

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

レベチラセタム注射液

レベチラセタム点滴静注 500mg「明治」

LEVETIRACETAM for I.V. infusion「MEIJI」

剤形	注射剤（溶液剤）
製剤の規制区分	処方箋医薬品 ^{注）} 注）注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1プラスチックアンプル5mL中、レベチラセタム500mg
一般名	和名：レベチラセタム（JAN） 洋名：Levetiracetam（JAN、INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2021年8月16日 薬価基準収載年月日：2021年12月10日 販売開始年月日：2021年12月10日
製造販売（輸入）・提携・ 販売会社名	製造販売元： Meiji Seika ファルマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	Meiji Seikaファルマ株式会社 くすり相談室 TEL (0120) 093-396、(03) 3273-3539 FAX (03) 3272-2438 受付時間：9時～17 時 （土、日、祝日、その他当社の休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.meiji-seika-pharma.co.jp/medical/

本 IF は 2024 年 9 月改訂（第 5 版、承認条件の項削除）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。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

2. IFとは

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

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

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

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

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

たっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

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

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や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、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を活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。

目次

I. 概要に関する項目	1	6. 製剤の各種条件下における安定性	7
1. 開発の経緯	1	7. 調製法及び溶解後の安定性	7
2. 製品の治療学的特性	1	8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8
3. 製品の製剤学的特性	1	9. 溶出性	8
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	10. 容器・包装	8
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	(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	8
(1) 承認条件	1	(2) 包装	8
(2) 流通・使用上の制限事項	2	(3) 予備容量	8
6. RMPの概要	2	(4) 容器の材質	9
II. 名称に関する項目	3	11. 別途提供される資材類	9
1. 販売名	3	12. その他	9
(1) 和名	3	V. 治療に関する項目	10
(2) 洋名	3	1. 効能又は効果	10
(3) 名称の由来	3	2. 効能又は効果に関連する注意	10
2. 一般名	3	3. 用法及び用量	10
(1) 和名（命名法）	3	(1) 用法及び用量の解説	10
(2) 洋名（命名法）	3	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	10
(3) ステム（stem）	3	4. 用法及び用量に関連する注意	10
3. 構造式又は示性式	3	5. 臨床成績	11
4. 分子式及び分子量	3	(1) 臨床データパッケージ	11
5. 化学名（命名法）又は本質	3	(2) 臨床薬理試験	11
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	(3) 用量反応探索試験	11
III. 有効成分に関する項目	4	(4) 検証的試験	11
1. 物理化学的性質	4	(5) 患者・病態別試験	15
(1) 外観・性状	4	(6) 治療的使用	16
(2) 溶解性	4	(7) その他	16
(3) 吸湿性	4	VI. 薬効薬理に関する項目	17
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	4	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	17
(5) 酸塩基解離定数	4	2. 薬理作用	17
(6) 分配係数	4	(1) 作用部位・作用機序	17
(7) その他の主な示性値	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	17
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	(3) 作用発現時間・持続時間	17
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	VII. 薬物動態に関する項目	18
IV. 製剤に関する項目	5	1. 血中濃度の推移	18
1. 剤形	5	(1) 治療上有効な血中濃度	18
(1) 剤形の区別	5	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	18
(2) 製剤の外観及び性状	5	(3) 中毒域	18
(3) 識別コード	5	(4) 食事・併用薬の影響	19
(4) 製剤の物性	5	2. 薬物速度論的パラメータ	20
(5) その他	5	(1) 解析方法	20
2. 製剤の組成	5	(2) 吸収速度定数	20
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添 加剤	5	(3) 消失速度定数	20
(2) 電解質等の濃度	5	(4) クリアランス	20
(3) 熱量	5	(5) 分布容積	20
3. 添付溶解液の組成及び容量	5	(6) その他	20
4. 力価	5	3. 母集団（ポピュレーション）解析	20
5. 混入する可能性のある夾雑物	6	(1) 解析方法	20
		(2) パラメータ変動要因	20

4. 吸収	20	2. 毒性試験.....	30
5. 分布	20	(1) 単回投与毒性試験.....	30
(1) 血液－脳関門通過性	20	(2) 反復投与毒性試験.....	30
(2) 血液－胎盤関門通過性	21	(3) 遺伝毒性試験.....	30
(3) 乳汁への移行性	21	(4) がん原性試験.....	30
(4) 髄液への移行性	21	(5) 生殖発生毒性試験.....	30
(5) その他の組織への移行性.....	21	(6) 局所刺激性試験.....	30
(6) 血漿蛋白結合率	21	(7) その他の特殊毒性.....	30
6. 代謝	21	X. 管理的事項に関する項目.....	31
(1) 代謝部位及び代謝経路	21	1. 規制区分.....	31
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分		2. 有効期間.....	31
子種、寄与率	21	3. 包装状態での貯法.....	31
(3) 初回通過効果の有無及びその割合.....	21	4. 取扱い上の注意.....	31
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存		5. 患者向け資材.....	31
在比率	21	6. 同一成分・同効薬.....	31
7. 排泄	22	7. 国際誕生年月日.....	31
8. トランスポーターに関する情報.....	22	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基	
9. 透析等による除去率	22	準収載年月日、販売開始年月日.....	31
10. 特定の背景を有する患者.....	22	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加	
11. その他	24	等の年月日及びその内容.....	31
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目... 25		10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びそ	
1. 警告内容とその理由	25	の内容.....	31
2. 禁忌内容とその理由	25	11. 再審査期間.....	31
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....	25	12. 投薬期間制限に関する情報.....	31
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	25	13. 各種コード.....	32
5. 重要な基本的注意とその理由.....	25	14. 保険給付上の注意.....	32
6. 特定の背景を有する患者に関する注意... 25		XI. 文献.....	33
(1) 合併症・既往歴等のある患者.....	25	1. 引用文献.....	33
(2) 腎機能障害患者	25	2. その他の参考文献.....	34
(3) 肝機能障害患者	25	XII. 参考資料.....	35
(4) 生殖能を有する者	26	1. 主な外国での発売状況.....	35
(5) 妊婦	26	2. 海外における臨床支援情報.....	35
(6) 授乳婦	26	XIII. 備考	39
(7) 小児等	26	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに	
(8) 高齢者	26	あたっての参考情報.....	39
7. 相互作用	26	(1) 粉碎.....	39
(1) 併用禁忌とその理由	26	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ	
(2) 併用注意とその理由	26	の通過性.....	39
8. 副作用	26	2. その他の関連資料.....	39
(1) 重大な副作用と初期症状.....	27		
(2) その他の副作用	28		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	29		
10. 過量投与	29		
11. 適用上の注意	29		
12. その他の注意	29		
(1) 臨床使用に基づく情報	29		
(2) 非臨床試験に基づく情報.....	29		
IX. 非臨床試験に関する項目	30		
1. 薬理試験	30		
(1) 薬効薬理試験	30		
(2) 安全性薬理試験	30		
(3) その他の薬理試験	30		

