

平成27年1月30日
厚生労働省専用第23会議室
午後3時から

薬事・食品衛生審議会
医薬品第一部会
医薬品審議会第1次会

1. 開会

2. 審議事項

議題1 医薬品ザファテック錠50 mg及び同錠100 mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について

(資料No.1)

3. 報告事項

議題1 医薬品イーケプラ錠250 mg、同錠500 mg、同ドライシロップ50%及び同点滴静注500 mgの製造販売承認事項一部変更承認について

(資料No.2)

議題2 医薬品アデムパス錠0.5mg、同錠1.0mg及び同錠2.5mgの製造販売承認事項一部変更承認について

(資料No.3)

議題1 医療用医薬品の再審査結果について

(レミケード点滴静注用100) (資料No.4-1)

(グラセプターカプセル0.5mg、同カプセル1mg、同カプセル5mg) (資料No.4-2)

(アートセレブ脳脊髄手術用洗浄灌流液) (資料No.4-3)

(イヌリード注) (資料No.4-4)

4. その他

5. 閉会

平成27年1月30日医薬品第一部会審議品目・報告品目一覧

審議・報告	販売名 (会社名)	会社名	製造・輸入・製販別	承認・一変別	成分名	効能・効果等	備考	再審査期間	毒・劇薬
審議	ザファテック錠50 mg 同 錠100 mg	武田薬品工業 ㈱	製 販 製 版	承 認 承 認	トレラグリップチ ンコハク酸塩	2型糖尿病を効能・効果とする 新有効成分含有医薬品	—	8年	原体:非該当 製剤:非該当
報告	(1)イーケプラ錠250 mg (2) 同 錠500 mg (3) 同 ドライシロップ50% (4) 同 点滴静注500 mg	ユーシービー ジャパン㈱	製 販 製 版 製 版 製 版	一 変 一 変 一 変 一 変	レバチラセタ ム	てんかんの部分発作(二次性 全般化発作を含む)を効能・効 果とする新効能・新用量医薬 品	—	残余 ((1)～ (3)平成 30年7 月22日 まで (4)平成 32年7 月3日ま で)	原体:非該当 製剤:非該当
報告	アデムバス錠0.5mg 同 錠1.0mg 同 錠2.5mg	バイエル薬品 ㈱	製 販 製 版 製 版	一 変 一 変 一 変	リオシグアト	肺動脈性肺高血圧症の効能・ 効果を追加とする新効能医薬 品	—	残余 (平成 36年1 月16日 まで)	原体:劇薬 (指定済み) 製剤:劇薬 (指定済み)

申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
武田薬品工業株式会社	ザファテック錠 50mg、同錠 100mg	新規承認 部会：審議／分科会：報告
一般名	トレラグリピチンコハク酸塩	
効能・効果	2型糖尿病	
用法・用量	通常、成人にはトレラグリピチンとして 100mg を 1 週間に 1 回経口投与する。	
申請年月日	平成 26 年 3 月 7 日	
再審査期間	8 年	
承認条件	市販直後調査	
その他の	なし	
概要	<p>[対象疾患]</p> <ul style="list-style-type: none"> 本邦において、糖尿病が強く疑われる人は約 950 万人（平成 24 年国民健康・栄養調査結果の概要） <p>[開発の経緯]</p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤は、DPP-4 選択的阻害薬である。 本剤は週 1 回投与が可能な初めての経口血糖降下薬。（DPP-4 阻害薬としては 8 成分目） <p>[作用機序・特徴]</p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤は、食後の高血糖時のインスリン分泌に関するインクレチニンを分解する DPP-4 という酵素を阻害することで、インスリン分泌を促進して血糖降下作用を示す。 <p>[類薬]</p> <ul style="list-style-type: none"> シタグリピチンリソ酸塩水和物（ジャヌビア/グラクティブ）、ビルダグリピチン（エクア）、アログリピチン安息香酸塩（ネシーナ）、リナグリピチン（トラゼンタ）、テネリグリピチン臭化水素酸塩水和物（テネリア）、アナグリピチン（スイニー）、サキサグリピチン水和物（オングリザ） <p>[臨床上の位置づけ]</p> <ul style="list-style-type: none"> 週 1 回経口投与製剤として、糖尿病治療の選択肢の 1 つとなり得る。 <p>[海外の開発状況]</p> <ul style="list-style-type: none"> 2014 年 3 月現在、承認されている国はない。（欧米で開発中） 	

申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
ユーシービージャパン株式会社	①イーケプラ錠 250mg ②イーケプラ錠 500mg ③イーケプラドライシロップ 50% ④イーケプラ点滴静注 500mg	一部変更 部会：報告／分科会：なし
一般名	レベチラセタム	
効能・効果	①～③： 他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法 ④： 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 他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法 (取消線部今回削除)	
用法・用量	①～③：変更なし ④：用法・用量欄における「静脈内投与する」との記載を「点滴静脈内投与する」に記載整備する	
申請年月日	①～③：平成 26 年 3 月 7 日、④：平成 26 年 7 月 17 日	
再審査期間	①～③：残余期間（平成 30 年 7 月 22 日まで） ④：残余期間（平成 32 年 7 月 3 日まで）	
承認条件	一	
その他	医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議の検討結果を踏まえ開発要請	
概要	<p>〔対象疾患〕</p> <ul style="list-style-type: none"> てんかん発作は、部分発作と大脳の両側にまたがる広い範囲で過剰な興奮が起こる全般発作に分けられるが、本剤は、部分発作（二次性全般化発作を含む）を有するてんかん患者が対象。 部分発作とは脳の一部が興奮して起きる発作で、意識障害がない単純部分発作と意識消失が起きる複雑部分発作の 2 つに分類される。 二次性全般化発作は、部分発作から全身発作が起きる疾患 本邦のてんかん総患者数は約 216,000 人 <p>〔開発の経緯〕</p> <ul style="list-style-type: none"> 本薬は、本邦においては 2010 年 7 月に「他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法」の効能・効果で承認されており、2013 年 5 月に小児に対する用法・用量が、2013 年 6 月にドライシロップ剤が追加されている。 また、2014 年 6 月には注射剤が、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について承認されている。 なお、単剤療法については、日本てんかん学会及び日本小児神経学会より「医療上 	

の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において効能追加の要望がなされ、同検討会議における検討結果を踏まえ、厚生労働省から開発要請が行われている（平成 24 年 4 月 6 日付け医政研発 0406 第 1 号、薬食審査発 0406 第 1 号）。

[作用機序・特徴]

- ・神経伝達物質の放出に関わるタンパク質であるシナプス小胞タンパク質 2A へ作用し、神経伝達物質放出の調整をするとともに、神経細胞の興奮に作用する Ca チャネルを阻害すること等により、てんかん発作による異常な神経の興奮を抑制し、抗てんかん作用を示す。

[類薬]

- ・部分発作に対して単剤で使用可能な抗てんかん薬として、バルプロ酸ナトリウム、カルバマゼピン、ゾニサミド及びラモトリギンが承認されている。

[臨床上の位置づけ]

- ・本剤は、他の抗てんかん薬に比べ安全域が広く、治療薬物濃度モニタリング（TDM）を必要としない第二世代抗てんかん薬（本薬、ラモトリギン（販売名：ラミクタール）、ガバペンチン（販売名：ガバペン錠）、トピラマート（販売名：トピナ錠）等）の中で、ラモトリギン（2014 年 8 月に効能追加を承認）に続いて単剤療法について申請されたものであり、本剤による単剤療法が承認されれば、てんかん患者に新たな治療の選択肢をもたらす。

[海外の開発状況]

- ・海外で本薬は、2014 年 11 月現在、104 の国又は地域で承認されている。また、てんかん患者の部分発作に対する単剤療法については、欧州等 83 の国又は地域で承認されている。

申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
バイエル薬品株式会社	アデムパス錠 0.5mg、同錠 1.0mg、同錠 2.5mg	一部変更 部会：報告／分科会：－
一般名	リオシグアト	
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> ・外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症 ・肺動脈性肺高血圧症 <p style="text-align: right;">(下線部今回追加)</p>	
用法・用量	<p>用量調節期</p> <p>通常、成人にはリオシグアトとして1回 1.0mg 1日 3回経口投与から開始する。2週間継続して収縮期血圧が95mmHg以上で低血圧症状を示さない場合には、2週間間隔で1回用量を0.5mgずつ增量するが、最高用量は1回 2.5mg 1日 3回までとする。収縮期血圧が95mmHg未満でも低血圧症状を示さない場合は、現行の用量を維持するが、低血圧症状を示す場合には、1回用量を0.5mgずつ減量する。</p> <p>用量維持期</p> <p>用量調節期に決定した用量を維持する。用量維持期においても、最高用量は1回 2.5mg 1日 3回までとし、低血圧症状を示すなど、忍容性がない場合には、1回用量を0.5mgずつ減量する。</p>	
申請年月日	平成26年4月23日	
再審査期間	残余期間(平成36年1月16日まで)	
承認条件	全例調査	
その他	－	
概要	<p>[対象疾患]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・肺動脈性肺高血圧症は、肺血管の内腔が狭窄することにより、肺血圧が上昇し、心不全を呈する。初期には息切れ、疲労感等があらわれ、進行すると致死的な疾患である。 ・患者数は2000名程度と推定される。 <p>[開発の経緯]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本薬は、本邦においては2014年1月に「外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症」を効能・効果として承認されている。今般、「肺動脈性肺高血圧症」を効能・効果を追加する一部変更承認申請がなされたもの。 <p>[作用機序・特徴]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本薬は、血管拡張作用を持つcGMPを生成する可溶性グアニル酸シクラーゼを直接活性化し、cGMP濃度を上昇させることで肺血管を拡張させる。 ・肺動脈性肺高血圧症の治療薬としては新規作用機序の医薬品。 <p>[類薬]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤と同じ位置付けの肺動脈性肺高血圧症を効能・効果として有している経口治療薬として、トラクリア錠(ボセンタン水和物)、ヴォリブリス錠(アンブリセンタン)(以上、エンドセリン受容体拮抗薬)、アドシルカ錠(タダラフィル)、レバチオ錠(シルデナフィルクエン酸塩)(以上、ホスホジエステラーゼ阻害剤)等がある。 <p>[臨床上の位置づけ]</p>	

- ・ その他の経口肺動脈性肺高血圧症治療薬と同様の位置付けで、新たな治療の選択肢を提供するもの。
[海外の開発状況]
- ・ 本剤の肺動脈性肺高血圧症に対する適応は、2014 年 10 月現在、欧州、米国を含む 37 カ国において承認されている。

