

抗てんかん剤

処方箋医薬品

(注意－医師等の処方箋により使用すること)

イーケブラドライシロップ50%

レベチラセタムドライシロップ

EKepra® Dry syrup 50%

※※

承認番号	22500AMX00986000
薬価収載	2013年8月
販売開始	2013年8月
効能追加	2015年2月
国際誕生	1999年11月

貯法：室温保存
 使用期限：包装に表示

〔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

〔組成・性状〕

販売名	イーケブラドライシロップ50%
成分・分量	1g中レベチラセタム500mg
添加物	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)、香料
剤形	白色～微黄白色のドライシロップ剤

※※〔効能・効果〕

てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）

※※〔用法・用量〕

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：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。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

1. 成人腎機能障害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・用量はシミュレーション結果に基づくものであることから、各患者ごとに慎重に観察しながら、用法・用量を調節すること。（「薬物動態」の項参照）

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

2. 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・用量を調節すること。

※※〔使用上の注意〕

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 腎機能障害のある患者（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照）
- (2) 重度肝機能障害のある患者（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照）
- (3) 高齢者（「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- (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。
- (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。
- (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。
- (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。
- (5) 小児患者の単剤療法に関する臨床試験は国内・海外ともに行われていないことから、小児患者の単剤療法に本剤を使用する場合、特に投与開始時には患者の状態を十分に観察すること。

3. 副作用

〔部分発作に対する単剤療法〕

成人：承認申請時までの国内第Ⅲ相試験（長期投与を含む）における安全性解析対象例71例のうち、39例（54.9%）に副作用が認められた。主な副作用は、傾眠（32.4%）であった。また、臨床検査値異常（副作用）は、ALT増加（1.4%）、γ-GTP増加（1.4%）、好中球数減少（1.4%）、尿中ケトン体陽性（1.4%）であった。

〔部分発作に対する併用療法〕

成人：承認申請時までの国内プラセボ対照比較試験及びそれに続く長期継続投与試験における安全性解析対象例543例のうち、490例（90.2%）に副作用が認められた。主な副作用は、鼻咽頭炎（53.0%）、傾眠（35.5%）、頭痛（19.9%）、浮動性めまい（17.5%）、下痢（13.8%）、便秘（10.9%）等であった。また、主な臨床検査値異常（副作用）は、γ-GTP増加（6.8%）、体重減少（5.7%）、好中球数減少（5.5%）であった。

小児：承認申請時までの国内第Ⅲ相試験（長期投与を含む）における安全性解析対象例73例のうち、43例（58.9%）に副作用が認められた。主な副作用は、傾眠（42.5%）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%）、白血球数増加（1.4%）であった。

(1) 重大な副作用

- 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）**（頻度不明*）
 観察を十分に行い、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。

2) 薬剤性過敏症候群¹⁾ (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ので、観察を十分に行い、このような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。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。

3) 重篤な血液障害 (頻度不明*)

汎白血球減少、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し、適切な処置を行うこと。

4) 肝不全、肝炎 (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ので、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。

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、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6) 攻撃性、自殺企図 (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があるので、患者の状態に十分注意し、これらの症状があらわれた場合には、徐々に減量し中止するなど適切な処置を行うこと。

7) 横紋筋融解症 (頻度不明*)

横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 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。

* 市販後の自発報告及び外国の臨床試験成績に基づく記載のため頻度不明とした。

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

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、頭痛、不眠症、傾眠、痙攣、抑うつ	不安、体位性めまい、感覚鈍麻、気分変動、睡眠障害、緊張性頭痛、振戦、精神病性障害、易刺激性	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	錯乱状態、敵意、気分動揺、神経過敏、人格障害、精神運動亢進、舞踏アテトーゼ運動、パニック発作、嗜眠
眼	複視、結膜炎	眼精疲労、眼そう痒症、麦粒腫	霧視	
血液	白血球数減少、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		
循環器		高血圧		
消化器	腹痛、便秘、下痢、胃腸炎、悪心、口内炎、嘔吐、齧歯、歯痛	口唇炎、歯肉腫脹、歯肉炎、痔核、歯周炎、胃不快感	消化不良	
肝臓	肝機能異常	ALP 増加		
泌尿・生殖器	月経困難症	膀胱炎、頻尿、尿中ブドウ糖陽性、尿中血陽性、尿中蛋白陽性		
呼吸器	鼻咽頭炎、咽頭炎、咽喉頭疼痛、上気道の炎症、インフルエンザ、鼻炎	気管支炎、咳嗽、鼻出血、肺炎、鼻漏		