略語表

略語	略語内容
ALP	アルカリフォスファターゼ
AUC	血中薬物濃度-時間曲線下面積
CK	クレアチンキナーゼ
CL	全身クリアランス
CL/F	見かけの全身クリアランス
CL _{CR}	クレアチニンクリアランス
CL _R	腎クリアランス
C _{max}	最高血中濃度
CYP	チトクローム P450
GABA	ガンマアミノ酪酸
RMP	医薬品リスク管理計画書
t _{1/2}	消失半減期
t _{max}	最高血中濃度到達時間
V/F	見かけの分布容積

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

レベチラセタムはピロリジン誘導体（ α -エチル-2-オキソ-1-ピロリジンアセタミドの *S*-鏡像異性体）の抗てんかん剤である¹⁾。

レベチラセタム点滴静注 500mg「明治」は、後発医薬品として Meiji Seika ファルマ株式会社、共和薬品工業株式会社、日新製薬株式会社の 3 社で共同開発を実施し、共同開発グループとして実施したデータを共有し、2021 年 8 月に承認を取得し、同年 12 月に発売した。

2023 年 7 月に、効能・効果、用法・用量へのてんかん重積状態の追加に関する医薬品製造販売承認事項一部変更承認を取得した。

2023 年 8 月に、製剤の処方変更（pH 調節剤追加）に関する医薬品製造販売承認事項一部変更承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

(1) 下記の適応を有する。（「V. 1. 効能又は効果」の項参照）

○一時的に経口投与ができない患者における、下記の治療に対するレベチラセタム経口製剤の代替療法

- ・てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）
- ・他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法

○てんかん重積状態

(2) 副作用

重大な副作用として、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis:TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、薬剤性過敏症症候群、重篤な血液障害、肝不全、肝炎、膵炎、攻撃性、自殺企図、横紋筋融解症、急性腎障害、悪性症候群があらわれることがある。（「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

(1) プラスチックアンプル製剤である。（「IV. 2. (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤」、「IV. 10. 容器・包装」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

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

(2024年9月現在)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

2021 年 8 月の承認時に「医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。」との承認条件

が付された（添付文書（第 1 版））。その後、先発医薬品の再審査結果を踏まえ、承認条件解除を願
い出た結果、2024 年 8 月に本剤の承認条件の解除が認められた（電子添文（第 5 版、承認条件の
項削除））。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

Ⅱ．名称に関する項目

1．販売名

(1) 和名

レベチラセタム点滴静注 500mg 「明治」

(2) 洋名

LEVETIRACETAM for I.V. infusion 「MEIJI」

(3) 名称の由来

一般名＋剤形＋規格（含量）＋「明治」

2．一般名

(1) 和名（命名法）

レベチラセタム（JAN）

(2) 洋名（命名法）

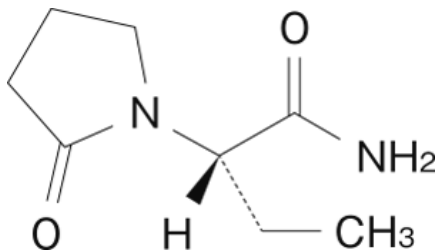
Levetiracetam（JAN、INN）

(3) ステム（stem）

-racetam: amide type nootrope agents, piracetam derivatives ²⁾

3．構造式又は示性式

化学構造式：



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

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

6．慣用名、別名、略号、記号番号

該当しない

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

性 状：レベチラセタムは白色～淡灰白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

本品は水に極めて溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けやすく、ヘキサンにほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)

定量法：液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤（溶液剤）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	形状	色	pH	浸透圧比 (日局生理食塩液対比)
レベチラセタム点滴静 注 500mg「明治」	注射液	無色澄明	5.0～6.0	約 3

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当資料なし

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	有効成分	添加剤
レベチラセタム点滴静 注 500mg「明治」	1 プラスチックアンプル 5mL 中 レベチラセタム 500mg	塩化ナトリウム、酢酸ナトリウム水和 物、氷酢酸、pH 調節剤

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(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

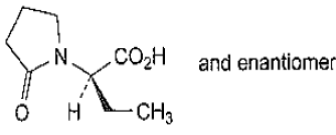
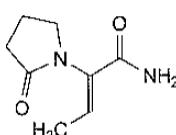
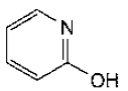
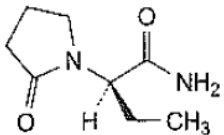
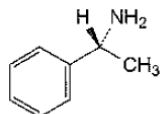
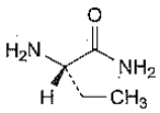
4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