平成27年1月30日医薬品第一部会報告品目（再審査結果）

番号	販売名	申請者名	一般名又は有効成分名	再審査に係る効能・効果	再審査期間	承認年月日
1	レミケード点滴静注用100	田辺三菱製薬株式会社	インフリキシマブ (遺伝子組換え)	<p>① 次のいずれかの状態を示すクロール病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る） 中等度から重度の活動期にある患者 外癢を有する患者</p> <p>② 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）</p>	<p>① 1. 10年（平成14年1月17日から平成24年1月16日） 2. 1. の残余期間 3. 1. の残余期間 ② ①. 1. の残余期間</p>	<p>① 1. 平成14年1月17日：「クロール病」 2. 平成19年11月13日：「クロール病維持療法」 3. 平成23年8月17日：「クロール病」増量 ② 平成22年6月18日：「潰瘍性大腸炎」</p>
2	グラセプターカプセル0.5mg グラセプターカプセル1mg グラセプターカプセル5mg	アステラス製薬株式会社	タクロリムス水和物	<p>1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、臍移植、小腸移植 2. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制</p>	<p>腎移植、肝移植、心移植、肺移植、臍移植における拒絶反応の抑制、骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制：4年。 小腸移植における拒絶反応の抑制：上記の残余期間。（平成24年7月15日まで）</p>	<p>平成20年7月16日（下記以外） 平成23年7月26日（小腸移植における拒絶反応の抑制）</p>
3	アートセレブ脳脊髄手術用洗浄灌流液	株式会社大塚製薬工場	ブドウ糖、塩化ナトリウム、塩化カルシウム水和物、炭酸水素ナトリウム、塩化カリウム、塩化マグネシウム、リン酸二水素カリウム	穿頭・開頭手術時の洗浄、脊髄疾患手術時の洗浄及び神経内視鏡手術時の灌流	6年	平成19年10月19日
4	イヌリード注	株式会社富士薬品	イヌリン	糸球体ろ過量の測定による腎機能検査	8年	平成17年10月11日

(新聞発表用)

1	販売名	イーケプラ錠 250 mg、同錠 500 mg、同ドライシロップ 50% イーケプラ点滴静注 500 mg
2	一般名	レベチラセタム [Levetiracetam (JAN)]
3	申請者名	ユーシービージャパン株式会社
4	成分・含量	イーケプラ錠 250 mg (1錠中にレベチラセタム 250 mg 含有) イーケプラ錠 500 mg (1錠中にレベチラセタム 500 mg 含有) イーケプラドライシロップ 50% (1g 中にレベチラセタム 500 mg 含有) イーケプラ点滴静注 500 mg (1バイアル (5mL) 中にレベチラセタム 500 mg 含有)
5	用法・用量	<p>イーケプラ錠 250 mg、同錠 500 mg :</p> <p>成人：通常、成人にはレベチラセタムとして 1 日 1000 mg を 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により 1 日 3000 mg 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 1000 mg 以下ずつ行うこと。</p> <p>小児：通常、4 歳以上的小児にはレベチラセタムとして 1 日 20 mg/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 60 mg/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 20 mg/kg 以下ずつ行うこと。ただし、体重 50 kg 以上的小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。</p> <p>イーケプラドライシロップ 50% :</p> <p>成人：通常、成人にはレベチラセタムとして 1 日 1000 mg (ドライシロップとして 2 g) 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 3000 mg (ドライシロップとして 6 g) 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 1000 mg (ドライシロップとして 2 g) 以下ずつ行うこと。</p> <p>小児：通常、4 歳以上的小児にはレベチラセタムとして 1 日 20 mg/kg (ドライシロップとして 40 mg/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 60 mg/kg (ドライシロップとして 120 mg/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 20 mg/kg (ドライシロップとして 40 mg/kg) 以下ずつ行うこと。ただし、体重 50 kg 以上的小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。</p> <p>イーケプラ点滴静注 500 mg :</p> <p>レベチラセタムの経口投与から本剤に切り替える場合 :</p> <p>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。</p> <p>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 :</p> <p>成人：通常、成人にはレベチラセタムとして 1 日 1000 mg 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。</p>

		<p>小児：通常、4歳以上的小児にはレベチラセタムとして1日20 mg/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50 kg以上的小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。</p> <p>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日最高投与量及び增量方法は以下のとおりとすること。</p> <p>成人：成人では1日最高投与量は3000 mgを超えないこととし、增量は2週間以上の間隔をあけて1日用量として1000 mg以下ずつ行う。</p> <p>小児：4歳以上的小児では1日最高投与量は60 mg/kgを超えないこととし、增量は2週間以上の間隔をあけて1日用量として20 mg/kg以下ずつ行う。</p> <p>ただし、体重50 kg以上的小児では、成人と同じ投与量を用いること。</p> <p style="text-align: right;">(下線部を追加)</p>
6	効能・効果	<p>イーケプラ錠 250 mg、同錠 500 mg、同ドライシロップ 50%： 他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法</p> <p>イーケプラ点滴静注 500 mg： 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 他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法 (取消線部分を削除)</p>
7	備考	<p>本薬は、ピロリドン誘導体の抗てんかん薬であり、今回、てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する単剤療法の効能追加について申請した。</p> <p>添付文書（案）を別紙として添付する。</p>

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)

貯 法：室温保存

〔取扱い上の注意〕の項参照

使用期限：包装に表示

イーケプラ錠250mg
イーケプラ錠500mgレベチラセタム錠
E Keppra® Tablets 250mg・500mg

	イーケプラ錠 250mg	イーケプラ錠 500mg
承認番号	22200AMK00864000	22200AMK00865000
薬価収載	2010年9月	2010年9月
販売開始	2010年9月	2010年9月
効能追加	20 年 月	
国際誕生		1999年11月

〔禁忌（次の患者には投与しないこと）〕

本剤の成分又はビ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	イーケプラ錠250mg	イーケプラ錠500mg
成分・分量 (1錠中)	レベチラセタム250mg	レベチラセタム500mg
添加物	クロスカルメロースナトリウム、マクロゴール6000EP、糊質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、青色2号アルミニウムレーキ	クロスカルメロースナトリウム、マクロゴール6000EP、糊質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、黄色三二酸化鉄
色／剤形	青色／フィルムコート錠	黄色／フィルムコート錠
外 形	  	  
長径、短径	約12.8mm、約6.0mm	約16.4mm、約7.7mm
厚 さ	約4.6mm	約5.8mm
重 量	約277mg	約554mg
識別コード	ucb 250	ucb 500

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

〔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、肝臓でのクレアチニ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・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、焦躁、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%）、白血球数增加（1.4%）であった。

(1) 重大な副作用

- 1) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症 (Lyell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) 薬剤過敏性症候群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) 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、脾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もあるので、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。
- * 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、位体性めまい、感覺鈍麻、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、気分動搖、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、眼そり痒症、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、恶心、口内炎、嘔吐、歯痛、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		
代謝及び 栄養	食欲不振			

種類/頻度	3%以上	1~3%未満	1%未満	頻度不明*
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、抗痘薬剤濃度増加	無力症、疲労	事故による外傷(皮膚創傷等)

* 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

- (1) 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%となつたとの報告がある。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。〕
- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けること。〔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

- (1) 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)。
- (2) 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

- (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。
- (2) 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. 適用上の注意

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

9. その他の注意

- (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。

(2) 外国人成てんかん患者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。

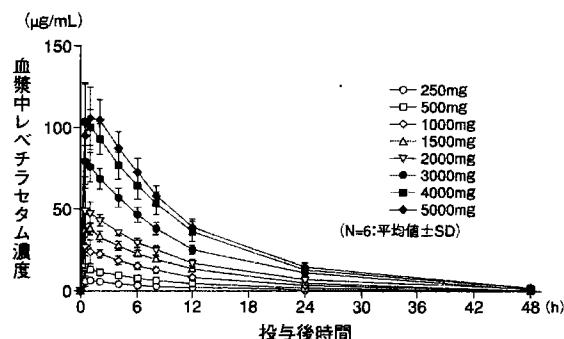
※[薬物動態]

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⁾

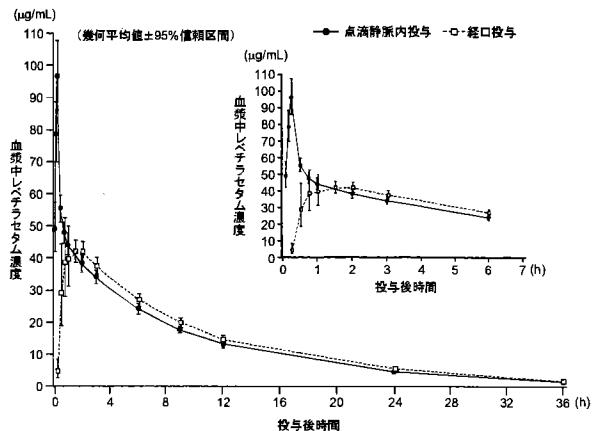
健康成人にレベチラセタムとして1回1000mg又は1500mg（各投与量6例）を1日2回7日間投与したとき、投与1日目（初回投与時）と7日目（最終回投与時）の血漿中濃度は共に投与後約2～3時間に C_{\max} を示し、その後約8時間の消失半減期で低下した。また、血漿中濃度は投与3日目には定常状態に達すると推測された。

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）が統計学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。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/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^{3,10}

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³⁾、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} : ≥ 80 mL/min/1.73m²) と比較して、軽度低下者 (CL_{CR} : 50 ～ <80 mL/min/1.73m²) では40%、中等度低下者 (CL_{CR} : 30 ～ <50 mL/min/1.73m²) で52%、重度低下者 (CL_{CR} : <30 mL/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クリアランスと有意に相關した。

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_{0-1} (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_{0-1} (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(9.7～23.6)	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} 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、それぞれ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_{0-1} (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) ¹⁹⁾