種類/頻度	3%以上	1~3%未満	1%未満	頻度不明*
代謝及び栄養	食欲不振			
皮膚	湿疹、発疹、ざ瘡	皮膚炎、単純ヘルペス、帯状疱疹、そう痒症、白癬感染	脱毛症	多形紅斑
筋骨格系	関節痛、背部痛	肩痛、筋肉痛、四肢痛、頸部痛、筋骨格硬直		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、体重増加	血中トリグリセリド増加、胸痛、末梢性浮腫、抗痙攣剤濃度増加	無力症、疲労	事故による外傷 (皮膚裂傷等)

* 市販後の自発報告及び外国の臨床試験成績に基づく記載のため頻度不明とした。

4. 高齢者への投与

高齢者では腎機能が低下していることが多いため、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。「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、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。]
- 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[ヒト乳汁中へ移行することが報告されている。]

6. 小児等への投与

- 低出生体重児、新生児、乳児又は4歳未満の幼児に対する安全性は確立していない (国内における使用経験がない)。
- 小児患者の単剤療法に関する臨床試験は国内・海外ともに行われていない。

7. 過量投与

- 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。
- 処置

必要に応じて胃洗浄等を行うこと。また、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。「薬物動態」の項参照)

8. その他の注意

- 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。

(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。

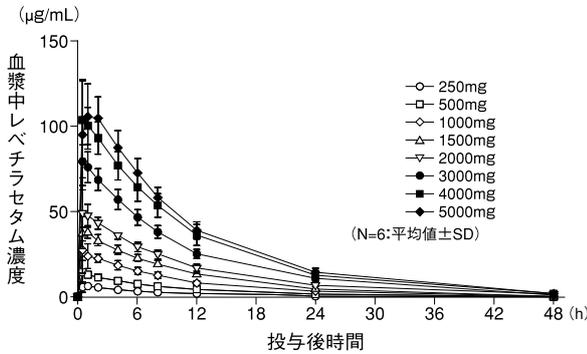
※※〔薬物動態〕

1. 血中濃度

(1) 成人

1) 単回投与²⁾

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（ $t_{1/2}$ ）は投与量にかかわらず 7～9 時間であった。



単回投与時の薬物動態パラメータ

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

各投与量6例、平均値±SD

C_{max} ：最高血中濃度 t_{max} ：最高血中濃度到達時間

AUC：血中薬物濃度-時間曲線下面積 $t_{1/2}$ ：消失半減期

(注) 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³⁾

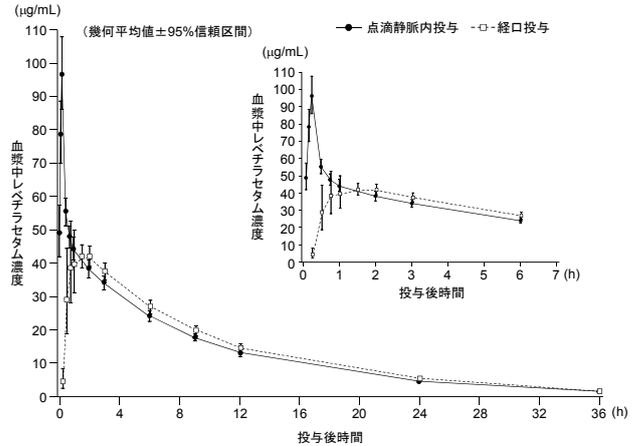
健康成人にレベチラセタムとして1回1000mg又は1500mg（各投与量6例）を1日2回7日間投与したとき、投与1日目（初回投与時）と7日目（最終回投与時）の血漿中濃度は共に投与後約2～3時間に C_{max} を示し、その後約8時間の消失半減期で低下した。また、血漿中濃度は投与3日目には定常状態に達すると推測された。

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

平均値±SD

3) 点滴静脈内投与と経口投与の比較⁴⁾

健康成人25例にレベチラセタム1500mgを15分間点滴静脈内投与又は経口投与したとき、レベチラセタムの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。経口投与時と比較して、点滴静脈内投与時の C_{max} は約1.6倍高く、AUC及び $t_{1/2}$ は類似していた。なお、レベチラセタム経口投与時の生物学的利用率は約100%であった。



