

貯 法：室温保存  
有効期間：3年

## 抗てんかん剤

レベチラセタム錠

# レベチラセタム錠 250mg「アメル」 レベチラセタム錠 500mg「アメル」

Levetiracetam Tablets 「AMEL」

処方箋医薬品

注意-医師等の処方箋により使用すること

	錠250mg	錠500mg
承認番号	30700AMX00245	30700AMX00246
販売開始		

## 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分又はピロリドン誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者

## 3. 組成・性状

## 3.1 組成

販売名	レベチラセタム錠 250mg「アメル」	レベチラセタム錠 500mg「アメル」
有効成分	1錠中 レベチラセタム 250mg	1錠中 レベチラセタム 500mg
添加剤	軽質無水ケイ酸、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、スマル酸ステアリルナトリウム、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、カルナウバロウ	軽質無水ケイ酸、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、スマル酸ステアリルナトリウム、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、カルナウバロウ

## 3.2 製剤の性状

販売名	レベチラセタム錠 250mg「アメル」	レベチラセタム錠 500mg「アメル」
剤形	楕円形のフィルムコートイング錠	割線入りの楕円形のフィルムコートイング錠
色調	青色	黄色
外形	表面	(レベチラセタム 250 アメル)
	裏面	(レベチラセタム 500 アメル)
	側面	(レベチラセタム 500 アメル)
直径 (mm)	12.9×6.1	16.5×7.8
厚さ (mm)	4.6	5.7
質量 (mg)	275	545
本体表示	レベチラセタム 250 アメル	レベチラセタム 500 アメル

## 4. 効能又は効果

- てんかん患者の部分発作（第二次全般化発作を含む）
- 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

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歳以上のお子様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。

## 7. 用法及び用量に関する注意

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

## 8. 重要な基本的注意

- 8.1 連用中における投与量の急激な減量ないし投与中止により、てんかん発作の増悪又はてんかん重積状態があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、少なくとも2週間以上かけて徐々に減量するなど慎重に行うこと。
- 8.2 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
- 8.3 易刺激性、錯乱、焦燥、興奮、攻撃性等の精神症状があらわれ、自殺企図に至ることもあるので、本剤投与中は患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。[8.4、11.1.6、15.1.1 参照]
- 8.4 患者及びその家族等に攻撃性、自殺企図等の精神症状発現の可能性について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。[8.3、11.1.6、15.1.1 参照]

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 9.2 腎機能障害患者

#### 9.2.1 腎機能障害のある患者

[7.2、16.6.1 参照]

#### 9.2.2 血液透析を受けている末期腎機能障害のある患者

[7.2、16.6.2 参照]

#### 9.3 肝機能障害患者

##### 9.3.1 重度肝機能障害のある患者 (Child-Pugh 分類 C)

[7.3、16.6.3 参照]

#### 9.5 妊婦

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、妊娠中にレバ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。

#### 9.7 小児等

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

#### 9.8 高齢者

クレアチニンクリアランス値を参考に投与量、投与間隔を調節するなど慎重に投与すること。高齢者では腎機能が低下していることが多い。[7.2、16.6.1、16.6.4 参照]

## 11. 副作用

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

### 11.1 重大な副作用

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

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

#### 11.1.2 薬剤性過敏症症候群 (頻度不明)

初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球增多、異型リンパ球出現等を伴う遲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があるので注意すること<sup>1)</sup>。

#### 11.1.3 重篤な血液障害 (頻度不明)

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

#### 11.1.4 肝不全、肝炎 (いずれも頻度不明)

肝不全、肝炎等の重篤な肝障害があらわされることがある。

#### 11.1.5 脾炎 (頻度不明)

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

#### 11.1.6 攻撃性、自殺企図 (いずれも1%未満)

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

#### 11.1.7 横紋筋融解症 (頻度不明)

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

#### 11.1.8 急性腎障害 (頻度不明)

#### 11.1.9 悪性症候群 (頻度不明)

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

## 11.2 その他の副作用

	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、 パニック發 作、譫妄	錯乱状態、 敵意、気分 動搖、神經 過敏、人格 障害、精神 運動亢進、 舞蹈アテト 一ゼ運動、 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、齶歯	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增加	肝機能異常	

	3%以上	1~3%未満	1%未満	頻度不明
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、その痒症、発疹、ざ瘡	脱毛症、単純ヘルペス、帯状疱疹、白斑感染	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、發熱、体重減少	血中トリグリセリド増加、胸痛、体重增加	無力症、疲労、末梢性浮腫、抗痙攣剤濃度增加	事故による外傷(皮膚裂傷等)

### 13. 過量投与

#### 13.1 症状

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

#### 13.2 処置

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

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤交付時の注意

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縫隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

### 15. その他の注意

#### 15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外で実施された本剤を含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く(抗てんかん薬服用群: 0.43%、プラセボ群: 0.24%)、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1000人あたり1.9人多いと計算された(95%信頼区間: 0.6-3.9)。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1000人あたり2.4人多いと計算されている。[8.3、8.4、11.1.6 参照]

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

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

### 16. 薬物動態

#### 16.1 血中濃度

##### 16.1.1 成人

###### (1) 単回投与

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

単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-48h</sub> ( $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ )	t <sub>1/2</sub> (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 <sup>注1)</sup>	114.1±11.0	0.9±0.6	1248.2±152.4	8.6±1.0
5000 <sup>注1)</sup>	115.1±14.3	1.0±0.6	1363.3±151.9	8.1±0.7

各投与量 6 例、平均値±SD

C<sub>max</sub>: 最高血中濃度 t<sub>max</sub>: 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<sub>1/2</sub>: 消失半減期

注1) 国内で承認された本剤の 1 日最高投与量は 3000mg である。

###### (2) 反復投与

健康成人にレベチラセタムとして 1 回 1000mg 又は 1500mg(各投与量 6 例) を 1 日 2 回 7 日間投与したとき、投与 1 日目(初回投与時) と 7 日目(最終回投与時) の血漿中濃度は共に投与後約 2~3 時間に C<sub>max</sub> 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 日目には正常状態に達すると推測された<sup>3)</sup>。

薬物動態 パラメータ	2000mg/日 (N=6)		3000mg/日 (N=6)	
	初回投与時	最終回 投与時	初回投与時	最終回 投与時
C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	24.1±3.0	36.3±5.7	33.3±3.6	52.0±4.6
t <sub>max</sub> (h)	2.2±1.2	2.8±1.0	2.2±0.8	2.5±1.0
AUC <sub>0-12h</sub> ( $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ )	191.3±26.7	318.3±63.2	253.7±30.3	445.6±56.9
t <sub>1/2</sub> (h)	8.0±1.4	8.3±0.9	7.5±0.7	7.7±0.4

平均値±SD

###### (3)点滴静脈内投与と経口投与の比較

健康成人 25 例にレベチラセタム 1500mg を 15 分間点滴静脈内投与又は経口投与したとき、レベチラセタムの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。経口投与時と比較して、点滴静脈内投与時の C<sub>max</sub> は約 1.6 倍高く、AUC 及び t<sub>1/2</sub> 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<sup>4)</sup>。

単回投与時の薬物動態パラメータ

薬物動態 パラメータ	点滴静脈内投与 (N=25)	経口投与 (N=25)	幾何平均比 <sup>注2)</sup> (90%信頼区間)
C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	97.0 [27.6]	58.9 [37.0]	1.64 (1.47-1.83)
AUC <sub>0-t</sub> ( $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ )	472.3 [15.4]	487.4 [15.9]	0.97 (0.95-0.99)
t <sub>max</sub> (h)	0.25 (0.17-0.27)	0.75 (0.50-3.00)	-
t <sub>1/2</sub> (h)	7.11 [11.7]	7.23 [12.7]	-

幾何平均値 [CV (%)]、t<sub>max</sub> は中央値 (最小値-最大値)

注2) 点滴静脈内投与/経口投与

## 16.1.2 小児

6～12歳の小児てんかん患者にレバチラセタムとして20mg/kgを単回経口投与したとき、レバ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<sup>5),6)</sup>（外国人データ）。

投与量 (mg/kg)	C <sub>max</sub> (μg/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-24h</sub> (μg·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
20	25.8±8.6	2.0 (1.0-4.0)	226±64	6.0±1.1

24例 (t<sub>1/2</sub>: 23例)、平均値±SD、t<sub>max</sub>は中央値（最小値-最大値）

## 16.1.3 母集団薬物動態解析

成人：日本人及び外国人の健康成人及びてんかん患者（クレアチニンクリアランス：49.2～256.8mL/min）から得られた血漿中レバチラセタム濃度データを用いて、母集団薬物動態解析を行った。その結果、見かけの全身クリアランス(CL/F)に対して、体重、性別、CLCR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<sup>7)</sup>。

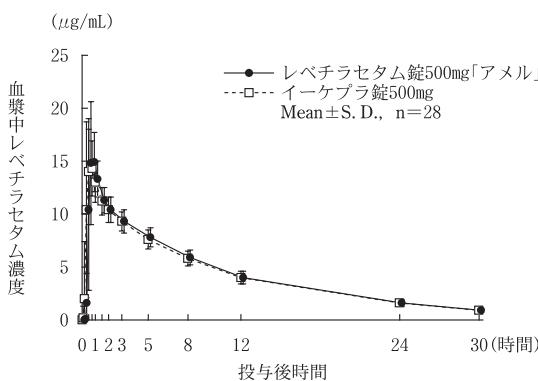
小児：小児（4～16歳）及び成人（16～55歳）のてんかん患者から得られた血漿中レバチラセタム濃度データを用いて、母集団薬物動態解析を行った。その結果、CL/Fに対して体重及び併用抗てんかん薬、V/Fに対して体重が統計学的に有意かつ臨床的に意味のある因子として推定された。小児及び成てんかん患者の血漿中薬物濃度をシミュレーションした結果、小児てんかん患者に10～30mg/kgを1日2回投与した際の血漿中薬物濃度は、成てんかん患者に500～1500mg 1日2回投与した際と同様と予測された<sup>8)</sup>。