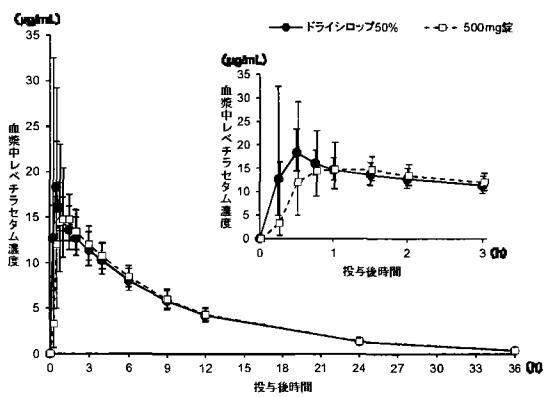
プロトロンビン時間の国際標準比 (INR) を目標値の範囲内に維持するよう、ワルファリンの投与を継続的に受けている健康成人26例を対象に、ワルファリン (2.5 ~ 7.5mg/日) 及びレベチラセタム1回1000mg/日2回7日間反復経口投与したとき、レベチラセタムはワルファリン濃度に影響を及ぼさず、プロトロンビン時間も影響を受けなかった。ワルファリンもレベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

(6) プロペネシド (外国人データ) ¹⁹⁾

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。

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

※【臨床成績】

1. 部分発作に対する単剤療法 (成人) ²¹⁾

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、本剤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。

2. 部分発作に対する併用療法

(1) プラセボ対照試験 (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部分発作を有する成人てんかん患者を対象として、二重盲検比較試験を実施した。

1) 試験1 ²²⁾

本剤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、プラセボ群と本剤群 (1000及び3000mg/日) 並びに本剤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。

群	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)} [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 [10.2, 30.4] (p<0.001)
3000mg/日群	63	3.44	2.08	27.72 [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

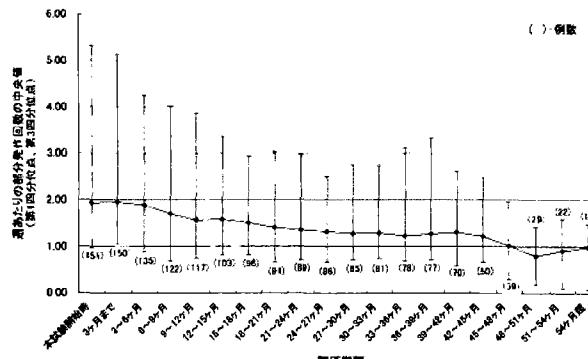
d) 投与群を因子、観察期間における対数変換した週あたりの部分発作回数を共変量とする共分散分析

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。

(2) 長期継続投与試験 (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。

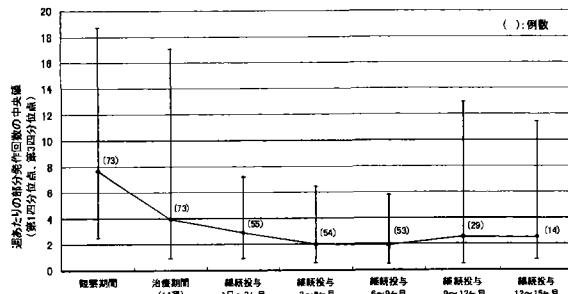


(注) 本試験に参加した被験者のうち、76例がその後計画された継続試験に移行し本試験を終了した (33~36ヶ月で1例、36~48ヶ月で47例、48ヶ月以降で28例)。

(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神てんかんラット(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)}

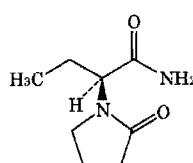
ラットのMorris水迷路試験において認知機能に影響を及ぼさず³⁰⁾、ローターロッド試験では運動機能に影響を及ぼさなかつた²⁶⁾。また、中大脳動脈結紮ラットにおいて神経細胞保護作用を示した³¹⁾。

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⁾、神經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⁾、神經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⁾。

【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°C

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-ブ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)

【取扱い上の注意】

本剤は高温高湿を避けて保存すること。

【包 装】

イーケプラ錠250mg：[PTP]100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)

[プラスチックボトル]500錠

イーケプラ錠500mg：[PTP]100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)

[プラスチックボトル]500錠

※【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
- Brockmöller, J., et al. : *Clin. Pharmacol. Ther.* 77, 529(2005)
- 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
- Browne, T. R., et al. : *J. Clin. Pharmacol.* 40, 590(2000)
- Coupez, R., et al. : *Epilepsia* 44, 171(2003)
- Ragueneau-Majlessi, I., et al. : *Epilepsia* 43, 697(2002)
- Levy, R. H., et al. : *Epilepsy Res.* 46, 93(2001)
- Ragueneau-Majlessi, I., et al. : *Epilepsy Res.* 47, 55(2001)
- 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ペネシドの影響
- 社内資料：ドライシロップと錠剤の生物学的同等性試験
- 社内資料：日本における部分発作単剤療法の第Ⅲ相試験
- 社内資料：日本におけるプラセボ対照比較試験(試験1)
- 社内資料：日本におけるプラセボ対照比較試験(試験2)
- 八木和一 他：てんかん研究 29, 441 (2012)
- 社内資料：日本における小児第Ⅲ相試験
- Klitgaard, H., et al. : *Eur. J. Pharmacol.* 353, 191(1998)
- Gower, A. J., et al. : *Epilepsy Res.* 22, 207(1995)
- Gower, A. J., et al. : *Eur. J. Pharmacol.* 222, 193(1992)
- Löscher, W., et al. : *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 284, 474(1998)
- Lamberty, Y., et al. : *Epilepsy Behav.* 1, 333(2000)
- Hanon, E., et al. : *Seizure* 10, 287(2001)
- Noyer, M., et al. : *Eur. J. Pharmacol.* 286, 137(1995)
- Lynch, B. A., et al. : *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A.* 101, 9861(2004)
- Lukyanetz, E. A., et al. : *Epilepsia* 43, 9(2002)
- Pisani, A., et al. : *Epilepsia* 45, 719(2004)
- Rigo, J. M., et al. : *Br. J. Pharmacol.* 136, 659(2002)
- Margineanu, D. G., et al. : *Pharmacol. Res.* 42, 281(2000)
- Kaminski, R. M., et al. : *Neuropharmacology* 54, 715(2008)

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下さい。

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
 ユーニバーサルジャパン株式会社
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
Otsuka 東京都千代田区神田司町2-9

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)

貯 法：室温保存
使用期限：包装に表示

イーケプラドライシロップ50%

レベチラセタムドライシロップ
E Keppra® 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	20 年 月
国際誕生	1999年11月

〔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	イーケプラドライシロップ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（第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歳以上的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以上的小児では、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・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、肝臓でのクレアチニクリアランスが低下しており、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・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）

- 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）
- 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）
- 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

- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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

- 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell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）薬剤過敏性症候群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、好酸球增多、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) 腺炎 (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もあるので、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。

* 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、感覺減 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、気分動搖、 神経過敏、人格 障害、精神運動 亢進、躊躇アテ 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、齶炎、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、喉頭痙攣、 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			
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	

種類/頻度	3%以上	1~3%未満	1%未満	頻度不明*
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、抗痉挛剤濃 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ので、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

- (1) 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%となつたとの報告がある。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。】
- (2) 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

- (1) 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）。
- (2) 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

(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。

(2) 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

- (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。
- (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。

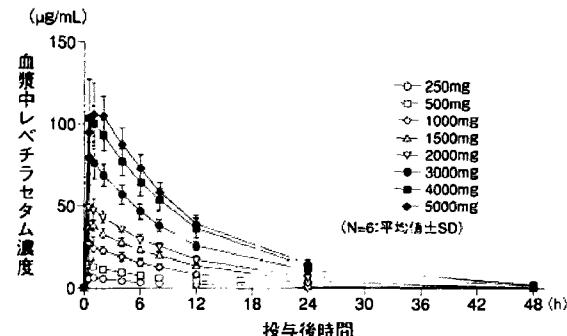
※ [薬物動態]

1. 血中濃度

(1) 成人

1) 単回投与²⁾

健康成人にレバチラセタム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（ $t_{1/2}$ ）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} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	t_{\max} (h)	AUC_{0-24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	$t_{1/2}$ (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⁾

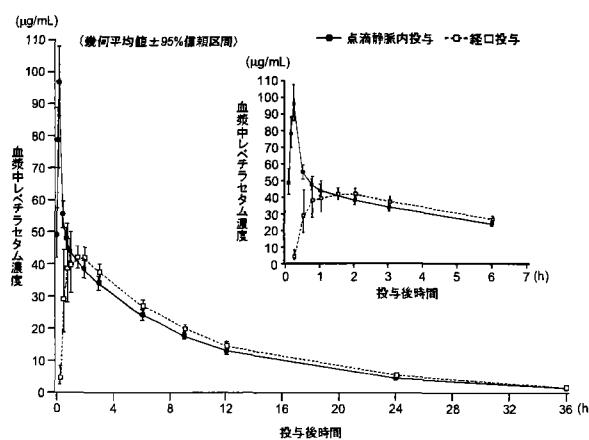
健康成人にレバチラセタムとして1回1000mg又は1500mg（各投与量6例）を1日2回7日間投与したとき、投与1日目（初回投与時）と7日目（最終回投与時）の血漿中濃度は共に投与後約2~3時間に C_{\max} を示し、その後約8時間の消失半減期で低下した。また、血漿中濃度は投与3日目には定常状態に達すると推測された。

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} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	24.1±3.0	36.3±5.7	33.3±3.6	52.0±4.6
t_{\max} (h)	2.2±1.2	2.8±1.0	2.2±0.8	2.5±1.0
AUC_{0-24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	191.3±26.7	318.3±63.2	253.7±30.3	445.6±56.9
$t_{1/2}$ (h)	8.0±1.4	8.3±0.9	7.5±0.7	7.7±0.4

平均値±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。



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} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	97.0 [27.6]	58.9 [37.0]	1.64 (1.47-1.83)
AUC_{0-1} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	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。

投与量 (mg/kg)	C_{\max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	t_{\max} (h)	AUC_{0-24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	$t_{1/2}$ (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⁸⁾：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、 Cl_{CR} 及び併用抗てんかん薬、見かけの分布容積 (V/F) に対して体重、併用抗てんかん薬及び被験者の健康状態（健康成人又はてんかん患者）が統計学的に有意な因子として推定された。

小児⁹⁾：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。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/日2回投与した際と同様と予測された。

2. 食事の影響⁹⁾

健康成人12例に、レバチラセタム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を単回経口投与したとき²⁾、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)及びエボ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^{3,10)}

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³⁾、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($CL_{CR} \geq 80mL/min/1.73m^2$)と比較して、軽度低下者($CL_{CR} : 50 \sim <80mL/min/1.73m^2$)では40%、中等度低下者($CL_{CR} : 30 \sim <50mL/min/1.73m^2$)で52%、重度低下者($CL_{CR} : <30mL/min/1.73m^2$)で60%低下した。レベチラセタムとucb L057の腎クリアランスはクレアチニ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_{0-1} (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_{0-1} (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/F (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} 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、それぞれ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_{0-1} (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つた。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。