単回投与時の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	点滴静脈内投与 (N=25)	経口投与 (N=25)	幾何平均比 ^{a)} (90%信頼区間)
C_{max} (µg/mL)	97.0 [27.6]	58.9 [37.0]	1.64 (1.47-1.83)
AUC_{0-t} (µg·h/mL)	472.3 [15.4]	487.4 [15.9]	0.97 (0.95-0.99)
t_{max} (h)	0.25 (0.17-0.27)	0.75 (0.50-3.00)	—
$t_{1/2}$ (h)	7.11 [11.7]	7.23 [12.7]	—

幾何平均値 [CV (%)]、 t_{max} は中央値 (最小値-最大値)

a) 点滴静脈内投与/経口投与

(2) 小児

1) 単回投与 (外国人データ)⁵⁾

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±SD

(3) 母集団薬物動態解析^{6,7)}

成人⁶⁾：日本人及び外国人の健康成人及びてんかん患者（クレアチニンクリアランス：49.2～256.8mL/min）から得られた血漿中レベチラセタム濃度データを用いて、母集団薬物動態解析を行った。その結果、見かけの全身クリアランス (CL/F) に対して、体重、性別、 CL_{CR} 及び併用抗てんかん薬、見かけの分布容積 (V/F) に対して体重、併用抗てんかん薬及び被験者の健康状態（健康成人又はてんかん患者）が統計的に有意な因子として推定された。

小児⁷⁾：日本人小児（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。日本人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、日本人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、日本人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。

2. 食事の影響⁸⁾

健康成人12例に、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は同等であった。

3. 分布 ^{7,9,10)}

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⁷⁾、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⁹⁾、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¹⁰⁾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。

4. 代謝

レベチラセタムは、肝チトクロームP450系代謝酵素では代謝されない。主要な代謝経路はアセトアミド基の酵素的加水分解であり、これにより生成されるのは主代謝物のucb L057 (カルボキシル体)である。なお、本代謝物に薬理学的活性はない。
*in vitro*試験において、レベチラセタム及びucb L057はCYP (3A3/4、2A6、2C9、2C19、2D6、2E1及び1A2)、UDP-グルクロン酸転移酵素 (UGT1A1及びUGT1A6) 及びエポキシドヒドロラーゼに対して阻害作用を示さなかった。また、バルプロ酸ナトリウムのグルクロン酸抱合にも影響を及ぼさなかった。

5. 排泄 ^{2,10)}

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²⁾、投与48時間後までの投与量に対する尿中排泄率の平均値は、未変化体として56.3~65.3%、ucb L057として17.7~21.9%であった。
 健康成人男性 (外国人) 4例に¹⁴C-レベチラセタム500mgを単回経口投与したとき¹⁰⁾、投与48時間後までに投与量の92.8%の放射能が尿中から、0.1%が糞中から回収された。投与48時間後までの投与量に対する尿中排泄率は、未変化体として65.9%、ucb L057として23.7%であった。
 レベチラセタムの排泄には糸球体ろ過及び尿細管再吸収が、ucb L057には糸球体ろ過と能動的尿細管分泌が関与している。
 (注) 国内で承認された本剤の1日最高投与量は3000mgである。

6. 腎機能障害患者¹¹⁾

腎機能の程度の異なる成人被験者を対象に、レベチラセタムを単回経口投与したとき、見かけの全身クリアランスは腎機能正常者 (CL_{CR}: ≥80mL/min/1.73m²) と比較して、軽度低下者 (CL_{CR}: 50~<80mL/min/1.73m²) では40%、中等度低下者 (CL_{CR}: 30~<50mL/min/1.73m²) で52%、重度低下者 (CL_{CR}: <30mL/min/1.73m²) 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} (μg/mL)	22.8±6.3	16.0±4.1	11.0±2.2	9.5±3.0
t _{max} (h)	0.5 (0.5-2.0)	1.0 (0.5-2.0)	0.5 (0.5-1.0)	0.5 (0.5-1.0)
AUC _{0-t} (μg·h/mL)	167.9±27.9	250.5±41.0	171.2±27.8	215.3±41.0
t _{1/2} (h)	7.6±0.5	12.7±1.4	15.7±2.6	20.3±5.5
CL/F (mL/min/1.73m ²)	51.7±4.1	31.2±4.8	24.9±3.9	20.6±4.0
CL _R (mL/min/1.73m ²)	32.5±8.3	15.7±4.1	10.0±2.4	6.6±2.7
ucb L057				
C _{max} (μg/mL)	0.36±0.03	0.77±0.17	0.58±0.17	1.10±0.36
t _{max} (h)	5.0 (2.0-8.0)	8.0 (6.0-12.0)	12.0 (8.0-12.0)	24.0 (12.0-24.0)
AUC _{0-t} (μg·h/mL)	5.9±0.6	24.0±7.6	20.7±10.0	66.5±45.8
t _{1/2} (h)	12.4 (11.3-15.3)	19.0 (17.3-19.9)	20.3 (19.7-23.6)	26.8 (17.2-33.3)
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±SD、t_{max}及びucb L057のt_{1/2}は中央値 (最小値-最大値)
 CL/F: 見かけの全身クリアランス CL_R: 腎クリアランス