## 16.1.4 生物学的同等性試験

レバチラセタム錠500mg「アメル」及びイーケプラ錠500mgを、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠（レバチラセタムとして500mg）健康成人男性に絶食単回経口投与して血漿中レバチラセタム濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、C<sub>max</sub>)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)～log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された<sup>9)</sup>。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0→30</sub> (μg·hr/mL)	C <sub>max</sub> (μg/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
レバチラセタム錠500mg「アメル」	130.2±15.9	17.8±3.9	0.64±0.26	8.16±0.77
イーケプラ錠500mg	128.7±15.9	17.6±3.9	0.59±0.22	8.19±0.76

(1錠投与、Mean±S.D., n = 28)



血漿中薬物濃度推移

血漿中濃度並びにAUC、C<sub>max</sub>等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

## 16.2 吸収

### 16.2.1 食事の影響

健康成人12例に、レバチラセタム1500mgを空腹時又は食後に単回経口投与したとき、空腹時と比べて、食後投与ではt<sub>max</sub>が約1.3時間延長し、C<sub>max</sub>は30%低下したが、AUCは同等であった<sup>10)</sup>。

## 16.3 分布

日本人てんかん患者の見かけの分布容積は、母集団薬物動態解析の結果<sup>8)</sup>、0.64L/kgと推定され、体内総水分量に近い値となった。外国人健康成人17例を対象にレバチラセタム1500mgを単回静脈内投与したとき<sup>11)</sup>、分布容積の平均値は41.1L(0.56L/kg)であり、体内総水分量に近い値であった。in vitro及びex vivo試験の結果、レバチラセタム及び主代謝物であるucb L057の血漿たん白結合率は、10%未満である<sup>12),13)</sup>。

## 16.4 代謝

レバチラセタムは、肝チトクロームP450系代謝酵素では代謝されない。主要な代謝経路はアセトアミド基の酵素的加水分解であり、これにより生成されるのは主代謝物のucb L057（カルボキシル体）である。なお、本代謝物に薬理学的活性はない<sup>14)</sup>。

in vitro試験において、レバチラセタム及びucb L057はCYP(3A3/4、2A6、2C9、2C19、2D6、2E1及び1A2)、UDP-グルクロン酸転移酵素(UGT1A1及びUGT1A6)及びエポキシン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<sup>15)</sup>。

## 16.5 排泄

健康成人（各投与量6例）にレバチラセタム250～5000mg<sup>注3)</sup>を空腹時に単回経口投与したとき<sup>2)</sup>、投与48時間後までの投与量に対する尿中排泄率の平均値は、未変化体として56.3～65.3%、ucb L057として17.7～21.9%であった。外国人健康成人男性4例に<sup>14)C-レバチラセタム500mgを単回経口投与したとき<sup>12)</sup>、投与48時間後までに投与量の92.7%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。</sup>

レバ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<sup>16)</sup>。

注3) 国内で承認された本剤の1日最高投与量は3000mgである。

## 16.6 特定の背景を有する患者

### 16.6.1 腎機能障害患者

腎機能の程度の異なる成人被験者を対象に、レバ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(CLCR: ≥80mL/min/1.73m<sup>2</sup>)と比較して、軽度低下者(CLCR: 50～<80mL/min/1.73m<sup>2</sup>)では40%、中等度低下者(CLCR: 30～<50mL/min/1.73m<sup>2</sup>)で52%、重度低下者(CLCR: <30mL/min/1.73m<sup>2</sup>)で61%低下した。レバチラセタムの腎クリアランスはクレアチニクリアランスと有意に相関した<sup>17)</sup>。[7.2, 9.2.1, 9.8, 16.6.4 参照]

薬物動態 パラメータ	腎機能の程度			
	正常 (N=6)	軽度 (N=6)	中等度 (N=6)	重度 (N=6)
CLCR (mL/min/ 1.73m <sup>2</sup> )	≥80	50～<80	30～<50	<30
投与量	500mg	500mg	250mg	250mg
レバチラセタム				
C <sub>max</sub> (μg/mL)	21.9 [31.2]	15.5 [25.3]	10.8 [24.3]	9.2 [30.4]
t <sub>max</sub> (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 <sub>0-t</sub> (μg·h/mL)	166 [16.5]	248 [16.9]	169 [16.5]	212 [19.1]
t <sub>1/2</sub> (h)	7.6 [6.9]	12.6 [11.3]	15.5 [17.5]	19.7 [26.5]
CL/F (mL/min/ 1.73m <sup>2</sup> )	51.5 [7.8]	30.9 [14.6]	24.6 [15.0]	20.3 [20.9]
CL <sub>R</sub> (mL/min/ 1.73m <sup>2</sup> )	31.6 [28.5] *	15.3 [22.3]	9.7 [23.4]	6.0 [53.6]
ucb L057				
C <sub>max</sub> (μg/mL)	0.36 [9.4]	0.75 [25.8]	0.57 [26.0]	1.06 [29.3]
t <sub>max</sub> (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 <sub>0-t</sub> (μg·h/mL)	5.9 [9.7]	22.6 [45.9]	18.7 [53.4]	57.8 [57.3]

$t_{1/2}$ (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)
---------------	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------

幾何平均値 [CV (%)]、 $t_{max}$  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<sub>R</sub> : 腎クリアランス  
※N=4

### 16.6.2 血液透析を受けている末期腎機能障害患者

血液透析を受けている末期腎機能障害の成人被験者にレベチラセタム 500mg を透析開始 44 時間前に単回経口投与したとき、レベチラセタムの非透析時の消失半減期は 34.7 時間であったが、透析中は 2.3 時間に短縮した。レベチラセタム及び ucb L057 の透析による除去効率は高く、81% 及び 87% であった<sup>17)</sup>。[7.2, 9.2.2, 13.2 参照]

薬物動態パラメータ	レベチラセタム	ucb L057
C <sub>max</sub> ( $\mu$ g/mL)	18.7 [8.1]	8.84 [7.0]
$t_{max}$ (h)	0.7 (0.4-1.0)	44.0 (44.0-44.0)
$t_{1/2}$ (h)	34.7 (29.2-38.6)	-
AUC <sub>0-44h</sub> ( $\mu$ g · h/mL)	462 [10.5]	230 [7.8]
CL/F (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	10.9 (9.4-13.1)	-
ダイアライザーの除去効率 (%)	81 [7.5]	87 [7.2]
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)	115.4 [8.1]	122.9 [7.1]

N=6、幾何平均値 [CV (%)]

$t_{max}$ ,  $t_{1/2}$ , CL/F、血液透析中の消失半減期は中央値 (最小値-最大値)

### 16.6.3 肝機能障害患者

軽度及び中等度 (Child-Pugh 分類 A 及び B) の成人肝機能低下者にレベチラセタムを単回経口投与したとき、レベチラセタムの全身クリアランスに変化はみられなかった。重度 (Child-Pugh 分類 C) の肝機能低下者では、全身クリアランスが健康成人の約 50% となつた<sup>18),19)</sup> (外国人データ)。[7.3, 9.3.1 参照]

薬物動態 パラメータ	健康成人 (N=5)	肝機能低下者		
		Child-Pugh 分類 A (N=5)	Child-Pugh 分類 B (N=6)	Child-Pugh 分類 C (N=5)
CL <sub>CR</sub> (mL/min/ 1.73m <sup>2</sup> ) <sup>注4)</sup>	93.1±13.8	120.8±11.9	99.6±13.2	63.5±13.5
レベチラセタム				
C <sub>max</sub> ( $\mu$ g/mL)	23.1±1.2	23.6±4.9	24.7±3.3	24.1±3.8
$t_{max}$ (h)	0.8±0.3	0.6±0.2	0.5±0.0	1.6±1.5
AUC ( $\mu$ g · h/mL)	234±49	224±25	262±58	595±220
$t_{1/2}$ (h)	7.6±1.0	7.6±0.7	8.7±1.5	18.4±7.2
CL/F (mL/min/ 1.73m <sup>2</sup> )	63.4±9.7	62.5±8.7	55.4±10.5	29.2±13.5

平均値 ± SD

注4) レベチラセタム投与後の値

### 16.6.4 高齢者

高齢者におけるレベチラセタムの薬物動態について、クレアチニクリアランスが 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、約 10 時間となつた<sup>20)</sup> (外国人データ)。[9.8, 16.6.1 参照]

### 16.7 薬物相互作用

#### 16.7.1 フェニトイン

フェニトインの単剤治療で十分にコントロールできない部分発作又は強直間代発作を有する成人てんかん患者 6 例を対象に、レベチラセタム 3000mg/日を併用投与したとき、フェニトインの血清中濃度や薬物動態パラメータに影響を及ぼさなかった。フェニトインもレベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった<sup>21),22)</sup> (外国人データ)。

#### 16.7.2 バルプロ酸ナトリウム

健康成人 16 例を対象に、バルプロ酸ナトリウムの定常状態下においてレベチラセタムを 1500mg 単回経口投与したとき、バルプロ酸ナトリウムはレベチラセタムの薬物動態に影

