検期間) 12 週間において、服薬中の抗てんかん薬 1～3 剤にプラセボ錠を 1 日 2 回 (朝、夕)、12 週間併用経口投与した。 その後の治療期間 (二重盲検期間) 全 20 週間 (内、増量期間 4 週間、評価期間 12 週間、減量期間あるいは移行期間 4 週間) において、服薬中の抗てんかん薬 1～3 剤に本剤又はプラセボを 1 日 2 回 (朝、夕) 併用経口投与した。投与群は 500、1000、2000、3000mg/日又はプラセボの 5 群とした。
主要評価項目	評価期間における観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率
副次評価項目	a) 評価期間における週あたりの部分発作回数の対数化調整済平均値 b) レスポンダーレート (評価期間の部分発作回数が観察期間に比べ 50%以上あるいは 75%以上改善した患者の割合) c) 評価期間における発作消失被験者の割合 d) 評価期間における部分発作回数減少率の分類 (-25%未満、-25%以上 25%未満、25%以上 50%未満、50%以上 75%未満、75%以上 100%未満、100%) e) 評価期間における部分発作型別発作回数減少率
解析方法	部分発作回数減少率について、多重性を考慮して閉手順を用いて以下の順で解析を実施した。有意水準は両側 5%とした。 〔主解析〕 3000mg/日群、1000mg/日群とプラセボ群を、Kruskal-Wallis 検定 (有意水準両側 5%) を用いて比較する。この p 値が 0.05 以下であった場合、1000mg/日群とプラセボ群を、Wilcoxon 順位和検定 (有意水準両側 5%) を用いて比較する。この p 値が 0.05 以下であった場合、3000mg/日群とプラセボ群を、Wilcoxon 順位和検定 (有意水準両側 5%) を用いて比較する。

【結果】

< 主要評価項目 ; 検証的な解析結果 >

- 観察期間及び評価期間における週あたりの部分発作回数

観察期間及び評価期間における週あたりの部分発作回数及び部分発作回数減少率は下表に示すとおりであった。

〔週あたりの部分発作回数及び部分発作回数減少率〕

項目	プラセボ群 (n=70)	本剤投与群				
		500mg/日 (n=71)	1000mg/日 (n=70)	2000mg/日 (n=70)	3000mg/日 (n=70)	
例数 ^{a)}	69	68	68	68	66	
週あたりの部分発作回数 ^{b)}	観察期間	3.00 (1.42, 6.50)	2.58 (1.50, 6.13)	2.75 (1.71, 5.17)	3.25 (1.58, 7.00)	2.65 (1.33, 5.50)
	評価期間	2.45 (1.17, 5.25)	2.13 (1.13, 5.21)	2.33 (1.04, 4.04)	2.60 (1.13, 6.50)	2.00 (0.92, 4.67)
観察期間からの減少率	12.50 (-5.81, 31.25)	12.92 (-13.56, 41.89)	18.00 (-12.25, 39.91)	11.11 (-19.64, 39.09)	31.67 (0.00, 52.07)	
中央値の差 ^{c)}		0.43 (-12.35, 13.21)	2.27 (-9.23, 14.44)	-2.12 (-15.30, 10.33)	14.93 (1.98, 27.64)	

a) 評価可能例数：発作回数が観察期間 (>0)、評価期間 (>0) である被験者数

b) 中央値 (第 1 四分位点, 第 3 四分位点)

c) カッコ内は 95%信頼区間

主要評価項目である観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率は下表のとおりであり、本剤 1000mg/日群、3000mg/日群及びプラセボ群の 3 群間において統計学的な有意差は認められなかった (Kruskal-Wallis 検定)。

〔週あたりの部分発作回数減少率〕

項目	プラセボ群 (n=70)	本剤投与群	
		1000mg/日 (n=70)	3000mg/日 (n=70)
例数 ^{a)}	69	68	66
観察期間からの減少率	12.50 (-5.81, 31.25)	18.00 (-12.25, 39.91)	31.67 (0.00, 52.07)
部分発作回数減少率の3群間比較 ^{b)}	p=0.067		

a) 評価可能例数：週あたりの部分発作回数が観察期間 (>0)、評価期間 (≥0) である被験者数

b) Kruskal-Wallis 検定；検証的な解析結果

()：中央値（第1四分位点，第3四分位点）

<副次評価項目>

a) 評価期間における週あたりの部分発作回数の対数化調整済平均値

本剤投与群（1000mg/日群+3000mg/日群）とプラセボ群を比較したところ、本剤投与群のプラセボ群に対する減少率（95%信頼区間）は7.2（-3.9, 17.1）%であり、統計学的に有意な差は認められなかった（p=0.197；名目上のp値）。

b) レスponderレート

50%レスponderレートにおいて、事前に計画した閉手順の解析1として、本剤投与群（1000mg/日群+3000mg/日群）とプラセボ群を比較したところ、統計学的有意差が認められた（p=0.025；名目上のp値）。続く解析2として1000mg/日群とプラセボ群を比較したところ、オッズ比（95%信頼区間）は1.6（0.6, 4.3）であり、統計学的に有意な差を認めなかった（p=0.319；名目上のp値）。

項目		プラセボ群 (n=70)	本剤投与群			
			500mg/日 (n=71)	1000mg/日 (n=70)	2000mg/日 (n=70)	3000mg/日 (n=70)
50%レスponderレート ^{注)}	レスponderの割合	11.6(8/69)	19.1(13/68)	17.6(12/68)	16.2(11/68)	33.3(22/66)
	結果	1000mg/日群+3000mg/日群とプラセボ群の比較 オッズ比（95%信頼区間）：2.6（1.1, 6.0） p=0.025				

注：評価期間の週あたりの部分発作回数が観察期間に比べ50%以上改善した被験者の割合

c) 評価期間における発作消失被験者の割合

プラセボ群及び500mg/日群では発作消失被験者が認められなかったのに対し、1000mg/日群、2000mg/日群及び3000mg/日群では各2例の発作消失被験者が認められた。

d) 評価期間における部分発作回数減少率の分類

評価期間における観察期間からの部分発作回数減少率を6つの区分に分類し、投与群ごとの被験者数及び割合を算出した結果を以下に示す。

分類	プラセボ群 (n=70)	本剤投与群			
		500mg/日 (n=71)	1000mg/日 (n=70)	2000mg/日 (n=70)	3000mg/日 (n=70)
-25%未満	5.8	19.1	16.2	23.5	15.2
-25%以上 25%未満	62.3	41.2	44.1	41.2	30.3
25%以上 50%未満	20.3	20.6	22.1	19.1	21.2
50%以上 75%未満	7.2	13.2	11.8	8.8	22.7
75%以上 100%未満	4.3	5.9	2.9	4.4	7.6
100%	0	0	2.9	2.9	3.0

- e) 評価期間における部分発作型別発作回数減少率
 部分発作型別発作回数減少率の結果を以下に示す。

発作型	結果
複雑部分発作 (CPS)	本剤各投与群とプラセボ群の3群間に統計学的有意差は認められなかった ^{a)}
単純部分発作 + 複雑部分発作 (SPS+CPS)	
単純部分発作 (SPS)	
二次性全般化発作 (SGTC)	

CPS : 複雑部分発作、SGTC : 二次性全般化発作、SPS : 単純部分発作

a) Kruskal-Wallis 検定

<副作用>

増量期間+評価期間にみられた副作用はそれぞれプラセボ群 58.6% (41/70 例)、本剤 500mg 群 60.6% (43/71 例)、1000mg 群 61.4% (43/70 例)、2000mg 群 58.6% (41/70 例)、3000mg 群 64.3% (45/70 例) であった。主な副作用は腹痛、下痢、鼻咽頭炎、挫傷、好中球数減少、白血球数増加、浮動性めまい、頭痛、傾眠であった。本剤 3000mg 群に胃癌による死亡例が 1 例報告された。主な副作用は 500mg/日投与群で、鼻咽頭炎 14.1% (10/71 例)、下痢 9.9% (7/71 例)、浮動性めまい 7.0% (5/71 例)、傾眠 7.0% (5/71 例)、1000mg/日投与群で、鼻咽頭炎 18.6% (13/70 例)、傾眠 10.0% (7/70 例)、2000mg/日投与群で、傾眠 17.1% (12/70 例)、鼻咽頭炎 15.7% (11/70 例)、挫傷 7.1% (5/70 例)、3000mg/日投与群で鼻咽頭炎 21.4% (15/70 例)、傾眠 17.1% (12/70 例)、好中球数減少 7.1% (4/70 例) であった。

社内資料 (JP/KP/1601/0026) 日本における部分発作併用療法のプラセボ対照比較試験 (試験 2)

<投与開始用量設定の根拠>

増量期間における部分発作回数減少率は、初期投与量 500mg 群で 18.1%、1000mg 群で 33.3% であった。また、増量期間における副作用発現率は 500mg 群で 26.8%、1000mg 群で 28.6% であった。このように、初期投与量 500mg 群と 1000mg 群において副作用発現率に差が認められない一方、発作回数減少率には有意差が認められたため、本剤 1000mg/日を投与開始用量と設定した。

増量期間の発作回数減少率		
プラセボ群	本剤投与群	
	500mg	1000mg
3.7% (n=70)	18.1% (n=71) p=0.058*	33.3% (n=70) p<0.001*
増量期間の副作用発現率		
プラセボ群	本剤投与群	
	500mg	1000mg
25.7% (18/70)	26.8% (19/71)	28.6% (20/70)

*プラセボとの比較 : Wilcoxon 順位和検定

社内資料 (JP/KP/1601/0026) 日本における部分発作併用療法のプラセボ対照比較試験 (試験 2)

④ 部分発作を有する外国人小児てんかん患者（生後 1 ヶ月以上 4 歳未満）に対するプラセボ対照 並行群間二重盲検比較試験（N01009）⁷⁾

目的	部分発作を有する生後 1 ヶ月～4 歳未満の難治性てんかん患者における本剤併用投与による有効性及び安全性の検討
試験デザイン	多施設共同、プラセボ対照、二重盲検、無作為化、並行群間比較試験
対象	部分発作を有する生後 1 ヶ月～4 歳未満の難治性てんかん患者
主な登録基準	年齢生後 1 ヶ月以上 4 歳未満、体重 4.0kg 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。
試験方法	観察期間において、抗てんかん薬 1～2 剤服薬中の患者を、本剤投与群又はプラセボ群に 1：1 の割合で無作為に割り付け、二重盲検下で 10%レベチラセタム経口服液剤を 20～50mg/kg/日又はプラセボを、1 日 2 回（朝・夕）併用経口投与した。本剤投与群は投与開始日に 25mg/kg/日（生後 1～6 ヶ月未満の場合は 20mg/kg/日、以下同様）を 1 日間投与し（増量期間）、その後 50mg/kg/日（40mg/kg/日）を 4.5 日間投与した（維持期間）。 評価期間は増量期間＋維持期間とした。
主要評価項目	部分発作に対する 50%レスポンス率（評価期間の 1 日平均発作回数が観察期間に比べ 50%以上減少した患者の割合）
副次評価項目	a) サブグループ解析：年齢グループ別の 50%レスポンス率 b) 1 日平均部分発作回数減少数及び減少率 c) 中止率 d) 評価期間の中止までの期間 等
解析方法	安全性の解析、中止率及び評価期間の中止までの期間は、治験薬を 1 回以上投与されたすべての患者集団（ITT）、有効性の主要解析では、ITT のうち観察期間の評価可能時間が 24 時間以上、かつ、評価期間の評価可能時間が 24 時間以上、又は、24 時間未満で効果不十分もしくは効果の消失に関連した理由で本試験を中止した患者集団（mITT）を使用した。50%レスポンス率及び中止率の群間比較には、Fisher の正確確率検定、年齢グループ別 50%レスポンス率の群間比較には、Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いた。1 日平均部分発作回数減少数及び減少率の群間比較には Mann-Whitney 検定を用い、群間差の中央値の 95%信頼区間は Hodges-Lehmann 方法で算出した。治験中止までの期間の群間比較には log-rank 検定を用い、中央値及び 95%信頼区間は Kaplan-Meier 曲線から推定した。有意水準は両側 5%とした。

【結果】

＜主要評価項目＞

- ・部分発作に対する 50%レスポンス率

評価期間における部分発作回数の 50%レスポンス率は下表のとおりであり、群間比較において統計学的有意差が認められた（ $p=0.013$ ；名目上の p 値）。

〔部分発作に対する 50%レスポンス率（評価期間）〕

	プラセボ群 (n=51)	本剤投与群 (n=58)
50%レスポンス率 ⁱ⁾	19.6 (10/51)	43.1 (25/58)
オッズ比[95%信頼区間]	3.11 [1.22, 8.26]	
p 値 ⁱⁱ⁾	0.013	

% (n/N)

i) 評価期間の 1 日平均発作回数が観察期間に比べ 50%以上減少した被験者の割合

ii) Fisher の正確確率検定；名目上の p 値

<副次評価項目>

- a) サブグループ解析：年齢グループ別の 50%レスポonderレート
 評価期間における部分発作回数の 50%レスポonderレートは下表のとおりであった。

[サブグループ解析：部分発作に対する 50%レスポonderレート（評価期間）]

年齢グループ		プラセボ群 (n=51)	本剤投与群 (n=58)	オッズ比 [95%信頼区間]	p 値 ⁱⁱ⁾
50%レスポonderレート ⁱ⁾	全体	19.6 (10/51)	43.1 (25/58)	3.13[1.31,7.48]	0.009
	1~12 ヲ月未満	20.0 (2/10)	54.5 (6/11)	4.80[0.51,62.31]	0.183
	12~24 ヲ月未満	25.0 (4/16)	47.4 (9/19)	2.70[0.53,15.43]	0.293
	24~48 ヲ月未満	16.0 (4/25)	35.7 (10/28)	2.92[0.68,14.71]	0.129

% (n/N)

- i) 各年齢グループにおける、評価期間の 1 日平均発作回数が観察期間に比べ 50%以上減少した被験者の割合
 ii) 全体の p 値は年齢グループで層別化した Cochran-Mantel-Haenszel 検定、各年齢グループの p 値は Fisher の正確確率検定；名目上の p 値

- b) 1 日平均部分発作回数減少数及び減少率
 観察期間からの部分発作回数減少数及び減少率は下表のとおりであり、いずれも群間差に統計学的有意差が認められた (p<0.001；名目上の p 値)。

[1 日平均部分発作回数減少数及び減少率（評価期間）]

項目		プラセボ群 (n=51)	本剤投与群 (n=58)
1 日平均部分発作回数 ⁱ⁾	観察期間	6.82	15.20
	評価期間	6.48	8.34
1 日平均部分発作回数の減少数	中央値	0.13	4.77
	群間差 ⁱⁱ⁾ [95%信頼区間]	4.99 [2.24, 7.99]	
	p 値 ⁱⁱⁱ⁾	p<0.001	
1 日平均部分発作回数の減少率 ^{iv)}	中央値	7.12	43.61
	群間差 ⁱⁱ⁾ [95%信頼区間]	39.21 [17.52, 62.23]	
	p 値 ⁱⁱⁱ⁾	p<0.001	

- i) 中央値
 ii) 本剤投与群－プラセボ群
 iii) Mann-Whitney 検定；名目上の p 値
 iv) プラセボ群の 1 例及び本剤投与群の 3 例は、観察期間の発作回数が 0 回であったため除外した

- c) 中止率
 本試験の中止率は、プラセボ群 5.4% (3/56 例)、本剤投与群 3.3% (2/60 例) であった。
- d) 評価期間の中止までの期間
 本試験の評価期間は約 6 日間であったため、中止例数は少なく、評価期間の中止までの期間について、群間差に統計学的有意差は認められなかった (p=0.585、log-rank 検定；名目上の p 値)。

<副作用>

評価期間にみられた副作用は、プラセボ群 7.1% (4/56 例)、本剤投与群 21.7% (13/60 例) であった。主な副作用は、プラセボ群で傾眠 1.8% (1/56 例)、本剤投与群で傾眠 8.3% (5/60 例)、易刺激性 5.0% (3/60 例) であった。治験薬の投与と中止に至った副作用は、本剤投与群で食物嫌悪、痙攣発作が各 1 例に認められた。重篤な副作用及び死亡例は、いずれの群でも認められなかった。

社内資料 (JP-N-KP-EPI-2300011) 海外における部分発作を有する生後 1 ヲ月以上 4 歳未満の小児第Ⅲ相試験

⑤ 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）⁸⁾

目的	部分発作を有する生後1ヵ月～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の検討
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	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日間連続して静脈内投与することを可とした。 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/日まで（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）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。
主要評価項目	<u>併用療法</u> ・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〕 ・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〕 <u>単剤療法</u> ・主要評価項目は設定しなかった。
副次評価項目	<u>併用療法</u> a) 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〕 b) 週あたりの部分発作回数減少率〔第1期・第2期併合期間〕 c) 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〕 <u>単剤療法</u> a) 週あたりの部分発作回数減少率〔第1期・第2期併合期間〕 b) 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〕 c) 6ヵ月間継続して発作消失となった患者の割合
その他の評価項目	<u>単剤療法</u> a) 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	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1～6ヵ月未満、生後6ヵ月～1歳未満、1～2歳未満、2～4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、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。

【結果】

<主要評価項目>

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、本剤投与群で 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)〕

	本剤投与群 (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)〕

		本剤投与群
生後1ヵ月～1歳未満 (n=17)	例数	15
	中央値	8.45
	Q1 - Q3	- 64.77, 71.09
1～2歳未満 (n=9)	例数	8
	中央値	26.81
	Q1 - Q3	- 3.22, 40.76
2～4歳未満 (n=6)	例数	5
	中央値	34.52
	Q1 - Q3	- 67.54, 100.00

<副次評価項目>

併用療法

- a) 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)〕

		本剤投与群
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]

b) 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	93.84	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	71.0, 100.00
48週間投与時	16	98.70	62.09, 100.00

c) 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 ⁱ (%)	0~25% 未満 n ⁱ (%)	25~50% 未満 n ⁱ (%)	50%以上 n ⁱ (%)	75%以上 n ⁱ (%)	100% n ⁱ (%)
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)

i) 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

a) 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	100.00	96.15, 100.00
48週間投与時	5	98.08	97.89, 100.00

b) 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〕

	例数	0%未満 n ⁱ (割合)	0~25% 未満 n ⁱ (割合)	25~50% 未満 n ⁱ (割合)	50%以上 n ⁱ (割合)	75%以上 n ⁱ (割合)	100% n ⁱ (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	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)

i) 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

<その他の評価項目>

単剤療法

a) 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。

<副作用>

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。死亡例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

⑥ 強直間代発作を有する成人てんかん患者に対するプラセボ対照並行群間二重盲検比較試験 (N01159) ⁹⁾

目的	抗てんかん薬 1 剤又は 2 剤による治療において十分な発作コントロールが得られない強直間代発作を有する 16 歳以上のてんかん患者 (日本人/中国人) におけるレベチラセタム併用投与時の有効性と安全性の検討
試験デザイン	多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較試験
対象	強直間代発作を有するてんかん患者 (16 歳以上)
主な登録基準	初回来院時の年齢が 16 歳以上で、8 週間の観察期間に少なくとも 3 回の強直間代発作があり、かつ、観察期間の 4 週間ごとにそれぞれ 1 回以上の強直間代発作がある患者で、観察期間開始時の 4 週前から観察期間を通して用法及び用量を変更することなく、1~2 剤の抗てんかん薬を服用している患者。
試験方法	8 週間の観察期間の後に、対象をレベチラセタム群又はプラセボ群に無作為に割り付け、二重盲検下でレベチラセタム 1000~3000mg/日又はプラセボを、1 日 2 回 (朝・夕) 経口投与した。レベチラセタム群は投与開始後 12 週間を用量調整期間とし、そのうち初めの 8 週間に強直間代発作が認められない場合は 1000mg/日を継続投与し、強直間代発作が 1 回でも認められた場合は 2 週ごとに 1000mg/日ずつ 3000mg/日まで増量した。次いで 16 週間の評価期間を設定し、初回投与から計 28 週間投与した。
主要評価項目	治療期間 (用量調整期間+評価期間) における観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率
副次評価項目	a) 評価期間における観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率 b) 治療期間及び評価期間における強直間代発作回数の 50% レスポンダーレート (週あたりの強直間代発作回数が併合観察期間に比べて 50% 以上減少した被験者の割合) c) 評価期間における強直間代発作消失被験者の割合
解析方法	有効性の主要解析では、治験薬を 1 回以上投与されたすべての患者集団のうち、主要な有効性評価項目として併合観察期間及び治療期間における評価可能な強直間代発作回数が得られ、かつ、重大な GCP 違反のない患者集団 (FAS) を使用した。強直間代発作回数減少率は、要約統計量を用いて要約した。投与群間の比較は、強直間代発作回数減少率を応答変数、投与群及び国を因子、併合観察期間における週あたりの強直間代発作回数を共変数とする共分散分析を用いて行った。投与群の効果及びその差の最小二乗平均 (LSM) を両側 95% 信頼区間で示すとともに、F 検定により両側 p 値を算出した。投与群を 3 群 (レベチラセタム 1000mg/日、3000mg/日及びプラセボ群) に分けた場合の群間比較も共分散分析を用いて行った。発作消失患者の割合では、Fisher の両側正確確率検定及び Logistic 回帰分析を用いて投与群間の比較を行った。Logistic 回帰分析には、投与群、国及び併合観察期間における週あたりの強直間代発作回数を予測因子として含めた。