欧州薬局方（EP）及び米国薬局方（USP）ではそれぞれ下記の類縁物質が知られている。

EP 類縁物質³⁾：

名称	構造式	化学名
EP 類縁物質 A		(2 <i>R</i>)-2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)butanoic acid
EP 類縁物質 B		(2 <i>Z</i>)-2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)but-2-enamide
EP 類縁物質 C		pyridin-2-ol
EP 類縁物質 D		(2 <i>R</i>)-2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)butanamide ((<i>R</i>)-etiracetam)
EP 類縁物質 E		(1 <i>R</i>)-1-phenylethan-1-amine
EP 類縁物質 G		(2 <i>S</i>)-2-aminobutanamide

USP 類縁物質⁴⁾：

名称	化学名
Pyridin-2-ol	Pyridin-2-ol
Levetiracetam acid	(<i>S</i>)-2-(2-Oxopyrrolidin-1-yl)butanoic acid
Levetiracetam Related compound A	(<i>S</i>)- <i>N</i> -(1-Amino-1-oxobutan-2-yl)-4-chlorobutanamide

6. 製剤の各種条件下における安定性^{5~7)}

安定性試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果
長期保存試験	25℃ 60%RH	ポリエチレン製容器	36ヵ月	性状、確認試験 純度試験 (1) 類縁物質 純度試験 (2) 光学異性体 pH、エンドトキシン 採取容量 (mL) 不溶性異物試験 不溶性微粒子試験 無菌試験 含量 (対表示量%)	規格内
加速試験	40℃ 75%RH	ポリエチレン製容器	6ヵ月	性状、確認試験 純度試験 (1) 類縁物質 純度試験 (2) 光学異性体 pH、エンドトキシン 採取容量 (mL) 不溶性異物試験 不溶性微粒子試験 無菌試験 含量 (対表示量%)	規格内
苛酷試験	40℃ 25%RH	ポリエチレン製容器	6ヵ月	性状 pH 含量 (対表示量%)	判定基準の範囲内
	1000 lux (D65ランプ) 温度湿度なりゆき 容器回転		120万 lux・hr (約50日)	性状 純度試験 (1) 類縁物質 pH 不溶性異物試験 不溶性微粒子試験 含量 (対表示量%)	判定基準の範囲内

包装製品を用いた長期保存試験（25℃、相対湿度 60%、30 ヲ月）の試験結果を用い、「安定性データの評価に関するガイドライン」（平成 15 年 6 月 3 日付、医薬審発第 0603004 号）に基づく統計解析を実施した結果、レベチラセタム点滴静注 500mg「明治」は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測されたため、有効期間を 3 年間と設定した。なお、その後、包装製品を用いた長期保存試験（25℃、相対湿度 60%、36 ヲ月）での安定性が確認された。

7. 調製法及び溶解後の安定性

「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

pH 変動試験⁸⁾

試料名	試料 pH	試液	添加量	最終pHまたは 変化点pH	移動指数※	変化所見
レベチラセタム点滴静 注500mg「明治」	5.5	0.1mol/L塩酸	10mL	1.3	4.2	無色澄明の液 (変化なし)
	5.5	0.1mol/L 水酸化ナトリウム	0.4mL	11.8	6.3	結晶析出

※移動指数：調製後試料 pH と調製前試料 pH の差の絶対値

9. 溶出性

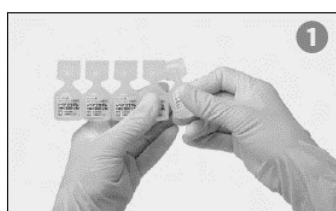
該当しない

10. 容器・包装

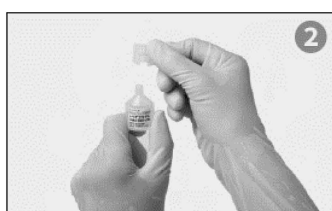
(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

レベチラセタム点滴静注 500mg「明治」の使い方

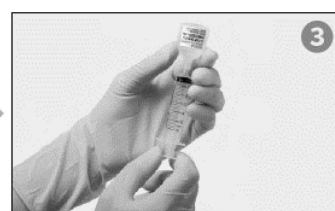
注射筒先端部とアンプル開口部がフィットして、そのまま薬液を吸引できます。



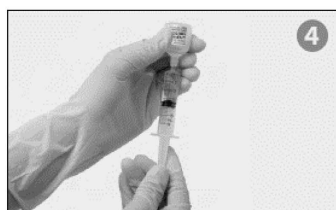
①
予め調製台を清拭消毒してください。
本体を持って結合部を切り離します。



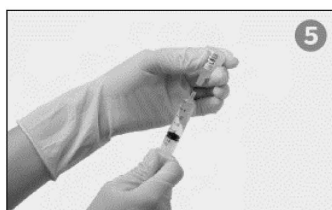
②
予めアンプル頭部の薬液を本体に落として
おきます。プラスチックアンプルをアルコール綿
で清拭してください。頭部を回転させて切ります。



③
注射筒を確実にセットします。
(正しくセットしない場合、漏れの原因となります。)



④
プラスチックアンプルを軽く押しながら
吸引します。



⑤
プラスチックアンプルを軽く押したまま
注射筒をはずします。

※調製前に手指を消毒し、マスク・手袋を
着用してください。

※使用時に、薬剤が漏れない様に注意
してください。

調製後は必ず希釈して使用してください。
詳細につきましては製品添付文書等をご参照ください。

アンプル頭部に薬液が残っていると垂れる事があります。必ずアンプル頭部の薬液を振るなどして
本体に落としてください。

(2) 包装

10 プラスチックアンプル

(3) 予備容量

該当資料なし

(4) 容器の材質

アンプル：ポリプロピレン

箱：紙

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

○一時的に経口投与ができない患者における、下記の治療に対するレベチラセタム経口製剤の代替療法

- ・ てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）
- ・ 他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法

○てんかん重積状態

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能・効果に関連する注意

〈てんかん重積状態〉

診療ガイドライン⁹⁾を参考とし、本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈一時的に経口投与ができない患者におけるレベチラセタム経口製剤の代替療法〉