響を及ぼさなかった。レベチラセタムもバルプロ酸ナトリウムの薬物動態に影響を及ぼさなかった<sup>23)</sup> (外国人データ)。

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

健康成人女性 18 例を対象に、経口避妊薬 (エチニルエストラジオール 0.03mg 及びレボノルゲスト렐 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렐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、経口避妊薬の葉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<sup>24),25)</sup> (外国人データ)。

#### 16.7.4 ジゴキシン

健康成人 11 例を対象に、ジゴキシン (1 回 0.25mg を 1 日 1 回) 及びレベチラセタム 1 回 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ンの薬物動態パラメータに影響を及ぼさなかった。ジゴキシンもレベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった<sup>26)</sup> (外国人データ)。

#### 16.7.5 ワルファリン

プロトロンビン時間の国際標準比 (INR) を目標値の範囲内に維持するよう、ワルファリンの投与を継続的に受けている健康成人 26 例を対象に、ワルファリン (2.5~7.5mg/日) 及びレベチラセタム 1 回 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つた<sup>27)</sup> (外国人データ)。

#### 16.7.6 プロペネシド

健康成人 23 例を対象に、プロペネシド (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、プロペネシドはレベチラセタムの薬物動態には影響を及ぼさなかつたが、主代謝物 ucb L057 の腎クリアランスを 61% 低下させた<sup>28)</sup> (外国人データ)。

### 16.8 その他

#### 16.8.1 生物学的同等性試験

レベチラセタム錠 250mg 「アメル」は、レベチラセタム錠 500mg 「アメル」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判定され、生物学的に同等とみなされた<sup>29)</sup>。

### 17. 臨床成績

#### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

##### 〈てんかん患者の部分発作 (二次性全般化発作を含む)〉

###### 17.1.1 国内第Ⅲ相試験 (成人、単剤療法)

最近てんかんと診断された部分発作を有する 16 歳以上の患者を対象として、レベチラセタム 1000~2000mg/日 (1000mg/日) を投与中に発作がみられた場合は 2000mg/日に增量) 又は 3000mg/日 (発作の有無にかかわらず、3000mg/日に強制漸増) を単剤にて経口投与したとき、主要評価項目である 1000~2000mg/日群の最終評価用量における 6 カ月間発作消失患者の割合は、73.8% (45/61 例) であった。1000~2000mg/日群の最終評価用量での 1 年間発作消失患者の割合は 59.0% (36/61 例) であった。また、3000mg/日群における 6 カ月間発作消失患者の割合は 22.2% (2/9 例)、1 年間発作消失患者の割合は 11.1% (1/9 例) であった<sup>30)</sup>。

副作用発現頻度は 54.9% (39/71 例) であった。主な副作用は傾眠 32.4% (23/71 例) であった。

###### 17.1.2 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (成人、併用療法)

レベチラセタム 1000mg/日、3000mg/日及びプラセボを 12 週間経口投与 (既存の抗てんかん薬との併用) した場合、主要評価項目である週あたりの部分発作回数減少率は下表のとおりであり、プラセボ群とレベチラセタム群 (1000 及び 3000mg/日) 並びにレベチラセタム 1000mg/日群の間で統計学的な有意差が認められた (それぞれ p<0.001 並びに p=0.006、投与群を因子、観察期間における対数変換した週あたりの部分発作回数を共変量とする共分散分析)。なお、各群における 50% レスポンダーレート (週あたりの部分発作回数が観察期間と比べて 50% 以上改善した患者の割合) は、プラセボ群 13.8% (9/65 例)、1000mg/日群 31.3% (20/64 例)、3000mg/日群 28.6% (18/63 例) であった<sup>31)</sup>。

	例数 <sup>注1)</sup>	週あたりの部分発作回数 <sup>注2)</sup>			プラセボ群に対する減少率 <sup>注3),注4)</sup> [95%信頼区間] (p 値)
		観察期間	評価期間	減少率(%)	
プラセボ群	65	2.73	2.67	6.11	
1000mg/日群	64	3.58	2.25	19.61	18.8 [6.0, 29.9] (p=0.006)
3000mg/日群	63	3.44	2.08	27.72	20.9 [10.2, 30.4] (p<0.001) 23.0 [10.7, 33.6]

注 1) 観察期間及び評価期間の両データが揃っている症例数

注 2) 中央値

注 3) 対数化調整済平均値に基づく減少率

注 4) 投与群を因子、観察期間における対数変換した週あたりの部分発作回数を共変量とする共分散分析

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

### 17.1.3 国内第Ⅲ相試験（成人、併用療法）

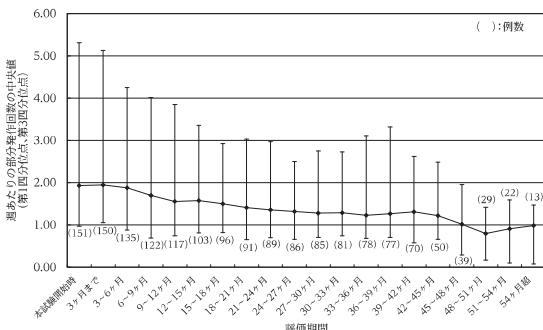
レベチラセタム500mg/日、1000mg/日、2000mg/日、3000mg/日及びプラセボを12週間経口投与（既存の抗てんかん薬との併用）した場合、評価期間における観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率（中央値）は、それぞれ12.92%、18.00%、11.11%、31.67%及び12.50%であり、主要評価項目であるレベチラセタム1000mg/日群、3000mg/日群及びプラセボ群の3群間での評価期間における観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率に、統計学的な有意差は認められなかった（p=0.067、Kruskal-Wallis検定）。なお、各群における50%レスポンダーレートは、プラセボ群11.6% (8/69例)、500mg/日群19.1% (13/68例)、1000mg/日群17.6% (12/68例)、2000mg/日群16.2% (11/68例)、3000mg/日群33.3% (22/66例) であった<sup>32)</sup>。

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

### 17.1.4 国内長期継続投与試験

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（成人、併用療法）を完了した患者151例を対象として、レベチラセタム1000～3000mg/日を1日2回に分けて経口投与したときの部分発作回数は以下のとおりであった<sup>33)～35)</sup>。

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（24～36ヵ月で1例、36～48ヵ月で47例、48ヵ月以降で28例）。

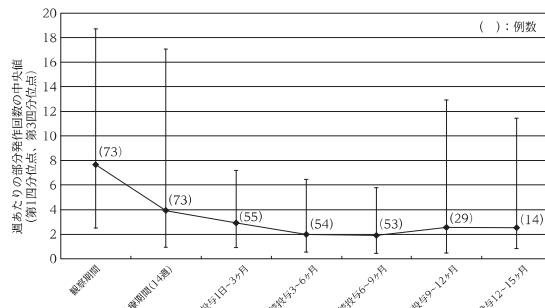


副作用発現頻度は92.1% (139/151例) であった。主な副作用は鼻咽頭炎55.6% (84/151例)、頭痛24.5% (37/151例)、傾眠22.5% (34/151例) であった。

### 17.1.5 国内第Ⅲ相試験（小児）

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

また、小児てんかん患者55例に14週以降もレベチラセタム20～60mg/kg/日（体重50kg以上は1000～3000mg/日）を1日2回に分けて継続投与したときの部分発作回数は以下のとおりであった<sup>36)</sup>。



副作用発現頻度は58.9% (43/73例) であった。主な副作用は、傾眠42.5% (31/73例) であった。

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

### 17.1.6 国際共同第Ⅲ相試験（成人）

既存の抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られない強直間代発作を有する16歳以上のてんかん患者251例（日本人43例を含む）を対象として、レベチラセタム1000若しくは3000mg/日（1000mg/日から投与を開始し、投与8週までに発作がみられた場合は2週間隔で1000mg/日ずつ3000mg/日に増量）又はプラセボを28週間経口投与（既存の抗てんかん薬との併用）したとき、主要評価項目である観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率は下表のとおりであり、プラセボ群とレベチラセタム群の間で統計学的な有意差が認められた（p<0.0001、投与群及び国を因子、観察期間における週あたりの強直間代発作回数を共変量とする共分散分析）<sup>37)</sup>。

例数 <sup>注5)</sup>	週あたりの強直間代発作回数 <sup>注6)</sup> 観察期間	治療期間	減少率(%)	プラセボ群との差 <sup>注7)</sup> [95%信頼区間] (p 値)
プラセボ群	109	0.83	0.65	19.64 [44.02, 68.24] (p<0.0001)
レベチラセタム群	117	0.89	0.16	76.98

注 5) Full Analysis Set

注 6) 中央値

注 7) 投与群及び国を因子、観察期間における週あたりの強直間代発作回数を共変量とする共分散分析

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

### 17.1.7 国内第Ⅲ相試験（小児）

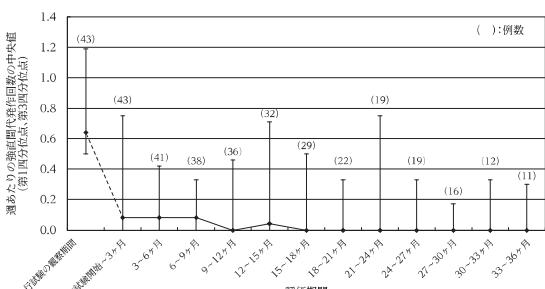
既存の抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られない強直間代発作を有する4歳以上16歳未満の小児てんかん患者13例を対象として、レベチラセタム40又は60mg/kg/日（体重50kg以上は2000又は3000mg/日）を24週間経口投与（既存の抗てんかん薬との併用）したとき、主要評価項目である観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率の中央値（95%信頼区間）は、56.52% (-15.74%, 98.18%) で