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。

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つた。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つた。

(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つた。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つた。

(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つた。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つた。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つた。

(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）¹⁹⁾

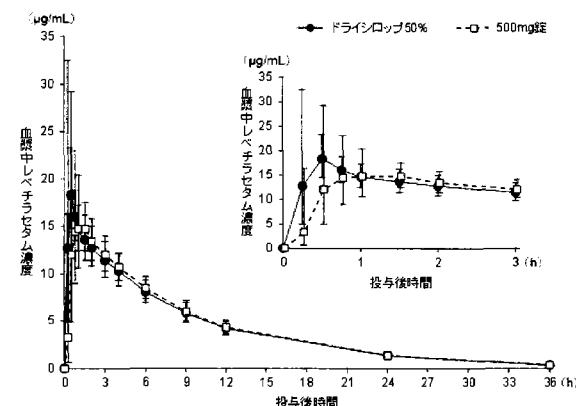
プロトロンビン時間の国際標準比（INR）を目標値の範囲内に維持するよう、ワルファリンの投与を継続的に受けている健康成人26例を対象に、ワルファリン（2.5～7.5mg/日）及びレベチラセタム1回1000mg1日2回7日間反復経口投与したとき、レベチラセタムはワルファリン濃度に影響を及ぼさず、プロトロンビン時間も影響を受けなかった。ワルファリンもレベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

(6) プロペネシド（外国人データ）¹⁹⁾

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1000mg1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

※【臨床成績】

1. 部分発作に対する単剤療法（成人）²¹⁾

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、本剤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。

2. 部分発作に対する併用療法

(1) プラセボ対照試験（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部分発作を有する成人てんかん患者を対象として、二重

盲検比較試験を実施した。

1) 試験1²²⁾

本剤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、プラセボ群と本剤群（1000及び3000mg/日）並びに本剤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。

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)} [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
3000mg/日群	63	3.44	2.08	27.72

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

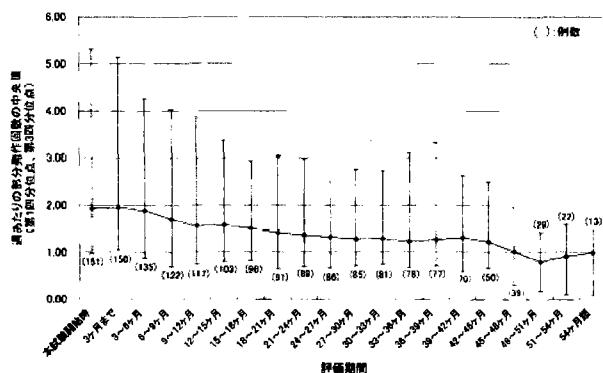
d) 投与群を因子、観察期間における対数変換した週あたりの部分発作回数を共変量とする共分散分析

2) 試験2²³⁾

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。

(2) 長期継続投与試験（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。



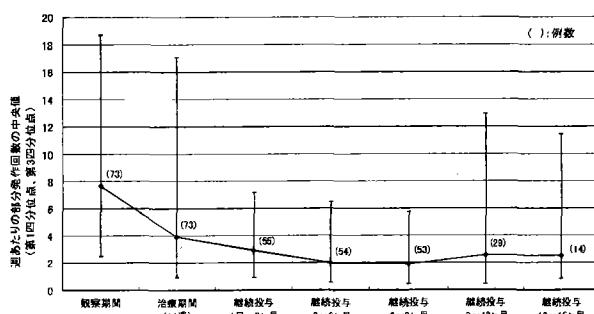
(注) 本試験に参加した被験者のうち、76例がその後計画された継続試験に移行し本試験を終了した（33～36ヶ月で1例、36～48ヶ月で47例、48ヶ月以降で23例）。

(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⁾、ピロカルピニ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神てんかんラット（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)}

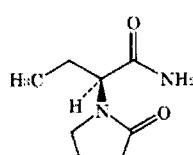
ラットのMorris水迷路試験において認知機能に影響を及ぼさず³⁰⁾、ローターロード試験では運動機能に影響を及ぼさなかつた²⁶⁾。また、中大脳動脈結紮ラットにおいて神經細胞保護作用を示した³¹⁾。

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⁾、神經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⁾、神經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⁾。

※〔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°C

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)

〔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. Pharmacokin.* **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
- Brockmöller, J., et al. : *Clin. Pharmacol. Ther.* **77**, 529 (2005)
- 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
- Browne, T. R., et al. : *J. Clin. Pharmacol.* **40**, 590 (2000)
- Coupe, R., et al. : *Epilepsia* **44**, 171 (2003)
- Ragueneau-Majlessi, I., et al. : *Epilepsia* **43**, 697 (2002)
- Levy, R. H., et al. : *Epilepsy Res.* **46**, 93 (2001)
- Ragueneau-Majlessi, I., et al. : *Epilepsy Res.* **47**, 55 (2001)
- 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ペニシドの影響
- 社内資料：ドライシロップと錠剤の生物学的同等性試験
- 社内資料：日本における部分発作単剤療法の第Ⅲ相試験
- 社内資料：日本におけるプラセボ対照比較試験（試験1）
- 社内資料：日本におけるプラセボ対照比較試験（試験2）
- 八木和一 他：てんかん研究 **29**, 441 (2012)
- 社内資料：日本における小児第Ⅲ相試験
- Kitgaard, H., et al. : *Eur. J. Pharmacol.* **353**, 191 (1998)
- Gower, A. J., et al. : *Epilepsy Res.* **22**, 207 (1995)
- Gower, A. J., et al. : *Eur. J. Pharmacol.* **222**, 193 (1992)
- Löscher, W., et al. : *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **284**, 474 (1998)
- Lamberty, Y., et al. : *Epilepsy Behav.* **1**, 333 (2000)
- Hanon, E., et al. : *Seizure* **10**, 287 (2001)
- Noyer, M., et al. : *Eur. J. Pharmacol.* **286**, 137 (1995)
- Lynch, B. A., et al. : *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **101**, 9861 (2004)
- Lukyanetz, E. A., et al. : *Epilepsia* **43**, 9 (2002)
- Pisani, A., et al. : *Epilepsia* **45**, 719 (2004)
- Rigo, J. M., et al. : *Br. J. Pharmacol.* **136**, 659 (2002)
- Margineanu, D. G., et al. : *Pharmacol. Res.* **42**, 281 (2000)
- Kaminski, R. M., et al. : *Neuropharmacology* **54**, 715 (2008)

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
Otsuka 東京都千代田区神田司町2-9

抗てんかん剤

処方箋医薬品

(注意一医師等の処方箋により使用すること)

貯 法：室温保存

使用期限：包装に表示

イーケプラ[®]点滴静注500mgレベチラセタム注射液
E Keppra[®] for I.V. infusion 500mg

承認番号	22600AMX00747000
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	20xx年xx月
効能追加	20 年 月
国際誕生	1999年11月

〔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	イーケプラ点滴静注500mg
成分・分量 ^{注1}	1バイアル(5mL)中レベチラセタム500mg
添加物	酢酸ナトリウム水和物、冰酢酸、塩化ナトリウム、注射用水
性状	無色透明な注射液
pH	5.0～6.0
浸透圧比	約3（生理食塩液に対する比）

注1) 本剤の実際の充てん量は表示量より多く、表示量を吸引するに足る量である。

※〔効能・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）〕

※〔用法・用量〕

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歳以上的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以上的小児では、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歳以上的小児では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以上的小児では、成人と同じ投与量を用いること。

〔用法・用量に関連する使用上の注意〕

1. 本剤は、希釈してから投与すること（「適用上の注意」の項参照）。
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・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

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・用量を調節すること。
4. 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・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。
5. 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の使用経験はない〕。

※〔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) 運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。
- (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

〔注射剤における試験成績〕

〔部分発作に対する併用療法〕

成人：既存の抗てんかん薬とレベチラセタム錠を併用中の部分発作を有する成人（16歳以上）てんかん患者16例を対象として、レベチラセタムの投与経路を経口投与から15分間点滴静脈内投与（4日間）に切り替えたとき、3例（18.8%）に副作用が認められた。その内訳は、注射

部位炎症、注射部位疼痛、注射部位腫脹が各1例 (6.3%) であった。

＜経口剤における試験成績＞

【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) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症 (Lyell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、好酸球增多、異型リンパ球出現等を伴う遲発性の重篤な過敏症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があるので注意すること。
 - 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、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もあるので、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。
- * 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、感覺鈍麻、気分変動、睡眠障害、緊張性頭痛、振戦、精神病性障害、易制激性	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	錯乱状態、敵意、気分動搖、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、恶心、口内炎、嘔吐、歯周炎、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		
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、带状疱疹、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、注射部位炎症 ²⁾ 、注射部位疼痛 ²⁾ 、注射部位腫脹 ²⁾	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。

注) 国内臨床試験（経口剤から注射剤への切り替え試験）で認められた副作用

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

- (1) 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%となつたとの報告がある。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。]
- (2) 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

- (1) 低出生体重児、新生児、乳児、4歳未満の幼児に対する安全性は確立していない（国内では、4歳未満での使用経験がなく、4~16歳未満での使用経験は経口剤に限られる）。
- (2) 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

(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。

(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。（「薬物動態」の項参照）

8. 適用上の注意

- (1) 本剤は点滴静脈内投与のみとすること。
- (2) 調製方法
 - 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。
 - 2) 希釈後は、速やかに使用すること。
 - 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。

9. その他の注意

- (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。
- (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) 単回投与及び反復投与²⁾