レベチラセタムの経口投与から本剤に切り替える場合：

通常、レベチラセタム経口投与と同じ1日用量及び投与回数にて、1回量を15分かけて点滴静脈内投与する。

レベチラセタムの経口投与に先立ち本剤を投与する場合：

成人：通常、成人にはレベチラセタムとして1日1000mgを1日2回に分け、1回量を15分かけて点滴静脈内投与する。

小児：通常、4歳以上の小児にはレベチラセタムとして1日20mg/kgを1日2回に分け、1回量を15分かけて点滴静脈内投与する。ただし、体重50kg以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。

いずれの場合においても、症状により適宜増減できるが、1日最高投与量及び増量方法は以下のとおりとすること。

成人：成人では1日最高投与量は3000mgを超えないこととし、増量は2週間以上の間隔をあけて1日用量として1000mg以下ずつ行う。

小児：4歳以上の小児では1日最高投与量は60mg/kgを超えないこととし、増量は2週間以上の間隔をあけて1日用量として20mg/kg以下ずつ行う。ただし、体重50kg以上の小児では、成人と同じ投与量を用いること。

〈てんかん重積状態〉

通常、成人にはレベチラセタムとして1回1000～3000mgを静脈内投与（投与速度は2～5mg/kg/分で静脈内投与）するが、1日最大投与量は3000mgとする。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法・用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤は、希釈してから投与すること。[14.1.1 参照]

7.2 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、各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 ^{a)}	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 ^{a)}	1 回 1500mg 1 日 2 回	1 回 1000mg 1 日 2 回	1 回 750mg 1 日 2 回	1 回 500mg 1 日 2 回	1 回 1000mg 1 日 1 回	500mg

a) てんかん重積状態を除く

7.3 重度の肝機能障害のある患者では、肝臓でのクレアチン産生が低下しており、クレアチ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]

〈一時的に経口投与ができない患者におけるレベチラセタム経口製剤の代替療法〉

7.4 本剤を強直間代発作に対して使用する場合には、他の抗てんかん薬と併用すること。強直間代発作に対する本剤単独投与での臨床試験は実施していない。

7.5 点滴静脈内投与から経口投与に切り替える際の経口投与の用法及び用量は、点滴静脈内投与と同じ 1 日用量及び投与回数とすること。

7.6 経口投与が可能になった場合は速やかにレベチラセタム経口製剤に切り替えること。国内外の臨床試験において、5 日間以上の点滴静脈内投与は実施していない。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

＜備考＞

先発医薬品のレベチラセタム注射剤は、レベチラセタム経口製剤を一時的に投与できない場合の代替製剤として使用することを目的に開発された。

そのため、先発医薬品の臨床データパッケージは、健康成人を対象に静脈内投与時（注射剤）の薬物動態を検討した各臨床試験、並びにてんかん患者を対象に静脈内投与時の安全性評価を主目的とした各臨床試験を基に構築されており、成人及び小児のいずれにおいても、静脈内投与時の有効性評価を主目的とした臨床試験は実施されていない。

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(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

〈てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）〉

①国内第Ⅱ相試験（経口剤から注射剤への切り替え試験）

部分発作を有する 16 歳以上のてんかん患者 16 例を対象に、レベチラセタム 1000～3000mg/日を経口投与から 15 分間点滴静脈内投与（4 日間、1 日 2 回）に切り替えたとき、経口投与時及び点滴静脈内投与時における 1 日あたりの部分発作回数の中央値（第 1 四分位点－第 3 四分位点）は、0.59（0.04-1.12）回及び 0.38（0.00-1.00）回であった¹⁰⁾。

副作用発現頻度は 18.8%（3/16 例）であった。副作用は、注射部位炎症 6.3%（1/16 例）、注射部位疼痛 6.3%（1/16 例）、注射部位腫脹 6.3%（1/16 例）であった。

<電子添文 17.1.1 より転記>

②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/日に増量）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 ヶ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 ヶ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¹¹⁾。

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。

<電子添文 17.1.2 より転記>

③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%レスポンス率（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¹²⁾。

	例数 ^{a)}	週あたりの部分発作回数 ^{b)}			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	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	20.9 [10.2, 30.4] ($p<0.001$)	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

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。

<電子添文 17.1.3 より転記>

④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¹²⁾。

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。

<電子添文 17.1.4 より転記>

<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>

⑤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）¹³⁾。

	例数 ^{a)}	週あたりの強直間代発作回数 ^{b)}			プラセボ群との差 ^{c)} [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	56.13
レベチラセタム群	117	0.89	0.16	76.98	[44.02, 68.24] ($p<0.0001$)

a) Full Analysis Set

b) 中央値

c) 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。

<電子添文 17.1.7 より転記>

⑥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¹³⁾。

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。

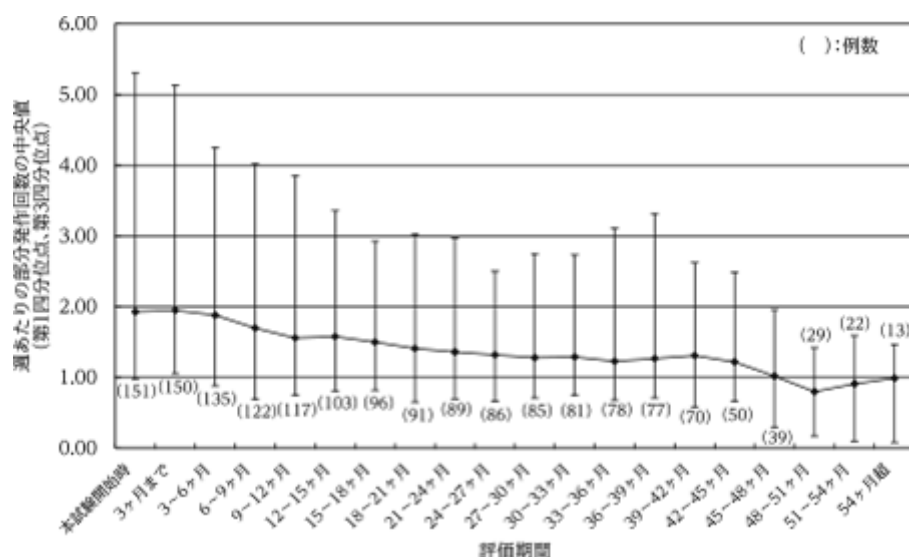
<電子添文 17.1.8 より転記>

2) 安全性試験

〈てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）〉

①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^{14,15)}。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）。