【結果】

＜主要評価項目＞

- ・ 治療期間 (用量調整期間+評価期間) における観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率

治療期間における観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率は下表のとおりであり、強直間代発作回数減少率の最小二乗平均の群間差に統計学的有意差が認められた ($p < 0.0001$ 、共分散分析; 名目上の p 値)。

〔観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率（治療期間）〕

		プラセボ群 (n=109)	本剤投与群 (n=117)
週あたりの発作回数 減少率 (%)	例数	109	117
	平均値±SD	13.19 ± 55.54	68.22 ± 34.95
	中央値	19.64	76.98
	[95%CI]	[9.54, 34.98]	[69.44, 86.39]
	Q1 - Q3	-8.37 - 52.75	53.55 - 99.03
	最小値 - 最大値	-165.54 - 100.00	-65.69 - 100.00
共分散分析 ^{a)}	LSM ± SE (%)	12.62 ± 4.41	68.75 ± 4.25
	[95%CI]	[3.93, 21.31]	[60.36, 77.13]
群間差 (本剤群-プラセボ群)	LSM ± SE (%)	56.13 ± 6.15	
	[95%CI]	[44.02, 68.24]	
	p 値	<0.0001	

CI：信頼区間、LSM：最小二乗平均、SD：標準偏差、SE：標準誤差

a) 強直間代発作回数減少率を応答変数、投与群及び国を因子、観察期間における週あたりの強直間代発作回数を共変量とする共分散分析；名目上の p 値

＜副次評価項目＞

a) 評価期間における観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率

評価期間における観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率は下表のとおりであり、強直間代発作回数減少率の最小二乗平均の群間差に統計学的有意差が認められた (p<0.0001、Logistic 回帰分析；名目上の p 値)。

〔観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率（評価期間）〕

		プラセボ群 (n=109)	本剤投与群 (n=117)
週あたりの発作回数 減少率 (%)	例数	97	108
	平均値±SD	4.44 ± 153.82	68.27 ± 42.63
	中央値	29.49	86.08
	[95%CI]	[10.38, 46.85]	[72.81, 94.64]
	Q1 - Q3	-6.51 - 61.54	50.96 - 100.00
	最小値 - 最大値	-1375.00 - 100.00	-140.00 - 100.00
共分散分析 ^{a)}	LSM ± SE (%)	4.16 ± 11.30	68.51 ± 10.71
	[95%CI]	[-18.13, 26.45]	[47.40, 89.63]
群間差 (本剤群-プラセボ群)	LSM ± SE (%)	64.35 ± 15.65	
	[95%CI]	[33.49, 95.21]	
	p 値	<0.0001	

CI：信頼区間、LSM：最小二乗平均、SD：標準偏差、SE：標準誤差

a) 強直間代発作回数減少率を応答変数、投与群及び国を因子、観察期間における週あたりの強直間代発作回数を共変量とする共分散分析；名目上の p 値

b) 50%レスポonderレート

治療期間及び評価期間における強直間代発作回数の 50%レスポonderレートは下表のとおりであった。

〔強直間代発作回数の 50%レスポonderレート（治療期間、評価期間）〕

		プラセボ群 (n=109)	本剤投与群 (n=117)
治療期間			
頻度分布	n ^{a)} / Total ^{b)} (%)	31/109 (28.4)	91/117 (77.8)
	[95%CI]	[20.2, 37.9]	[69.2, 84.9]
Logistic 回帰分析 ^{c)}	オッズ比(本剤群 vs プラセボ群)	9.222	
	[両側 Wald 95%CI]	[5.070, 17.362]	
	p 値 ^{d)}	<0.0001	
評価期間			
頻度分布	n ^{a)} / Total ^{b)} (%)	33/97 (34.0)	82/108 (75.9)
	[95%CI]	[25.0, 44.8]	[66.7, 83.6]
Logistic 回帰分析 ^{c)}	オッズ比(本剤群 vs プラセボ群)	6.694	
	[両側 Wald 95%CI]	[3.609, 12.840]	
	p 値 ^{d)}	<0.0001	

CI：信頼区間

a) 50%レスポonderの被験者数

b) 評価可能例数：発作データが収集された被験者数

c) 投与群、国及び併合観察期間における週あたりの強直間代発作回数を予測因子とした Logistic 回帰分析

d) Wald カイ二乗検定；名目上の p 値

c) 強直間代発作消失被験者の割合

評価期間における強直間代発作消失被験者の割合は下表のとおりであった。

〔強直間代発作消失被験者の割合（評価期間）〕

		プラセボ群 (n=109)	本剤投与群 (n=117)
頻度分布	n ^{a)} / Total ^{b)} (%)	3/97 (3.1)	32/108 (29.6)
	[両側 95%CI]	[0.6, 8.8]	[21.2, 39.2]
	p 値 ^{c)}	—	<0.0001
Logistic 回帰分析 ^{d)}	オッズ比(本剤群 vs プラセボ群)	14.237	
	[両側 Wald 95%CI]	[5.057, 54.585]	
	p 値 ^{e)}	<0.0001	

CI：信頼区間

a) 発作消失被験者数：週あたりの強直間代発作回数が 0 の被験者数

b) 評価可能例数：発作データが収集された被験者数

c) Fisher の両側正確確率検定

d) 投与群、国及び併合観察期間における週あたりの強直間代発作回数を予測因子とした Logistic 回帰分析

e) Wald カイ二乗検定；名目上の p 値

<副作用>

副作用はプラセボ群 13.6% (17/125 例)、レベチラセタム群 23.8% (30/126 例) に認められた。主な副作用は傾眠 2.4% (3/126 例) であった。また、主な臨床検査値異常（副作用）は、尿中蛋白陽性 7.1% (9/126 例)、血小板数減少 4.0% (5/126 例)、好中球数減少 3.2% (4/126 例) であった。

社内資料（JP/KP/1512/0080）日本及び中国における強直間代発作併用療法のプラセボ対照比較試験

⑦ 強直間代発作を有する小児てんかん患者（4歳以上16歳未満）に対する非対照非盲検第Ⅲ相試験（N01363）¹⁰⁾

目的	抗てんかん薬1剤又は2剤による治療において十分な発作コントロールが得られない強直間代発作を有する4歳以上16歳未満の日本人てんかん患者に、レベチラセタムドライシロップを60mg/kg/日又は3000mg/日まで併用投与したときの有効性と安全性について検討する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照試験
対象	強直間代発作を有するてんかん患者（4歳以上16歳未満）
主な登録基準	初回来院時の年齢が4歳以上16歳未満で、8週間の観察期間に少なくとも3回の強直間代発作があり、かつ、観察期間の4週間ごとにそれぞれ1回以上の強直間代発作がある患者で、観察期間開始時の4週間前から観察期間を通して用法及び用量を変更することなく、1～2剤の抗てんかん薬を服用している患者。
試験方法	観察期間の後に、レベチラセタムドライシロップ20mg/kg/日（体重50kg以上の場合は1000mg/日、以下同様）を2週間投与後、40mg/kg/日（2000mg/日）を2週間投与し（増量期間）、その後、60mg/kg/日（3000mg/日）を20週間、非盲検で1日2回（朝・夕）経口投与した（評価期間）。評価期間で忍容性に問題があった場合は、Fallback オプションとして40mg/kg/日（2000mg/日）への減量を可とした。なお、ドライシロップは必要最少量の水に用時溶解して服用した。可能であれば、服用後に1杯の水を飲むこととした。
主要評価項目	治療期間（増量期間+評価期間）における観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率
副次評価項目	a) 評価期間における観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率 b) 治療期間及び評価期間における強直間代発作回数の50%レスポンス率（週あたりの強直間代発作回数が併合観察期間に比べて50%以上減少した被験者の割合） c) 治療期間及び評価期間における強直間代発作消失被験者の割合
解析方法	有効性の主要解析では、治験薬を1回以上投与されたすべての患者集団のうち、主要な有効性評価項目として併合観察期間及び治療期間における評価可能な強直間代発作回数が得られ、かつ、重大なGCP違反のない患者集団（FAS）を使用した。強直間代発作回数減少率は要約統計量を用いた。主要評価項目の副次解析では、歪度を考慮して、平均値ではなく中央値の両側95%信頼区間を算出した。

【結果】

< 主要評価項目 >

- ・ 治療期間（増量期間+評価期間）における観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率
治療期間における観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率は下表のとおりであった。

〔観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率（%）（治療期間）〕

	本剤投与群 (n=13)
例数	13
平均値±SD	45.47±50.34
中央値	56.52
Q1-Q3	1.01-89.08
最小値-最大値	-45.4-100.0
中央値の95%信頼区間	-15.74, 98.18

SD：標準偏差

<副次評価項目>

- a) 評価期間における観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率
 評価期間における観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率は下表のとおりであった。

〔観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率 (%) (評価期間)〕

	本剤投与群 (n=13)
例数	12
平均値 ± SD	44.93 ± 51.86
中央値	64.70
Q1 - Q3	- 8.29 - 92.38
最小値 - 最大値	- 36.0 - 100.0
中央値の 95%信頼区間	- 16.74, 97.81

SD : 標準偏差

- b) 50%レスポonderレート

治療期間及び評価期間における強直間代発作回数の 50%レスポonderレートは下表のとおりであった。

〔強直間代発作回数の 50%レスポonderレート (治療期間、評価期間)〕

期間	本剤投与群 (n=13)	
	n/Total (%)	95%信頼区間
治療期間	7/13 (53.8)	25.1, 80.8
評価期間	7/12 (58.3)	27.7, 84.8

n : 50%レスポonder、Total : 発作データが収集された被験者数

1例が増量期間に試験を中止したため、評価期間の Total は 12例となった

- c) 強直間代発作消失被験者の割合

治療期間及び評価期間における強直間代発作消失被験者の割合は下表のとおりであった。

〔強直間代発作消失被験者の割合 (治療期間、評価期間)〕

期間	本剤投与群 (n=13)	
	n/Total (%)	95%信頼区間
治療期間	2/13 (15.4)	1.9, 45.4
評価期間	2/12 (16.7)	2.1, 48.4

n : 各期間の週あたりの発作回数が 0 の被験者数、Total : 発作データが収集された被験者数

1例が増量期間に試験を中止したため、評価期間の Total は 12例となった

<副作用>

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

社内資料 (JP/KP/1512/0082) 日本における強直間代発作併用療法の小児第Ⅲ相試験

2) 安全性試験

① 長期投与試験 (N01020) ¹¹⁾

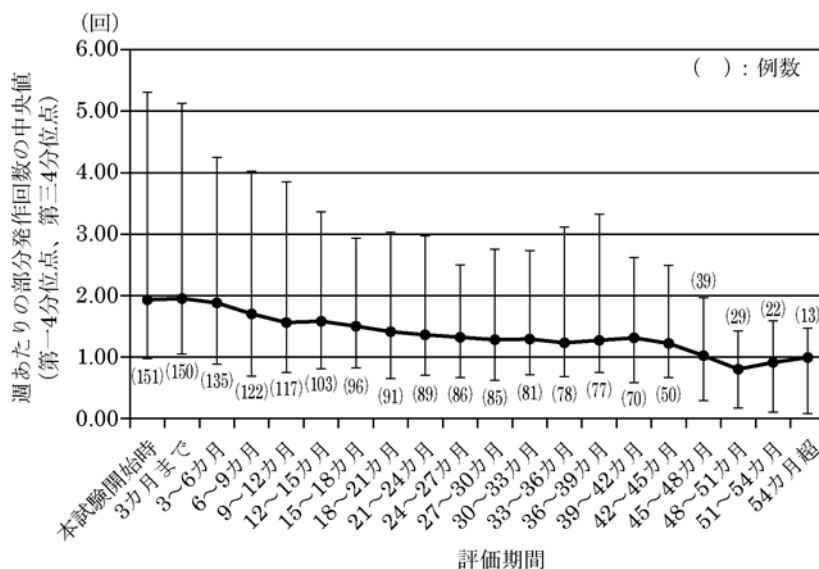
目的	標準的な抗てんかん薬による治療に本剤 1000~3000mg を併用継続投与することによる有効性及び安全性の検討
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照、長期継続投与試験
対象	N165 試験を完了した患者 151 例 N165 試験の対象：抗てんかん薬 1~3 剤による治療において十分な発作コントロールが得られない部分発作を有する 16 歳以上 65 歳以下のてんかん患者。
主な登録基準	N165 試験を完了し、継続投与を希望する被験者で、かつ試験責任医師によって継続投与の必要性が認められた被験者。
試験方法	1 日投与量を 3000mg から開始し、その後 1 日投与量 1000~3000mg の範囲で適宜増減、増量・減量の用量幅は 500mg/日又は最大 1000mg/日までとし、増量・減量の間隔は最短でも 4 週間とした。
主要評価項目	週あたりの部分発作回数、週あたりの発作型別部分発作回数の変化量
副次評価項目	評価期間における観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率、50%レスポンス率、発作消失患者の割合、部分発作型別発作回数の減少率
解析方法	有効性の主要解析は、本試験期間中に 1 回以上治験薬を服薬した患者のうち、N165 試験で治験薬の割付間違いがあった患者を除いた患者集団 (FAS) を使用した。投与期間 3 ヶ月間を一つの評価期間 (解析期間) と定義し、週あたりの部分発作回数は解析期間に発生した発作回数を合計し、週あたりの回数に標準化した。また、部分発作回数減少率は N165 試験の観察期間における週あたりの部分発作回数と本試験の各解析期間における週あたりの部分発作回数減少率を算出した。部分発作回数減少率は、長期投与例における有効性の推移を評価するため、36 ヶ月以上継続投与されている患者で解析した。

【結果】

＜主要評価項目＞

- ・ 週あたりの部分発作回数

本剤 1000~3000mg/日を 1 日 2 回に分けて経口投与したときの部分発作回数は以下のとおり推移した。



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

＜副作用＞

副作用は 151 例中 139 例 (92.1%) に認められた。主な副作用は、鼻咽頭炎 84 例 (55.6%)、頭痛 37 例 (24.5%)、傾眠 34 例 (22.5%)、下痢 29 例 (19.2%) 及び浮動性めまい 27 例 (17.9%) であったが、ほとんどが軽度であった。

八木和一 他：てんかん研究, 29(3), 441-454, 2012

② 長期投与試験 (N01222) ¹²⁾

目的	標準的な抗てんかん薬による治療に本剤 500～3000mg を長期併用継続投与した時の安全性の検討
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照、長期継続投与試験
対象	N01221 試験及び N01020 試験に参加したてんかん被験者 ・ N01221 試験の対象：抗てんかん薬 1～3 剤による治療において十分な発作コントロールが得られない部分発作を有する 16 歳以上 65 歳未満のてんかん患者 ・ N01020 試験の対象：N165 試験を完了した被験者であり、N165 試験の対象は抗てんかん薬 1～3 剤による治療において十分な発作コントロールが得られない部分発作を有する 16 歳以上 65 歳以下のてんかん患者
主な登録基準	先行試験を完了し、継続投与を希望する被験者で、かつ試験責任医師によって継続投与の必要性が認められた被験者。
試験方法	・ 第 1 期では、N01221 試験を完了した患者を対象として、本剤 1000mg/日から開始し、有効性及び安全性の状況に応じて、原則 4 週間隔、計 3 回の用量調整を行い、被験者ごとの維持用量を 500、1000、2000、3000mg/日の 4 用量で検討した。 ・ 第 2 期では、第 1 期を完了した被験者及び N01020 試験からの移行患者を対象とした。原則として第 1 期完了時あるいは N01020 試験からの移行時の投与量で継続投与を行うこととし、投与量の変更については、本剤 500、1000、1500、2000、2500、3000mg/日の 6 用量とした。
評価項目	(第 1 期のみ) 1) 観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率 2) 週あたりの部分発作回数 3) レスポンダーレート (50%及び 75%レスポナーレート) 4) 発作消失被験者の割合 5) 発作型別発作回数減少率

【結果】

<主要評価項目>

- ・ 週あたりの部分発作回数
部分発作回数減少率の中央値 (Q1-Q3) は、最終来院時 (第 5 回来院時又は中止時の評価) で 30.43 (-13.21-60.00) % (被験者全体) であった。
- ・ レスポンダーレート
50%レスポナーレートは最終来院時では被験者全体で 33.5% (105/313 例) であった。
- ・ 発作消失被験者の割合
最終来院時では被験者全体で 8.3% (26/313 例) であり、第 1 期全体で 1.6 % (5/313 例) であった。

<副作用>

副作用発現例数は全体で 214 例 (68.4%) であり、先行試験プラセボ群が 47 例 (70.1%)、先行試験本剤投与群が 167 例 (67.9%) であった。主な副作用は、傾眠 75 例 (24.0%)、鼻咽頭炎 63 例 (20.1%)、頭痛 30 例 (9.6%) 及び浮動性めまい 24 例 (7.7%) であった。

社内資料 (EKEP-00129-01-1004) 日本における長期継続投与試験 2

③ 部分発作を有する日本人小児てんかん患者（4歳以上16歳未満）に対する非対照非盲検試験〔第1期：併用投与、第2期：長期投与〕（N01223）¹³⁾

目的	抗てんかん薬 1～2 剤による治療において十分な発作コントロールが得られない部分発作を有する日本人小児てんかん患者における本剤 20～60mg/kg 日を併用投与したときの有効性及び安全性の検討
試験デザイン	多施設共同、非対照、非盲検試験
対象	抗てんかん薬 1～2 剤による治療において十分な発作コントロールが得られない部分発作を有する 4 歳以上 16 歳未満のてんかん患者
主な登録基準	第 1 期：年齢 4 歳以上 16 歳未満、体重 11kg 以上 82kg 未満、部分発作に対する抗てんかん薬 1～2 剤による治療が行われ、初回来院前 4 週間に 4 回以上、かつ観察期間の前半及び後半の 4 週間にそれぞれ 4 回以上の部分発作が発現した患者。 第 2 期：第 1 期の評価期間を完了し、治験責任医師又は治験分担医師により、本剤の継続投与が有益と判断された被験者。
試験方法	第 1 期：観察期間 8 週間において、服薬中の抗てんかん薬 1～2 剤を投与した。その後の増量期間 4 週間において、レベチラセタムドライシロップ 50% を 20mg/kg/日または 1000mg/日から 1 日 2 回分割経口投与を開始し、2 週毎に 40mg/kg/日または 2000mg/日、60mg/kg/日または 3000mg/日へ増量した。評価期間 10 週間においては、60mg/kg/日または 3000mg/日を投与した。忍容性に問題があった場合は、医師の判断により 40mg/kg/日又は 2000mg/日に減量可能とした。 第 2 期：原則として、第 1 期完了時の投与量でレベチラセタムドライシロップ 50% 又はレベチラセタム錠を 1 日 2 回（朝、夕）、継続経口投与した。医師の判断で 20～60mg/kg/日又は 1000～3000mg/日の範囲内で用量の調節を可とした。投与量変更の間隔は 2 週間以上とし、変更の用量範囲は 20mg/kg/日又は 1000mg/日を超えないものとした。
主要評価項目	14 週間の治療期間（増量期間、評価期間）における観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率 第 2 期における有害事象の発現頻度（安全性）
副次評価項目	第 2 期における 3 ヶ月ごとの観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率（原料期間を除く） 第 2 期における副作用の発現頻度
解析方法	有効性の主要解析では、治験薬を 1 回以上服用した患者集団（FAS）を使用した。部分発作回数減少率の中央値の両側 95% 信頼区間を算出し、その下限値が海外臨床試験におけるプラセボ群の部分発作回数減少率の中央値を示す閾値として設定された 16.3% を上回った場合、臨床的に意義のある薬剤であると判断できると考えた。

【結果】

< 主要評価項目 >

- 第 1 期 14 週間の治療期間（増量期間、評価期間）における観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率