健康成人にレバチラセタム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。

薬物動態パラメータ	単回投与 (N=16)	反復投与 (N=16)
C_{\max} (μg/mL)	108.7 [17.5]	109.0 [17.3]
t_{\max} (h)	0.25 (0.25~0.25)	0.25 (0.25~0.25)
$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)	390.8 [10.0]	—
$AUC_{0-\infty}$ (μg·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} では中央値（最小値~最大値）

a) 反復投与では CL_{eff}

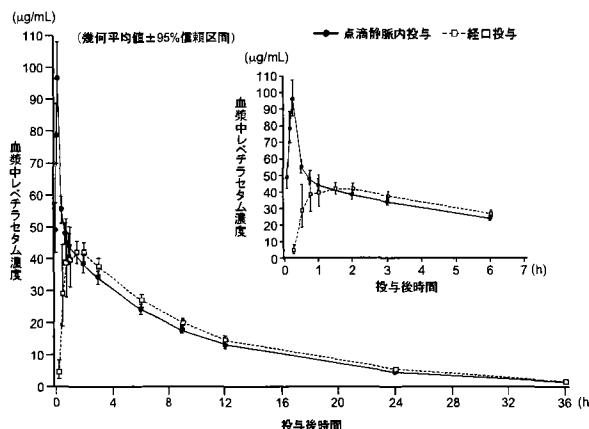
C_{\max} ：最高血中濃度 t_{\max} ：最高血中濃度到達時間

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

2) 点滴静脈内投与と経口投与の比較³⁾

健康成人にレバチラセタム1500mgを15分間にて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。



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)
$AUC_{0-\infty}$ (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} では中央値（最小値~最大値）

a) 点滴静脈内投与/経口投与

(2) 小児

1) 外国人小児てんかん患者⁴⁾

外国人小児てんかん患者（計49例：生後1ヵ月~4歳未満17例、4~16歳未満32例）から収集した血漿中レバチラセタム濃度データを用いて、レバチラセタム15分間にて点滴静脈内投与後の薬物動態を検討した。本剤投与時の血漿中レバチラセタム濃度は、レバチラセタム経口投与時と同程度であった。また、本剤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。

2) 母集団薬物動態解析（経口剤における試験成績）⁵⁾

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。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~

1500mg1日2回投与した際と同様と予測された。

2. 分布^{2, 6)}

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²⁾、体内総水分量に近い値であった。*in vitro* 及び *ex vivo* 試験⁶⁾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。

3. 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。

4. 排泄^{2, 6, 7)}

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0.87L/min/kgであった²⁾。

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⁷⁾、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⁶⁾、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。

5. 腎機能障害患者 (経口剤における試験成績)⁸⁾

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 ($CL_{CR} \geq 80mL/min/1.73m^2$) と比較して、軽度低下者 ($CL_{CR} : 50 \sim <80mL/min/1.73m^2$) では40%、中等度低下者 ($CL_{CR} : 30 \sim <50mL/min/1.73m^2$) で52%、重度低下者 ($CL_{CR} : <30mL/min/1.73m^2$) で60%低下した。レベチラセタムとucb L057の腎クリアランスはクレアチニ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} 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

6. 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)⁸⁾

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-t} (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)

7. 肝機能障害患者 (経口剤における試験成績、外国人データ)⁹⁾

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つた。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。

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) ¹⁰⁾	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

8. 高齢者 (経口剤における試験成績、外国人データ)¹⁰⁾

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、10～11時間となつた。

9. 薬物相互作用

(1) フェニトイン (経口剤における試験成績、外国人データ)¹¹⁾

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つた。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つた。

(2) バルプロ酸ナトリウム (経口剤における試験成績、外国人データ)¹²⁾

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つた。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つた。

(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ロールの合剤) (経口剤における試験成績、外国人データ)¹³⁾

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ロール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ロールの薬物動態パラメータに影響を及ぼさなかつた。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つた。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つた。

(4) ジゴキシン（経口剤における試験成績、外国人データ）¹⁴⁾
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つた。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つた。

(5) ワルファリン（経口剤における試験成績、外国人データ）¹⁵⁾
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つた。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。

(6) プロベネシド（経口剤における試験成績、外国人データ）¹⁶⁾
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つたが、主代謝物ucb L057の腎クリアランスを61%低下させた。

※[臨床成績]

1. 経口剤から注射剤への切り替え試験

(1) 部分発作に対する併用療法¹⁷⁾

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。

2. 経口剤における臨床試験成績

(1) 部分発作に対する単剤療法（成人）¹⁸⁾

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ヵ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ヵ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。

(2) 部分発作に対する併用療法

1) 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成人てんかん患者を対象として、二重盲検比較試験を実施した。

i) 試験1¹⁹⁾

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。

	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)} [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)
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

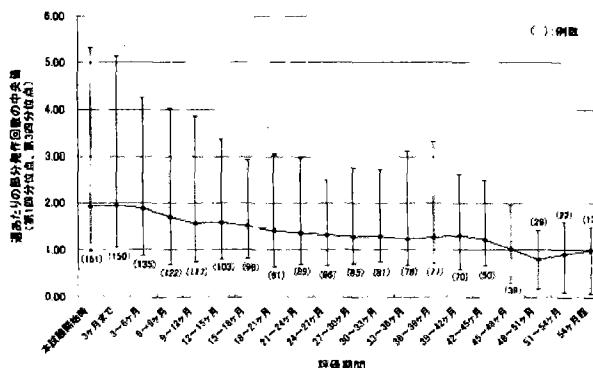
d) 投与群を因子、観察期間における対数変換した週あたりの部分発作回数を共変量とする共分散分析

ii) 試験2²⁰⁾

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つた（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。

2) 長期継続投与試験（成人）²¹⁾

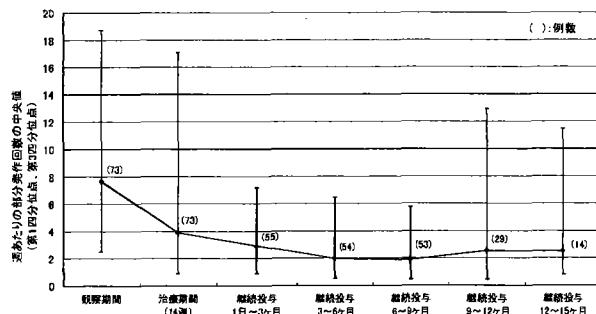
試験1を完了した患者151例を対象として、レベチラセタム1000～3000mg/日を1日2回に分けて経口投与したときの部分発作回数は以下のとおりであった。



（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）²²⁾

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、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。



【薬効薬理】

1. てんかん発作に対する作用²³⁻²⁵

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ベ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²³が、角膜電気刺激キンドリングマウス²³、ベンチレンテトラゾールキンドリングマウス²³、ピロカルビン又はカニニン酸を投与のラット²³、ストラスプール遺伝性欠伸てんかんラット（GAERS）²⁴、聴原性発作マウス²⁵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²⁶

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^{23, 27-28}

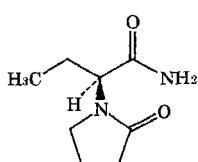
ラットのMorris水迷路試験において認知機能に影響を及ぼさず²⁷、ローターロッド試験では運動機能に影響を及ぼさなかつた²³。また、中大脳動脈結紮ラットにおいて神経細胞保護作用を示した²⁸。

4. 作用機序²⁹⁻³⁵

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²⁹、神經終末のシナプス小胞たん白質2A (SV2A) との結合^{29, 30}、N型Ca²⁺チャネル阻害³¹、細胞内Ca²⁺の遊離抑制³²、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³³、神經細胞間の過剰な同期化の抑制³⁴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³⁵。

【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°C

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-ブ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)

【包装】

イーケプラ点滴静注500mg: 6バイアル

※[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注射剤の単回及び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：外国人小児てんかん患者におけるレベチラセタムの母集団薬物動態解析
- Toublanc, N., et al. : *Drug Metab. Pharmacokinet.* **29**, 61 (2014)
- Strolin Benedetti, M., et al. : *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **59**, 621 (2003)
- 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
- Brockmöller, J., et al. : *Clin. Pharmacol. Ther.* **77**, 529 (2005)
- 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
- Browne, T. R., et al. : *J. Clin. Pharmacol.* **40**, 590 (2000)
- Coupez, R., et al. : *Epilepsia* **44**, 171 (2003)
- Ragueneau-Majlessi, I., et al. : *Epilepsia* **43**, 697 (2002)
- Levy, R. H., et al. : *Epilepsy Res.* **46**, 93 (2001)
- Ragueneau Majlessi, I., et al. : *Epilepsy Res.* **47**, 55 (2001)
- 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ペネシドの影響
- 井上有史他：臨床精神薬理 **17**, 413 (2014)
- 社内資料：日本における部分発作単剤療法の第Ⅲ相試験
- 社内資料：日本におけるプラセボ対照比較試験（試験1）
- 社内資料：日本におけるプラセボ対照比較試験（試験2）
- 八木和一他：てんかん研究 **29**, 441 (2012)
- 社内資料：日本における小児第Ⅲ相試験
- Klitgaard, H., et al. : *Eur. J. Pharmacol.* **353**, 191 (1998)
- Gower, A. J., et al. : *Epilepsy Res.* **22**, 207 (1995)
- Gower, A. J., et al. : *Eur. J. Pharmacol.* **222**, 193 (1992)
- Löscher, W., et al. : *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **284**, 474 (1998)
- Lamberty, Y., et al. : *Epilepsy Behav.* **1**, 333 (2000)
- Hanon, E., et al. : *Seizure* **10**, 287 (2001)
- Noyer, M., et al. : *Eur. J. Pharmacol.* **286**, 137 (1995)
- Lynch, B. A., et al. : *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A.* **101**, 9861 (2004)
- Lukyanetz, E. A., et al. : *Epilepsia* **43**, 9 (2002)
- Pisani, A., et al. : *Epilepsia* **45**, 719 (2004)
- Rigo, J. M., et al. : *Br. J. Pharmacol.* **136**, 659 (2002)
- Margineanu, D. G., et al. : *Pharmacol. Res.* **42**, 281 (2000)
- Kaminski, R. M., et al. : *Neuropharmacology* **54**, 715 (2008)

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
Otsuka 東京都千代田区神田司町2-9

(新聞発表用)

1	販 売 名	アデムパス錠 0.5mg、アデムパス錠 1.0mg、アデムパス錠 2.5mg
2	一 般 名	リオシグアト
3	申 請 者 名	バイエル薬品株式会社
4	成 分 ・ 含 量	アデムパス錠 0.5mg (1錠中、リオシグアト 0.5mg 含有) アデムパス錠 1.0mg (1錠中、リオシグアト 1.0mg 含有) アデムパス錠 2.5mg (1錠中、リオシグアト 2.5mg 含有)
5	用 法 ・ 用 量	<p>用量調節期 通常、成人にはリオシグアトとして1回 1.0mg 1日 3回経口投与から開始する。2週間継続して収縮期血圧が 95mmHg 以上で低血圧症状を示さない場合には、2週間間隔で1回用量を 0.5mg ずつ増量するが、最高用量は1回 2.5mg 1日 3回までとする。収縮期血圧が 95mmHg 未満でも低血圧症状を示さない場合は、現行の用量を維持するが、低血圧症状を示す場合には、1回用量を 0.5mg ずつ減量する。</p> <p>用量維持期 用量調節期に決定した用量を維持する。用量維持期においても、最高用量は1回 2.5mg 1日 3回までとし、低血圧症状を示すなど、忍容性がない場合には、1回用量を 0.5mg ずつ減量する。</p>
6	効 能 ・ 効 果	<p>・外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症 ・<u>肺動脈性肺高血圧症</u> (下線部は今回追加)</p>
7	備 考	<p>添付文書 (案) : 別紙として添付</p> <p>本剤は、ピリミジニルカルバミン酸系の可溶性グアニル酸シクラーゼ (sGC) 刺激剤であり、今回「肺動脈性肺高血圧症」に関する効能・効果の追加について製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。</p>