あった<sup>38)</sup>。

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

### 17.1.8 長期継続投与試験（成人及び小児）

国際共同第Ⅲ相試験若しくは小児国内第Ⅲ相試験を完了、又は国際共同第Ⅲ相試験を効果不十分のため投与20週以降に中止した日本人患者44例を対象として、成人（16歳以上）ではレベチラセタム1000～3000mg/日、小児ではレベチラセタム20～60mg/kg/日（体重50kg以上は1000～3000mg/日）を経口投与したとき、強直間代発作回数は以下のとおりであった<sup>39),40)</sup>。



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-反応性蛋白增加2.3%（1/44例）、体重増加2.3%（1/44例）であった。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

レベチラセタムは、各種受容体及び主要なイオンチャネルとは結合しないが<sup>41)</sup>、神経終末のシナプス小胞たん白質2A（SV2A）との結合<sup>41),42)</sup>、N型Ca<sup>2+</sup>チャネル阻害<sup>43)</sup>、細胞内Ca<sup>2+</sup>の遊離抑制<sup>44)</sup>、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<sup>45)</sup>、神經細胞間の過剰な同期化の抑制<sup>46)</sup>などが確認されている。SV2Aに対する結合親和性と各種てんかん動物モデルにおける発作抑制作用との間には相関が認められることから、レベチラセタムとSV2Aの結合が、発作抑制作用に寄与しているものと考えられる<sup>47)</sup>。

### 18.2 てんかん発作に対する作用

古典的スクリーニングモデルである最大電撃けいれんモデル及び最大ペンチレンテトラゾール誘発けいれんモデルなどでは、けいれん抑制作用を示さなかった<sup>48)</sup>が、角膜電気刺激キンドリングマウス<sup>48)</sup>、ペンチレンテトラゾールキンドリングマウス<sup>48)</sup>、ピロカルピン又はカイニン酸を投与のラット<sup>48)</sup>、ストラスブール遺伝性欠神てんかんラット（GAERS）<sup>49)</sup>、聴原性発作マウス<sup>50)</sup>などの部分発作、全般発作を反映したてんかん動物モデルにおいて、発作抑制作用を示した。

### 18.3 抗てんかん原性作用

扁桃核電気刺激キンドリングラットにおいて、キンドリング形成を抑制した<sup>51)</sup>。

### 18.4 中枢神経に対するその他の作用

ラットのMorris水迷路試験において認知機能に影響を及ぼさず<sup>52)</sup>、ローターロッド試験では運動機能に影響を及ぼさなかつた<sup>48)</sup>。また、中大脳動脈結紮ラットにおいて神經細胞保護作用を示した<sup>53)</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

### 一般名

レベチラセタム（Levetiracetam）

### 化学名

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

### 分子式

C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

### 分子量

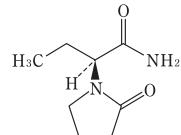
170.21

## 性状

白色～淡灰白色の粉末である。

水に極めて溶けやすく、メタノール及びエタノール（99.5）に溶けやすく、アセトニトリル、アセトン及び2-プロパンー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、ヘキサンにはほとんど溶けない。

### 構造式



### 20. 取扱い上の注意

本剤は高温高湿を避けて保存すること。

### 22. 包装

#### 〈レベチラセタム錠 250mg 「アメル」〉

100錠 [10錠×10：PTP]

500錠 [10錠×50：PTP]

200錠 [プラスチックボトル：バラ]

#### 〈レベチラセタム錠 500mg 「アメル」〉

100錠 [10錠×10：PTP]

500錠 [10錠×50：PTP]

200錠 [プラスチックボトル：バラ]

### 23. 主要文献

- 1) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性過敏症症候群
- 2) 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（イーケプラ錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.6.3.1）
- 3) 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（イーケプラ錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.6.3.2）
- 4) 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（イーケプラ点滴静注：2014年7月4日承認、申請資料概要2.7.6.1.1）
- 5) 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①（イーケプラ錠/ドライシロップ：2013年5月31日承認、申請資料概要2.7.6.2.1）
- 6) 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②（イーケプラ錠/ドライシロップ：2013年5月31日承認、審査報告書）
- 7) レベチラセタムに関する母集団薬物動態解析-1（イーケプラ錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.2.2.3）
- 8) Toublanc N., et al. : Drug Metab. Pharmacokinet. 2014 ; 29 (1) : 61-68
- 9) 社内資料：生物学的同等性試験（錠500mg）
- 10) 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（イーケプラ錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.6.1.2）
- 11) Ramael S., et al. : Clin. Ther. 2006 ; 28 (5) : 734-744
- 12) Strolin Benedetti M., et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 2003 ; 59 (8-9) : 621-630
- 13) 分布（イーケプラ錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.6.4.1、2.6.4.4）
- 14) 代謝（代謝経路）（イーケプラ錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.4.3.3、2.6.2.2）
- 15) 代謝（薬物動態学的薬物相互作用）（イーケプラ錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.6.4.7）
- 16) 排泄（イーケプラ錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.2.3.2）
- 17) Yamamoto J., et al. : Clin. Drug Investig. 2014 ; 34 (11) : 819-828
- 18) Brockmöller J., et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 2005 ; 77 (6) : 529-541
- 19) 肝機能障害患者（イーケプラ錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.6.4.5）
- 20) 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（イーケプラ錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.5.3.4、2.7.6.4.1）

- 21) Browne T. R., et al. : J. Clin. Pharmacol. 2000 ; 40 (6) : 590-595
- 22) 薬物相互作用（フェニトイン）（イーケプラ錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.6.5.6）
- 23) Coupez R., et al. : Epilepsia. 2003 ; 44 (2) : 171-178
- 24) Raguenau-Majlessi I., et al. : Epilepsia. 2002 ; 43 (7) : 697-702
- 25) 薬物相互作用（経口避妊薬）（イーケプラ錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.6.5.1）
- 26) Levy R. H., et al. : Epilepsy Res. 2001 ; 46 (2) : 93-99
- 27) Raguenau-Majlessi I., et al. : Epilepsy Res. 2001 ; 47 (1-2) : 55-63
- 28) レベチラセタム及び代謝物の薬物動態に及ぼすプロペネシドの影響（イーケプラ錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.6.5.4）
- 29) 社内資料：生物学的同等性試験（錠250mg）
- 30) 日本における部分発作単剤療法の第Ⅲ相試験（イーケプラ錠/ドライシロップ/点滴静注：2015年2月20日承認、審査報告書）
- 31) 日本における部分発作併用療法のプラセボ対照比較試験（国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（成人、併用療法））（イーケプラ錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.6.7.1）
- 32) 日本における部分発作併用療法のプラセボ対照比較試験（国内第Ⅲ相試験（成人、併用療法））（イーケプラ錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.6.7.2）
- 33) 八木和一 他：てんかん研究. 2012 ; 29 (3) : 441-454
- 34) 国内長期継続投与試験①（イーケプラ錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.6.8.1）
- 35) 国内長期継続投与試験②（イーケプラ錠：2010年7月23日承認、審査報告書）
- 36) 日本における部分発作併用療法の小児第Ⅲ相試験（イーケプラ錠/ドライシロップ：2013年5月31日承認、申請資料概要2.7.6.4.2）
- 37) 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（イーケプラ錠/ドライシロップ/点滴静注：2016年2月29日承認、申請資料概要2.7.6.1.1）
- 38) 日本における強直間代発作併用療法の小児第Ⅲ相試験（イーケプラ錠/ドライシロップ/点滴静注：2016年2月29日承認、申請資料概要2.7.6.2.1）
- 39) 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①（イーケプラ錠/ドライシロップ/点滴静注：2016年2月29日承認、申請資料概要2.7.6.2.2）
- 40) 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②（イーケプラ錠/ドライシロップ/点滴静注：2016年2月29日承認、審査報告書）
- 41) Noyer M., et al. : Eur. J. Pharmacol. 1995 ; 286 (2) : 137-146
- 42) Lynch B. A., et al. : Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. 2004 ; 101 (26) : 9861-9866
- 43) Lukyanetz E. A., et al. : Epilepsia. 2002 ; 43 (1) : 9-18
- 44) Pisani A., et al. : Epilepsia. 2004 ; 45 (7) : 719-728
- 45) Rigo J. M., et al. : Br. J. Pharmacol. 2002 ; 136 (5) : 659-672
- 46) Margineanu D. G., et al. : Pharmacol. Res. 2000 ; 42 (4) : 281-285
- 47) Kaminski R. M., et al. : Neuropharmacology. 2008 ; 54 (4) : 715-720
- 48) Klitgaard H., et al. : Eur. J. Pharmacol. 1998 ; 353 (2-3) : 191-206
- 49) Gower A. J., et al. : Epilepsy Res. 1995 ; 22 (3) : 207-213
- 50) Gower A. J., et al. : Eur. J. Pharmacol. 1992 ; 222 (2-3) : 193-203
- 51) Löscher W., et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1998 ; 284 (2) : 474-479
- 52) Lamberty Y., et al. : Epilepsy Behav. 2000 ; 1 (5) : 333-342
- 53) Hanon E., et al. : Seizure. 2001 ; 10 (4) : 287-293

#### 24. 文献請求先及び問い合わせ先

共和薬品工業株式会社 お問い合わせ窓口  
〒530-0005 大阪市北区中之島3-2-4  
TEL 0120-041-189  
FAX 06-6121-2858