治療期間における観察期間からの週あたりの部分発作回数及び部分発作回数減少率は下表に示すとおりであった。

〔週あたりの部分発作回数及び観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率〕

本剤投与群(n=73)		観察期間	治療期間
例数 ^{a)}		73	73
週あたりの部分発作回数	平均値 ± SD 中央値 Q1-Q3 ^{b)}	19.49 ± 30.99 7.67 2.5-18.71	14.61 ± 25.29 3.92 0.93-17.08
週あたりの部分発作回数減少率(%)	平均値 ± SD 中央値 (95% 信頼区間) Q1-Q3 ^{b)}	—	29.11 ± 56.29 43.21 (26.19, 52.14) 2.08-63.26

SD：標準偏差

a) 評価可能例数：観察期間の週あたりの部分発作回数 > 0、治療期間の週あたりの部分発作回数 ≥ 0 である被験者数

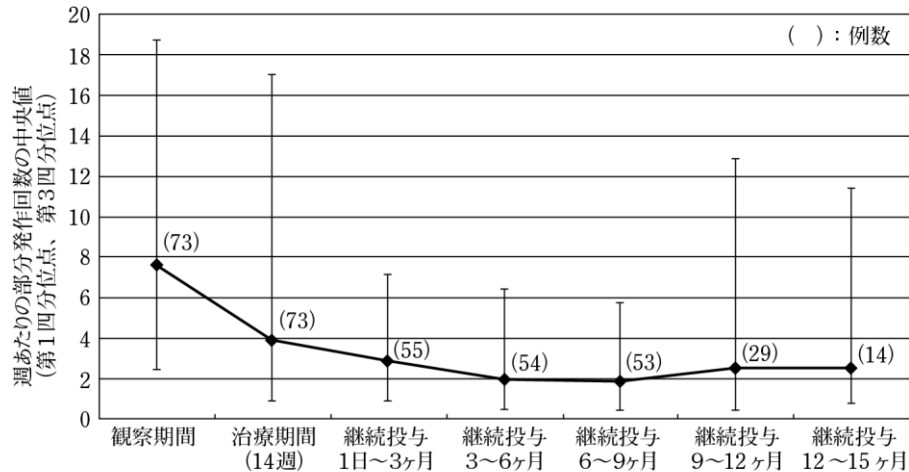
b) 第 1 四分位点、第 3 四分位点

<副次評価項目>

- ・第2期における3ヵ月ごとの観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率

第2期の週あたりの部分発作回数減少率の中央値 (Q1-Q3) は、1日～3ヵ月 (55例) では46.91 (4.67-74.50) %、3ヵ月超～6ヵ月 (54例) では47.70 (21.70-82.89) %、6ヵ月超～9ヵ月 (53例) では39.00 (8.93-89.55) %、9ヵ月超～12ヵ月 (29例) では35.82 (1.35-71.71) %、12ヵ月超～15ヵ月 (14例) では42.91 (11.80-87.89) %、15ヵ月超～18ヵ月 (1例) では33.19%であった。

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



第2回中間解析のデータカットオフ時点

<副作用>

副作用発現頻度は、第1期では56.2% (41/73例) 及び第2期では23.6% (13/55例)、全体では58.9% (43/73例) であった。全体 (第1期+第2期) で認められた副作用のうち、最も多く報告されたのは傾眠 (31例 42.5%) であり、次いでびくびく感 (3例 4.1%)、歩行障害、易刺激性、運動失調、痙攣、気分変化及び発疹 (各2例 2.7%) であった。主な副作用は、傾眠 42.5% (31/73例) であった。また、臨床検査値異常 (副作用) は、好中球数減少 1.4% (1/73例)、白血球数増加 1.4% (1/73例) であった。

<投与開始用量設定の根拠>

投与開始後6週間の週あたりの部分発作回数減少率の推移から、投与開始0～2週 (20mg/kg/日又は1000mg/日を2週間投与) の週あたりの部分発作回数減少率の中央値 (Q1-Q3) は38.04 (4.64-79.76) %であった。外国試験と同様の効果が認められたことから、日本人小児てんかん患者に対する通常用量は、最小有効用量と考えられる20mg/kg/日と設定した。

	レベチラセタム投与例 (N=73)		
	投与開始0～2週 (20mg/kg/日又は1000mg/日)	投与開始2～4週 (40mg/kg/日又は2000mg/日)	投与開始4～6週 (60mg/kg/日又は3000mg/日)
例数 ^{a)}	73	71	68
中央値 (%)	38.04	27.78	45.77
Q1-Q3	4.64-79.76	-20.00-74.76	-7.02-71.37

a) 評価可能例数：観察期間及び各期間で発作データが収集され、かつ観察期間の週あたりの部分発作回数が0を超える被験者数

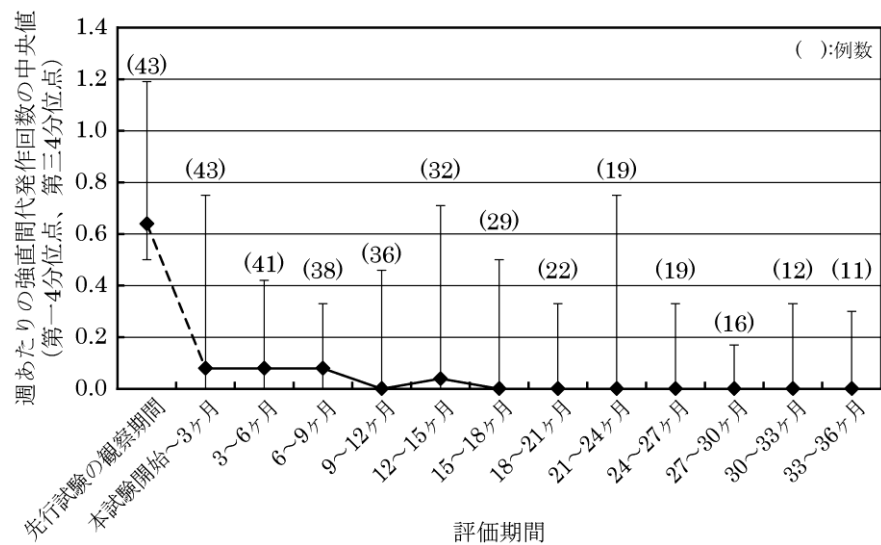
④ 長期投与試験 (N01361) ¹⁴⁾

目的	強直間代発作を有するてんかん患者に対するレベチラセタム併用投与時における安全性、忍容性及び有効性の検討
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照、長期継続投与
対象	強直間代発作を有する日本人てんかん患者 (4歳以上)
主な登録基準	先行試験 (N01159 試験、N01363 試験) を完了した被験者、又は、N01159 試験を効果不十分で、早期中止した被験者で、レベチラセタムによる治療を継続することが有益であると治験責任医師又は治験分担医師により判断された被験者
試験方法	先行試験の評価期間完了時の用量のレベチラセタムを、1日2回 (朝・夕) 経口投与した。医師が必要と判断した場合は、1000~3000mg/日 (16歳未満で体重 50kg未満の患者では、20~60mg/kg/日) の範囲で用量調整を行った。用量変更の間隔は2週間以上とし、変更の用量範囲は 20mg/kg/日又は 1000mg/日を超えないものとした。
主要評価項目	治療期間 (評価期間+減量中止期間) における有害事象の発現率
副次評価項目	治療期間における副作用発現率
有効性評価項目	評価期間における先行試験の観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率 評価期間における 12 週ごとの週あたりの強直間代発作回数

【結果】

<有効性評価項目>

評価期間における先行試験の観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率の中央値 (Q1-Q3) は 90.3% (53.2-99.1%) であった。12 週ごとの強直間代発作回数減少率は以下のように推移した。



<副作用>

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

社内資料 (JP/KP/1512/0081) 日本における強直間代発作併用療法の長期継続投与試験

⑤ 長期投与試験 (N01148) ¹⁵⁾

目的	部分発作を有する生後 1 ヶ月～16 歳未満の小児てんかん患者を対象に、レベチラセタムの併用療法を長期継続したときの安全性及び有効性の検討
試験デザイン	非盲検、非対照長期継続投与
対象	部分発作を有する生後 1 ヶ月～16 歳未満の小児てんかん患者
主な登録基準	先行試験 (N01009 試験、N01103 試験) に参加した (無作為割付けされた) 患者、先行試験の観察期間で中止 (スクリーニング不適格) した患者、本試験に直接登録して参加した患者
試験方法	レベチラセタム 20～60mg/kg/日を 1 日 2 回 (朝夕) 分割経口投与し、必要に応じて既存の抗てんかん薬を併用した。増量/移行期間 (最大 8 週間) の後、維持期間 (42 週間) に移行した。増量/移行期間では先行試験と同じ用量を使用し、先行試験で治験薬が投与されなかった患者、又は本試験に直接登録した患者は、20mg/kg/日から投与を開始した。維持期間中は治験責任医師の判断により用量増減を可能とした。
主要評価項目	評価期間における週あたりの部分発作回数のベースラインからの減少率
副次評価項目	部分発作に対する 50%レスポンス率 (週あたりの部分発作回数が観察期間に比べて 50%以上減少した患者の割合) 等
解析方法	有効性の主要な解析対象集団は、レベチラセタムを 1 回以上投与した患者集団 (ITT 集団) とした。統計学的な仮説検定は行わなかったが、回帰モデルにおける傾きのパラメータの推定値に対して名目上の仮説検定を実施した。観察期間の開始時の年齢に基づいて 2 つの年齢グループ (生後 1 ヶ月～4 歳未満、4～16 歳) に分類した。本試験開始前の治験薬曝露に基づき、PBO/LEV 群 (先行試験でプラセボ群に割り付けられた患者)、LEV/LEV 群 (先行試験でレベチラセタム群に割り付けられた患者)、-/LEV 群 (本試験に直接参加した患者、又は先行試験の観察期間に中止したため先行試験でプラセボ又はレベチラセタムが投与されなかった患者) の 3 つの投与群に分類した。

【結果】

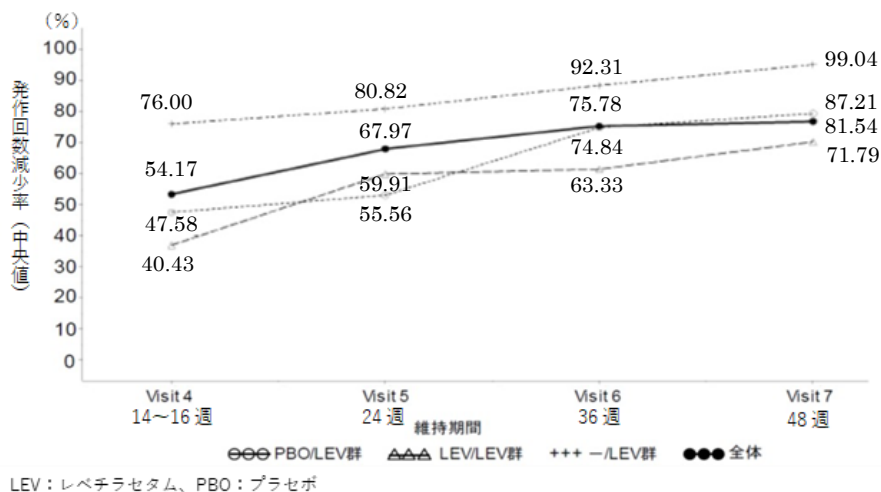
＜主要評価項目＞

① 評価期間における週あたりの部分発作回数のベースラインからの減少率

生後 1 ヶ月～4 歳未満の年齢グループでは、評価期間 (維持期間) における週あたりの部分発作回数のベースラインからの減少率の中央値 (Q1-Q3) は、55.97% (-10.93 - 92.84%) であった。

② 維持期間における週あたりの部分発作回数のベースラインからの減少率の推移

生後 1 ヶ月～4 歳未満の年齢グループで、維持期間における週あたりの部分発作回数のベースラインからの減少率の推移を先行する投与群別に解析したところ、下図に示すとおりであった。



<有害事象>

生後 1 ヶ月～4 歳未満の年齢グループにおいて、治験薬投与後に発現した有害事象 (TEAE) は 152 例中 143 例 (94.1%)、因果関係が否定できない TEAE は 152 例中 60 例 (39.5%) に認められた。

臨床検査値に関連する TEAE は、貧血が 6 例 (3.9%)、低ナトリウム血症が 3 例 (2.0%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び好中球減少症が各 2 例 (1.3%)、好酸球増加症、血小板減少症、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加、肝酵素上昇、血小板数減少、トランスアミナーゼ上昇、白血球数減少が各 1 例 (0.7%) に認められた。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 10 例 (6.6%) に認められ、痙攣発作 4 例 (2.6%)、攻撃性 2 例 (1.3%)、てんかん、點頭てんかん、易刺激性、肺うっ血各 1 例 (1.4%) であった。重篤な有害事象は 42 例に認められ、痙攣発作 (15 例)、肺炎、てんかん重積状態 (各 6 例)、ウイルス感染 (5 例)、発熱 (4 例)、脳浮腫、誤嚥、誤嚥性肺炎、上気道感染、呼吸障害、呼吸不全 (各 2 例) であった。死亡例は 3 例に認められ、閉塞性気道障害 (1 例)、気管炎及び脳浮腫 (1 例)、脳浮腫 (1 例) であった。

社内資料 (JP-N-KP-EPI-2300013) 海外における部分発作併用療法の小児長期継続投与試験

(5) 患者・病態別試験

① 腎機能低下者 (N01373) ¹⁶⁾

目的	日本人腎機能低下者における単回投与時の薬物動態の検討
試験デザイン	多施設、非盲検、単回投与、並行群間比較
対象	腎機能低下者
主な登録基準	20 歳以上 80 歳以下で、算出した CL_{CR} が以下の 4 分類のいずれかに入る者 A: 腎機能正常: $\geq 80\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ B: 軽度腎機能低下: $50 \sim < 80\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ C: 中等度腎機能低下: $30 \sim < 50\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ D: 重度腎機能低下: $< 30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$
試験方法	1) 投与量 本剤: 500mg (A~B 群) 本剤: 250mg (C~D 群) 2) 投与方法 A~B 群: 本剤 500mg (500mg 錠 1 錠) を 1 回服用 C~D 群: 本剤 250mg (250mg 錠 1 錠) を 1 回服用
評価項目	血漿中レベチラセタム濃度、尿中レベチラセタム濃度

【結果】

見かけの全身クリアランスは腎機能正常者 ($CL_{CR}: \geq 80\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$) と比較して、軽度低下者 ($CL_{CR}: 50 \sim < 80\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$) では 40%、中等度低下者 ($CL_{CR}: 30 \sim < 50\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$) で 52%、重度低下者 ($CL_{CR}: < 30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$) で 60%低下した。本剤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。

種々の腎機能低下者において、有害事象、血圧、脈拍数、心電図及び臨床検査において臨床的に問題となる異常は認められず、本剤の安全性に問題はなかった。

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

② 血液透析患者 (N01373) ¹⁶⁾

目的	血液透析を受けている末期腎機能障害者における本剤単回投与時の薬物動態の検討
試験デザイン	多施設、非盲検、単回投与
対象	血液透析を受けている末期腎機能障害者
主な登録基準	20歳以上80歳以下で、末期腎機能障害被験者 (CL _{CR} ≒0mL/min)、週3回の血液透析を少なくとも3ヵ月間受けている者。
試験方法	6例の末期腎機能障害を有する被験者に対し、血液透析開始44時間前に、本剤500mgを単回経口投与した。さらに血液透析終了1時間後(初回投与49時間後)に本剤250mgを単回経口投与した。投与後44時間、92時間及び140時間目に4時間の血液透析を行った。
評価項目	血漿中レベチラセタム濃度、透析パラメータ

【結果】

本剤は、血液透析を受けている末期腎機能障害の成人被験者において、速やかかつ完全に吸収された。また、非透析時の本剤の見かけの全身クリアランスは、腎機能正常者の約20%に低下した。本剤の非透析時の消失半減期は34.7時間であったのに対し、透析中には2.3時間に短縮した。レベチラセタム及びucb L057の透析による除去効率は81%及び87%であり、透析により薬剤が効率的に除去されることが示された。

また、血液透析を受けている末期腎機能障害被験者における本剤500mgの単回経口投与において安全性に問題はなく、忍容性は良好であった。

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

③ 肝機能障害患者 (N139) (海外データ) ¹⁷⁾

目的	肝機能低下者における本剤単回経口投与時の薬物動態の検討
試験デザイン	多施設、非盲検、単回投与、並行群間比較
対象	肝機能低下者及び健康成人
主な登録基準	30歳以上65歳以下、BMIが17以上32kg/m ² 以下で、24時間蓄尿により求めたCL _{CR} は、健康成人、Child-Pugh分類A及びB被験者では80mL/min/1.73m ² 以上の者、分類Cの被験者では60mL/min/1.73m ² 以上である者。
試験方法	健康成人とChild-Pugh分類A、B及びCのアルコール性慢性肝硬変被験者を対象に、本剤を1000mg単回経口投与し、薬物動態を評価した。肝硬変被験者はChild-Pugh分類の他に、肝機能の評価検査の一つとして、治験薬投与前にリドカイン(2分間の急速静脈内投与)、d-ソルビトール(3時間の持続静脈内投与)及びカフェイン(経口投与)の単回投与により、これらの薬剤の体内動態を検討した。
評価項目	血漿中レベチラセタム濃度、尿中レベチラセタム濃度

BMI：体格指数

【結果】

軽度及び中等度 (Child-Pugh分類A及びB) の肝機能低下者 (外国人) では、本剤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%となったが、低下の主な原因は、腎機能低下によるものであった。

Brockmöller, J. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 77(6), 529-541, 2005

④ 高齢者（N083）（海外データ）¹⁸⁾

目的	高齢者における本剤単回及び反復経口投与時の薬物動態の検討
試験デザイン	単施設、非盲検、単回及び反復投与
対象	高齢入院被験者（非てんかん患者）
主な登録基準	60歳以上、標準体重 ±15%以内で、CL _{CR} が30mL/min以上及び血清クレアチニン値が1.6mg/dL未満の腎機能を有する者
試験方法	本剤500mgを単回投与した。休薬期間3日間ののち、反復投与（11日間）を行った。
評価項目	血漿中レベチラセタム濃度、尿中レベチラセタム濃度

【結果】

高齢入院被験者（平均77歳）に本剤を単回投与したときの $t_{1/2}$ は平均10.3時間であり、その前に実施した若年健康成人の $t_{1/2}$ より延長した。しかし、反復投与時の $t_{1/2}$ は平均10.4時間と単回投与時の $t_{1/2}$ と同程度の値であり、クリアランス値にも差がなく、高齢者においても本剤の薬物動態に反復投与による影響はみられなかった。

安全性に関して、臨床的に問題となる有害事象は認められず、高齢者における500mg単回投与時、1回500mg1日2回11日間の反復投与時の本剤の忍容性は良好であった。

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

(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

a) 強直間代発作に対する併用療法〔成人及び小児（4歳以上16歳未満）〕（EP0082）¹⁹⁾（終了）

試験の目的	実臨床下でレベチラセタム経口剤を他の抗てんかん薬と併用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	中央登録方式
対象	調査の対象は、以下に示す①～④の基準をすべて満たし、新たにレベチラセタム経口剤の服用を開始したてんかん患者とした。 ①強直間代発作を有する ②レベチラセタム経口剤の投与開始時に他の抗てんかん薬による治療を受けている ③過去にレベチラセタムを使用した経験がない ④レベチラセタム経口剤投与開始時の年齢が4歳以上
症例数	調査票回収症例数 503例〔成人361例、小児142例（目標症例数300例、内、小児60例とする）〕
調査期間等	調査期間：2016年6月～2019年5月、観察期間：28週間
主な評価項目	安全性 有害事象、臨床検査値 他（有害事象のうち本剤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 全般改善度 他（担当医師が観察期間中の症状の推移等を総合的に評価して「著明改善・改善・不変・悪化」の4段階で判定し、著明改善及び改善と判定された患者が有効性の解析対象に占める割合を有効率として算出した。）

【結果】

<安全性>

安全性解析対象集団は365例（成人267例、小児98例）で、副作用の発現割合は17.81%（65/365例）であった。主な副作用（全体の1%以上に発現）は傾眠6.85%（25/365例）、易刺激性1.92%（7例）、激越1.64%（6例）、浮動性めまい1.10%（4例）であった。安全性検討事項に関しては、攻撃性が13例〔成人2.25%（6例）、小児7.14%（7例）〕、肝不全・肝炎が成人0.37%（1例）に認められた。