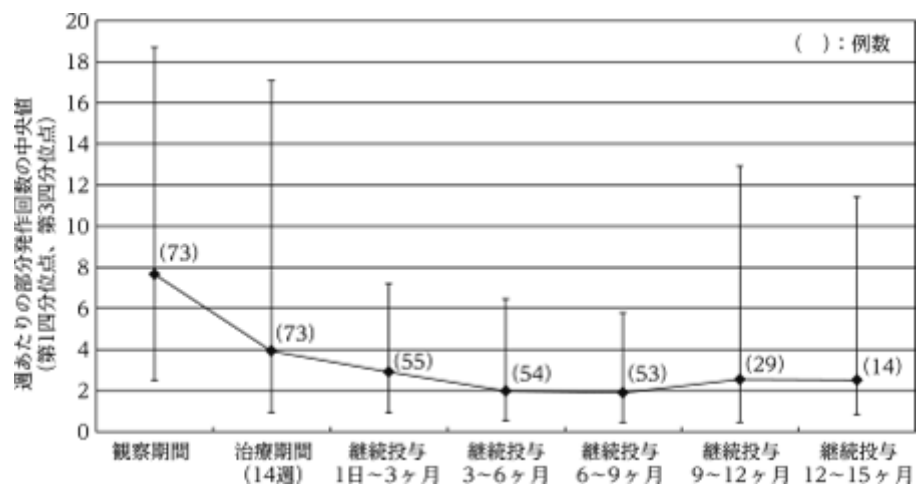
副作用発現頻度は 92.1%（139/151 例）であった。主な副作用は鼻咽頭炎 55.6%（84/151 例）、頭痛 24.5%（37/151 例）、傾眠 22.5%（34/151 例）であった。

<電子添文 17.1.5 より転記>

②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¹⁶⁾。

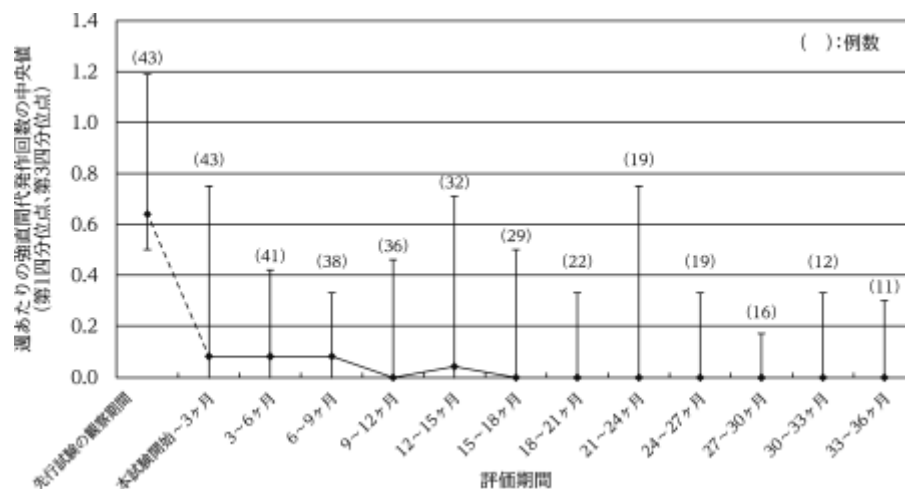


副作用発現頻度は 58.9% (43/73 例) であった。主な副作用は、傾眠 42.5% (31/73 例) であった。
 <電子添文 17.1.6 より転記>

〈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〉

③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^{13, 17)}。



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。

<電子添文 17.1.9 より転記>

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

該当資料なし

- 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

該当資料なし

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¹⁸⁾

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・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¹⁹⁾、神経終末のシナプス小胞たん白質 2A (SV2A) との結合^{19,20)}、N 型 Ca^{2+} チャネル阻害²¹⁾、細胞内 Ca^{2+} の遊離抑制²²⁾、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²³⁾、神経細胞間の過剰な同期化の抑制²⁴⁾ 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²⁵⁾。

＜電子添文 18.1 より転記＞

(2) 薬効を裏付ける試験成績

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²⁶⁾ 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⁾、ストラスブ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。

＜電子添文 18.2 より転記＞

2) 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²⁹⁾。

＜電子添文 18.3 より転記＞

3) 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⁾。

＜電子添文 18.4 より転記＞

(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) 単回投与及び反復投与

健康成人にレベチラセタム 1500mg を 15 分間にて単回点滴静脈内投与及び 1 日 2 回 4.5 日間反復点滴静脈内投与したとき、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^{32, 33)}。

薬物動態 パラメータ	単回投与 (N=16)	反復投与 (N=16)
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	108.7 [17.5]	109.0 [17.3]
$t_{\max}$ (h)	0.25 (0.25-0.25)	0.25 (0.25-0.25)
AUC_{0-12h} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	—	390.8 [10.0]
$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	437.3 [11.7]	—
$t_{1/2}$ (h)	7.21 [11.9]	—
CL (L/h) ^{a)}	3.43 [11.7]	3.84 [10.0]

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

a) 反復投与では CL_{ss}

$C_{\max}$: 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

CL : 全身クリアランス

<電子添文 16.1.1 より転記>

2) 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 $C_{\max}$ 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³²⁾。