#### 26. 製造販売業者等

##### 26.1 製造販売元

**共和薬品工業株式会社**  
大阪市北区中之島3-2-4

貯 法：室温保存  
有効期間：3年

## 抗てんかん剤

### レベチラセタム錠

# レベチラセタム錠250mg「アメル」 レベチラセタム錠500mg「アメル」

## Levetiracetam Tablets 「AMEL」

処方箋医薬品

注意-医師等の処方箋により使用すること

	錠250mg	錠500mg
承認番号	30300AMX00424	30300AMX00425
販売開始	2022年1月	2022年1月

### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分又はピロリドン誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者

### 3. 組成・性状

#### 3.1 組成

販売名	レベチラセタム錠 250mg 「アメル」	レベチラセタム錠 500mg 「アメル」
有効成分	1錠中、レベチラセタム 250mg を含有する。	1錠中、レベチラセタム 500mg を含有する。
添加剤	軽質無水ケイ酸、ポビドン、クロスカルメロースナトリウム、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	軽質無水ケイ酸、ポビドン、クロスカルメロースナトリウム、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

#### 3.2 製剤の性状

販売名	剤形・色	外形・大きさ等	識別コード
レベチラセタム錠 250mg 「アメル」	楕円形のフィルムコートイング錠 青色	長径：約 12.8mm 短径：約 6.0mm 厚さ：約 4.7mm 質量：約 277.0mg	レベチラセタム 250 アメル
レベチラセタム錠 500mg 「アメル」	割線入りの楕円形のフィルムコートイング錠 黄色	長径：約 16.4mm 短径：約 7.6mm 厚さ：約 6.0mm 質量：約 554.0mg	レベチラセタム 500 アメル

### 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

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、增量は 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 歳以上のお子様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、增量は 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 以上のお子様では、成人と同じ用法・用量を用いること。

### 7. 用法及び用量に関する注意

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

### 8. 重要な基本的注意

- 8.1 連用中における投与量の急激な減量ないし投与中止により、てんかん発作の増悪又はてんかん重積状態があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、少なくとも 2 週間以上かけて徐々に減量するなど慎重に行うこと。
- 8.2 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

- 8.3 易刺激性、錯乱、焦燥、興奮、攻撃性等の精神症状があらわれ、自殺企図に至ることもあるので、本剤投与中は患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。[8.4、11.1.6、15.1.1 参照]
- 8.4 患者及びその家族等に攻撃性、自殺企図等の精神症状発現の可能性について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。[8.3、11.1.6、15.1.1 参照]

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 9.2 腎機能障害患者

#### 9.2.1 腎機能障害のある患者

[7.2、16.6.1 参照]

#### 9.2.2 血液透析を受けている末期腎機能障害のある患者

[7.2、16.6.2 参照]

### 9.3 肝機能障害患者

#### 9.3.1 重度肝機能障害のある患者 (Child-Pugh 分類 C)

[7.3、16.6.3 参照]

### 9.5 妊婦

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。

### 9.7 小児等

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

### 9.8 高齢者

クレアチニンクリアランス値を参考に投与量、投与間隔を調節するなど慎重に投与すること。高齢者では腎機能が低下していることが多い。[7.2、16.6.1、16.6.4 参照]

## 11. 副作用

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

### 11.1 重大な副作用

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

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

#### 11.1.2 薬剤性過敏症症候群 (頻度不明)

初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球增多、異型リンパ球出現等を伴う遲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があるので注意すること<sup>1)</sup>。

#### 11.1.3 重篤な血液障害 (頻度不明)

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

#### 11.1.4 肝不全、肝炎 (いずれも頻度不明)

肝不全、肝炎等の重篤な肝障害があらわれることがある。

#### 11.1.5 膀胱炎 (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、酵素値の上昇が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

#### 11.1.6 攻撃性、自殺企図 (いずれも1%未満)

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

#### 11.1.7 横紋筋融解症 (頻度不明)

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

#### 11.1.8 急性腎障害 (頻度不明)

#### 11.1.9 悪性症候群 (頻度不明)

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

## 11.2 その他の副作用

	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、 錯覚、思考異常、 平衡障害、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、 パニック发作、 譖妄	錯乱状態、 敵意、気分過敏、 人格変化、運動亢進、 舞蹈アテトーゼ運動、 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、恶心、口内炎、嘔吐、齶歯	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	頻尿	

	3%以上	1~3%未満	1%未満	頻度不明
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、そろばん症、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、發熱、体重減少	血中トリグリセリド増加、胸痛、体重增加	無力症、疲労、末梢性浮腫、抗痙攣剤濃度增加	事故による外傷(皮膚裂傷等)

### 13. 過量投与

#### 13.1 症状

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

#### 13.2 処置

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

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤交付時の注意

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縫隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

### 15. その他の注意

#### 15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外で実施された本剤を含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く(抗てんかん薬服用群: 0.43%、プラセボ群: 0.24%)、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1000人あたり1.9人多いと計算された(95%信頼区間: 0.6-3.9)。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1000人あたり2.4人多いと計算されている。[8.3、8.4、11.1.6 参照]

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

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

### 16. 薬物動態

#### 16.1 血中濃度

##### 16.1.1 成人

###### (1) 単回投与

健康成人にレバチラセタム 250、500、1000、1500、2000、3000、4000<sup>注1)</sup>、5000mg<sup>注1)</sup>(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バチラセタムの血漿中濃度は投与後ほぼ 1 時間に最高値を示し、消失半減期(T<sub>1/2</sub>) は投与量にかかわらず 7~9 時間であった<sup>2)</sup>。

単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量(mg)	Cmax(μg/mL)	Tmax(hr)	AUC <sub>0-48hr</sub> (μg·hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)
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 <sup>注1)</sup>	114.1±11.0	0.9±0.6	1248.2±152.4	8.6±1.0
5000 <sup>注1)</sup>	115.1±14.3	1.0±0.6	1363.3±151.9	8.1±0.7

各投与量 6 例、平均値±SD

Cmax：最高血中濃度 Tmax：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<sub>1/2</sub>：消失半減期

注 1) 国内で承認された本剤の 1 日最高投与量は 3000mg である。

###### (2) 反復投与

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

薬物動態パラメータ	2000mg/日(N=6)		3000mg/日(N=6)	
	初回投与時	最終回投与時	初回投与時	最終回投与時
Cmax(μg/mL)	24.1±3.0	36.3±5.7	33.3±3.6	52.0±4.6
Tmax(hr)	2.2±1.2	2.8±1.0	2.2±0.8	2.5±1.0
AUC <sub>0-12hr</sub> (μg·hr/mL)	191.3±26.7	318.3±63.2	253.7±30.3	445.6±56.9
T <sub>1/2</sub> (hr)	8.0±1.4	8.3±0.9	7.5±0.7	7.7±0.4

平均値±SD

###### (3) 点滴静脈内投与と経口投与の比較

健康成人 25 例にレバチラセタム 1500mg を 15 分間点滴静脈内投与又は経口投与したとき、レバ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。経口投与時と比較して、点滴静脈内投与時の Cmax は約 1.6 倍高く、AUC 及び T<sub>1/2</sub> は類似していた。なお、レバ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<sup>4)</sup>。

単回投与時の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	点滴静脈内投与(N=25)	経口投与(N=25)	幾何平均比 <sup>注2)</sup> (90%信頼区間)
Cmax(μg/mL)	97.0 [27.6]	58.9 [37.0]	1.64 (1.47-1.83)
AUC <sub>0-t</sub> (μg·hr/mL)	472.3 [15.4]	487.4 [15.9]	0.97 (0.95-0.99)
Tmax(hr)	0.25 (0.17-0.27)	0.75 (0.50-3.00)	-
T <sub>1/2</sub> (hr)	7.11 [11.7]	7.23 [12.7]	-

幾何平均値 [CV (%)]、Tmax は中央値(最小値-最大値)

注 2) 点滴静脈内投与/経口投与

#### 16.1.2 小児

6~12 歳の小児てんかん患者にレバチラセタムとして 20mg/kg を単回経口投与したとき、レバ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<sup>5,6)</sup>(外国人データ)。

投与量 (mg/kg)	Cmax ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	Tmax (hr)	AUC <sub>0-24hr</sub> ( $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ )	T <sub>1/2</sub> (hr)
20	25.8±8.6	2.3±1.2	226±64	6.0±1.1

24例 (T<sub>1/2</sub>: 23例)、平均値±SD

### 16.1.3 母集団薬物動態解析

成人: 日本人及び外国人の健康成人及びてんかん患者 (クレアチニクリアランス: 49.2~256.8mL/min) から得られた血漿中レベチラセタム濃度データを用いて、母集団薬物動態解析を行った。その結果、見かけの全身クリアランス (CL/F) に対して、体重、性別、CLCR 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<sup>7)</sup>。

小児: 小児 (4~16歳) 及び成人 (16~55歳) のてんかん患者から得られた血漿中レベチラセタム濃度データを用いて、母集団薬物動態解析を行った。その結果、CL/F に対して体重及び併用抗てんかん薬、V/F に対して体重が統計学的に有意かつ臨床的に意味のある因子として推定された。小児及び成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<sup>8)</sup>。

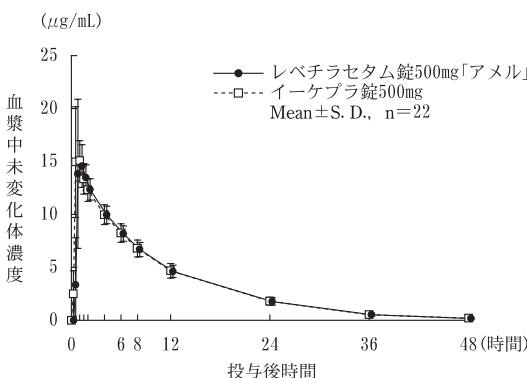
### 16.1.4 生物学的同等性試験

レベチラセタム錠 500mg 「アメル」とイーケプラ錠 500mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1錠 (レベチラセタムとして 500mg) 健康成人男子に絶食單回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ (AUC、Cmax) について 90% 信頼区間法にて統計解析を行った結果、log (0.80) ~ log (1.25) の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された<sup>9)</sup>。