<有効性>

有効性解析対象集団は313例で、全般改善度の有効率は63.58%（199/313例）であった。

徳増孝樹 他：診療と新薬, 58(2), 101-118, 2021

b) 部分発作に対する併用療法〔成人及び小児（4歳以上16歳未満）〕（N01387）²⁰⁾（終了）

試験の目的	実臨床下でレベチラセタム経口剤を他の抗てんかん薬と併用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	中央登録方式
対象	部分発作（二次性全般化発作を含む）を有するてんかん患者のうち、他の抗てんかん薬で十分な効果が認められず、新たにレベチラセタム経口剤を追加投与した成人（16歳以上）及び小児（4歳以上16歳未満）患者。
症例数	調査票回収症例数 4329例〔成人3690例（目標症例数3000例）、小児639例（目標症例数550例）〕
調査期間等	調査期間：2011年4月～2017年3月、観察期間：16週間
主な評価項目	安全性 有害事象、臨床検査値 他（有害事象のうち本剤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 全般改善度 他（担当医師が観察期間中の症状の推移等を総合的に評価して「著明改善・改善・不変・悪化」の4段階で判定し、著明改善及び改善と判定された患者が有効性の解析対象に占める割合を有効率として算出した。）

【結果】

<安全性>

安全性解析対象集団は4282例（成人3650例、小児632例）で、副作用の発現割合は13.52%（579/4282例）であった。発現割合が高かった副作用は傾眠4.90%（210/4282例）及び浮動性めまい1.31%（56例）であり、新たな安全性の懸念となる所見は認められなかった。成人及び小児での副作用の発現割合はそれぞれ13.37%（488/3650例）及び14.40%（91/632例）と、同程度であった。

<有効性>

有効性解析対象集団は3240例で、全般改善度の有効率は79.38%（2572/3240例）であった。

徳増孝樹 他：診療と新薬，56(3)，161-179，2019

c) 部分発作に対する単剤療法〔成人及び小児（4歳以上16歳未満）〕（EP0075）²¹⁾（終了）

試験の目的	実臨床下でレベチラセタム経口剤を単剤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	中央登録方式
対象	部分発作（二次性全般化発作を含む）を有するてんかん患者のうち、新たにレベチラセタム経口剤を単剤投与した成人（16歳以上）及び小児（4歳以上16歳未満）患者。
症例数	調査票回収症例数 652例〔成人407例（目標症例数300例）、小児245例（目標症例数200例）〕
調査期間等	調査期間：2015年5月～2017年11月、観察期間：25週間
主な評価項目	安全性 有害事象、臨床検査値 他（有害事象のうち本剤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 全般改善度 他（担当医師が観察期間中の症状の推移等を総合的に評価して「著明改善・改善・不変・悪化」の4段階で判定し、著明改善及び改善と判定された患者が有効性の解析対象に占める割合を有効率として算出した。）

【結果】

<安全性>

安全性解析対象集団は619例（成人385例、小児234例）で、副作用の発現割合は14.05%（87/619例）であった。成人及び小児それぞれの副作用発現割合は13.25%（51/385例）及び15.38%（36/234例）であった。副作用は「神経系障害」及び「精神障害」に分類されるものが多く、新たな安全性の懸念となる所見は認められなかった。

<有効性>

有効性解析対象集団は479例で、全般改善度の有効率は89.98%（431/479例）であった。

徳増孝樹 他：診療と新薬，56(3)，181-197，2019

② 特定使用成績調査

a) 長期使用に関する調査、部分発作に対する併用療法〔成人及び小児（4歳以上16歳未満）〕
(N01390) (終了)

試験の目的	実臨床でレベチラセタムを他の抗てんかん薬と併用した長期使用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	中央登録方式
対象	部分発作（二次性全般化発作を含む）を有するてんかん患者のうち、他の抗てんかん薬で十分な効果が認められず、新たにレベチラセタム経口剤を追加投与した成人（16歳以上）及び小児（4歳以上16歳未満）患者で、既に、N01387に登録し観察期間16週を超えてレベチラセタムを継続投与している患者。
症例数	調査票回収症例数 937例〔成人459例（目標症例数500例）、小児478例（目標症例数500例）〕
調査期間等	調査期間：2011年3月～2018年10月、観察期間：16週から50週間、最長100週間
主な評価項目	安全性 有害事象、臨床検査値 他（有害事象のうち本剤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 全般改善度 他（担当医師が観察期間中の症状の推移等を総合的に評価して「著明改善・改善・不変・悪化」の4段階で判定し、著明改善及び改善と判定された患者が有効性の解析対象に占める割合を有効率として算出した。）

【結果】

<安全性>

安全性解析対象集団は929例（成人452例，小児477例）であった。重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用等のうち、攻撃性の発現割合は、成人0.4% (2/452例)、小児2.5% (12/477例) であり、小児で高い傾向であったが、成人の1例を除きいずれも非重篤であった。血液障害2例（成人、小児各1例、いずれも非重篤）であった。また、腎機能障害の有無別の副作用発現割合は、成人、小児ともに同程度であった。副作用の発現割合及び重篤度に臨床上の懸念となる事項は認められず、本剤の長期投与時の安全性に特段の問題はなかった。

<有効性>

有効性解析対象集団は770例（成人381例，小児389例）で、その内、最終評価可能症例における全般改善度の有効率は75.89% (576/759例) であった。

再審査結果報告書（2021年12月8日）

b) QOLに関する調査、部分発作に対する併用療法〔成人〕(N01388)^{22,23)}(終了)

試験の目的	高齢発症部分てんかん患者にレベチラセタムを他の抗てんかん薬と併用した時のレベチラセタムの有効性、安全性及び健康関連 QOL の評価
調査方式	中央登録方式
対象	部分発作（二次性全般化発作を含む）を有するてんかん患者のうち、50歳以上で発症し、過去にレベチラセタムの使用経験がなく、他の抗てんかん薬で十分な効果が認められず、新たにレベチラセタムの追加投与した QOL 質問票へ回答できる患者。
症例数	調査票回収症例数 114 例（目標症例数 80 例）
調査期間等	調査期間：2011 年 1 月～2013 年 12 月、標準的投与期間：25 週間
主な評価項目	<p>有効性 全般改善度（担当医師が観察期間中の症状の推移等を総合的に評価して「著明改善・改善・不変・悪化」の 4 段階で判定し、著明改善及び改善と判定された患者が有効性の解析対象に占める割合を有効率として算出した。）、50%レスポンスレート、発作消失率</p> <p>安全性 有害事象、臨床検査値 他（有害事象のうち本剤との因果関係が否定できないものを副作用とした。）、継続率（Kaplan-Meier 法により推定した。）</p> <p>QOL 健康関連 QOL（レベチラセタム投与前後における QOLIE-31-P 質問票のサブスケールの苦悩スコアの変化量、重みづけサブスケールスコア（苦悩スコアを用いて重みづけしたサブスケールスコア）及びトータルスコアの変化量とした。）</p>

【結果】

<有効性>

有効性解析対象集団は 78 例で、全般改善度の有効率は 98.72% (77/78 例) であった。評価期間 4 週間での 50%レスポンスレートと発作消失率は、それぞれ 97.37% (74/76 例) と 84.21% (64/76 例) であった。

<安全性>

安全性解析対象集団は 105 例で、副作用の発現割合は 12.38% (13/105 例) であった。複数例で発現した副作用は傾眠 5.71% (6/105 例) 及びγグルタミルトランスフェラーゼ増加 1.90% (2/105 例) であった。重篤な副作用は躁病 1 例であった。安全性解析集団を対象に Kaplan-Meier 法により算出した服用継続率は 96.00% であった。

<QOL>

健康関連 QOL 解析対象集団は 29 例で、レベチラセタム投与前後の QOLIE-31-P 質問票のトータルスコアの変化量（平均値 ± 標準偏差）は 4.1 ± 16.8 であった。QOLIE-31-P 質問票のうちの苦悩スコアの変化量では、「発作に対する悩み」、「社会的機能」及び「全体的 QOL」で改善が認められ（それぞれ 11.4 ± 29.4 ; $P=0.046$, 18.1 ± 34.8 ; $P=0.009$, 13.5 ± 32.2 ; $P=0.032$ ）、苦悩スコアを用いて重みづけしたサブスケールスコアの変化量でも同サブスケールにおいて改善が認められた（それぞれ 11.8 ± 28.4 ; $P=0.033$, 18.2 ± 39.4 ; $P=0.018$, 14.3 ± 22.6 ; $P=0.002$ ）。悪化を認めたスコアはなかった。

山内俊雄 他：Brain and Nerve, **67**(6), 749-758, 2015

山内俊雄 他：臨床精神薬理, **20**(10), 1183-1193, 2017

c) Add-on 調査、部分発作に対する併用療法〔成人〕(N01389)²⁴⁾(終了)

試験の目的	実臨床でレベチラセタムを他の抗てんかん薬と併用した時のレベチラセタムの有効性及び安全性の評価
調査方式	中央登録方式
対象	部分発作（二次性全般化発作を含む）を有するてんかん患者のうち、過去にレベチラセタムの使用経験がなく、他の抗てんかん薬で十分な効果が認められず、新たにレベチラセタムを追加投与した少なくともレベチラセタム服用開始1ヵ月前より他の抗てんかん薬単剤のみで治療されている患者。
症例数	調査票回収症例数 307 例（目標症例数 300 例）
調査期間等	調査期間：2011 年 1 月～2013 年 12 月、標準的投与期間：25 週間
主な評価項目	有効性 全般改善度（調査担当医師が調査期間中の有害事象を含む臨床症状を主観的かつ総合的に判断し、「著明改善・改善・不変・悪化」の4段階で判定し、著明改善及び改善と判定された患者が有効性の解析対象に占める割合を有効率として算出した。）50%レスポンド率、発作消失率 安全性 有害事象、臨床検査値 他（有害事象のうち本剤との因果関係が否定できないものを副作用とした。）継続率（Kaplan-Meier 法により推定した。）

【結果】

<有効性>

有効性解析対象集団は 229 例（有効率算出可能集団 211 例、発作回数減少率算出可能集団 202 例）で、全般改善度の有効率は 81.52%（172/211 例）であった。評価期間 4 週間での 50%レスポンド率と発作消失率は、それぞれ 81.68%（165/202 例）と 70.79%（143/202 例）であった。

<安全性>

安全性解析対象集団は 250 例で、副作用の発現割合は 15.20%（38/250 例）であった。発現割合 1%以上の副作用は、傾眠 7.60%（19/250 例）及び頭痛 1.20%（3/250 例）であった。安全性解析集団を対象に Kaplan-Meier 法により算出した服用継続率は 92.28%であった。

山内俊雄 他：臨床精神薬理, 17(12), 1671-1686, 2014

d) 部分発作に対する併用療法〔成人〕(N01398)(終了)

試験の目的	実臨床でレベチラセタムを他の抗てんかん薬と併用した時のレベチラセタムの有効性及び安全性の評価
調査方式	中央登録方式
対象	レベチラセタムを投与した患者
症例数	調査票回収症例数 236 例（目標症例数 300 例）
調査期間等	調査期間：2010 年 9 月～2014 年 2 月、標準的投与期間：24 週間
主な評価項目	有効性 全般改善度（調査担当医師が調査期間中の有害事象を含む臨床症状を主観的かつ総合的に判断し、「著明改善・改善・不変・悪化」の4段階で判定し、著明改善及び改善と判定された患者が有効性の解析対象に占める割合を有効率として算出した。）50%レスポンド率、発作消失率 安全性 有害事象、臨床検査値 他（有害事象のうち本剤との因果関係が否定できないものを副作用とした。）

【結果】

<有効性>

有効性解析対象集団は 122 例で、全般改善度の有効率は 82.91%（165/199 例）であった。

<安全性>

安全性解析対象集団は 225 例で、副作用の発現割合は 29.33%（66/225 例）であった。重篤な副作用は 4.89%（11/225 例）に認められ、その内訳は、てんかん 2.22%（5/225 例）、てんかん重積状態 1.33%（3/225 例）等であった。これら重篤な副作用の転帰は、呼吸停止の死亡（1 例）以外は、いずれも回復又は軽快であった。

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

部分発作を有する日本人成人てんかん患者に対するプラセボ対照二重盲検比較試験 2 試験〔国内第Ⅱ／Ⅲ相試験（N165 試験）及び国内第Ⅲ相試験（N01221 試験）〕におけるプラセボ群、1000mg/日群及び3000mg/日群の成績を併合した結果、部分発作を有するてんかん患者（対象被験者総数：395 例）における週あたりの部分発作回数は次のとおりであった。²⁵⁾

項目	プラセボ群	レベチラセタム群	
		1000mg/日	3000mg/日
例数 ^{a)}	134	132	129
観察期間（回）			
中央値	2.94	3.23	2.75
Q1-Q3	1.50-6.08	1.75-5.58	1.83-6.30
評価期間（回）			
中央値	2.58	2.30	2.00
Q1-Q3	1.33-5.33	1.04-4.96	1.00-4.83
部分発作回数減少率（%）			
中央値	8.06	18.76	28.64
Q1-Q3	-12.20-33.25	-6.02-47.76	-1.94-53.49
p 値 ^{b)}	—	0.020	<0.001
50%レスポンス率 ^{c)} （%）	12.7	24.2	31.0
n ^{d)} /総数 ^{a)}	17/134	32/132	40/129

a) 最大の解析対象集団のうち、観察期間及び評価期間の両データが揃っている被験者

b) プラセボ群との比較：Wilcoxon 順位和検定

c) 週あたりの部分発作回数が観察期間と比べ 50%以上改善した被験者の割合

d) 週あたりの部分発作回数が観察期間と比べ 50%以上改善した被験者

山田真由美 他：Ther. Res., **36**(8),787-797, 2015

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^{26~32)}

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 Ca^{2+} チャネル阻害、細胞内 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 Ca^{2+} チャネル阻害作用
- ・細胞内 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^{33~40)}

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、Ca²⁺依存性シナプス小胞開口放出を制御する Ca²⁺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²⁶⁾

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。

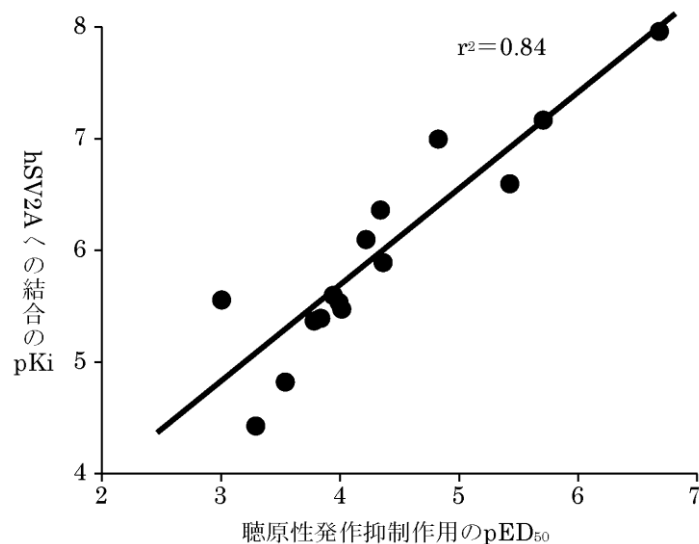
ii) ヒト SV2A、SV2B、SV2C へのレベチラセタム誘導体の結合³⁰⁾

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³⁰⁾

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。

値が大きいか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 Ca²⁺チャネル阻害作用 (*in vitro*)³¹⁾

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 Ca²⁺チャネルを介した Ca²⁺電流を抑制した。

③ 細胞内 Ca²⁺遊離抑制作用 (*in vitro*)²⁸⁾

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 Ca²⁺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 Ca²⁺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 Ca²⁺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*)³²⁾

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 (EC₅₀=1~10 μmol/L)。

⑤ 神経細胞間の過剰な同期化の抑制作用 (*in vitro*)²⁹⁾

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

<主な薬理試験成績まとめ>

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 ₅₀ =7mg/kg, ip
		PTZ 誘発キンドリング発作	マウス ED ₅₀ =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 ₅₀ =9.7mg/kg, po (間代) ED ₅₀ =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 ₅₀ >540mg/kg, ip
		最大 PTZ 誘発けいれん	マウス ED ₅₀ >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 ₅₀ /ED ₅₀ =148
ストラスプール遺伝性欠神てんかんラット	ラット	TD ₅₀ /最小有効量=235

ED₅₀ : 50%有効量、po : 経口投与、TD₅₀ : 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)⁴¹⁾

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 (ED₅₀) 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 ₅₀ 値 (mg/kg, ip)	PTZ 誘発キンドリング発作 ED ₅₀ 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

ED₅₀ : 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)⁴²⁾

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)⁴³⁾

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)⁴¹⁾

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)⁴⁴⁾

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)⁴⁵⁾

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)⁴¹⁾

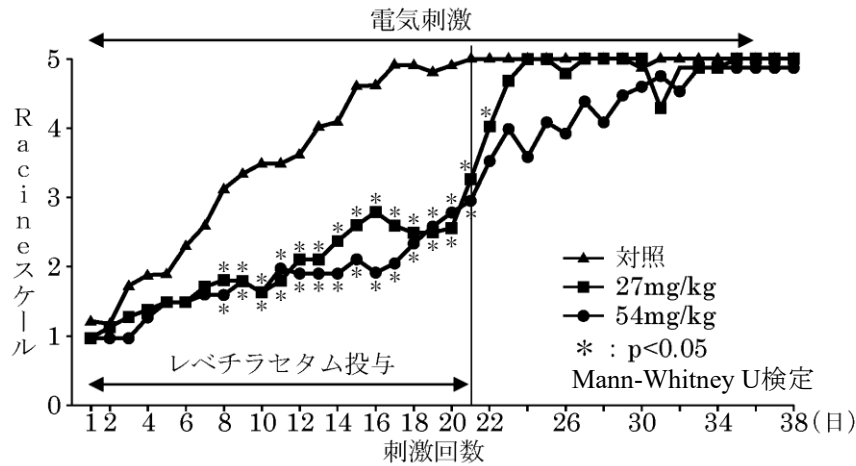
最大電撃けいれんマウス及び最大 PTZ 誘発けいれんマウスにおいて、既存の抗てんかん薬は少なくともいずれか一方のモデルで抗けいれん作用を示したのに対して、レベチラセタムはいずれのモデルにおいても抗けいれん作用を示さなかった。

② 抗てんかん原性作用 (ラット、各群 8 例)⁴⁶⁾

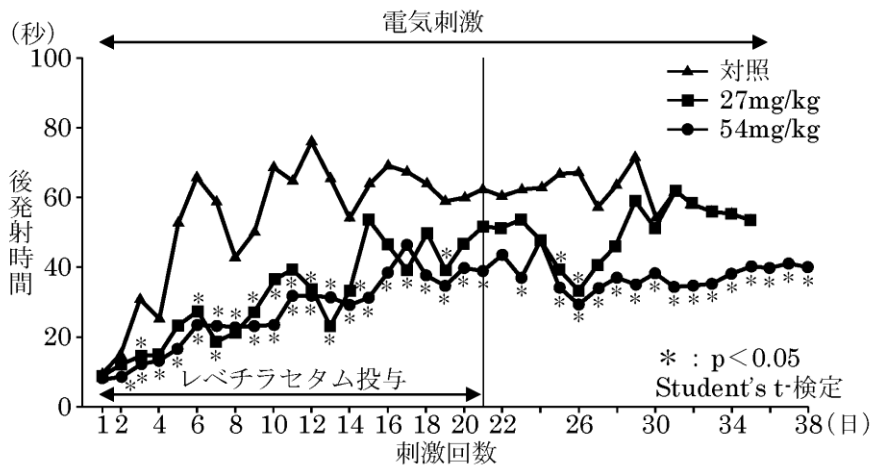
扁桃核電気刺激キンドリングラットにおいて、キンドリング形成を抑制した。

・ 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

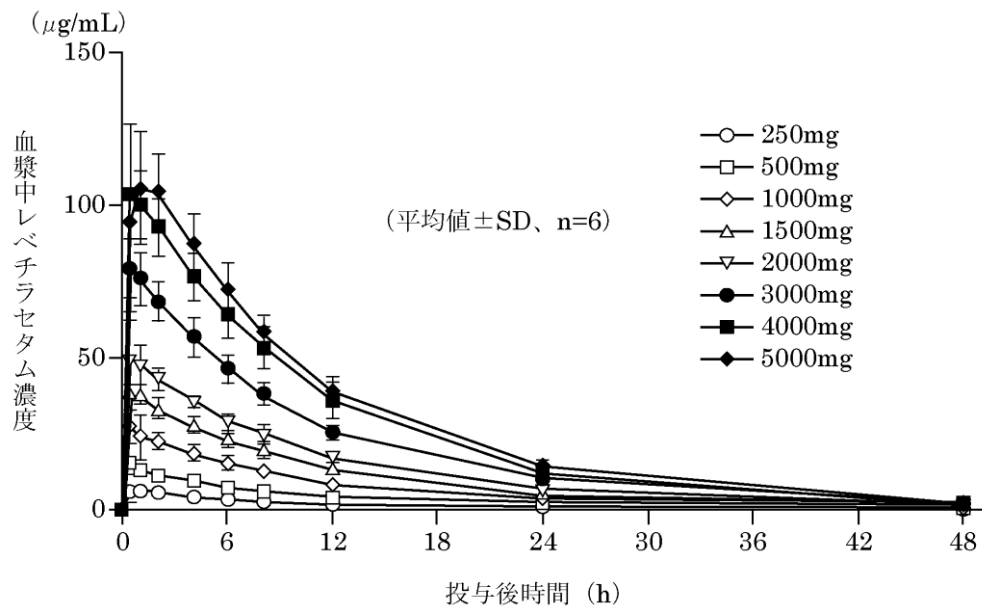
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