7. 血液透析を受けている末期腎機能障害患者¹¹⁾

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。

薬物動態パラメータ	レベチラセタム	ucb L057
C _{max} (μg/mL)	18.7±1.6	8.86±0.63
t _{max} (h)	0.7 (0.4-1.0)	44.0 (44.0-44.0)
t _{1/2} (h)	34.7 (29.2-38.6)	—
AUC _{0-4h} (μg·h/mL)	464.6±49.6	231.0±18.0
CL/F (mL/min/1.73m 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±SD
 t_{max}、t_{1/2}、CL/F、血液透析中の消失半減期は中央値 (最小値-最大値)

8. 肝機能障害患者 (外国人データ) ¹²⁾

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

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

平均値±SD
 a) レベチラセタム投与後の値

9. 高齢者 (外国人データ) ¹³⁾

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

10. 薬物相互作用

(1) フェニトイン (外国人データ) ¹⁴⁾

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。

(2) バルプロ酸ナトリウム (外国人データ) ¹⁵⁾

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。

(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) (外国人データ) ¹⁶⁾

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

(4) ジゴキシン (外国人データ) ¹⁷⁾

健康成人11例を対象に、ジゴキシン (1回0.25mgを1日1回) 及びレベチラセタム1回1000mg1日2回7日間反復経口投与したとき、レベチラセタムはジゴキシンの薬物動態パラメータに影響を及ぼさなかった。ジゴキシンもレベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

(5) ワルファリン (外国人データ) ¹⁸⁾

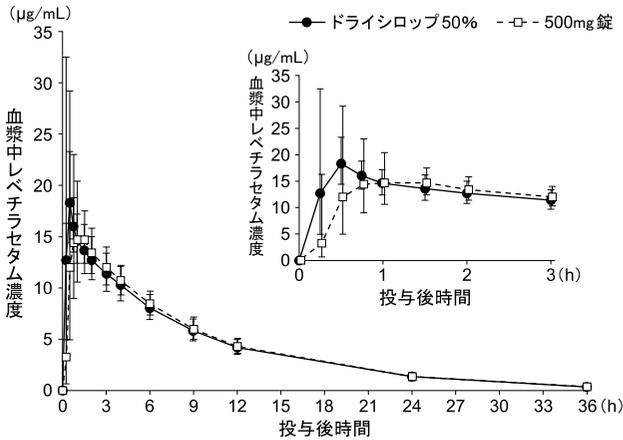
プロトロンビン時間の国際標準比 (INR) を目標値の範囲内に維持するよう、ワルファリンの投与を継続的に受けている健康成人26例を対象に、ワルファリン (2.5~7.5mg/日) 及びレベチラセタム1回1000mg1日2回7日間反復経口投与したとき、レベチラセタムはワルファリン濃度に影響を及ぼさず、プロトロンビン時間も影響を受けなかった。ワルファリンもレベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