20xx年xx月作成(第2版)

2014年1月作成(第1版)

貯 法: 室温保存

使用期限: 外箱に表示

劇 薬
処方箋医薬品^(注)

可溶性グアニル酸シクラーゼ(sGC)刺激剤

アデムパス錠0.5mg

アデムパス錠1.0mg

アデムパス錠2.5mg

(リオシグアト錠)

日本標準商品分類番号	
承認番号	0.5mg 22600AMX00013
	1.0mg 22600AMX00014
	2.5mg 22600AMX00015
薬価収載	0.5mg 2014年4月 1.0mg 2014年4月 2.5mg 2014年4月
販売開始	0.5mg 2014年4月 1.0mg 2014年4月 2.5mg 2014年4月
効能追加	0.5mg 1.0mg 2.5mg
国際誕生	2013年9月

(案)



AdempasTablets 0.5mg / AdempasTablets 1.0mg / AdempasTablets 2.5mg

■ 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性〔「妊娠、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕
- (3) 重度の肝機能障害(Child-Pugh分類C)のある患者〔使用経験がなく、本剤の血中濃度が著しく上昇するおそれがある。〕
- (4) 重度の腎機能障害(クレアチニン・クリアランス15mL/min未満)のある又は透析中の患者〔使用経験がなく、本剤の血中濃度が著しく上昇するおそれがある。〕
- (5) 硝酸剤又は一酸化窒素(NO)供与剤(ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド、ニコランジル等)を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕
- (6) ホスホジエステラーゼ(PDE)5阻害剤を投与中の患者〔症候性低血圧を起こすことがある。(「相互作用」の項参照)〕
- (7) アゾール系抗真菌剤(イトラコナゾール、ボリコナゾール)、HIVプロテアーゼ阻害剤(リトナビル、ロピナビル・リトナビル、インジナビル、アタザナビル、サキナビル)を投与中の患者〔本剤の血中濃度が著しく上昇するおそれがある。(「相互作用」の項参照)〕

■ 組成・性状

販売名	アデムパス錠 0.5 mg	アデムパス錠 1.0 mg	アデムパス錠 2.5 mg
成分・含量	1錠中、リオシグアト0.5mg含有	1錠中、リオシグアト1.0mg含有	1錠中、リオシグアト2.5mg含有
添加物			結晶セルロース、クロスポビドン、ヒプロメロース、乳糖水和物、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、プロピレングリコール、酸化チタン
	-	黄色三二酸化鉄	黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄
色・剤形	白色のフィルムコーティング錠	微黄色のフィルムコーティング錠	赤橙色のフィルムコーティング錠
外形 (識別コード)	 	 	
直徑(mm)	6	6	6
厚さ(mm)	2.8	2.8	2.8
重さ(mg)	87.5	87.5	87.5

■ 効能・効果

- ・外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症
- ・肺動脈性肺高血圧症

■ 効能・効果に関する使用上の注意

- 1) 本剤の使用にあたっては、最新の慢性血栓塞栓性肺高血圧症又は肺動脈性肺高血圧症に対する治療ガイドラインを参考に投与の要否を検討すること。
- 2) 肺動脈性肺高血圧症のWHO機能分類クラスIVにおける有効性及び安全性は確立していない。

- 1 -

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

■ 用法・用量

用量調節期

通常、成人にはリオシグアトとして1回1.0mg 1日3回経口投与から開始する。2週間継続して収縮期血圧が95mmHg以上で低血圧症状を示さない場合には、2週間間隔で1回用量を0.5mgずつ増量するが、最高用量は1回2.5mg 1日3回までとする。収縮期血圧が95mmHg未満でも低血圧症状を示さない場合は、現行の用量を維持するが、低血圧症状を示す場合には、1回用量を0.5mgずつ減量する。

用量維持期

用量調節期に決定した用量を維持する。用量維持期においても、最高用量は1回2.5mg 1日3回までとし、低血圧症状を示すなど、忍容性がない場合には、1回用量を0.5mgずつ減量する。

用法 用量に関する使用上の注意

- (1)患者の状態に応じて1回1.0mg 1日3回より低用量からの開始も考慮すること。[「慎重投与」、「相互作用」の項参照]
- (2)投与間隔は約6~8時間間隔とすることが望ましい。ただし、1回の服用を忘れた場合には、次回の服用時刻に1回用量を服用させる。
- (3)3日間以上投与が中断した場合、再開時には、開始時の用量を考慮し、「用法・用量」に従い用量調節を行う。

■ 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)抗凝固療法中の患者 [気道出血が起こる可能性が高くなる。 (「重要な基本的注意」の項参照)]
- (2)軽度又は中等度の肝機能障害 (Child-Pugh分類A又はB) のある患者 [血中濃度が上昇するので、用量調節期においては患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。 (「薬物動態」の項参照)]
- (3)腎機能障害 (クレアチニン・クリアランス15~80mL/min未満) のある患者 [血中濃度が上昇するので、用量調節期においては患者の状態を観察しながら慎重に投与するとともに、1回1.0mg 1日3回より低用量からの開始も考慮すること。 (「薬物動態」の項参照)]
- (4)投与前の収縮期血圧が95mmHg未満の患者 [使用経験がなく、過度の血圧低下が起こるおそれがある。本剤の投与に際しては、患者における治療上のリスク・ベネフィットを考慮して慎重に判断すること。本剤を投与する場合は、用量調節期において患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。]
- (5)高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]

2. 重要な基本的注意

- (1)肺静脈閉塞性疾患の患者では、心血管系の状態を著しく悪化させるおそれがあるため、本剤を投与しないことが望ましい。また、本剤の投与により肺水腫の徵候がみられた場合には、肺静脈閉塞性疾患との関連性を疑い、投与を中止すること。
- (2)抗凝固療法中の患者では喀血が起こりやすく、本剤の投与により重篤で致死的な喀血の危険性が高まる可能性がある。患者毎に本剤投与のリスク・ベネフィットを定期的に評価すること。 [「重大な副作用」の項参照]

(3)本剤の投与に際しては、妊娠する可能性のある女性患者に以下について説明及び指導し、必要に応じて妊娠検査を行い、妊娠していないことを確認すること。

- ・妊娠中に本剤を服用した場合に胎児に影響を及ぼす危険性があること。
- ・本剤の服用開始後は確実な避妊法を用いること。
- ・妊娠した場合もしくはその疑いがある場合には、直ちに医師に連絡すること。

(4)本剤は血管を拡張して血圧を低下させる作用を有している。本剤の投与に際しては、血管拡張作用により患者が有害な影響を受ける状態 (降圧剤投与中、安静時低血圧、血液量減少、重度の左室流出路閉塞、自律神経機能障害等) にあるかどうかを十分検討すること。

(5)臨床試験において、めまい等が認められているので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意されること。

(6)喫煙者では非喫煙者に比べて本剤の血漿中濃度が低下するので、禁煙させることが望ましい。 [「薬物動態」の項参照]

3. 相互作用

本剤は、主にCYP1A1、CYP2C8、CYP2J2及びCYP3Aにより代謝される。本剤はP-gp/BCRPの基質であるため、これらの阻害薬もしくは誘導薬により血漿中濃度が影響を受ける可能性がある。また、本剤及び主代謝物M-1はCYP1A1阻害作用がある (in vitro)。

(1)併用禁忌 (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
硝酸剤及びNO供与剤 ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド、ニコランジル等	本剤単回投与後にニトログリセリンを舌下投与したときに、プラセボ投与に比べて有意な収縮期血圧の低下が認められているので、併用しないこと。 [「薬物動態」の項参照]	細胞内cGMP濃度が増加し、降圧作用を増強する。
PDE5阻害剤 シルデナフィル、エンザルタラフィル、アドシルカルテル、バルデナフィル、レビトラ	症候性低血圧を起こすことがあるので、これら薬剤と併用しないこと。 [「薬物動態」の項参照]	細胞内cGMP濃度が増加し、全身血圧に相加的な影響を及ぼすおそれがある。
アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール、イトリゾー	ケトコナゾール(経口剤: 国内未発売)との併用により本剤のAUCが150%増加	複数のCYP分子種(CYP1A1、CYP3A等)及びP-gp/BCRP阻害により本剤のクリアラ

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ル ボリコナゾール ブイフエン ド HIVプロテアーゼ 阻害剤 リトナビル ノービア ロビナビル・ リトナビル カレトラ インジナビル クリキシバ ン アタザナビル レイアタッ ツ サキナビル インビラ ゼ	し, C_{max} は46%上昇した. また, 消失半減期が延長し, クリアランスも低下した. これら薬剤と併用しないこと. 〔「薬物動態」の項参照〕	ンスが低下する.

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A阻害剤 クラリスロマイシン, エリスロマイシン, ネルフィナビル等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので, 強いCYP3A阻害薬との併用には注意すること.	CYP3A阻害により本剤のクリアランスが低下する.
ボセンタン	ボセンタンを併用した肺動脈性肺高血圧症患者において, 本剤のAUCが27%減少した. 〔「薬物動態」の項参照〕	CYP3Aの誘導により本剤のクリアランスが上昇する.
CYP3A誘導薬 フェニトイイン, カルバマゼピン, フェノバルビタール, セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort, セント・ジョンズ・ワート) 含有食品等	強いCYP3A誘導薬との併用により本剤の血中濃度が低下する可能性がある.	CYP3A誘導により本剤のクリアランスが上昇する.