薬物動態パラメータ (生物学的同等性)

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>(0→48)</sub> ( $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ )	Cmax ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
レベチラセタム錠 500mg 「アメル」	157.48± 18.46	17.10± 4.83	0.9± 0.4	7.5± 0.6
イーケプラ錠 500mg	159.07± 19.38	16.96± 3.31	0.8± 0.4	7.7± 0.7

(Mean±S.D., n=22)



血漿中未変化体濃度 (生物学的同等性)

血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

### 16.2 吸収

#### 16.2.1 食事の影響

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

### 16.3 分布

日本人てんかん患者の見かけの分布容積は、母集団薬物動態解析の結果<sup>8)</sup>、0.64L/kg と推定され、体内総水分量に近い値となった。外国人健康成人 17 例を対象にレベチラセタム 1500mg を単回静脈内投与したとき<sup>11)</sup>、分布容積の平均値は 41.1L (0.56L/kg) であり、体内総水分量に近い値であった。

*in vitro* 及び *ex vivo* 試験<sup>12)</sup>の結果、レベチラセタム及び主代謝物である ucb L057 の血漿たん白結合率は、10%未満である<sup>13)</sup>。

### 16.4 代謝

レベチラセタムは、肝チトクローム P450 系代謝酵素では代謝されない。主要な代謝経路はアセトアミド基の酵素的加水分解であり、これにより生成されるのは主代謝物の ucb L057 (カルボキシル体) である。なお、本代謝物に薬理学的活性はない<sup>13),14)</sup>。

*in vitro* 試験において、レベチラセタム及び ucb L057 は CYP (3A3/4、2A6、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 1A2)、UDP-グルクロン酸転移酵素 (UGT1A1 及び UGT1A6) 及びエポキシドヒドロラーゼに対して阻害作用を示さなかった。また、バルプロ酸ナトリウムのグルクロン酸抱合にも影響を及ぼさなかった<sup>15)</sup>。

### 16.5 排泄

健康成人 (各投与量 6 例) にレベチラセタム 250 ~ 5000mg<sup>注3)</sup> を空腹時に単回経口投与したとき<sup>2)</sup>、投与 48 時間後までの投与量に対する尿中排泄率の平均値は、未変化体として 56.3 ~ 65.3%、ucb L057 として 17.7 ~ 21.9% であった。外国人健康成人男性 4 例に<sup>14)C-レベチラセタム 500mg を単回経口投与したとき<sup>12),16)</sup>、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。</sup>

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<sup>13)</sup>。

注 3) 国内で承認された本剤の 1 日最高投与量は 3000mg である。

### 16.6 特定の背景を有する患者

#### 16.6.1 腎機能障害患者

腎機能の程度の異なる成人被験者を対象に、レベチラセタムを単回経口投与したとき、見かけの全身クリアランスは腎機能正常者 (CLCR:  $\geq 80\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ) と比較して、軽度低下者 (CLCR:  $50\sim<80\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ) では 40%、中等度低下者 (CLCR:  $30\sim<50\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ) で 52%、重度低下者 (CLCR:  $<30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ) で 61% 低下した。レベチラセタムの腎クリアランスはクレアチニクリアランスと有意に相関した<sup>17)</sup>。[7.2, 9.2.1, 9.8, 16.6.4 参照]

薬物動態 パラメータ	腎機能の程度			
	正常 (N=6)	軽度 (N=6)	中等度 (N=6)	重度 (N=6)
CLCR (mL/min/ $1.73\text{m}^2$ )	$\geq 80$	$50\sim<80$	$30\sim<50$	$<30$
投与量	500mg	500mg	250mg	250mg
レベチラセタム				
Cmax ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	21.9 [31.2]	15.5 [25.3]	10.8 [24.3]	9.2 [30.4]
Tmax (hr)	0.5 (0.5-2.0)	1 (0.5-2.0)	0.5 (0.5-1.0)	0.5 (0.5-1.0)
AUC <sub>0-t</sub> ( $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ )	166 [16.5]	248 [16.9]	169 [16.5]	212 [19.1]
T <sub>1/2</sub> (hr)	7.6 [6.9]	12.6 [11.3]	15.5 [17.5]	19.7 [26.5]
CL/F (mL/min/ $1.73\text{m}^2$ )	51.5 [7.8]	30.9 [14.6]	24.6 [15.0]	20.3 [20.9]
CLR (mL/min/ $1.73\text{m}^2$ )	31.6 [28.5] <sup>注4)</sup>	15.3 [22.3]	9.7 [23.4]	6.0 [53.6]
ucb L057				
Cmax ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	0.36 [9.4]	0.75 [25.8]	0.57 [26.0]	1.06 [29.3]
Tmax (hr)	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 <sub>0-t</sub> ( $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ )	5.9 [9.7]	22.6 [45.9]	18.7 [53.4]	57.8 [57.3]
T <sub>1/2</sub> (hr)	12.4 (11.3-15.3)	19.0 (17.3-19.9)	20.3 (19.7-23.6)	26.8 (17.2-33.3)

幾何平均値 [CV (%)]、Tmax 及び ucb L057 の T<sub>1/2</sub> は中央値 (最小値-最大値)

CL/F: 見かけの全身クリアランス CLR: 腎クリアランス

注 4) N=4

### 16.6.2 血液透析を受けている末期腎機能障害患者

血液透析を受けている末期腎機能障害の成人被験者にレベチラセタム 500mg を透析開始 44 時間に前に単回経口投与したとき、レベチラセタムの非透析時の消失半減期は 34.7 時間であったが、透析中は 2.3 時間に短縮した。レベチラセタム及び ucb L057 の透析による除去効率は高く、81% 及び 87% であった<sup>17)</sup>。[7.2、9.2.2、13.2 参照]

薬物動態パラメータ	レベチラセタム	ucb L057
Cmax ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	18.7 [8.1]	8.84 [7.0]
Tmax (hr)	0.7 (0.43-0.98)	44.0 (44.0-44.0)
T <sub>1/2</sub> (hr)	34.7 (29.2-38.6)	-
AUC <sub>0-44hr</sub> ( $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ )	462 [10.5]	230 [7.8]
CL/F ( $\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ )	10.9 (9.4-13.1)	-
ダイアライザーの除去効率 (%)	81 [7.5]	87 [7.2]
血液透析中の消失半減期 (hr)	2.3 (2.1-2.6)	2.1 (1.9-2.6)
血液透析クリアランス ( $\text{mL}/\text{min}$ )	115.4 [8.1]	122.9 [7.1]

N=6、幾何平均値 [CV (%)]

Tmax、T<sub>1/2</sub>、CL/F、血液透析中の消失半減期は中央値（最小値-最大値）

### 16.6.3 肝機能障害患者

軽度及び中等度（Child-Pugh 分類 A 及び B）の成人肝機能低下者にレベチラセタムを単回経口投与したとき、レベチラセタムの全身クリアランスに変化はみられなかった。重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能低下者では、全身クリアランスが健康成人の約 50% となつた<sup>18)、19)</sup>（外国人データ）。[7.3、9.3.1 参照]

薬物動態 パラメータ	健康成人 (N=5)	肝機能低下者		
		Child-Pugh 分類 A (N=5)	Child-Pugh 分類 B (N=6)	Child-Pugh 分類 C (N=5)
CLCR ( $\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 注5)	93.1±13.8	120.8±11.9	99.6±13.2	63.5±13.5
<b>レベチラセタム</b>				
Cmax ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	23.1±1.2	23.6±4.9	24.7±3.3	24.1±3.8
Tmax (hr)	0.8±0.3	0.6±0.2	0.5±0.0	1.6±1.5
AUC ( $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ )	234±49	224±25	262±58	595±220
T <sub>1/2</sub> (hr)	7.6±1.0	7.6±0.7	8.7±1.5	18.4±7.2
CL/F ( $\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ )	63.4±9.7	62.5±8.7	55.4±10.5	29.2±13.5

平均値±SD

注5) レベチラセタム投与後の値

### 16.6.4 高齢者

高齢者におけるレベチラセタムの薬物動態について、クレアチニンクリアランスが 30~71mL/min の被験者 16 例（年齢 61~88 歳）を対象として評価した結果、高齢者では消失半減期が約 40% 延長し、10~11 時間となつた<sup>20)、21)</sup>（外国人データ）。[9.8、16.6.1 参照]

### 16.7 薬物相互作用

#### 16.7.1 フェニトイン

フェニトインの単剤治療で十分にコントロールできない部分発作又は二次性全般化強直間代発作を有する成人てんかん患者 6 例を対象に、レベチラセタム 3000mg/日を併用投与したとき、フェニトインの血清中濃度や薬物動態パラメータに影響を及ぼさなかった。フェニトインもレベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった<sup>22)、23)</sup>（外国人データ）。

#### 16.7.2 バルプロ酸ナトリウム

健康成人 16 例を対象に、バルプロ酸ナトリウムの定常状態下においてレベチラセタムを 1500mg 単回経口投与したとき、バルプロ酸ナトリウムはレベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。レベチラセタムもバルプロ酸ナトリウムの薬物動態に影響を及ぼさなかった<sup>24)</sup>（外国人データ）。