① 健康成人における単回投与時（空腹時）の血中濃度¹⁾

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



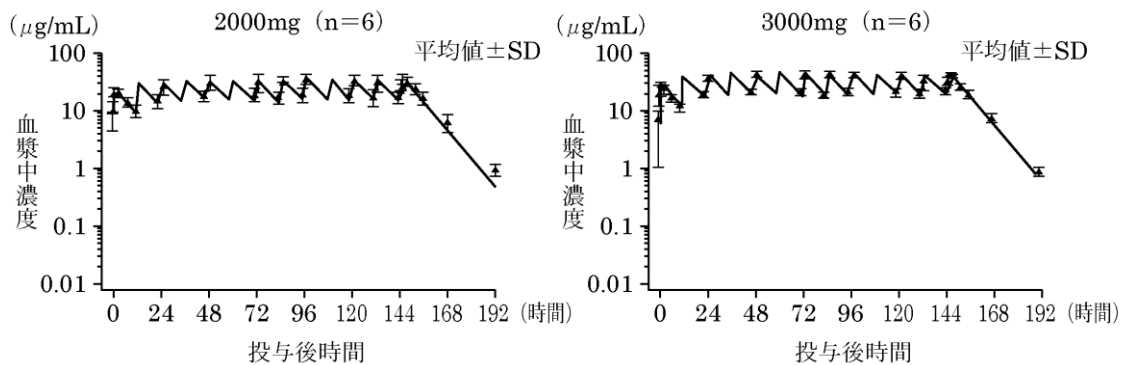
投与量 (mg)	C _{max} (μg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-48h} (μg·h/mL)	t _{1/2} (h)
250	6.9 ± 1.3	1.0 ± 0.6	56.7 ± 6.2	6.9 ± 0.9
500	16.4 ± 4.8	1.0 ± 0.6	148.7 ± 18.4	7.9 ± 1.0
1000	29.7 ± 9.3	0.8 ± 0.6	288.9 ± 34.0	7.9 ± 1.0
1500	40.8 ± 7.2	0.8 ± 0.3	458.1 ± 50.9	8.1 ± 0.4
2000	53.3 ± 8.3	0.8 ± 0.6	574.6 ± 71.4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

C_{max} : 最高血中濃度 t_{max} : 最高血中濃度到達時間 AUC : 血中薬物濃度-時間曲線下面積
t_{1/2} : 消失半減期、平均値 ± 標準偏差

注意：本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人にはレベチラセタムとして 1 日 1000mg を 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により 1 日 3000mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 2 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 1000mg 以下ずつ行うこと。」である。

② 健康成人における反復投与時の血中濃度²⁾

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

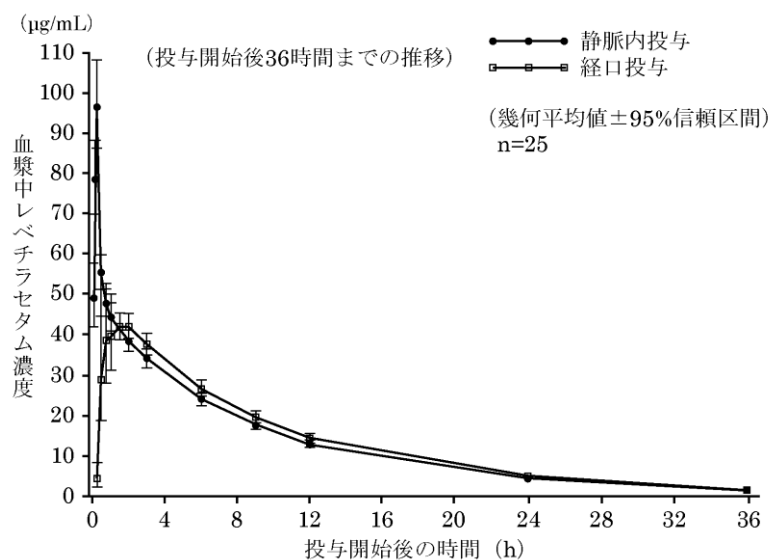


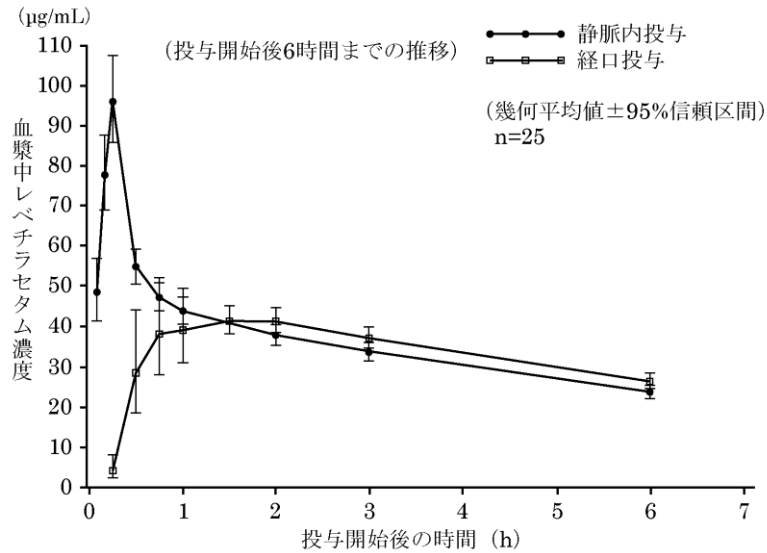
薬物動態パラメータ	2000mg/日		3000mg/日	
	初回投与時	最終回投与時	初回投与時	最終回投与時
C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	24.1 ± 3.0	36.3 ± 5.7	33.3 ± 3.6	52.0 ± 4.6
t_{max} (h)	2.2 ± 1.2	2.8 ± 1.0	2.2 ± 0.8	2.5 ± 1.0
AUC_{0-12h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	191.3 ± 26.7	318.3 ± 63.2	253.7 ± 30.3	445.6 ± 56.9
$t_{1/2}$ (h)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

平均値 ± 標準偏差

③ 健康成人における経口剤から注射剤への切り替え試験 (点滴静脈内投与)⁴⁷⁾

日本人健康成人 25 例にレベチラセタム 1500mg を 15 分間点滴静脈内投与又は経口投与したとき、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}	($\mu\text{g/mL}$)	97.00 (27.6)	58.94 (37.0)
C_{15}	($\mu\text{g/mL}$)	96.49 (27.7)	NA
AUC_{0-t}	($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	472.28 (15.4)	487.36 (15.9)
AUC	($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	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)
λ_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)

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

CL : 全身クリアランス、CL/F : 見かけの全身クリアランス、MRT : 平均滞留時間、

NA : 該当せず、 V_z : 分布容積、 V_z/F : 見かけの分布容積、 λ_z : 最終相の消失速度定数

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]

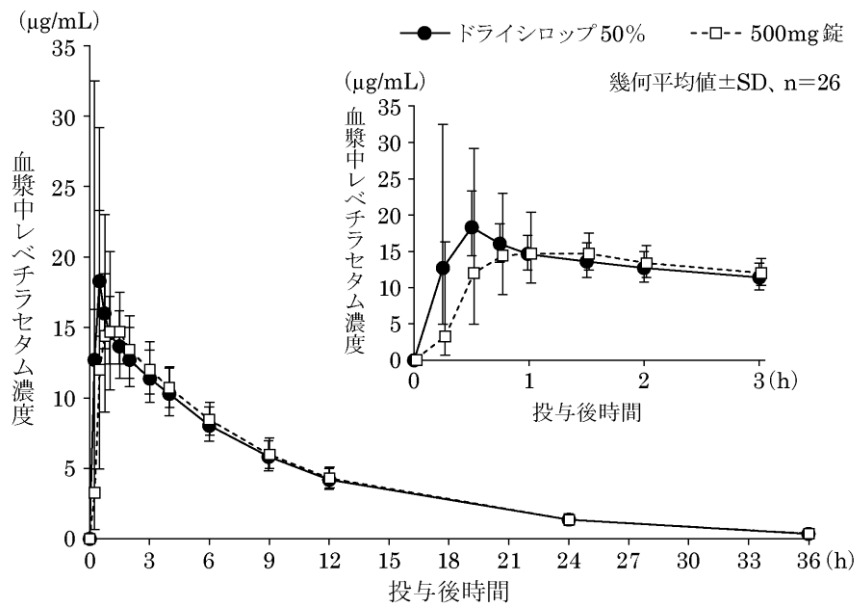
薬物動態パラメータ	点滴静脈内投与/経口投与 ^{a)}		CV ^{b)} (%)
	点推定値	90%信頼区間	
C_{max}	1.64	1.47, 1.83	22.8
AUC_{0-t}	0.97	0.95, 0.99	3.6

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)

④ 生物学的同等性⁴⁸⁾

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



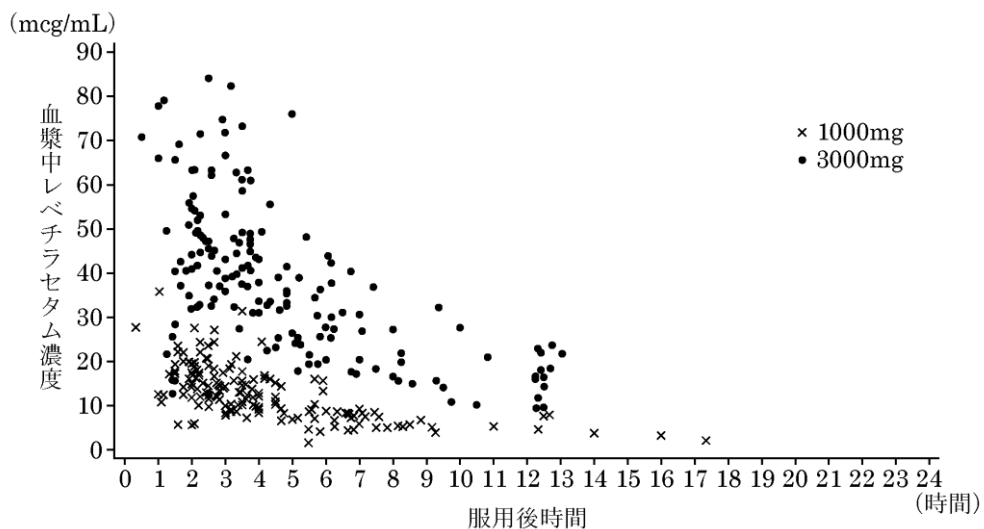
薬物動態パラメータ	ドライシロップ 50% (n=26)	錠剤 (n=26)	製剤間の比較幾何平均比 ^{a)} (90%信頼区間)
C _{max} (µg/mL)	20.9 [24.5]	19.6 [28.1]	1.0680 (0.9689, 1.1772)
AUC _{0-t} (µg·h/mL)	149 [15.6]	151 [15.2]	0.9871 (0.9701, 1.0044)
t _{max} (h)	0.500 (0.233-1.50)	0.633 (0.250-2.00)	—

C_{max} 及び AUC_{0-t} は幾何平均値 [幾何 CV (%)]

t_{max} は中央値 (最小値-最大値) a) ドライシロップ 50%/500mg 錠

⑤ 服薬後時間と血漿中濃度の相関⁴⁹⁾

日本人てんかん患者にレベチラセタム 1000mg/日及び 3000mg/日を投与したとき、レベチラセタムの血漿中濃度は服用後の時間に応じて低下した。



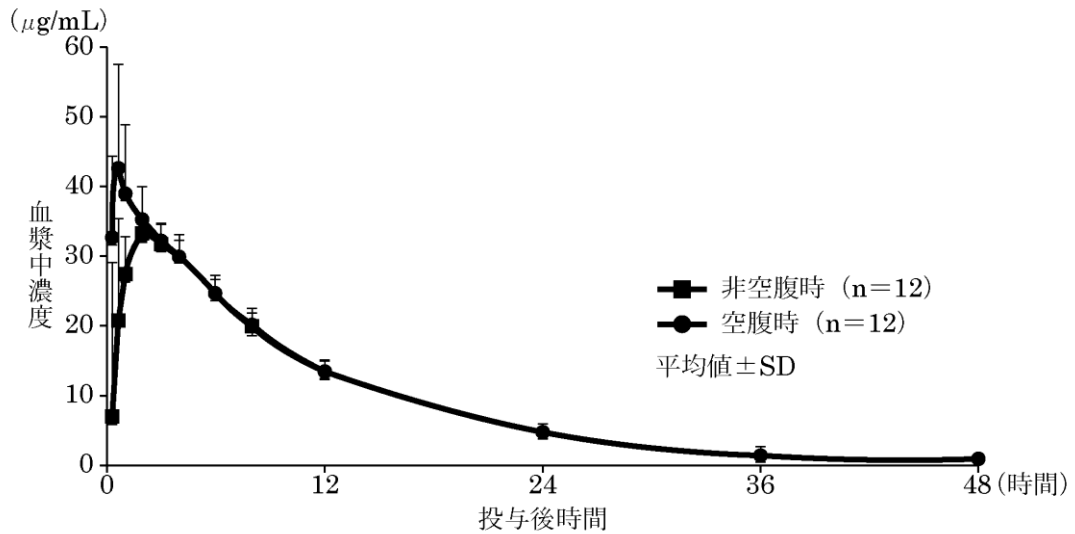
(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

① 食事の影響⁵⁰⁾

日本人健康成人 12 例を対象に、非盲検、無作為化、2 期クロスオーバー法（休薬期間 13 日間）により、レベチラセタム 1500mg を空腹時または食後に単回経口投与したとき、空腹時と比べて、食後投与時では t_{max} が約 1.3 時間延長し、 C_{max} は 30% 低下したが、 AUC_{0-48h} は同等であった。



	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	t_{max} (h)	AUC_{0-48h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	$t_{1/2}$ (h)
空腹時	49.9 ± 12.8	0.75 ± 0.43	463.1 ± 57.0	469.9 ± 58.7	7.64 ± 0.85
食後	36.4 ± 5.5	2.08 ± 1.06	431.6 ± 41.2	437.0 ± 44.4	7.61 ± 0.84

平均値 \pm 標準偏差

② 併用薬の影響

i) フェニトイン（外国人データ）⁵¹⁾

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）⁵²⁾

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）⁵³⁾

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）⁵⁴⁾
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）⁵⁵⁾
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）⁵⁶⁾
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外国人健康成人 26 例を対象に、ワルファリン（2.5～7.5mg/日）及びレベチラセタム 1 回 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）⁵⁷⁾
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

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（ λ ）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

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⁵³⁾

母集団解析

k_a (h^{-1}) = 2.44（摂食時）、4.80（空腹時）

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス¹⁾

健康成人単回経口投与 (n=6)

投与量 (mg)	250	500	1000	1500	2000	3000	4000	5000
クリア ランス (mL/hr)	4137.5 ± 182.0	3423.1 ± 444.3	3518.0 ± 412.6	3290.2 ± 479.3	3490.4 ± 457.2	3233.9 ± 397.3	3181.3 ± 372.9	3646.9 ± 383.0

平均値 ± 標準偏差

注意：本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人にはレベチラセタムとして1日1000mgを1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により1日3000mgを超えない範囲で適宜増減するが、増量は2週間以上の間隔をあけて1日用量として1000mg以下ずつ行うこと。」である。

(5) 分布容積^{1, 58)}

日本人てんかん患者の見かけの分布容積は、母集団薬物動態解析の結果⁵⁸⁾、0.64L/kgと推定され、体内総水分量に近い値となった。

健康成人単回経口投与 (n=6)¹⁾

投与量 (mg)	250	500	1000	1500	2000	3000	4000	5000
分布容積 (L)	41.0 ± 5.4	39.0 ± 5.7	40.1 ± 7.0	38.2 ± 4.3	40.1 ± 3.1	36.2 ± 4.0	39.8 ± 8.2	42.6 ± 6.9

平均値 ± 標準偏差

注意：本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人にはレベチラセタムとして1日1000mgを1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により1日3000mgを超えない範囲で適宜増減するが、増量は2週間以上の間隔をあけて1日用量として1000mg以下ずつ行うこと。」である。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析^{53, 58, 59)}

(1) 解析方法

成人⁵³⁾：国内及び外国で、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)⁵⁸⁾：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(4歳未満)⁵⁹⁾：外国人小児(生後1ヵ月～16歳未満)てんかん患者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⁵³⁾：見かけの全身クリアランス (CL/F) に対して、体重、性別、CL_{CR} 及び併用抗てんかん薬、見かけの分布容積 (V/F) に対して体重、併用抗てんかん薬及び被験者の健康状態 (健康成人又はてんかん患者) が統計学的に有意な因子として推定された。

小児^{58,59)}：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 _{max} (µg/mL)	16.0 (15.0-17.6)	18.2 (14.7-25.1)	19.3 (15.7-29.2)
AUC _{tau,ss} (µg·h/mL)	101.0 (88.5-123.5)	118.5 (80.0-218.0)	141.5 (108.0-264.0)

中央値 (最小値-最大値)

本剤の 1 回投与量を生後 6 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^{1,60~62)}

健康成人男性 17 例にレベチラセタム 250~5000mg を単回経口投与したときの血漿中レベチラセタム濃度は投与後 0.6~1 時間で C_{max} に達した。

外国人健康成人 18 例にレベチラセタム 1500mg を単回経口投与したときのバイオアベイラビリティはほぼ 100%であった。

健康成人男性 6 例 (外国人) にレベチラセタム 500~5000mg を単回経口投与したときの血漿中レベチラセタム濃度は投与後約 1 時間で C_{max} に達した。

健康成人男性 9 例 (外国人) を対象として消化管の異なる 3 カ所 (小腸近位部、小腸遠位部及び上行結腸) から直接レベチラセタム 250mg を投与したときのレベチラセタムの相対的バイオアベイラビリティは、小腸近位部、小腸遠位部及び上行結腸投与時でそれぞれ 98.5%、100.8%及び 87.1%であった。t_{max} は小腸近位部及び小腸遠位部投与時は経口投与時とほぼ変わらず 0.5 時間前後であったが、上行結腸投与時では投与後 7.5 時間と有意に延長した。これらのことから、レベチラセタムは小腸から速やかにかつ完全に吸収されることが示された。

注意：本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人にはレベチラセタムとして 1 日 1000mg を 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により 1 日 3000mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 2 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 1000mg 以下ずつ行うこと。」である。

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)⁶³⁾

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)⁶⁴⁾

妊娠ラットに¹⁴C-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)⁶⁵⁾

授乳中ラットに¹⁴C-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)⁶⁶⁾

¹⁴C-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。

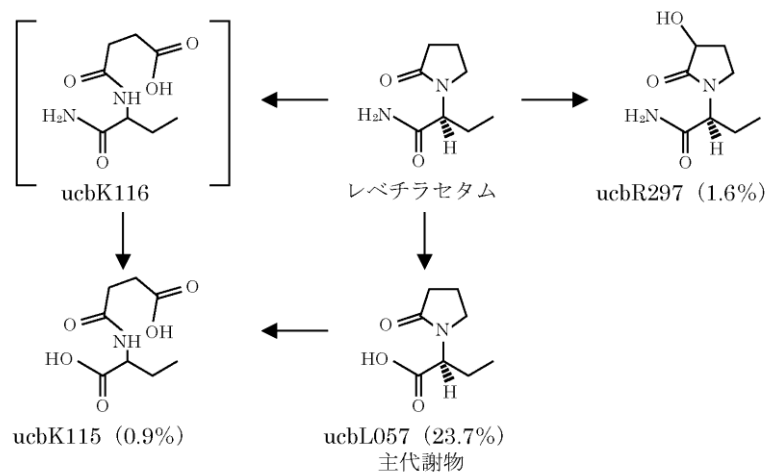
(6) 血漿蛋白結合率 (外国人データ)⁶⁷⁾

外国人健康成人に¹⁴C-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⁶⁸⁾

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⁶⁸⁾

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⁶⁷⁾

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⁶⁸⁾

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^{1,67)}

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 ¹⁴C-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「通常、成人にはレベチラセタムとして 1 日 1000mg を 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により 1 日 3000mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 2 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 1000mg 以下ずつ行うこと。」である。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