(6) プロベネシド (外国人データ) ¹⁹⁾

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

11. 生物学的同等性 ²⁰⁾

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。



単回投与時の薬物動態パラメータ

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

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

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

a) 観察期間及び評価期間の両データが揃っている症例数

b) 中央値

c) 対数化調整済平均値に基づく減少率

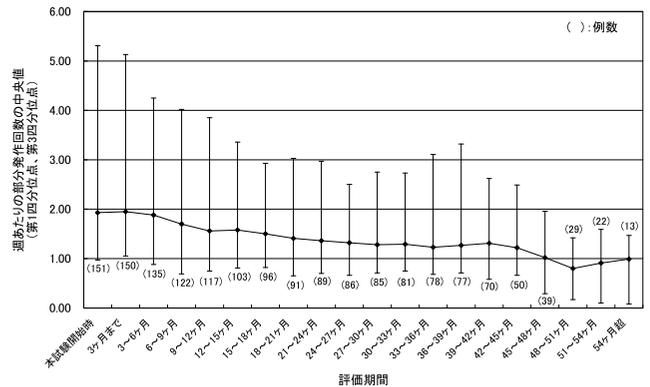
d) 投与群を因子、観察期間における対数変換した週あたりの部分発作回数を共変量とする共分散分析

2) 試験2 ²³⁾

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

(2) 長期継続投与と試験 (成人) ²⁴⁾

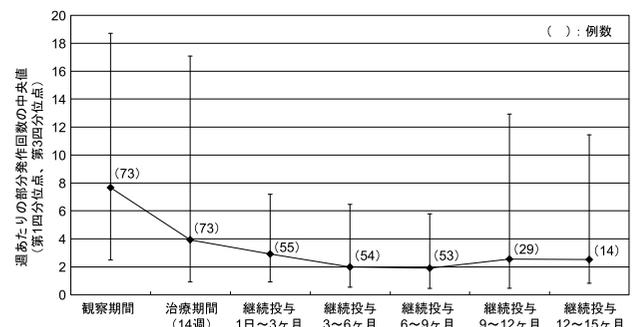
試験1を完了した患者151例を対象として、本剤1000~3000mg/日を1日2回に分けて経口投与したときの部分発作回数は以下のとおりであった。



(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ヶ月で1例、36~48ヶ月で47例、48ヶ月以降で28例)。

(3) 小児国内第Ⅲ相試験 (非盲検試験) ²⁵⁾

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4~16歳の小児てんかん患者73例を対象として、本剤40又は60mg/kg/日 (体重50kg以上は2000又は3000mg/日) を1日2回に分けて14週間経口投与 (既存の抗てんかん薬との併用) したとき、主要評価項目である観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率の中央値 (95%信頼区間) は、43.21% (26.19%, 52.14%) であり、発作頻度の減少が認められた。また、小児てんかん患者55例に14週以降も本剤20~60mg/kg/日 (体重50kg以上は1000~3000mg/日) を1日2回に分けて継続投与したときの部分発作回数は以下のとおりであった。



※※〔薬効薬理〕

1. てんかん発作に対する作用²⁶⁻²⁸⁾

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²⁹⁾が、角膜電気刺激キンドリングマウス²⁶⁾、ペンチレンテトラゾールキンドリングマウス²⁶⁾、ピロカルピン又はカイニン酸を投与のラット²⁶⁾、ストラスプール遺伝性欠伸てんかんラット (GAERS)²⁷⁾、聴原性発作マウス²⁸⁾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。

2. 抗てんかん原性作用²⁹⁾

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。

3. 中枢神経に対するその他の作用^{26, 30, 31)}

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³⁰⁾、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²⁶⁾。また、中大脳動脈結紮ラットにおいて神経細胞保護作用を示した³¹⁾。

4. 作用機序³²⁻³⁸⁾

レベチラセタムは、各種受容体及び主要なイオンチャネルとは結合しないが³²⁾、神経終末のシナプス小胞たん白質2A (SV2A) との結合^{32, 33)}、N型Ca²⁺チャネル阻害³⁴⁾、細胞内Ca²⁺の遊離抑制³⁵⁾、GABA及びグリシン作動性電流に対するアロステリック阻害の抑制³⁶⁾、神経細胞間の過剰な同期化の抑制³⁷⁾などが確認されている。SV2Aに対する結合親和性と各種てんかん動物モデルにおける発作抑制作用との間には相関が認められることから、レベチラセタムとSV2Aの結合が、発作抑制作用に寄与しているものと考えられる³⁸⁾。

13) 社内資料：高齢者（外国人）におけるレベチラセタム単回及び反復経口投与時の薬物動態

14) Browne, T. R., et al. : *J. Clin. Pharmacol.* **40**, 590 (2000)

15) Coupez, R., et al. : *Epilepsia* **44**, 171 (2003)

16) Ragueneau-Majlessi, I., et al. : *Epilepsia* **43**, 697 (2002)

17) Levy, R. H., et al. : *Epilepsy Res.* **46**, 93 (2001)