(2)併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP1A1阻害剤 エルロチニブ, ゲフィチニブ	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので, 強いCYP1A1阻害薬との併用には注意すること.	CYP1A1阻害により本剤のクリアランスが低下する.
CYP1A1で代謝される薬剤 イストラデフィリン, グラニセトロン, エルロチニブ	これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので, 併用には注意すること.	本剤及びM-1のCYP1A1阻害によりこれら薬剤のクリアランスが低下する.
シクロスボリン	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので, 強いP-gp/BCRP阻害薬との併用には注意すること.	P-gp/BCRP阻害により本剤のクリアランスが低下する.
制酸剤 水酸化アルミニウム/水酸化マグネシウム合剤等	水酸化アルミニウム/水酸化マグネシウム合剤との併用により本剤のAUCが34%減少し, C_{max} は56%低下した. 制酸剤は本剤投与後1時間以上経過してから服用させること. 〔「薬物動態」の項参照〕	消化管内pHの上昇により本剤のバイオアベイラビリティが低下する.

4. 副作用

国際共同第III相試験2試験[慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験及び肺動脈性肺高血圧症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験]において, 本剤が投与された490例(日本人30例を含む)中304例(62.0%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた. 主な副作用は頭痛93例(19.0%), 消化不良72例(14.7%), 浮動性めまい65例(13.3%), 低血圧43例(8.8%)等であった. (承認時)

副作用の発現頻度は上記2試験に基づく. それ以外で報告されている副作用は頻度不明とした.

(1)重大な副作用

喀血(0.2%), 肺出血(頻度不明): 重度の喀血又は肺出血があらわれることがあるので, 本剤投与中は観察を十分に行い, 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. 〔「重要な基本的注意」の項参照〕

(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, 投与を中止するなど適切な処置を行うこと.

	10%以上	1~10%未満	1%未満	頻度不明
精神神経系	頭痛, 浮動性めまい			
感覚器		鼻閉	鼻出血	
消化器	消化不良	恶心, 胃・腹部痛, 下痢, 嘔吐, 胃食道逆流, 便秘,		胃腸炎

	10%以上	1~10%未満	1%未満	頻度不明
		嚥下障害, 胃炎, 腹部膨満		
循環器		低血圧, 動悸, 潤紅, 失神		
呼吸器		呼吸困難		
血液		貧血		
その他		末梢性浮腫, 疲労, 顔面浮腫		

5. 高齢者への投与

血中濃度の上昇が認められているので、用量調節期においては、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔薬物動態の項参照〕

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。また妊娠可能な女性に対しては、適切な避妊を行うよう指導すること。〔動物実験において、ラットで心室中隔欠損、骨化遅延（胸骨分節）及び全胚吸収がヒトの8.1倍の全身曝露量で発現することが報告されている¹⁾。また、ウサギで流産及び全胚吸収がそれぞれヒトの3.8倍及び12.6倍の全身曝露量で発現することが報告されている²⁾。〕

(2) 授乳中の女性への投与は避けること。やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている³⁾。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児等に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

8. 過量投与

微候、症状：過度の血圧低下等が起こる可能性がある。

処置：過量投与時は、症状に応じて適切な処置を行うこと。過度の血圧低下の場合は、昇圧剤投与等の支持療法を必要に応じて行う。なお、蛋白結合率が高いので、血液透析による除去は期待できない。

9. 適用上の注意

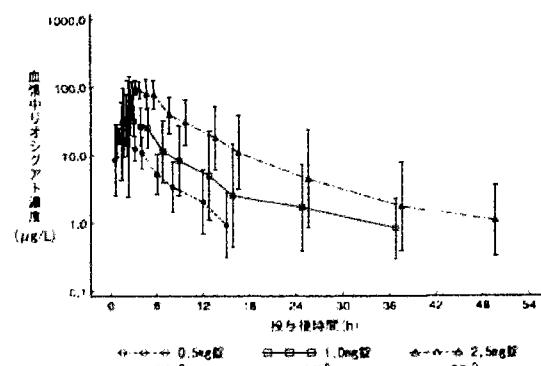
薬剤交付時：PTP 包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

■ 薬物動態

1. 血漿中濃度

(1) 単回投与

日本人健康成人男性27例に本剤0.5、1.0及び2.5mgを空腹時単回経口投与したとき、本剤は速やかに吸収され、血漿中リオシグアト濃度は投与1~1.5時間後にピークに達し、 C_{max} 及びAUCは用量に応じて増加した⁴⁾。



日本人健康成人に本剤0.5、1.0及び2.5mgを空腹時単回投与した際の血漿中リオシグアト濃度推移（幾何平均値/幾何標準偏差）

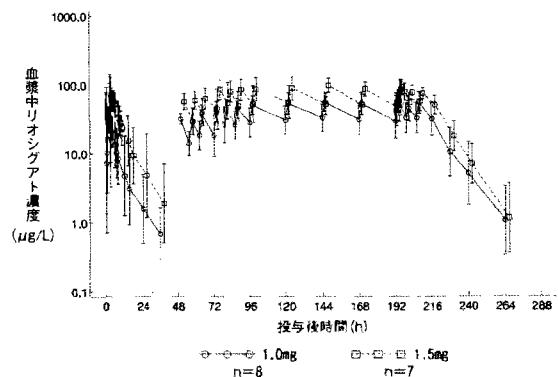
日本人健康成人に本剤0.5、1.0及び2.5mgを空腹時単回投与した際のリオシグアトの薬物動態学的パラメータ（幾何平均値/幾何CV%）

投与量	C_{max} ($\mu\text{g/L}$)	t_{max}^* (h)	AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{h/L}$)	$t_{1/2}$ (h)
0.5mg	22.9/31.5	1.0 (0.5-1.5)	106/56.4	4.15/46.1
1.0mg	49.7/23.6	1.0 (0.5-1.5)	272/101	6.33/86.4
2.5mg	126/17.1	1.5 (0.75-4.0)	824/70.9	7.59/47.2

*：中央値（範囲）

(2) 反復投与

日本人健康成人男性15例に本剤1.0及び1.5mgを1日3回7日間反復投与したとき、血漿中リオシグアト濃度は、投与開始7日後までに定常状態に達した。定常状態における C_{max} は初回投与に比べて1.18~1.25倍増加したが、AUCはほとんど変動しなかった⁵⁾。



日本人健康成人に本剤1.0及び1.5mgを1日3回7日間反復投与した際の定常状態における血漿中リオシグアト濃度推移（幾何平均値/幾何標準偏差）

日本人健康成人に本剤1.0及び1.5mgを1日3回7日間反復投与した際の定常状態におけるリオシグアトの薬物動態学的パラメータ（幾何平均値/幾何CV%）

投与量	C _{max} (μ g/L)	t _{max} * (h)	AUC ₍₀₋₇₎ (μ g · h/L)	t _{1/2} (h)
1.0mg 1日3回	59.9/35.8	1.50 (0.5-4.0)	325/40.3	9.69/28.7
1.5mg 1日3回	101/27.6	1.50 (0.5-4.0)	516/29.3	9.17/25.7

*：中央値（範囲）

2. 吸収・分布・排泄（外国人での成績）

本剤の絶対的バイオアベイラビリティは94%であった。本剤の定常状態での分布容積は30Lである。本剤の血漿蛋白結合率は約95%であり、主に血清アルブミン及び α -1-酸性糖蛋白と結合した。

3. 代謝

本剤は、主にCYP1A1, CYP2C8, CYP2J2及びCYP3Aによって脱メチル化され、主代謝物M-1が生成される（*in vitro*）。その後、薬理活性のないN-グルクロン酸抱合体に代謝される。肝臓及び肺において主代謝物の生成に関わるCYP1A1は、タバコの煙等に含まれる多環芳香族炭化水素によって誘導されることが報告されている。

4. 食事の影響（外国人での成績）

健康成人23例に本剤2.5mgを高脂肪食・高カロリー食摂取後に単回経口投与したとき、空腹時と比較して、本剤のC_{max}はおよそ35%低下したが、AUCは低下しなかった。

5. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者及び肺動脈性肺高血圧症患者

母集団薬物動態の結果、国際共同第Ⅲ相試験に組み入れられた慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者及び肺動脈性肺高血圧症患者における定常状態のAUCは、健康成人の約3倍と推定された。

6. 高齢者（外国人での成績）

高齢者（65歳以上）では、全身及び腎クリアランスの低下により、若年者よりもAUCが約40%高かった⁶⁾。

7. 肝機能障害（外国人での成績）

軽度の肝機能障害（Child-Pugh分類A）及び中等度の肝機能障害（Child-Pugh分類B）のある非喫煙者では、本剤のAUCは健康成人と比べてそれぞれ72%及び62%増加した⁷⁾。

8. 腎機能障害（外国人での成績）

軽度の腎機能障害（クレアチニン・クリアランス50～80mL/min未満）、中等度の腎機能障害（クレアチニン・クリアランス30～50mL/min未満）、重度の腎機能障害（クレアチニン・クリアランス30mL/min未満）のある非喫煙者では、本剤のAUCは健康成人と比べてそれぞれ98%，128%，72%増加した⁸⁾。

9. 喫煙者（外国人での成績）

喫煙者では本剤の血漿中濃度が50～60%低下する。喫煙によって、本剤の代謝酵素であるCYP1A1が誘導されるためと考えられる⁹⁾。

10. 薬物相互作用試験（外国人での成績）

(1) ニトログリセリン

健康成人6例を対象としたプラセボ対照二重盲検クロスオーバー試験により本剤2.5mg又はプラセボ投与8及び24時間後の各時点にニトログリセリン0.4mgを舌下投与したときの薬力学的相互作用を検討した。相加的な血管拡張作用がみられ、本剤投与8時間後のニトログリセリン舌下投

与時でも、プラセボ投与よりも有意な収縮期血圧の低下が認められた¹⁰⁾。

(2) シルデナフィルクエン酸塩

シルデナフィルクエン酸塩20mg1日3回投与により安定している肺動脈性肺高血圧症患者7例を対象として、本剤0.5mgをシルデナフィルクエン酸塩20mg投与3時間後、さらに1.0mgを2時間後に単回投与したときの肺及び全身血行動態に及ぼす影響を検討した。本剤をシルデナフィルクエン酸塩に上乗せ投与したところ、血行動態に相加的な影響が認められた¹¹⁾。

(3) ケトコナゾール（経口剤：国内未発売）

健康成人16例を対象としたクロスオーバー試験により本剤0.5mgを単独又はケトコナゾール400mgを1日1回4日間投与後に併用して食後単回投与した。ケトコナゾール併用により本剤のC_{max}が46%上昇し、AUCが約150%増加した。なお、代謝物M-1のC_{max}は49%低下し、AUCは24%減少した¹²⁾。