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)
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	97.0 [27.6]	58.9 [37.0]	1.64 (1.47-1.83)
AUC_{0-t} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	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 (%)]、 $t_{\max}$ では中央値 (最小値-最大値)

a) 点滴静脈内投与/経口投与

<電子添文 16.1.1 より転記>

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

該当資料なし

2) 併用薬の影響

①フェニトイン（経口剤における試験成績）

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^{12,34)}（外国人データ）。

<電子添文 16.7.1 より転記>

②バルプロ酸ナトリウム（経口剤における試験成績）

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³⁵⁾（外国人データ）。

<電子添文 16.7.2 より転記>

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）（経口剤における試験成績）

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 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^{12,36)}（外国人データ）。

<電子添文 16.7.3 より転記>

④ジゴキシン（経口剤における試験成績）

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³⁷⁾（外国人データ）。

<電子添文 16.7.4 より転記>

⑤ワルファリン（経口剤における試験成績）

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った³⁸⁾（外国人データ）。

<電子添文 16.7.5 より転記>

⑥プロベネシド（経口剤における試験成績）

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 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¹²⁾（外国人データ）。

<電子添文 16.7.6 より転記>

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

健康成人にレベチラセタム 1500mg を単回点滴静脈内投与したときの全身クリアランスの平均値は 0.87mL/min/kg であった³²⁾。

<電子添文 16.5 より転記>

(5) 分布容積

健康成人にレベチラセタム 1500mg を単回点滴静脈内投与したときの分布容積の平均値は 35.8L (0.54L/kg) であり³²⁾、体内総水分量に近い値であった。

<電子添文 16.3 より転記>

(6) その他

該当しない

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

母集団薬物動態解析（経口剤における試験成績）

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³⁹⁾。

<電子添文 16.1.2 より転記>

4. 吸収

該当しない(静脈内適用のため)

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

以下の報告がある⁴⁰⁾。

<参考>（ラット）

レベチラセタム（20、40、80mg/kg）をラットに腹腔内投与後の血液と脳脊髄液（CSF）中のレベチラセタム濃度は、直線的かつ用量依存的に上昇した。
腹腔内投与後、レベチラセタムは血清および CSF 中に速やかに現れ、血液脳関門を通過することが示唆された。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

「Ⅷ. 6. (5) 妊婦」の項参照

(3) 乳汁への移行性

ヒト乳汁中へ移行することが報告されている。

「Ⅷ. 6. (6) 授乳婦」の項参照

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

in vitro 及び *ex vivo* 試験⁴¹⁾の結果、レベチラセタム及び主代謝物である ucb L057 の血漿タンパク結合率は、10%未満である⁴²⁾。

<電子添文 16.3 より転記>

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

「Ⅶ. 6. (2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率」の項参照。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

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^{42, 43)}。

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⁴⁴⁾。

<電子添文 16.4 より転記>

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

以下の報告がある⁴⁵⁾。

肝初回通過効果を受けないことが示唆されている。

（健康成人男性 非喫煙者 ¹⁴C-レベチラセタム 500mg 単回経口投与）（外国人データ）

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

「Ⅶ. 6. (2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率」の項参照

7. 排泄

健康成人（各投与量 6 例）にレベチラセタム 250～5000mg^{注）}を空腹時に単回経口投与したとき¹²⁾、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¹⁴C-レベチラセタム 500mg を単回経口投与したとき^{12, 41)}、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⁴²⁾。

注) 国内で承認された本剤の 1 日最高投与量は 3000mg である。

＜電子添文 16.5 より転記＞

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

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。

「VIII. 10. 過量投与」の項参照

10. 特定の背景を有する患者

(1) 小児てんかん患者

小児てんかん患者（計 49 例：生後 1 ヶ月～4 歳未満 17 例、4～16 歳未満 32 例）から収集した血漿中レベチラセタム濃度データを用いて、レベチラセタム 15 分間点滴静脈内投与後の薬物動態を検討した。レベチラセタム投与時の血漿中レベチラセタム濃度は、レベチラセタム経口投与時と同程度であった。また、レベチラセタムの母集団薬物動態解析の結果、全身クリアランスに対して体重及び腎機能成熟度、分布容積に対して体重が統計学的に有意かつ臨床的に意味のある因子として推定された³³⁾（外国人データ）。

＜電子添文 16.1.2 より転記＞

(2) 腎機能障害患者（経口剤における試験成績）

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（ $CL_{CR} : \geq 80 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ）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 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ンクリアランスと有意に相関した⁴⁵⁾。[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)
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)	21.9 (31.2)	15.5 (25.3)	10.8 (24.3)	9.2 (30.4)
t _{max} (h)	0.5 (0.5-2.0)	1 (0.5-2.0)	0.5 (0.5-1.0)	0.5 (0.5-1.0)
AUC _{0-t} (μg・h/mL)	166 (16.5)	248 (16.9)	169 (16.5)	212 (19.1)
t _{1/2} (h)	7.6 (6.9)	12.6 (11.3)	15.5 (17.5)	19.7 (26.5)
CL/F (mL/min/1.73m ²)	51.5 (7.8)	30.9 (14.6)	24.6 (15.0)	20.3 (20.9)
CL _R (mL/min/1.73m ²)	31.6 (28.5) ^{a)}	15.3 (22.3)	9.7 (23.4)	6.0 (53.6)
ucb L057				
C _{max} (μg/mL)	0.36 (9.4)	0.75 (25.8)	0.57 (26.0)	1.06 (29.3)
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 (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_R : 腎クリアランス a) N=4

<電子添文 16.6.1 より転記>

(3) 血液透析を受けている末期腎機能障害患者 (経口剤における試験成績)

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⁴⁵⁾。[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 _{max} (μg/mL)	18.7 (8.1)	8.84 (7.0)
t _{max} (h)	0.7 (0.43-0.98)	44.0 (44.0-44.0)
t _{1/2} (h)	34.7 (29.2-38.6)	—
AUC _{0-44h} (μg・h/mL)	462 (10.5)	230 (7.8)
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 (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)