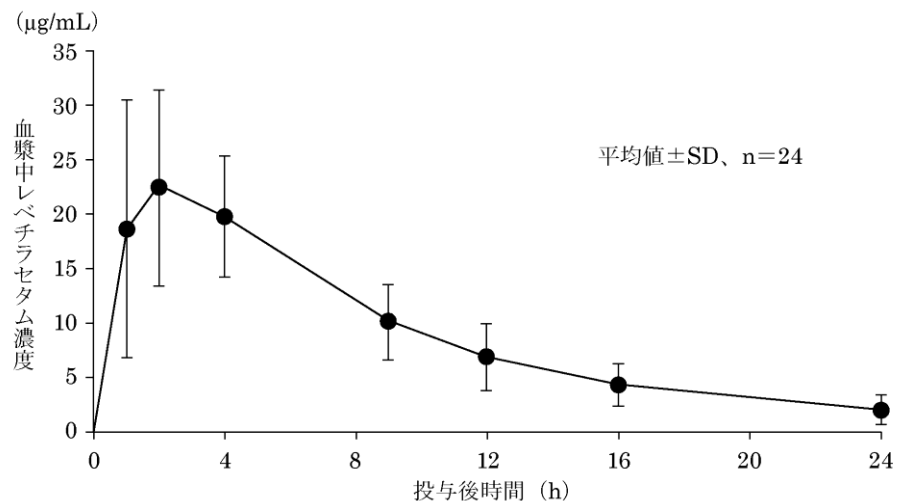
9. 透析等による除去率¹⁶⁾

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) 小児てんかん患者（6～12 歳）における単回投与時の血中濃度（外国人データ）³⁾

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

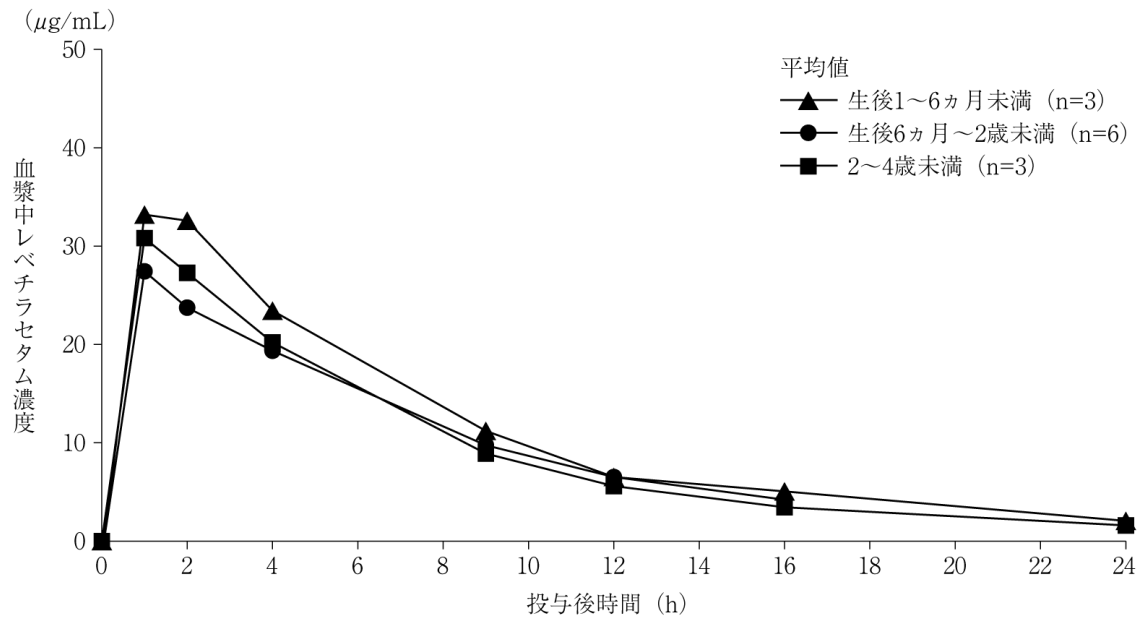


投与量 (mg/kg)	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)
20	25.8 ± 8.6	2.3 ± 1.2	226 ± 64	6.0 ± 1.1

24 例 (t_{1/2}: 23 例)、平均値 ± 標準偏差

(2) 小児てんかん患者（生後1ヵ月～4歳未満及び6～12歳）における単回投与時の血中濃度（外国人データ）^{58,69)}

生後1ヵ月～4歳未満及び6～12歳の小児てんかん患者にレベチラセタムとして20mg/kgを単回経口投与したときの血漿中レベチラセタムの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。



薬物動態パラメータ	生後1ヵ月～6ヵ月未満 (N=3)	生後6ヵ月～2歳未満 (N=6)	2歳～4歳未満 (N=3)	6～12歳 (N=24)
C_{max} (µg/mL)	37.1±7.5	28.8±6.4	30.6±4.1	25.8±8.6
t_{max} (h)	1.0 (1.0-2.1)	1.0 (1.0-4.0)	1.0 (1.0-1.2)	2.3±1.2
$AUC_{0-\infty}$ (µg·h/mL)	283±61	237±94	234±48	226±64
$t_{1/2}$ (h)	5.4±0.5	5.3±1.7	5.2±1.6	6.0±1.1

平均値±標準偏差、4歳未満の t_{max} は中央値（最小値・最大値）

AUCは、4歳未満では $AUC_{0-\infty}$ 、6歳以上では AUC_{0-24h}

6歳以上の $t_{1/2}$ は、23例

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

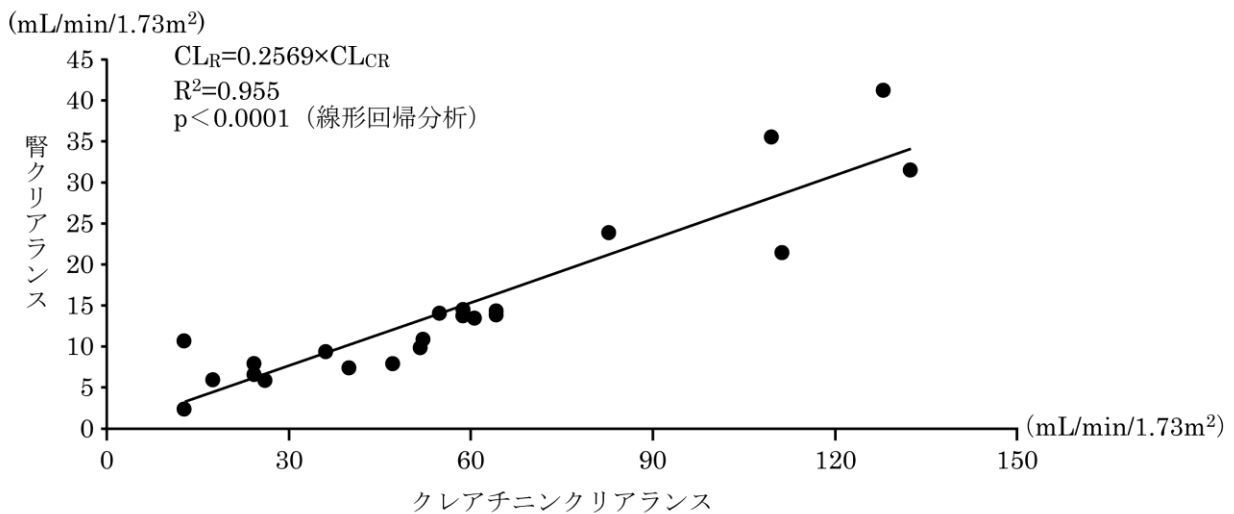
(3) 腎機能障害患者¹⁶⁾

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 ²)	≥ 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 ± 6.3	16.0 ± 4.1	11.0 ± 2.2	9.5 ± 3.0
t_{max} (h)	0.5(0.5-2.0)	1.0(0.5-2.0)	0.5(0.5-1.0)	0.5(0.5-1.0)
AUC_{0-t} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	167.9 ± 27.9	250.5 ± 41.0	171.2 ± 27.8	215.3 ± 41.0
$t_{1/2}$ (h)	7.6 ± 0.5	12.7 ± 1.4	15.7 ± 2.6	20.3 ± 5.5
CL/F (mL/min/1.73m ²)	51.7 ± 4.1	31.2 ± 4.8	24.9 ± 3.9	20.6 ± 4.0
CL_R (mL/min/1.73m ²)	32.5 ± 8.3	15.7 ± 4.1	10.0 ± 2.4	6.6 ± 2.7
ucb L057				
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	0.36 ± 0.03	0.77 ± 0.17	0.58 ± 0.17	1.10 ± 0.36
t_{max} (h)	5.0(2.0-8.0)	8.0(6.0-12.0)	12.0(8.0-12.0)	24.0(12.0-24.0)
AUC_{0-t} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	5.9 ± 0.6	24.0 ± 7.6	20.7 ± 10.0	66.5 ± 45.8
$t_{1/2}$ (h)	12.4(11.3-15.3)	19.0(17.3-19.9)	20.3(19.7-23.6)	26.8(17.2-33.3)
CL_R (mL/min/1.73m ²)	251.4 ± 35.8	111.8 ± 43.9	88.8 ± 44.1	31.3 ± 11.6

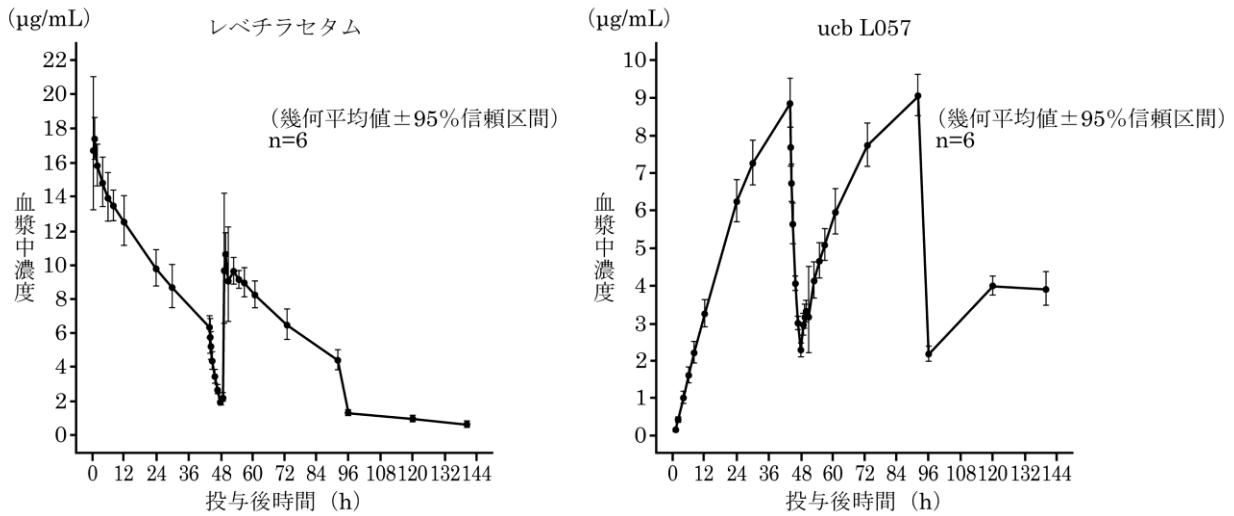
平均値 \pm 標準偏差、 t_{max} 及び ucb L057 の $t_{1/2}$ は中央値 (最小値-最大値)、 CL/F : 見かけの全身クリアランス、 CL_R : 腎クリアランス

■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)



(4) 血液透析患者での体内動態¹⁶⁾

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。

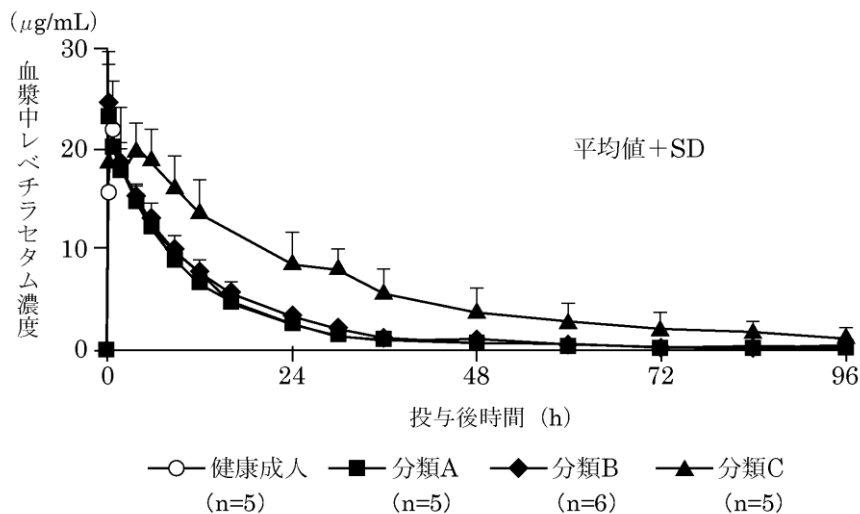


薬物動態パラメータ		レベチラセタム	L057
C_{max}	(µg/mL)	18.7 ± 1.6	8.86 ± 0.63
t_{max}	(h)	0.7 (0.4-1.0)	44.0 (44.0-44.0)
$t_{1/2}$	(h)	34.7 (29.2-38.6)	—
AUC_{0-44h}	(µg·h/mL)	464.6 ± 49.6	231.0 ± 18.0
CL/F	(mL/min/1.73m ²)	10.9 (9.4-13.1)	—
ダイアライザーの除去効率 (%)		81.3 ± 5.8	86.9 ± 5.9
血液透析中の消失半減期	(h)	2.3 (2.1-2.6)	2.1 (1.9-2.6)
血液透析クリアランス	(mL/min/1.73m ²)	115.7 ± 9.3	123.1 ± 8.6

N=6、平均値 ± 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

(5) 肝機能障害患者での体内動態（外国人データ）¹⁷⁾

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} (µg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (mL/min/1.73m 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

(6) 高齢者での体内動態（外国人データ）¹⁸⁾

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} (µg/mL)	t _{max} (h)	AUC (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)
単回経口投与	19.1 ± 3.1	0.97 ± 1.37	251.0 ± 54.3 ^{*1}	10.3 ± 1.7
反復経口投与	31.2 ± 4.3	1.17 ± 0.94	247.5 ± 48.7 ^{*2}	10.4 ± 1.8

平均値 ± 標準偏差

*1：AUC_{0-∞} *2：AUC₀₋₁₂

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

設定されていない

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、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。

- 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、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 本邦での発売後から 2013 年 4 月 30 日までの市販後調査にて、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

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 フェニルケトン尿症の患者

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

（解説）

- 9.1.1 イーケプラドライシロップ 50%には添加物としてアスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物）が含まれている。フェニルケトン尿症の患者は体内におけるフェニルアラニン水酸化酵素の障害により、血中フェニルアラニン濃度が高値となることから、フェニルアラニンの摂取量を制限する必要があるため、設定した。

(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」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. 用法及び用量に関する注意」及び「VII. 10. (4)肝機能障害患者での体内動態（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

9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、以下のような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。

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

(解説)

9.5.1 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。

9.5.2 新生児薬物離脱症候群の副作用が集積されたため、注意喚起を追記した。

新生児薬物離脱症候群の代表症例の概要

<症例 1 : イーケプラ点滴静注500mg>

患者		1日投与量 投与期間	副作用
性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
男・ 新生児	母のてんかん 重積（急性くも 膜下出血に	1,000 mg/日 (母体への 投与)	副作用名：新生児薬物離脱症候群 妊娠32週1日 30代母親（4経妊、自然妊娠）が、突発性の鋭い

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	<p>対する、脳動脈瘤の緊急クリッピング術後)</p>		<p>手術翌日 頭痛を訴えた。母親は急性くも膜下出血と診断され、脳動脈瘤の緊急クリッピング術を受けた。</p> <p>てんかん重積状態になり、レベチラセタム1,000 mg/日を静脈内投与された。胎児発達は順調で、胎児心拍モニタリングでも異常はなかった。</p> <p><u>妊娠36週0日</u> <u>(発現日)</u> 母体の精神状態を考慮され、選択的帝王切開で出生。体重2502 g (-0.1 SD)、頭囲33.5 cm (+1.0 SD)、Apgarスコアは1分値8点、5分値9点であった。生後30分の血圧が44/22 mmHgであり、新生児集中治療室 (NICU) に移動した。血液検査、胸腹部X線検査、頭部および胸部の超音波検査では明らかな異常はなかった。Total water intake 60 mL/kg/日で点滴を開始し、生理食塩水10 mL/kgを3回負荷したが、児の血圧は依然として40~45/10~20 mmHgであった(両上下肢差なし)。また、生後2時間頃より60~80回/分の多呼吸を認めた。換気は保たれていたが、酸素化不良があり (SpO₂: 88~92%室内気、静脈血液ガス分析: pH 7.320、pCO₂: 42.8 mmHg)、器内酸素投与を開始した (FiO₂: 0.3)。新生児薬物離脱症候群 (NAS) スコアは生後12時間に最高点の4点に達した(傾眠、多呼吸、哺乳力低下)。末梢挿入型中心静脈カテーテルを挿入し、ドパミンを準備したが、開始前の血圧が50~60/30 mmHgまで上昇したため使用しなかった。生後36時間頃に酸素投与を終了し、以後呼吸状態の悪化はなかった。NASスコアは経時的に低下し、生後60時間以後0点であった。</p> <p>母親に母乳育児の希望がなく、人工乳を使用した。</p> <p>生後9日目 退院した。</p> <p>退院後3年間の成長および発達は年齢相応であった。</p>
--	-----------------------------	--	--

<症例 2 : イーケプラ錠250mg>

患者		1日投与量 投与期間	副作用
性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
女・ 新生児	母のてんかん	750 mg/日 (母体への 投与)	<p>副作用名：新生児薬物離脱症候群</p> <p>X-5年 30代母親がてんかんの診断で同年よりレベチラセタム 750 mg/日を服用していた。</p> <p>X-3年 他院で帝王切開により女児を出産した(在胎41週4日、出生体重4016 g、Apgarスコア1分値8点、5分値9点)。</p> <p>本症例は体外受精で妊娠が成立し、妊娠経過は順調であった。</p> <p><u>妊娠37週5日</u> <u>(発現日)</u> 選択的帝王切開で出生。児は体重3532 g (+2.2 SD)、頭囲34.0 cm (+0.8 SD)、Apgarスコアは1分値7点、5分値8点であった。母親が抗てん</p>

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

			<p>かん薬を服用していたため、NICUに入院した。入院後、無呼吸発作と多呼吸を断続的に反復し、徐々に筋緊張が低下し、傾眠傾向となった。生後1時間時のレベチラセタム血中濃度は6.19 µg/mLで、NASスコアは8点であった（傾眠、筋緊張低下、無呼吸発作、多呼吸）。血液検査では低血糖、電解質異常、炎症反応の上昇はなかったが、著明な呼吸性アシドーシスの増悪を認めた（静脈血液ガス分析：pH 6.950、pCO₂：102.3 mmHg）。気管挿管、人工呼吸器管理を開始した。その後自発呼吸は安定し、NASスコアも低下した。</p> <p>生後23時間 抜管し、以後も呼吸状態の悪化はなかった。</p> <p>生後48時間 NASスコアは0点となった。</p> <p>生後3日目 母親の乳汁分泌が増加し、1日3回程度、10～20 mL/回の母乳を人工乳と併用した。</p> <p>生後9日目 児のレベチラセタム血中濃度は検出感度未満となった。</p> <p>生後13日目 退院した。退院後は母親の希望に沿って完全母乳栄養とし、経過は良好であった。</p> <p>退院後3年間の成長および発達は年齢相応であった。</p>
--	--	--	--

(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へ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

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

(解説)

- 9.7 本剤申請時までの国内臨床試験において、低出生体重児、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。

(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（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⁷⁰⁾。