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

健康成人女性 18 例を対象に、経口避妊薬（エチニルエストラジオール 0.03mg 及びレボノルゲストレル 0.15mg の合

剤を 1 日 1 回）及びレベチラセタムを 1 回 500mg/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<sup>25)、26)</sup>（外国人データ）。

#### 16.7.4 ジゴキシン

健康成人 11 例を対象に、ジゴキシン（1 回 0.25mg を 1 日 1 回）及びレベチラセタム 1 回 1000mg/日 2 回 7 日間反復経口投与したとき、レベチラセタムはジゴキシンの薬物動態パラメータに影響を及ぼさなかった。ジゴキシンもレベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった<sup>27)</sup>（外国人データ）。

#### 16.7.5 ワルファリン

プロトロンビン時間の国際標準比（INR）を目標値の範囲内に維持するよう、ワルファリンの投与を継続的に受けている健康成人 26 例を対象に、ワルファリン（2.5~7.5mg/日）及びレベチラセタム 1 回 1000mg/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つた<sup>28)</sup>（外国人データ）。

#### 16.7.6 プロペネシド

健康成人 23 例を対象に、プロペネシド（1 回 500mg を 1 日 4 回）及びレベチラセタム 1 回 1000mg/日 2 回 4 日間反復経口投与したとき、プロペネシドはレベチラセタムの薬物動態には影響を及ぼさなかつたが、主代謝物 ucb L057 の腎クリアランスを 61% 低下させた<sup>29)</sup>（外国人データ）。

### 16.8 その他

#### 16.8.1 その他

レベチラセタム錠 250mg 「アメル」について、「含量が異なる経口固体製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）」に基づき、レベチラセタム錠 500mg 「アメル」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判断され、生物学的に同等とみなされた<sup>30)</sup>。

### 17. 臨床成績

#### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

##### 〈てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）〉

###### 17.1.1 国内第Ⅲ相試験（成人、単剤療法）

最近てんかんと診断された部分発作を有する 16 歳以上の患者を対象として、レベチラセタム 1000~2000mg/日（1000mg/日を投与中に発作がみられた場合は 2000mg/日に增量）又は 3000mg/日（発作の有無にかかわらず、3000mg/日に強制漸増）を単剤にて経口投与したとき、主要評価項目である 1000~2000mg/日群の最終評価用量における 6 カ月間発作消失患者の割合は、73.8%（45/61 例）であった。1000~2000mg/日群の最終評価用量での 1 年間発作消失患者の割合は 59.0%（36/61 例）であった。また、3000mg/日群における 6 カ月間発作消失患者の割合は 22.2%（2/9 例）、1 年間発作消失患者の割合は 11.1%（1/9 例）であった<sup>31)</sup>。

副作用発現頻度は 54.9%（39/71 例）であった。主な副作用は傾眠 32.4%（23/71 例）であった。

###### 17.1.2 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（成人、併用療法）

レベチラセタム 1000mg/日、3000mg/日及びプラセボを 12 週間経口投与（既存の抗てんかん薬との併用）した場合、主要評価項目である週あたりの部分発作回数減少率は下表のとおりであり、プラセボ群とレベチラセタム群（1000 及び 3000mg/日）並びにレベチラセタム 1000mg/日群の間で統計学的な有意差が認められた（それぞれ p<0.001 並びに p=0.006、投与群を因子、観察期間における対数変換した週あたりの部分発作回数を共変量とする共分散分析）。なお、各群における 50% レスポンダーレート（週あたりの部分発作回数が観察期間と比べて 50% 以上改善した患者の割合）は、プラセボ群 13.8%（9/65 例）、1000mg/日群 31.3%（20/64 例）、3000mg/日群 28.6%（18/63 例）であった<sup>32)</sup>。

	例数 <sup>注1)</sup>	週あたりの部分発作回数 <sup>注2)</sup>			プラセボ群に対する減少率 <sup>注3),注4)</sup> [95%信頼区間] (p 値)
		観察期間	評価期間	減少率(%)	
プラセボ群	65	2.73	2.67	6.11	
1000mg/日群	64	3.58	2.25	19.61	18.8 [6.0, 29.9] (p=0.006)
3000mg/日群	63	3.44	2.08	27.72	20.9 [10.2, 30.4] (p<0.001)
					23.0 [10.7, 33.6]

注 1) 観察期間及び評価期間の両データが揃っている症例数

注 2) 中央値

注 3) 対数化調整済平均値に基づく減少率

注 4) 投与群を因子、観察期間における対数変換した週あたりの部分発作回数を共変量とする共分散分析

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

### 17.1.3 国内第Ⅲ相試験（成人、併用療法）

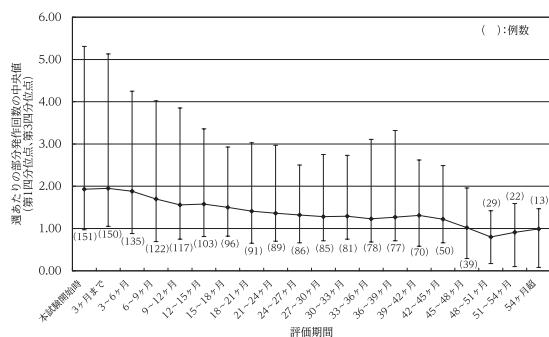
レベチラセタム 500mg/日、1000mg/日、2000mg/日、3000mg/日及びプラセボを 12 週間経口投与（既存の抗てんかん薬との併用）した場合、評価期間における観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率（中央値）は、それぞれ 12.92%、18.00%、11.11%、31.67% 及び 12.50% であり、主要評価項目であるレベチラセタム 1000mg/日群、3000mg/日群及びプラセボ群の 3 群間での評価期間における観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率に、統計学的な有意差は認められなかった ( $p=0.067$ 、Kruskal-Wallis 検定)。なお、各群における 50% レスポンダーレートは、プラセボ群 11.6% (8/69 例)、500mg/日群 19.1% (13/68 例)、1000mg/日群 17.6% (12/68 例)、2000mg/日群 16.2% (11/68 例)、3000mg/日群 33.3% (22/66 例) であった<sup>33)</sup>。

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

### 17.1.4 国内長期継続投与試験

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（成人、併用療法）を完了した患者 151 例を対象として、レベチラセタム 1000～3000mg/日を 1 日 2 回に分けて経口投与したときの部分発作回数は以下のとおりであった<sup>34),35)</sup>。

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（24～36 カ月で 1 例、36～48 カ月で 47 例、48 カ月以降で 28 例）。

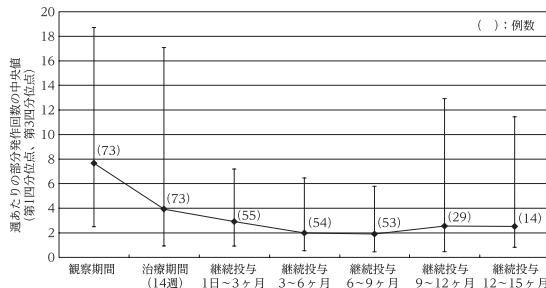


副作用発現頻度は 92.1% (139/151 例) であった。主な副作用は鼻咽頭炎 55.6% (84/151 例)、頭痛 24.5% (37/151 例)、傾眠 22.5% (34/151 例) であった。

### 17.1.5 国内第Ⅲ相試験（小児）

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

また、小児てんかん患者 55 例に 14 週以降もレベチラセタム 20～60mg/kg/日（体重 50kg 以上は 1000～3000mg/日）を 1 日 2 回に分けて継続投与したときの部分発作回数は以下のとおりであった<sup>36)</sup>。



副作用発現頻度は 58.9% (43/73 例) であった。主な副作用は、傾眠 42.5% (31/73 例) であった。

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

### 17.1.6 国際共同第Ⅲ相試験（成人）

既存の抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られない強直間代発作を有する 16 歳以上のてんかん患者 251 例（日本人 43 例を含む）を対象として、レベチラセタム 1000 若しくは 3000mg/日（1000mg/日から投与を開始し、投与 8 週までに発作がみられた場合は 2 週間隔で 1000mg/日ずつ 3000mg/日に増量）又はプラセボを 28 週間経口投与（既存の抗てんかん薬との併用）したとき、主要評価項目である観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率は下表のとおりであり、プラセボ群とレベチラセタム群の間で統計学的な有意差が認められた（ $p<0.0001$ 、投与群及び国を因子、観察期間における週あたりの強直間代発作回数を共変量とする共分散分析）<sup>37)</sup>。

例数 <sup>注5)</sup>	週あたりの強直間代発作回数 <sup>注6)</sup>			プラセボ群との差 <sup>注7)</sup> [95%信頼区間] (p 値)
	観察期間	治療期間	減少率(%)	
プラセボ群	109	0.83	0.65	19.64
レベチラセタム群	117	0.89	0.16	56.13 [44.02, 68.24] (p<0.0001)

注 5) Full Analysis Set

注 6) 中央値

注 7) 投与群及び国を因子、観察期間における週あたりの強直間代発作回数を共変量とする共分散分析

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

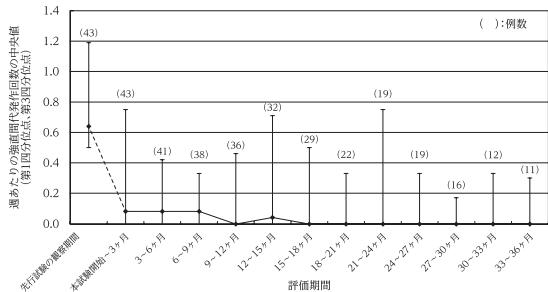
### 17.1.7 国内第Ⅲ相試験（小児）

既存の抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られない強直間代発作を有する 4 歳以上 16 歳未満の小児てんかん患者 13 例を対象として、レベチラセタム 40 又は 60mg/kg/日（体重 50kg 以上は 2000 又は 3000mg/日）を 24 週間経口投与（既存の抗てんかん薬との併用）したとき、主要評価項目である観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率の中央値（95%信頼区間）は、56.52% (-15.74%, 98.18%) であった<sup>38)</sup>。