<電子添文 16.6.2 より転記>

(4) 肝機能障害患者 (経口剤における試験成績)

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^{12, 46)} (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 _{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

<電子添文 16. 6. 3 より転記>

(5) 高齢者（経口剤における試験成績）

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^{12, 47)} (外国人データ)。[9. 8、16. 6. 1 参照]

<電子添文 16. 6. 4 より転記>

11. その他

該当しない

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

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 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、レベチラセタムの投与を中止する場合には、少なくとも2週間以上かけて徐々に減量するなど慎重に行うこと。

8.2 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。

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]

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎機能障害のある患者

[7.2、16.6.1 参照]

9.2.2 血液透析を受けている末期腎機能障害のある患者

[7.2、16.6.2 参照]

(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]

(4) 生殖能を有する者

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 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。

(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。

(7) 小児等

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児、4 歳未満の幼児に対する国内臨床試験は実施していない。生後 1 ヶ月以上 16 歳未満での国内臨床試験は経口剤に限られる。

(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]

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⁴⁸⁾。

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。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
種類\頻度	3%以上	1～3%未満	1%未満	頻度不明
精神神経系	浮動性めまい (10.4%)、頭痛 (11.8%)、不眠症、 傾眠 (27.9%)	感覚鈍麻、気分変動、 振戦、易刺激性、痙 攣、抑うつ	激越、健忘、注意力障 害、幻覚、運動過多、 記憶障害、錯感覚、思 考異常、平衡障害、感 情不安定、異常行動、 協調運動異常、怒り、 ジスキネジー、不安、 体位性めまい、睡眠障 害、緊張性頭痛、精神 病性障害、パニック発 作、譫妄	錯乱状態、敵意、 気分動揺、神経 過敏、人格障害、 精神運動亢進、 舞踏アテトーゼ 運動、嗜眠、て んかん増悪、強 迫性障害
眼		複視、結膜炎	霧視、眼精疲労、眼そ う痒症、麦粒腫	
血液	好中球数減少	貧血、血中鉄減少、 鉄欠乏性貧血、血小 板数減少、白血球数 増加、白血球数減少		
循環器			心電図 QT 延長、高血 圧	
消化器	腹痛、便秘、下痢、 胃腸炎、悪心、口内 炎、嘔吐、齲歯	歯肉炎、痔核、胃不 快感、歯痛	消化不良、口唇炎、歯 肉腫脹、歯周炎	
肝臓		ALP 増加	肝機能異常	
泌尿・生殖器		膀胱炎、尿中ブドウ 糖陽性、尿中血陽性、 尿中蛋白陽性、月経 困難症	頻尿	
呼吸器	鼻咽頭炎 (30.2%)、 咽喉頭疼痛、上気道 の炎症	気管支炎、咳嗽、鼻 漏、咽頭炎、インフ ルエンザ、鼻炎	鼻出血、肺炎	
代謝及び栄養	食欲不振			
皮膚	湿疹	皮膚炎、そう痒症、 発疹、ざ瘡	脱毛症、単純ヘルペ ス、帯状疱疹、白癬感 染	多形紅斑、血管 性浮腫
筋骨格系	背部痛	肩痛、筋肉痛、筋骨 格硬直、関節痛	頸部痛、四肢痛、筋力 低下	
感覚器		耳鳴	回転性めまい	
その他	倦怠感、発熱、体重 減少、注射部位炎 症、注射部位疼痛、 注射部位腫脹	血中トリグリセリド 増加、胸痛、体重増 加	無力症、疲労、末梢性 浮腫、抗痙攣剤濃度増 加	事故による外傷 (皮膚裂傷等)

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]

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤の 1 回投与量（500～1500mg）を 100mL の生理食塩液、乳酸リンゲル液又は 5%ブドウ糖注射液で希釈すること。小児では、成人での希釈濃度を目安に希釈液量の減量を考慮すること。[7.1 参照]

14.1.2 希釈後は、速やかに使用すること。

14.1.3 希釈後、変色又は溶液中に異物を認める場合は使用しないこと。

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。

(2) 非臨床試験に基づく情報

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

「VIII. 6. (5) 妊婦」の項参照

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：レベチラセタム点滴静注 500mg 「明治」 処方箋医薬品^{注)}

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

有効期間：3 年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：無

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：イーケブラ錠 250mg・500mg、ドライシロップ 50%、点滴静注 500mg

同効薬：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¹⁸⁾

7. 国際誕生年月日

該当資料なし

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
レベチラセタム点滴 静注 500mg 「明治」	2021 年 8 月 16 日	30300AMX00387000	2021 年 12 月 10 日	2021 年 12 月 10 日

製造販売承認事項一部変更承認年月日：2023 年 8 月 30 日（製剤の処方変更（pH 調節剤追加））

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

効能・効果、用法・用量の一部変更承認（令和 5 年 7 月 19 日付）

効能・効果、用法・用量へのてんかん重積状態の追加

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬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	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)	HOT (9 桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
レベチラセタム点滴 静注 500mg 「明治」	1139402A2048	1139402A2048	128814801	622881401