18) Ragueneau-Majlessi, I., et al. : *Epilepsy Res.* **47**, 55 (2001)

19) 社内資料：レベチラセタム及び代謝物の薬物動態に及ぼすプロベネシドの影響

20) 社内資料：ドライシロップと錠剤の生物学的同等性試験

21) 社内資料：日本における部分発作単剤療法の第Ⅲ相試験

22) 社内資料：日本におけるプラセボ対照比較試験（試験1）

23) 社内資料：日本におけるプラセボ対照比較試験（試験2）

24) 八木和一 他：てんかん研究 **29**, 441 (2012)

25) 社内資料：日本における小児第Ⅲ相試験

26) Klitgaard, H., et al. : *Eur. J. Pharmacol.* **353**, 191 (1998)

27) Gower, A. J., et al. : *Epilepsy Res.* **22**, 207 (1995)

28) Gower, A. J., et al. : *Eur. J. Pharmacol.* **222**, 193 (1992)

29) Löscher, W., et al. : *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **284**, 474 (1998)

30) Lamberty, Y., et al. : *Epilepsy Behav.* **1**, 333 (2000)

31) Hanon, E., et al. : *Seizure* **10**, 287 (2001)

32) Noyer, M., et al. : *Eur. J. Pharmacol.* **286**, 137 (1995)

33) Lynch, B. A., et al. : *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A.* **101**, 9861 (2004)

34) Lukyanetz, E. A., et al. : *Epilepsia* **43**, 9 (2002)

35) Pisani, A., et al. : *Epilepsia* **45**, 719 (2004)

36) Rigo, J. M., et al. : *Br. J. Pharmacol.* **136**, 659 (2002)

37) Margineanu, D. G., et al. : *Pharmacol. Res.* **42**, 281 (2000)

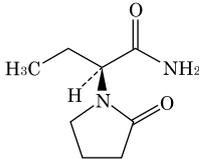
38) Kaminski, R. M., et al. : *Neuropharmacology* **54**, 715 (2008)

※※〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名：レベチラセタム [Levetiracetam (JAN)]

化学名：(2S)-2-(2-Oxopyrrolidine-1-yl)butyramide

構造式：



分子式：C₈H₁₄N₂O₂

分子量：170.21

融点：115～119℃

性状：白色～淡灰白色の結晶性の粉末である。水に極めて溶けやすく、メタノール及びエタノール（99.5）に溶けやすく、2-プロパノール及びアセトニトリルにやや溶けやすく、トルエン及びジエチルエーテルに溶けにくく、ヘキサンにほとんど溶けない。

分配係数：log P=-0.60 (pH7.4、1-オクタノール/リン酸緩衝液)

※※〔承認条件〕

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〔包装〕

イーケプラドライシロップ50%：[プラスチックボトル]100g、500g

※※〔主要文献及び文献請求先〕

主要文献

- 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性過敏症候群
- 社内資料：日本人健康成人におけるレベチラセタム単回投与時の薬物動態
- 社内資料：日本人健康成人におけるレベチラセタム反復投与時の薬物動態
- 社内資料：日本人健康成人におけるレベチラセタム錠及び注射剤の単回投与時の比較
- 社内資料：外国小児てんかん患者におけるレベチラセタム単回投与時の薬物動態
- 社内資料：レベチラセタムに関する母集団薬物動態解析-1
- Toublanc, N., et al. : *Drug Metab. Pharmacokinet.* **29**, 61 (2014)
- 社内資料：日本人健康成人におけるレベチラセタムの薬物動態に及ぼす食事の影響
- Ramael, S., et al. : *Clin. Ther.* **28**, 734 (2006)
- Strolin Benedetti, M., et al. : *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **59**, 621 (2003)
- 社内資料：日本人腎機能低下者及び血液透析を受けている末期腎不全患者におけるレベチラセタムの薬物動態
- Brockmüller, J., et al. : *Clin. Pharmacol. Ther.* **77**, 529 (2005)

文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

大塚製薬株式会社 医薬情報センター
〒108-8242 東京都港区港南2-16-4
品川グランドセントラルタワー
電話 0120-189-840
FAX 03-6717-1414

製造販売元
 ユーシービー・ジャパン株式会社
東京都新宿区西新宿8丁目17番1号

販売
 大塚製薬株式会社
東京都千代田区神田司町2-9