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、外国では本剤の 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⁷⁰⁾。

11.1.3 重篤な血液障害

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、本剤開始後にさらに1500まで低下したため、治験は中止されている。本剤中止後、白血球数は治験開始前の値にほぼ回復しているため、本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本剤のみ使用していた期間に肝不全が発現し、本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

本邦での発売後から 2013 年 4 月 30 日までの市販後調査にて、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、齧歯	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	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)

承認時までの国内臨床試験及び適応（用量）追加時の国内臨床試験からの副作用発現状況、また CCDS の記載に基づき記載した。

＜項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧（成人）＞

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）。

	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）。

	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）
感染症および寄生虫症	
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)
陰カンジダ症	2 (0.4)

副作用の種類	発現例数（発現率）
膣感染	1 (0.2)
ウイルス感染	1 (0.2)
外陰部膣炎	1 (0.2)
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）	
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)
血液およびリンパ系障害	
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)
免疫系障害	
過敏症	1 (0.2)
季節性アレルギー	19 (3.5)
内分泌障害	
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)
代謝および栄養障害	
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)
精神障害	
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)
神経系障害	
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)
眼障害	
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)
耳および迷路障害	
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)
心臓障害	
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)
血管障害	
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)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
アレルギー性咽頭炎	2 (0.4)

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)
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)
喀血	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)
咽頭紅斑	1 (0.2)
咽頭の炎症	1 (0.2)
咽頭疼痛	31 (5.7)
咽頭不快感	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)
胃腸障害	
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)
過敏性腸症候群	2 (0.4)
口唇乾燥	2 (0.4)

副作用の種類	発現例数 (発現率)
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)
肝胆道系障害	
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)
皮膚および皮下組織障害	
ざ瘡	11 (2.0)
脱毛症	1 (0.2)
円形脱毛症	2 (0.4)
面皰	7 (1.3)
頭部糝糠疹	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)
ばら色糝糠疹	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)
紅斑性皮膚疹	1 (0.2)
丘疹	1 (0.2)
脂漏性皮膚炎	3 (0.6)
ひび・あかざれ	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)
筋骨格系および結合組織障害	
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)
滑液包炎	1 (0.2)
筋膜炎	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)
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)
腎および尿路障害	
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)
生殖系および乳房障害	
亀頭包皮炎	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)
外陰陰不快感	1 (0.2)
全身障害および投与局所様態	
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)
臨床検査	
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)

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)
尿中ケトン体	1 (0.2)
尿中ケトン体陽性	3 (0.6)
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)
傷害、中毒および処置合併症	
事故	1 (0.2)
足関節部骨折	1 (0.2)
抗痙攣剤毒性	3 (0.6)
節足動物刺傷	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)

副作用の種類	発現例数 (発現率)
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)
外科および内科処置	
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）。

	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）
感染症および寄生虫症	
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)
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）	
乳腺腺腫	1 (0.5)
血液およびリンパ系障害	
貧血	1 (0.5)
鉄欠乏性貧血	1 (0.5)
血小板減少症	1 (0.5)
代謝および栄養障害	
高尿酸血症	1 (0.5)
食欲減退	1 (0.5)
精神障害	
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)
神経系障害	
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)
眼障害	
視力低下	1 (0.5)
心臓障害	
右脚ブロック	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
口腔咽頭痛	1 (0.5)
胃腸障害	
便秘	2 (0.9)
下痢	2 (0.9)
歯肉増殖	1 (0.5)
口内炎	1 (0.5)
肝胆道系障害	
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）
皮膚および皮下組織障害	
湿疹	1 (0.5)
そう痒症	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	
強直性脊椎炎	1 (0.5)
筋痙縮	1 (0.5)
腎および尿路障害	
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)
一般・全身障害および投与部位の状態	
胸痛	1 (0.5)
歩行障害	1 (0.5)
発熱	1 (0.5)
臨床検査	
アラニアミトトランスフェラーゼ ^g 増加	2 (0.9)
アスパラギン酸アミトトランスフェラーゼ ^g 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)
腎クレアチニン・クリアランス減少	1 (0.5)
薬物濃度増加	1 (0.5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ ^g 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 ^g 増加	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	
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)

＜項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧（小児）＞

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ブラ錠・イーケブ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）。

	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）
感染症および寄生虫症	
慢性副鼻腔炎	1（1.4）
鼻咽頭炎	1（1.4）
上気道感染	1（1.4）
血液およびリンパ系障害	
白血球減少症	1（1.4）
好中球減少症	1（1.4）
代謝および栄養障害	
食欲減退	1（1.4）
精神障害	
攻撃性	1（1.4）
激越	1（1.4）
うつ病	1（1.4）
気分変化	2（2.7）
神経系障害	
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）
眼障害	
結膜充血	1（1.4）
耳および迷路障害	
耳鳴	1（1.4）

副作用の種類	発現例数（発現率）
胃腸障害	
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）
皮膚および皮下組織障害	
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）
腎および尿路障害	
遺尿	1（1.4）
一般・全身障害および投与部位の状態	
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）
臨床検査	
好中球数減少	1（1.4）
白血球数増加	1（1.4）
傷害、中毒および処置合併症	
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)

②生後1ヵ月以上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ブ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（承認時までの EP0100 試験）

	承認時
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）
代謝および栄養障害	
脱水	1（3.1）
食欲減退	1（3.1）
高ナトリウム血症	1（3.1）
精神障害	
激越	2（6.3）
易刺激性	1（3.1）
気分変化	1（3.1）
神経系障害	
傾眠	7（21.9）
乳児痙攣	1（3.1）
てんかん	1（3.1）
運動失調	1（3.1）
平衡障害	1（3.1）

副作用の種類	発現例数（発現率）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
上気道の分泌増加	1（3.1）
胃腸障害	
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)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

③生後1ヵ月以上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（承認時までのEP0100試験）

	承認時
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）
精神障害	
激越	1（16.7）
腎および尿路障害	
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)

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）。

	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）
精神障害	
攻撃性	1（7.7）
神経系障害	
運動緩慢	1（7.7）
頭痛	1（7.7）
傾眠	3（23.1）
胃腸障害	
下痢	1（7.7）
臨床検査	
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

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 薬剤交付時の注意

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

(解説)

14. PTP（Press Through Package）包装の薬剤に共通の注意で、日薬連発第240号（平成8年3月27日付）及び第304号（平成8年4月18日付）の「PTP誤飲対策について」に基づき記載した。

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、米国食品医薬品局（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）⁷¹⁾

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*）⁷¹⁾

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634µg/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。

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)	<i>in vitro</i>	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 ₆₀ 及びAPD ₉₀)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	<i>in vitro</i>	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	<i>in vitro</i>	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)⁷¹⁾

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	<i>in vitro</i>	0、10 ⁻⁶ mol/L (170ng/mL) ~10 ⁻³ 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 ⁺ 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)⁷¹⁾

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）⁷²⁾

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）⁴¹⁾

- 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）⁷³⁾

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）⁷⁴⁾

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）⁷⁴⁾

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) ⁷⁵⁾

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) ⁷⁵⁾

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*	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) ⁷⁶⁾

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)⁷⁷⁾

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)⁷⁸⁾

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用の血液採取。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)⁷⁸⁾

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)⁷⁸⁾

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 α_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 α_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、 α_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 α_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 α_2 -ミクログロブリンの蓄積が認められた。雌においては α_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）⁷⁸⁾

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			強化効果は認められなかった。 また、強制投与後の退薬症状は みられなかった。		

⑤ 幼若動物の一般毒性試験（ラット、イヌ）⁷⁹⁾

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：イーケプラ錠 250mg・錠 500mg、イーケプラドライシロップ 50% 処方箋医薬品^{註)}

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

イーケプラ錠 250mg・錠 500mg 36 ヶ月

イーケプラドライシロップ 50% 36 ヶ月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

イーケプラ錠 250mg・錠 500mg

本剤は高温高湿を避けて保存すること。

湿度及び光の条件で、退色することがある(「IV. 製剤に関する項目 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項 参照)。

イーケプラドライシロップ 50%

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

イーケプラ点滴静注 500mg

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
イーケプラ錠 250mg	2010 年 7 月 23 日	22200AMX00864000	2010 年 9 月 17 日	2010 年 9 月 17 日
イーケプラ錠 500mg	2010 年 7 月 23 日	22200AMX00865000	2010 年 9 月 17 日	2010 年 9 月 17 日
イーケプラドライ シロップ 50%	2013 年 6 月 28 日	22500AMX00986000	2013 年 8 月 27 日	2013 年 8 月 29 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

4 歳以上の小児に対する用法及び用量（併用療法）：2013 年 5 月 31 日

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

イーケプラドライシロップ 50%の生後 1 ヶ月以上 4 歳未満の小児てんかん患者の部分発作：2023 年 6 月 26 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

	イーケプラ錠 250mg・500mg	イーケプラドライシロップ 50%
てんかん患者の部分発作 (二次性全般化発作を含む)* ¹	10年 (2010年7月23日～ 2020年7月22日)	残余期間* ² (2013年6月28日～ 2020年7月22日)
4歳以上の小児の用法及び用量の追加	残余期間* ² (2013年5月31日～ 2020年7月22日)	残余期間* ² (2013年6月28日～ 2020年7月22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	約4年5ヵ月 (2016年2月29日～ 2020年7月22日)	約4年5ヵ月 (2016年2月29日～ 2020年7月22日)
生後1ヵ月以上4歳未満の小児の用法及び用量の追加	—	4年 (2023年6月26日～ 2027年6月25日)

*¹：2010年7月23日に「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」にて初回承認を取得し、2015年2月20日に単剤療法が可能となる効能「てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）」の承認を取得した。

*²：2010年7月23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 処理システム 用コード
イーケプラ錠 250mg	1199741020101 (PTP100錠)	1139010F1024	1139010F1024	621997401
	1199741020102 (PTP500錠)			
	1199741020201 (プラスチックボトル 500錠)			
イーケプラ錠 500mg	1199758020101 (PTP100錠)	1139010F2020	1139010F2020	621997501
	1199758020102 (PTP500錠)			
	1199758020201 (プラスチックボトル 500錠)			
イーケプラ ドライシロップ 50%	1225488020101 (プラスチックボトル 100g)	1139010R1020	1139010R1020	622254801
	1225488020201 (プラスチックボトル 500g)			

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 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)
- 2) 社内資料 (EKEP-00104-01-1001) 日本人健康成人におけるレベチラセタム反復投与時の薬物動態 (2010年7月23日承認、CTD 2.7.6.3.2)
- 3) 社内資料 (LEV-PRM-022801-052013) 外国小児てんかん患者におけるレベチラセタム単回投与時の薬物動態 (2013年5月31日承認、CTD 2.7.6.2.1)
- 4) 社内資料 (JP/KP/1602/0041) 日本における部分発作単剤療法の第Ⅲ相試験 (2015年2月20日承認、CTD 2.7.6.2.1)
- 5) 社内資料 (JP/KP/1601/0027) 日本における部分発作併用療法のプラセボ対照比較試験 (試験1) (2010年7月23日承認、CTD 2.7.6.7.1)
- 6) 社内資料 (JP/KP/1601/0026) 日本における部分発作併用療法のプラセボ対照比較試験 (試験2) (2010年7月23日承認、CTD 2.7.6.7.2)
- 7) 社内資料 (JP-N-KP-EPI-2300011) 海外における部分発作を有する生後1ヵ月以上4歳未満の小児第Ⅲ相試験 (2023年6月26日承認、CTD 2.7.6.2)
- 8) 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ヵ月以上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)
- 9) 社内資料 (JP/KP/1512/0080) 日本及び中国における強直間代発作併用療法のプラセボ対照比較試験 (2016年2月29日承認、CTD 2.7.6.1.1)
- 10) 社内資料 (JP/KP/1512/0082) 日本における強直間代発作併用療法の小児第Ⅲ相試験 (2016年2月29日承認、CTD 2.7.6.2.1)
- 11) 八木和一 他: てんかん研究, **29**(3), 441-454, 2012
- 12) 社内資料 (EKEP-00129-01-1004) 日本における長期継続投与試験2 (2010年7月23日承認、CTD 2.7.6.9.1)
- 13) 社内資料 (JP/KP/1601/0025) 日本における部分発作併用療法の小児第Ⅲ相試験 (2013年5月31日承認、CTD 2.7.6.4.2)
- 14) 社内資料 (JP/KP/1512/0081) 日本における強直間代発作併用療法の長期継続投与試験 (2016年2月29日承認、CTD 2.7.6.2.2)
- 15) 社内資料 (JP-N-KP-EPI-2300013) 海外における部分発作併用療法の小児長期継続投与試験 (2023年6月26日承認、CTD 2.7.3.1.2.3)
- 16) 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
- 17) Brockmöller, J. et al.: Clin. Pharmacol. Ther., **77**(6), 529-541, 2005 (PMID: 15961984)
- 18) 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)
- 19) 徳増孝樹 他: 診療と新薬, **58**(2), 101-118, 2021
- 20) 徳増孝樹 他: 診療と新薬, **56**(3), 161-179, 2019
- 21) 徳増孝樹 他: 診療と新薬, **56**(3), 181-197, 2019
- 22) 山内俊雄 他: Brain and Nerve, **67**(6), 749-758, 2015
- 23) 山内俊雄 他: 臨床精神薬理, **20**(10), 1183-1193, 2017
- 24) 山内俊雄 他: 臨床精神薬理, **17**(12), 1671-1686, 2014
- 25) 山田真由美 他: Ther. Res., **36**(8), 787-797, 2015
- 26) Noyer, M. et al.: Eur. J. Pharmacol., **286**(2), 137-146, 1995 (PMID: 8605950)
- 27) Kaminski, RM. et al.: Neuropharmacology, **54**(4), 715-720, 2008 (PMID: 18207204)
- 28) Angehagen, M. et al.: Neuroreport, **14**(3), 471-475, 2003 (PMID: 12634506)
- 29) Niespodziany, I. et al.: Neuroreport, **14**(9), 1273-1276, 2003 (PMID: 12824774)
- 30) Lynch, BA. et al.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **101**(26), 9861-9866, 2004 (PMID: 15210974)

- 31) Lukyanetz, EA. et al. : *Epilepsia*, **43**(1), 9-18, 2002 (PMID: 11879381)
- 32) Rigo, JM. et al. : *Br. J. Pharmacol.*, **136**(5), 659-672, 2002 (PMID: 12086975)
- 33) Floor, E. et al. : *J. Neurochem.*, **52**(5), 1433-1437, 1989 (PMID: 2496198)
- 34) Lowe, AW. et al. : *J. Cell. Biol.*, **106**(1), 51-59, 1988 (PMID: 3276713)
- 35) Bajjalieh, SM. et al. : *Science*, **257**(5074), 1271-1273, 1992 (PMID: 1519064)
- 36) Schivell, AE. et al. : *J. Biol. Chem.*, **271**(44), 27770-27775, 1996 (PMID: 8910372)
- 37) Pyle, RA. et al. : *J. Biol. Chem.*, **275**(22), 17195-17200, 2000 (PMID: 10747945)
- 38) Reigada, D. et al. : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **100**(6), 3485-3490, 2003 (PMID: 12629223)
- 39) Crowder, KM. et al. : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **96**(26), 15268-15273, 1999 (PMID: 10611374)
- 40) Kaminski, RM. et al. : *Epilepsia*, **50**(7), 1729-1740, 2009 (PMID: 19486357)
- 41) Klitgaard, H. et al. : *Eur. J. Pharmacol.*, **353**(2-3), 191-206, 1998 (PMID: 9726649)
- 42) Löscher, W. et al. : *Eur. J. Pharmacol.*, **232**(2-3), 147-158, 1993 (PMID: 8467854)
- 43) Löscher, W. et al. : *Epilepsy Res.*, **40**(1), 63-77, 2000 (PMID: 10771259)
- 44) Gower, AJ. et al. : *Epilepsy Res.*, **22**(3), 207-213, 1995 (PMID: 8991787)
- 45) Gower, AJ. et al. : *Eur. J. Pharmacol.*, **222**(2-3), 193-203, 1992 (PMID: 1451732)
- 46) Löscher, W. et al. : *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **284**(2), 474-479, 1998 (PMID: 9454787)
- 47) 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)
- 48) 社内資料 (LEV-PRM-022774-052013) ドライシロップと錠剤の生物学的同等性試験 (2013年5月31日承認、CTD 2.7.6.1.1)
- 49) 社内資料 (LEV-10138) レベチラセタムの服薬後時間と血漿中濃度の相関
- 50) 社内資料 (EKEP-00110-01-1001) 日本人健康成人におけるレベチラセタムの薬物動態に及ぼす食事の影響 (2010年7月23日承認、CTD 2.7.6.1.2)
- 51) 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)
- 52) Coupez, R. et al. : *Epilepsia*, **44**(2), 171-178, 2003 (PMID: 12558570)
- 53) 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)
- 54) 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)
- 55) 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)
- 56) Ragueneau-Majlessi, I. et al. : *Epilepsy Res.*, **47**(1-2), 55-63, 2001 (PMID: 11673021)
- 57) 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)
- 58) Toubanc, N. et al. : *Drug Metab. Pharmacokinet.* **29**(1), 61-68, 2014 (PMID: 23877106)
- 59) 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)
- 60) Ramael, S. et al. : *Clin. Ther.*, **28**(5), 734-744, 2006 (PMID: 16861095)
- 61) 社内資料 (EKEP-00128-01-1004) 外国人健康成人男性における単回経口投与時の薬物動態の検討 (2010年7月23日承認、CTD 2.7.6.1.1)
- 62) 社内資料 (EKEP-00127-01-1004) レベチラセタムの消化管吸収部位の検討 (2010年7月23日承認、CTD 2.7.6.3.5)
- 63) Doheny, HC. et al. : *Epilepsy Res.*, **34**(2-3), 161-168, 1999 (PMID: 10210031)
- 64) 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)
- 65) 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)
- 66) Strolin, Benedetti, M. et al. : *Xenobiotica*, **34**(3), 281-300, 2004 (PMID: 15204700)
- 67) Strolin, Benedetti, M. et al. : *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **59**(8-9), 621-630, 2003 (PMID: 14530892)

- 68) 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)
- 69) 社内資料 (JP-N-KP-EPI-2300009) 外国小児てんかん患者 (生後1ヵ月~4歳未満) におけるレベチラセタム単回投与時の薬物動態 (2023年6月26日承認、CTD 2.7.6.1.1)
- 70) 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
- 71) 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)
- 72) Lamberty, Y. et al. : *Epilepsy Behav.*, **1**(5), 333-342, 2000 (PMID: 12609164)
- 73) Hanon, E. et al. : *Seizure*, **10**(4), 287-293, 2001 (PMID: 11466025)
- 74) 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)
- 75) 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)
- 76) 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)
- 77) 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)
- 78) 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)
- 79) 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)
- 80) 社内資料 (N159) 海外における部分発作併用療法の小児第II・III相試験 (2023年6月26日承認、CTD 2.7.3.2.2.2)
- 81) 社内資料 (N01308) レベチラセタムに関する母集団薬力学解析 (2023年6月26日承認、CTD 2.7.2.2.2.2)
- 82) 社内資料 (CL0444) レベチラセタムに関する母集団薬物動態及び薬物動態・薬力学解析 (2023年6月26日承認、CTD 2.7.2.2.2.3)

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 (EMEA) より承認された。2022 年 5 月現在、UCB では米国、欧州等 48 以上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。

レベチラセタムの剤形及び含量規格は、フィルムコート錠 (250mg、500mg、750mg、1000mg)、徐放錠 (500mg、750mg)、経口液剤 (100mg/mL)、ドライシロップ (50%; 500 mg/1 g) *、静注用注射剤/点滴静注液 (500mg/5mL) があり、承認されている剤形及び含量規格は、国ごとに異なる。