14. 保険給付上の注意

本剤は、診療報酬上の後発医薬品である。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) グッドマン・ギルマン薬理書<上> 第12版 廣川書店：2013
- 2) The use of stems in the selection of International Nonproprietary Names(INN) for pharmaceutical substances 2018 (Stem Book 2018) (World Health Organization)
- 3) European Pharmacopoeia 10.0 VolumeⅢ
- 4) U.S. Pharmacopeia National Formulary 2019: UPS42-NF37
- 5) レベチラセタム点滴静注 500mg「明治」の安定性に関する資料（長期保存試験）【D002847】
- 6) レベチラセタム点滴静注 500mg「明治」の安定性に関する資料（加速試験）【D002859】
- 7) レベチラセタム点滴静注 500mg「明治」の安定性に関する資料（プラスチックアンプルにおける各種保存条件）【D002879】
- 8) レベチラセタム点滴静注 500mg「明治」の pH 変動試験に関する資料【D002880】
- 9) てんかん診療ガイドライン 2018 追補版
- 10) 井上有史 他：臨床精神薬理 2014；17：413-422
- 11) 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
- 12) イーケプラ錠：2010 年 7 月 23 日承認、CTD2.7.6
- 13) 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、CTD2.7.6
- 14) 八木和一 他：てんかん研究 2012；29：441-454
- 15) イーケプラ錠：2010 年 7 月 23 日承認、審査報告書
- 16) イーケプラ錠、ドライシロップ：2013 年 5 月 31 日承認、CTD2.7.6
- 17) 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
- 18) 薬剤分類情報閲覧システム<<https://shinryohoshu.mhlw.go.jp/shinryohoshu/yakuzaiMenu/>> (2024/8/26 アクセス)
- 19) Noyer M, et al. : Eur J Pharmacol. 1995；286：137-146 (PMID：8605950)
- 20) Lynch B A, et al. : Proc Nat Acad Sci U.S.A. 2004；101：9861-9866 (PMID：15210974)
- 21) Lukyanetz E A, et al. : Epilepsia. 2002；43：9-18 (PMID：11879381)
- 22) Pisani A, et al. : Epilepsia. 2004；45：719-728 (PMID：15230693)
- 23) Rigo J M, et al. : Br J Pharmacol. 2002；136：659-672 (PMID：12086975)
- 24) Margineanu D G, et al. : Pharmacol Res. 2000；42：281-285 (PMID：12086975)
- 25) Kaminski R M, et al. : Neuropharmacology. 2008；54：715-720 (PMID：18207204)
- 26) Klitgaard H, et al. : Eur J Pharmacol. 1998；353：191-206 (PMID：9726649)
- 27) Gower A J, et al. : Epilepsy Res. 1995；22：207-213 (PMID：8991787)
- 28) Gower A J, et al. : Eur J Pharmacol. 1992；222：193-203 (PMID：1451732)
- 29) Löscher W, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1998；284：474-479 (PMID：9454787)
- 30) Lamberty Y, et al. : Epilepsy Behav. 2000；1：333-342 (PMID：12609164)
- 31) Hanon E, et al. : Seizure. 2001；10：287-293 (PMID：11466025)
- 32) イーケプラ点滴静注：2014 年 7 月 4 日承認、CTD2.7.6
- 33) イーケプラ点滴静注：2014 年 7 月 4 日承認、CTD2.7.2
- 34) Browne T R, et al. : J Clin Pharmacol. 2000；40：590-595 (PMID：10868309)
- 35) Coupez R, et al. : Epilepsia. 2003；44：171-178 (PMID：12558570)
- 36) Ragueneau-Majlessi I, et al. : Epilepsia. 2002；43：697-702 (PMID：12102671)
- 37) Levy R H, et al. : Epilepsy Res. 2001；46：93-99 (PMID：11463510)
- 38) Ragueneau-Majlessi I, et al. : Epilepsy Res. 2001；47：55-63 (PMID：11673021)
- 39) Toubanc N, et al. : Drug Metab Pharmacokinet. 2014；29：61-68 (PMID：23877106)
- 40) Doheny HC, et al. : Epilepsy Res. 1999；34：161-168 (PMID：10210031)
- 41) Strolin Benedetti M, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 2003；59：621-630 (PMID：14530892)
- 42) イーケプラ錠：2010 年 7 月 23 日承認、CTD2.7.2

- 43) イーケプラ錠：2010 年 7 月 23 日承認、CTD2.4.3
- 44) イーケプラ錠：2010 年 7 月 23 日承認、CTD2.6.4
- 45) Yamamoto J, et al. : Clin Drug Investig. 2014 ; 34 : 819-828 (PMID : 25312351)
- 46) Brockmöller J, et al. : Clin Pharmacol Ther. 2005 ; 77 : 529-541 (PMID : 15961984)
- 47) イーケプラ錠：2010 年 7 月 23 日承認、CTD2.5.3
- 48) 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. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

海外での発売状況は以下のとおりである（2024年8月時点）

国名	販売名
米国	KEPPRA 他

注）上記品目については、ライセンス関係のない企業が販売している。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報（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通りであり、米国添付文書、オーストラリア分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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
米国添付文書 (2024年3月)	8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS 8.1 Pregnancy <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/ . <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. 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. 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. <u>Clinical Considerations</u> Levetiracetam blood levels may decrease during pregnancy. 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. <u>Data</u> <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. <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 development 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. 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. 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. 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). 8.2 Lactation <u>Risk Summary</u> Levetiracetam is excreted in human milk. There are no data on the effects of KEPPRA on the breastfed infant, or the effects on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for KEPPRA and any potential adverse effects on the breastfed infant from KEPPRA or from the underlying maternal condition.
--	---

米国の添付文書：KEPPRA <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/> (2024年8月26日アクセス)

	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B3

参考：分類の概要

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.

<https://www.tga.gov.au/products/medicines/find-information-about-medicine/prescribing-medicine-s-pregnancy-database> (2024 年 8 月 26 日アクセス)

(2) 小児等への投与に関する情報

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児、4 歳未満の幼児に対する国内臨床試験は実施していない。生後 1 ヶ月以上 16 歳未満での国内臨床試験は経口剤に限られる。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2024 年 3 月)	8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS 8.4 Pediatric Use 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. The dosing recommendation in these pediatric patients varies according to age group and is weight-based. 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. 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. 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. 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 years to 16 years, 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. 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 <u>Juvenile Animal Toxicity Data</u> 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/m² basis) did not demonstrate adverse effects on postnatal development.
--	---

米国の添付文書：KEPPRA <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/> (2024年8月26日アクセス)

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

該当資料なし

MEMO

MEMO

製造販売元

Meiji Seika ファルマ株式会社

東京都中央区京橋 2 - 4 - 16

IFLV022706