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

### 17.1.8 長期継続投与試験（成人及び小児）

国際共同第Ⅲ相試験若しくは小児国内第Ⅲ相試験を完了、又は国際共同第Ⅲ相試験を効果不十分のため投与20週以降に中止した日本人患者44例を対象として、成人（16歳以上）ではレベチラセタム1000～3000mg/日、小児ではレベチラセタム20～60mg/kg/日（体重50kg以上は1000～3000mg/日）を経口投与したとき、強直間代発作回数は以下のとおりであった<sup>39),40)</sup>。



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

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

レベチラセタムは、各種受容体及び主要なイオンチャネルとは結合しないが<sup>41)</sup>、神経終末のシナプス小胞たん白質2A(SV2A)との結合<sup>41),42)</sup>、N型Ca<sup>2+</sup>チャネル阻害<sup>43)</sup>、細胞内Ca<sup>2+</sup>の遊離抑制<sup>44)</sup>、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<sup>45)</sup>、神經細胞間の過剰な同期化の抑制<sup>46)</sup>などが確認されている。SV2Aに対する結合親和性と各種てんかん動物モデルにおける発作抑制作用との間には相関が認められることから、レベチラセタムとSV2Aの結合が、発作抑制作用に寄与しているものと考えられる<sup>47)</sup>。

### 18.2 てんかん発作に対する作用

古典的スクリーニングモデルである最大電撃けいれんモデル及び最大ペンチレンテトラゾール誘発けいれんモデルなどでは、けいれん抑制作用を示さなかった<sup>48)</sup>が、角膜電気刺激キンドリングマウス<sup>48)</sup>、ペンチレンテトラゾールキンドリングマウス<sup>48)</sup>、ピロカルピン又はカイニン酸を投与のラット<sup>48)</sup>、ストラスブール遺伝性欠神てんかんラット(GAERS)<sup>49)</sup>、聴原性発作マウス<sup>50)</sup>などの部分発作、全般発作を反映したてんかん動物モデルにおいて、発作抑制作用を示した。

### 18.3 抗てんかん原性作用

扁桃核電気刺激キンドリングラットにおいて、キンドリング形成を抑制した<sup>51)</sup>。

### 18.4 中枢神経に対するその他の作用

ラットのMorris水迷路試験において認知機能に影響を及ぼさず<sup>52)</sup>、ローターロッド試験では運動機能に影響を及ぼさなかつた<sup>48)</sup>。また、中大脳動脈結紮ラットにおいて神經細胞保護作用を示した<sup>53)</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

### 一般名

レベチラセタム(Levetiracetam)

### 化学名

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

### 分子式

C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

### 分子量

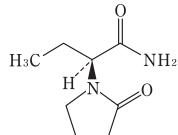
170.21

## 性状

白色～淡灰白色の粉末である。

水に極めて溶けやすく、メタノール及びエタノール(99.5)に溶けやすく、アセトニトリル、アセトン及び2-プロパンー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、ヘキサンにはほとんど溶けない。

### 構造式



### 20. 取扱い上の注意

アルミニウム包装又はプラスチックボトル包装開封後は湿気を避けて保存すること。

### 22. 包装

#### 〈レベチラセタム錠 250mg「アメル」〉

100錠 [10錠(PTP)×10]  
500錠 [10錠(PTP)×50]  
500錠 [瓶、バラ]

#### 〈レベチラセタム錠 500mg「アメル」〉

100錠 [10錠(PTP)×10]  
500錠 [10錠(PTP)×50]  
500錠 [瓶、バラ]

### 23. 主要文献

- 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
- 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（イーケプラ錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.6.3.1）
- 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（イーケプラ錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.6.3.2）
- 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（イーケプラ点滴静注：2014年7月4日承認、申請資料概要2.7.6.1）
- 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①（イーケプラ錠/ドライシロップ：2013年5月31日承認、申請資料概要2.7.6.2.1）
- 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②（イーケプラ錠/ドライシロップ：2013年5月31日承認、審査報告書）
- レベチラセタムに関する母集団薬物動態解析-1（イーケプラ錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.2.2.3）
- Toublanc N, et al. : Drug Metab Pharmacokinet. 2014; 29 : 61-68
- 社内資料：生物学的同等性試験【錠500mg】
- 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（イーケプラ錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.6.1.2）
- Ramael S, et al. : Clin Ther. 2006; 28 : 734-744
- Strolin Benedetti M, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 2003; 59 : 621-630
- 健康成人における薬物動態（イーケプラ錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.2.3）
- 代謝（イーケプラ錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.4.4.3.3）
- 薬物動態学的薬物相互作用（イーケプラ錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.6.4.7）
- <sup>14</sup>C-レベチラセタム単回経口投与時のマスバランス（イーケプラ点滴静注：2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.6.3）
- Yamamoto J, et al. : Clin Drug Investig. 2014; 34 : 819-828
- Brockmöller J, et al. : Clin Pharmacol Ther. 2005; 77 : 529-541
- 肝機能低下者におけるレベチラセタムの薬物動態（イーケプラ錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.6.4）

- 20) 高齢者（外国人）におけるレバチラセタム単回及び反復経口投与時の薬物動態（イーケプラ錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.6.4）
- 21) 内因性要因を検討した薬物動態（イーケプラ錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.5.3.4）
- 22) Browne T R, et al. : J Clin Pharmacol. 2000;40:590-595
- 23) 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バチラセタム12週間投与の影響（イーケプラ錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.6.5）
- 24) Coupez R, et al. : Epilepsia. 2003 ; 44 : 171-178
- 25) Raguenau-Majlessi I, et al. : Epilepsia. 2002 ; 43 : 697-702
- 26) 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バチラセタムの影響（イーケプラ錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.6.5）
- 27) Levy R H, et al. : Epilepsy Res. 2001 ; 46 : 93-99
- 28) Raguenau-Majlessi I, et al. : Epilepsy Res. 2001 ; 47 : 55-63
- 29) レバチラセタム及び代謝物の薬物動態に及ぼすプロペネシドの影響（イーケプラ錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.6.5）
- 30) 社内資料：生物学的同等性試験（溶出挙動比較）
- 31) 日本における部分発作単剤療法の第Ⅲ相試験（イーケプラ錠/ドライシロップ/点滴静注：2015年2月20日承認、審査報告書）
- 32) 日本における部分発作併用療法のプラセボ対照比較試験（国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（成人、併用療法））（イーケプラ錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.6.7）
- 33) 日本における部分発作併用療法のプラセボ対照比較試験（国内第Ⅲ相試験（成人、併用療法））（イーケプラ錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.6.7）
- 34) 八木和一, 他 : てんかん研究. 2012 ; 29 : 441-454
- 35) 第Ⅱ/Ⅲ相試験の長期継続投与試験（イーケプラ錠：2010年7月23日承認、審査報告書）
- 36) 日本における部分発作併用療法の小児第Ⅲ相試験（イーケプラ錠/ドライシロップ：2013年5月31日承認、申請資料概要2.7.6.4）
- 37) 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（イーケプラ錠/ドライシロップ/点滴静注：2016年2月29日承認、申請資料概要2.7.6.1）
- 38) 日本における強直間代発作併用療法の小児第Ⅲ相試験（イーケプラ錠/ドライシロップ/点滴静注：2016年2月29日承認、申請資料概要2.7.6.2）
- 39) 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（イーケプラ錠/ドライシロップ/点滴静注：2016年2月29日承認、申請資料概要2.7.6.2）
- 40) 長期継続投与試験（イーケプラ錠/ドライシロップ/点滴静注：2016年2月29日承認、審査報告書）
- 41) Noyer M, et al. : Eur J Pharmacol. 1995 ; 286 : 137-146
- 42) Lynch B A, et al. : Proc Nat Acad Sci U.S.A. 2004 ; 101 : 9861-9866
- 43) Lukyanetz E A, et al. : Epilepsia. 2002 ; 43 : 9-18
- 44) Pisani A, et al. : Epilepsia. 2004 ; 45 : 719-728
- 45) Rigo J M, et al. : Br J Pharmacol. 2002 ; 136 : 659-672
- 46) Margineanu D G, et al. : Pharmacol Res. 2000 ; 42 : 281-285
- 47) Kaminski R M, et al. : Neuropharmacology. 2008 ; 54 : 715-720
- 48) Klitgaard H, et al. : Eur J Pharmacol. 1998 ; 353 : 191-206
- 49) Gower A J, et al. : Epilepsy Res. 1995 ; 22 : 207-213
- 50) Gower A J, et al. : Eur J Pharmacol. 1992 ; 222 : 193-203
- 51) Löscher W, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1998 ; 284 : 474-479
- 52) Lamberty Y, et al. : Epilepsy Behav. 2000 ; 1 : 333-342
- 53) Hanon E, et al. : Seizure. 2001 ; 10 : 287-293

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元

**共和薬品工業株式会社**

大阪市北区中之島3-2-4

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

共和薬品工業株式会社 お問い合わせ窓口

〒530-0005 大阪市北区中之島3-2-4

☎ 0120-041-189

FAX 06-6121-2858