* ドライシロップ剤は、本邦での使用を目的として開発された製剤であり、本邦以外で承認・販売されている国又は地域はない。

■ EU 及び米国における承認状況 (2024 年 4 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	単剤療法 ・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)	16 歳以上 ・ 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)	
		併用療法 ・ 生後 1 ヶ月以上ので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) ・ 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 ・ 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	18 歳以上 12~17 歳 (体重 50kg 以上) ・ 治療は 1000mg/日から開始 ・ 最大 3000mg/日まで増量可	経口液剤 100mg/mL (2003 年 3 月)	
			生後 6 ヶ月~11 歳 12~17 歳 (体重 50kg 未満) ・ 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 a) 500mg/5mL (2006 年 3 月)	
			生後 1~6 ヶ月未満 ・ 治療は 14mg/kg/日から開始 ・ 最大 42mg/kg/日まで増量可		
米国	KEPPRA	単剤療法又は併用療法 ・ 生後 1 ヶ月以上のでんかん患者における部分発作	16 歳以上 ・ 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)	
			4~16 歳未満 ・ 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 b) 500mg 750mg (2008 年 12 月)
			生後 6 ヶ月~4 歳未満 ・ 治療は 20mg/kg/日から開始 ・ 推奨用量は 50mg/kg/日		経口液剤 100mg/mL (2003 年 7 月)
			生後 1~6 ヶ月未満 ・ 治療は 14mg/kg/日から開始 ・ 推奨用量は 42mg/kg/日		
		併用療法 ・ 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	12 歳以上 ・ 治療は 1000mg/日から開始 ・ 推奨用量は 3000mg/日	静注用注射剤 a) 500mg/5mL (2006 年 7 月)	
		併用療法 ・ 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	16 歳以上 ・ 治療は 1000mg/日から開始 ・ 推奨用量は 3000mg/日		
		6~16 歳未満 ・ 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 2024 年 4 月現在の承認適応は「12 歳以上のでんかん患者における部分発作」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

○てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）

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

6. 用法及び用量

イーケプラ錠 250mg、500mg

成人：通常、成人にはレベチラセタムとして1日 1000mg を1日 2回に分けて経口投与する。なお、症状により1日 3000mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は2週間以上の間隔をあけて1日用量として1000mg 以下ずつ行うこと。

小児：通常、4歳以上の小児にはレベチラセタムとして1日 20mg/kg を1日 2回に分けて経口投与する。なお、症状により1日 60mg/kg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は2週間以上の間隔をあけて1日用量として20mg/kg 以下ずつ行うこと。ただし、体重 50kg 以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。

イーケプラドライシロップ 50%

〈部分発作（二次性全般化発作を含む）〉

成人：通常、成人にはレベチラセタムとして1日 1000mg（ドライシロップとして2g）を1日 2回に分けて用時溶解して経口投与する。なお、症状により1日 3000mg（ドライシロップとして6g）を超えない範囲で適宜増減するが、増量は2週間以上の間隔をあけて1日用量として1000mg（ドライシロップとして2g）以下ずつ行うこと。

小児（生後6ヵ月以上）：通常、生後6ヵ月以上の小児にはレベチラセタムとして1日 20mg/kg（ドライシロップとして40mg/kg）を1日 2回に分けて用時溶解して経口投与する。なお、症状により1日 60mg/kg（ドライシロップとして120mg/kg）を超えない範囲で適宜増減するが、増量は2週間以上の間隔をあけて1日用量として20mg/kg（ドライシロップとして40mg/kg）以下ずつ行うこと。ただし、体重 50kg 以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。

小児（生後1ヵ月以上6ヵ月未満）：通常、生後1ヵ月以上6ヵ月未満の乳児にはレベチラセタムとして1日 14mg/kg（ドライシロップとして28mg/kg）を1日 2回に分けて用時溶解して経口投与する。なお、症状により1日 42mg/kg（ドライシロップとして84mg/kg）を超えない範囲で適宜増減するが、増量は2週間以上の間隔をあけて1日用量として14mg/kg（ドライシロップとして28mg/kg）以下ずつ行うこと。

〈強直間代発作〉

成人：通常、成人にはレベチラセタムとして1日 1000mg（ドライシロップとして2g）を1日 2回に分けて用時溶解して経口投与する。なお、症状により1日 3000mg（ドライシロップとして6g）を超えない範囲で適宜増減するが、増量は2週間以上の間隔をあけて1日用量として1000mg（ドライシロップとして2g）以下ずつ行うこと。

小児（4歳以上）：通常、4歳以上の小児にはレベチラセタムとして1日 20mg/kg（ドライシロップとして40mg/kg）を1日 2回に分けて用時溶解して経口投与する。なお、症状により1日 60mg/kg（ドライシロップとして120mg/kg）を超えない範囲で適宜増減するが、増量は2週間以上の間隔をあけて1日用量として20mg/kg（ドライシロップとして40mg/kg）以下ずつ行うこと。ただし、体重 50kg 以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報 (FDA、オーストラリア分類)

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、FDA (米国添付文書)、オーストラリア分類とは異なる。

9.5 妊婦

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

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

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

9.6 授乳婦

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

出典	記載内容
EUにおける製品特性概要 (Keppra film-coated tablets, Keppra oral solution, Keppra concentrate for solution for infusion, UCB Pharma SA, 2023年3月)	<p>4. CLINICAL PARTICULARS</p> <p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</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 1st 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>

出典	記載内容
米国における添付文書 [KEPPRA (levetiracetam) tablets, KEPPRA (levetiracetam) oral solution, UCB, INC., 2024年3月]	<p>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</p> <p>8.1 Pregnancy</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 http://www.aedpregnancyregistry.org/.</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>].</p> <p>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 (5.10)</i>].</p> <p>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> <p><u>Data</u></p> <p><u>Human Data</u> 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><u>Animal Data</u> 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/m²) 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/m² 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/m² 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/m² basis).</p>

オーストラリアの分類： An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy	分類 B3 [KEPPRA (levetiracetam) film-coated tablets and oral solution, UCB Pharma : 2021年6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、米国の添付文書とは異なる。

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

出典	記載内容
EUにおける製品特性概要 (Keppra film-coated tablets, Keppra oral solution, Keppra concentrate for solution for infusion, UCB Pharma SA, 2023年3月)	<p>4. CLINICAL PARTICULARS</p> <p>4.2 Posology and method of administration</p> <p><u>Paediatric population</u></p> <p>The physician should prescribe the most appropriate pharmaceutical form, presentation and strength according to age, weight and dose.</p> <p>The tablet formulation is not adapted for use in infants and children under the age of 6 years. Keppra oral solution is the preferred formulation for use in this population. In addition, the available dose strengths of the tablets are not appropriate for initial treatment in children weighing less than 25 kg, for patients unable to swallow tablets or for the administration of doses below 250 mg. In all of the above cases Keppra oral solution should be used.</p> <p><i>Monotherapy</i></p> <p>The safety and efficacy of Keppra in children and adolescents below 16 years as monotherapy treatment have not been established.</p> <p>No data are available.</p> <p><i>Adolescents (16 and 17 years of age) weighing 50 kg or more with partial on-set seizures with or without secondary generalisation with newly diagnosed epilepsy.</i></p> <p>Please refer to the above section on <i>Adults (≥18 years) and adolescents (12 to 17 years) weighing 50 kg or more.</i></p> <p><i>Add-on therapy for infants aged from 6 to 23 months, children (2 to 11 years) and adolescents (12 to 17 years) weighing less than 50 kg</i></p> <p>Keppra oral solution is the preferred formulation for use in infants and children under the age of 6 years.</p> <p>For children 6 years and above, Keppra oral solution should be used for doses under 250 mg, for doses not multiple of 250 mg when dosing recommendation is not achievable by taking multiple tablets and for patients unable to swallow tablets.</p> <p>The lowest effective dose should be used for all indications. The starting dose for a child or adolescent of 25kg should be 250mg twice daily with a maximum dose of 750mg twice daily.</p> <p>Dose in children 50 kg or greater is the same as in adults for all indications.</p> <p>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><i>Add-on therapy for infants aged from 1 month to less than 6 months</i></p> <p>The oral solution is the formulation to use in infants.</p>

出典	記載内容
<p>米国における添付文書 〔KEPPRA (levetiracetam) tablets, KEPPRA (levetiracetam) oral solution, UCB, INC., 2024 年3月〕</p>	<p>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</p> <p>8.4 Pediatric Use</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 (2.2)</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> <p>A 3-month, randomized, double-blind, placebo-controlled study was performed to assess the neurocognitive and behavioral effects of KEPPRA as adjunctive therapy in 98 (KEPPRA N=64, placebo N=34) pediatric patients, ages 4 to 16 years old, with partial seizures that were inadequately controlled. The target dose was 60 mg/kg/day. Neurocognitive effects were measured by the Leiter-R Attention and Memory (AM) Battery, which measures various aspects of a child's memory and attention. Although no substantive differences were observed between the placebo and drug treated groups in the median change from baseline in this battery, the study was not adequate to assess formal statistical non-inferiority of the drug and placebo.</p> <p>The Achenbach Child Behavior Checklist (CBCL/6-18), a standardized validated tool used to assess a child's competencies and behavioral/emotional problems, was also assessed in this study. An analysis of the CBCL/6-18 indicated on average a worsening in KEPPRA-treated patients in aggressive behavior, one of the eight syndrome scores [see <i>Warnings and Precautions (5.1)</i>].</p> <p><u>Juvenile Animal Toxicity Data</u></p> <p>Studies of levetiracetam in juvenile rats (dosed on postnatal days 4 through 52) and dogs (dosed from postnatal weeks 3 through 7) at doses of up to 1800 mg/kg/day (approximately 7 and 24 times, respectively, the maximum recommended pediatric dose of 60 mg/kg/day on a mg/m²basis) did not demonstrate adverse effects on postnatal development.</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

表紙に記載の問い合わせ窓口に個別に照会してください。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

表紙に記載の問い合わせ窓口に個別に照会してください。

2. その他の関連資料

【イーケプラドライシロップ 50%の配合変化試験結果】

〔イーケプラドライシロップ 50% 医薬品（固形剤）との配合変化〕

保存形態：透明ガラス容器

保存条件：室温（成り行き温度及び湿度）及び室内散光下

試験項目：外観（色調、形状）、含量（配合直後の平均値を 100.0%としたときの残存率）

配合量：イーケプラドライシロップ 50% 500mg（レベチラセタムとして 250mg）に相当する配合医薬品の通常 1 回処方量を配合した。

試験実施：2015 年（配合医薬品名及び製造販売会社名は試験実施時点の名称）

〔イーケプラドライシロップ 50%の性状、用法及び用量に関する事項〕

性状：白色～微黄白色の粉末又は粒

用時溶解するとき、わずかに白濁した液

用法：用時溶解のこと

〔表中の結果/注釈の解説〕

表中の“—”は直前の測定時点より変化がなかったことを表す。

一部塊あり：粉末に塊が混ざった状態

容器に（一部）固着：全体的に固まりとなっており、容器に（一部）固着した状態

塊や固着は、振とうもしくは匙で崩すと元の状態に戻った。

*結果は各配合医薬品の 3 回の試験の平均値とし、小数第 2 位を四捨五入した。

■イーケプラドライシロップ 50% 医薬品との配合変化

配合医薬品名 一般名 (製造販売会社)	配合量	性状	測定項目	配合直後	30日	60日	90日	
抗てんかん薬	アレピアチン散10% フェニトイン (大日本住友製薬)	330mg	白色の 散剤	外観（色調、形状）	白色粉末	—	—	—
				残存率（%）	100.0	100.6	103.9	100.3
	エクセグラン散20% ゾニサミド (大日本住友製薬)	170mg	白色の 散剤	外観（色調、形状）	白色粉末	—	—	—
				残存率（%）	100.0	98.7	96.6	98.6
	エピレオブチマル散50% エトスクシミド (エーザイ)	150mg	白色の 散剤	外観（色調、形状）	白色粉末	—	—	—
				残存率（%）	100.0	100.2	99.3	99.9
	クランポール末 アセチルフェネトライド (大日本住友製薬)	100mg	白色の 結晶性 の粉末	外観（色調、形状）	白色粉末	—	—	—
				残存率（%）	100.0	97.7	99.1	99.0
	テグレート細粒50% カルバマゼピン (ノバルティスファーマ)	100mg	白色の 細粒	外観（色調、形状）	白色粉末	—	—	—
				残存率（%）	100.0	101.9	98.9	99.8
	デパケン細粒40% バルプロ酸ナトリウム (協和発酵キリン)	170mg	白色の 細粒	外観（色調、形状）	白色粉末	—	—	—
				残存率（%）	100.0	101.4	102.6	101.7

配合医薬品名 一般名 (製造販売会社)		配合量	性状	測定項目	配合直後	30日	60日	90日
抗てんかん薬	フェノバル散10% フェノバルビタール (藤永製薬)	40mg	淡紅色 の散剤	外観 (色調、形状)	白色粉末と 淡紅色粉末の混合物	白色粉末	—	容器に固着
				残存率 (%)	100.0	103.8	100.7	98.4
	プリミドン細粒99.5% 「日医工」 プリミドン (日医工)	250mg	白色の 細粒	外観 (色調、形状)	白色粉末と白色細粒 の混合物	—	—	—
				残存率 (%)	100.0	100.1	100.4	100.3
	マイスタン細粒1% クロバザム (大日本住友製薬)	170mg	白色の 細粒	外観 (色調、形状)	白色粉末	—	—	—
				残存率 (%)	100.0	101.3	99.5	99.6
	リボトリール細粒0.5% クロナゼパム (中外製薬)	70mg	薄い 橙色の 細粒	外観 (色調、形状)	白色粉末と 薄橙色粉末の混合物	—	—	—
				残存率 (%)	100.0	102.2	99.4	100.1
抗不安薬	セルシン散1% ジアゼパム (武田薬品工業)	30mg	白色の 細粒を 含む 粉末	外観 (色調、形状)	白色粉末	—	—	—
				残存率 (%)	100.0	102.4	99.2	95.9
抗精神病薬	エビリファイ散1% アリピプラゾール (大塚製薬)	150mg	白色の 散剤	外観 (色調、形状)	白色粉末	—	—	—
				残存率 (%)	100.0	95.3	102.7	101.6
	ニューレプチル細粒10% プロペリシアジン (高田製薬)	30mg	淡黄色 の細粒	外観 (色調、形状)	白色粉末と淡黄色粉 末の混合物	—	白色粉末 と黄褐色 粉末の 混合物	白色粉末 と灰褐色 粉末の 混合物
				残存率 (%)	100.0	101.8	97.0	100.4
	オーラップ細粒1% ピモジド (アステラス製薬)	100mg	白色の 細粒	外観 (色調、形状)	白色粉末	—	—	—
				残存率 (%)	100.0	99.0	97.5	98.6
リスパダール細粒1% リスベリドン (ヤンセンファーマ)	50mg	白色の 細粒	外観 (色調、形状)	白色粉末	—	—	—	
			残存率 (%)	100.0	101.7	97.6	100.2	
パーキンソン病薬	シンメトレル細粒10% アマンタジン塩酸塩 (ノバルティスファーマ)	170mg	白色の 細粒	外観 (色調、形状)	白色粉末	—	白色粉末 と一部 塊あり	—
				残存率 (%)	100.0	99.9	99.3	100.6
	ドバトン散98.5% レボドパ (大原薬品工業)	250mg	ほとんど 白色・ 細粒を 含む粉末	外観 (色調、形状)	白色粉末	—	—	—
				残存率 (%)	100.0	99.8	100.4	101.9
利尿薬	ダイアモックス末 アセタゾラミド (三和化学研究所)	60mg	白色 ないし 微黄白色の 結晶性粉末	外観 (色調、形状)	白色粉末	—	—	容器に 一部固着
				残存率 (%)	100.0	101.1	99.4	99.6
消化性潰瘍治療薬	マーズレンS配合顆粒 アズレンスルホン酸 ナトリウム水和物 (味の素製薬)	190mg	青みを 帯びた 顆粒	外観 (色調、形状)	白色粉末と 青色顆粒の混合物	白色粉末 と青灰色 顆粒の 混合物	白色粉末 と青灰色 ～白灰色 顆粒の 混合物	白色粉末と 微青灰色 ～白灰色 顆粒の 混合物
				残存率 (%)	100.0	100.9	100.9	101.1

配合医薬品名 一般名 (製造販売会社)		配合量	性状	測定項目	配合直後	30日	60日	90日
総合健胃薬	S・M配合散 タカチアスターゼ メタケイ酸アルミン酸 マグネシウム 炭酸水素ナトリウム 沈降炭酸カルシウム チヨウジ末 ウイキョウ末 ケイヒ末 ショウキョウ末 サンショウ末 オウレン末 カンゾウ末 (第一三共エスファ)	220mg	淡灰色～ 灰褐色の 粉末	外観 (色調、形状)	灰褐色粉末	—	—	—
				残存率 (%)	100.0	96.3	99.9	101.6
整腸薬	ビオフェルミンR散 耐性乳酸菌 (武田薬品工業)	500mg	白色～ わずかに 淡黄褐色 の粉末	外観 (色調、形状)	白色粉末	一部 塊あり	容器に 固着	—
				残存率 (%)	100.0	99.8	100.6	100.0
複合ビタミン剤	シナール配合顆粒 ビタミンC パントテン酸カルシウム (塩野義製薬)	170mg	淡黄色の 顆粒	外観 (色調、形状)	白色粉末と淡黄色顆粒 の混合物	白色粉末と 淡黄灰色 顆粒の 混合物	—	—
				残存率 (%)	100.0	99.1	99.8	100.5
	ワッサーV配合顆粒 チアミン硝化物 リボフラビン ピリドキシン塩酸塩 ニコチン酸アミド パントテン酸カルシウム アスコルビン酸 (サント)	500mg	黄色の 顆粒	外観 (色調、形状)	白色粉末と黄色顆粒 の混合物	白色粉末と 黄灰色 顆粒の 混合物	—	薄桃色 粉末と 黄灰色～ 黄土色 顆粒の 混合物
				残存率 (%)	100.0	97.1	98.8	99.7

〔イーケプラドライシロップ 50% 医薬品 (液剤) との配合変化〕

保存形態：50mL 容メスフラスコ

保存条件：室温及び室内散光下

試験項目：外観 (溶状)、含量 (配合直後の平均値を 100.0% としたときの残存率)

配合量：イーケプラドライシロップ 50% 1000mg (レベチラセタムとして 500mg) に相当する配合
医薬品の通常 1 回処方量を 50mL 容メスフラスコにとり、水を加えて正確に 50mL に配合した。

試験実施：2015 年 (配合医薬品名及び製造販売会社名は試験実施時点の名称)

〔イーケプラドライシロップ 50% の性状、用法及び用量に関する事項〕

性状：白色～微黄白色の粉末又は粒

用時溶解するとき、わずかに白濁した液

用法：用時溶解のこと

〔表中の結果/注釈の解説〕

表中の“—”は配合直後より変化がなかったことを表す。

* 結果は各配合医薬品の 3 回の試験の平均値とし、小数第 2 位を四捨五入した。

■イーケプラドライシロップ 50% 医薬品（液剤）との配合変化

配合医薬品名 一般名 (製造販売会社)		配合量	性状	測定項目	配合直後	3時間	6時間	24時間
抗てんかん薬	ガバペンシロップ5% ガバペンチン (ファイザー)	8mL	無色～微黄色澄明の液	外観（溶状）	無色，微濁	—	—	—
				残存率（%）	100.0	99.5	99.5	99.5
	ザロンチンシロップ5% エトスクシミド (第一三共)	3mL	橙色～橙赤色澄明の粘性の液	外観（溶状）	淡紅色，微濁	—	—	—
				残存率（%）	100.0	100.3	100.2	100.6
	デバケンシロップ5% バルプロ酸ナトリウム (協和発酵キリン)	2.7mL	赤色澄明の液	外観（溶状）	微赤色，微濁	—	—	—
				残存率（%）	100.0	100.0	100.3	99.8
	フェノバルエリキシル0.4% フェノバルビタール (第一三共)	1.9mL	桃紅色澄明の液	外観（溶状）	桃紅色，微濁	—	—	—
				残存率（%）	100.0	98.9	99.9	100.2
抗不安薬	セルシンシロップ0.1% ジアゼパム (武田薬品工業)	0.5mL	無色澄明のシロップ液	外観（溶状）	無色，微濁	—	—	—
				残存率（%）	100.0	100.0	100.4	101.0

【てんかん診療ガイドライン 2018^{a)} 及び追補版^{b)}（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"> カルバマゼピン ラモトリギン レベチラセタム ゾニサミド トピラマート*1 	<ul style="list-style-type: none"> 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 ペランパネル ラコサミド 	
強直間代発作	<ul style="list-style-type: none"> バルプロ酸 (妊娠可能年齢女性は除く) 	<ul style="list-style-type: none"> 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 ラコサミド*1 	<ul style="list-style-type: none"> フェニトイン

■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 (2024年4月閲覧)

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^{c)}】

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"> ・カルバマゼピン ・レベチラセタム ・フェニトイン ・ゾニサミド 	<ul style="list-style-type: none"> ・バルプロ酸ナトリウム 	<ul style="list-style-type: none"> ・ガバペンチン ・ラモトリギン ・フェノバルビタール ・トピラマート 	<ul style="list-style-type: none"> ・クロナゼパム ・ブリミドン

※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