(4) 制酸剤

健康成人12例を対象としたクロスオーバー試験により本剤2.5mgを単独又は水酸化アルミニウムゲル/水酸化マグネシウム合剤10mL併用して、それぞれ空腹時単回投与した。制酸剤との併用により本剤のC_{max}が56%低下し、AUCは34%減少した。なお、消失半減期が5.9時間から8.6時間に延長した¹³⁾。

(5) ボセンタン

肺動脈性肺高血圧症患者における母集団薬物動態解析の結果では、ボセンタンを非併用の患者に比べ併用した患者では、本剤の定常状態におけるAUCが27%低かった¹⁴⁾。

(6) オメプラゾール

健康成人12例を対象としたクロスオーバー試験により本剤2.5mgを単独又はオメプラゾール40mgを1日1回4日間投与後に空腹時単回投与した。オメプラゾール併用による本剤のC_{max}及びAUCの低下はそれぞれ35%及び26%であった¹⁵⁾。

(7) クラリスロマイシン

健康成人14例を対象としたクロスオーバー試験により本剤1.0mgを単独又はクラリスロマイシン500mgを1日2回4日間投与後に併用して食後単回投与した。クラリスロマイシン併用により本剤のC_{max}が4%上昇し、AUCが41%増加した¹⁶⁾。

(8) その他の薬剤

アセチルサリチル酸、ミダゾラム又はワルファリンとの併用において、臨床的に意味のある相互作用はみられなかった。

■ 臨床成績

1. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者を対象とした試験

(1) プラセボ対照二重盲検比較試験（国際共同第Ⅲ相試験）

肺動脈血栓内膜摘除術不適応又は本手術後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者261例（日本人16例を含む）を対象とした比較試験において、本剤（用量調節法：被験者の血圧、忍容性等に応じて1.0～2.5mgを1日3回8週間投与し、8週時点の用量をさらに8週間投与）又はプラセボを16週間投与した。その結果、有効性主要評価項目である6分間歩行距離のベースラインからの変化は、プラセボ投与群と比べ本剤投与群において有意に大きかった（p<0.0001、層別Wilcoxon検定）。さらに、副次的

評価項目[肺血管抵抗, ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント(NT-proBNP), WHO機能分類]においても, 本剤投与群ではプラセボ投与群に比べて有意な改善効果を示し, 6分間歩行距離と一貫した結果であった¹⁷⁾.

有効性評価項目の投与開始前から16週後の変化

評価項目 (単位)	本剤投与群 [症例数]	プラセボ投与群 [症例数]
主要評価項目		
6分間歩行距離 (m)	38.9±79.3 [173]	-5.5±84.3 [88]
平均値±SD		
投与群間の比較 : 45.69(24.74~66.63) ^{注1)} p<0.0001 ^{注2)}		
主な副次的評価項目		
肺血管抵抗 (dyn·sec/cm ⁵)	-225.7±247.5 [151]	23.1±273.5 [82]
平均値±SD		
投与群間の比較 : -246.43(-303.33~-189.53) ^{注1)} p<0.0001 ^{注2)}		
NT-proBNP (pg/mL)	-290.7±1716.9 [150]	76.4±1446.6 [73]
平均値±SD		
投与群間の比較 : -443.99(-842.95~-45.03) ^{注1)} p<0.0001 ^{注2)}		
WHO機能分類 ^{注3)} 症例数(%)		
改善	57(32.9%)	13(14.9%)
不变	107(61.8%)	68(78.2%)
悪化	9(5.2%)	6(6.9%)
投与群間の比較 : p=0.0026 ^{注2)}		

SD: 標準偏差

注1) : ベースライン値を共変量, 投与群及び国/地域を主効果とした共分散分析より推定した最小二乗平均値の差(本剤投与群-プラセボ投与群)とその95%信頼区間

注2) : 国/地域を層とした層別Wilcoxon検定

主要評価項目が有意水準両側5%で有意であった場合, 副次的評価項目について表に示した項目の順に逐次的な検定を実施した。

注3) : WHO機能分類のクラスが1段階以上改善した場合を「改善」, 変化しなかった場合を「不变」, 1段階以上悪化した場合を「悪化」と分類した。投与群間の比較のための検定には, クラスの変化量(治験終了時のクラス-開始時のクラス)を用いた。

日本人部分集団は少数例(本剤投与群: 11例, プラセボ投与群: 5例)であり, ばらつきが大きく, 主要評価項目である6分間歩行距離のベースラインからの変化量(平均値±標準偏差)は, 本剤投与群で31.9±148.6m(中央値: 64.0m), プラセボ投与群で36.0±36.4m(中央値: 14.0m)であった。しかしながら, 主な副次的評価項目である肺血管抵抗の変化量は, 本剤投与群で-129.6±122.5(dyn·sec/cm⁵), プラセボ投与群では15.7±120.8(dyn·sec/cm⁵)であり, 全体集団と同様に血行動態改善効果が認められた¹⁷⁾。

(2) 長期継続投与試験(国際共同第Ⅲ相試験)

プラセボ対照二重盲検比較試験に参加した慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者237例を対象に, 本剤0.5~2.5mg 1日3回の用量で適宜漸増する長期継続投与試験を実施した。237例(日本人14例を含む)を対象とした中間解析の結果, 6分間歩行距離のベースラインからの平均変化量は, 6カ月後(218例)で56.5m, 9カ月後(215例)で49.7m, 12カ月後(172例)で51.3m, 18カ月後(114例)で51.1mであった。プラセボ対照二重盲検比較試験で認められた本剤投与による6分間歩行距離の改善は, 長期継続投与においても維持されていることが示された。日本人部分集団(14例)においては, 6分間歩行距離のベースラインから

の平均変化量は, 6カ月後(11例)で86.3m, 9カ月後(12例)で80.9m, 12カ月後(12例)で62.9m, 18カ月後(9例)で89.6mであった¹⁸⁾。

2. 肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした試験

(1) プラセボ対照二重盲検比較試験(国際共同第Ⅲ相試験)

肺動脈性肺高血圧症患者443例(日本人26例を含む)を対象とした比較試験において, 本剤「用量調節法1(用量調節群)」: 被験者の血圧, 忍容性等に応じて1.0~2.5mgを1日3回8週間投与し, 8週時点の用量をさらに4週間投与, 用量調節法2(1.5mg群, 探索的用量群[63例]): 被験者の血圧, 忍容性等に応じて最大1.5mgまでを1日3回8週間投与し, 8週時点の用量をさらに4週間投与)又はプラセボを12週間投与した。その結果, 有効性主要評価項目である6分間歩行距離のベースラインからの変化は, プラセボ投与群と比べ用量調節群において有意に大きかった(p<0.0001, 層別Wilcoxon検定)。さらに, 副次的評価項目[肺血管抵抗, NT-proBNP, WHO機能分類]においても, 用量調節群ではプラセボ投与群に比べて有意な改善効果を示し, 6分間歩行距離と一貫した結果であった¹⁹⁾。

有効性評価項目の投与開始前から12週後の変化

評価項目 (単位)	用量調節群 [症例数]	プラセボ投与群 [症例数]
主要評価項目		
6分間歩行距離 (m)	29.6±65.8 [254]	-5.6±85.5 [126]
平均値±SD		
投与群間の比較 : 35.78(20.06~51.51) ^{注1)} p<0.0001 ^{注2)}		
主な副次的評価項目		
肺血管抵抗 (dyn·sec/cm ⁵)	-223.3±260.1 [232]	-8.9±316.6 [107]
平均値±SD		
投与群間の比較 : -225.72(-281.37~-170.08) ^{注1)} p<0.0001 ^{注2)}		
NT-proBNP (pg/mL)	-197.9±1721.3 [228]	232.4±1011.1 [106]
平均値±SD		
投与群間の比較 : -431.81(-781.52~-82.10) ^{注1)} p<0.0001 ^{注2)}		
WHO機能分類 ^{注3)} 症例数(%)		
改善	53(20.9%)	18(14.4%)
不变	192(75.6%)	89(71.2%)
悪化	9(3.5%)	18(14.4%)
投与群間の比較 : p=0.0033 ^{注2)}		

SD: 標準偏差

注1) : ベースライン値を共変量, 投与群, 割り付け時の層別因子(PAH治療薬の併用の有無)及び国/地域を主効果とした共分散分析より推定した最小二乗平均値の差(用量調節群-プラセボ投与群)とその95%信頼区間

注2) : 割り付け時の層別因子及び国/地域を層とした層別Wilcoxon検定

主要評価項目が有意水準両側5%で有意であった場合, 副次的評価項目について表に示した項目の順に逐次的な検定を実施した。

注3) : WHO機能分類のクラスが1段階以上改善した場合を「改善」, 変化しなかった場合を「不变」, 1段階以上悪化した場合を「悪化」と分類した。

投与群間の比較のための検定には, クラスの変化量(治験終了時のクラス-開始時のクラス)を用いた。

日本人部分集団は少数例(用量調節群: 16例, プラセボ投与群: 7例, 1.5mg群: 3例)であり, ばらつきが大きく, 主要評価項目である6分間歩行距離のベースラインからの変化量(平均値±標準偏差)は, 用量調節群で21.4±35.7m(中央値: 23.0m), プラセボ投与群で40.1±49.4m(中央値: 32.0m)であり, 明らかな差は認

められなかった。しかしながら、主な副次的評価項目である肺血管抵抗の変化量は、用量調節群で -160.6 ± 161.7 (dyn·sec/cm⁵)、プラセボ投与群では -73.9 ± 163.1 (dyn·sec/cm⁵) であり、全体集団と同様に、本剤投与による血行動態改善効果が認められた¹⁹⁾。

(2) 長期継続投与試験 (国際共同第Ⅲ相試験)

プラセボ対照二重盲検比較試験に参加した肺動脈性肺高血圧症患者396例を対象に、本剤0.5~2.5mg 1日3回の用量で適宜漸増する長期継続投与試験を実施した。396例 (日本人21例を含む) を対象とした中間解析の結果、6分間歩行距離のベースラインからの平均変化量は、6ヵ月後 (366例) で52.8m、9ヵ月後 (354例) で52.2m、12ヵ月後 (327例) で51.4m、18ヵ月後 (245例) で49.6mであった。プラセボ対照二重盲検比較試験で認められた本剤投与による6分間歩行距離の改善は、長期継続投与においても維持されていることが示された。日本人部分集団 (21例)においては、6分間歩行距離のベースラインからの平均変化量は、6ヵ月後 (18例) で60.8m、9ヵ月後 (18例) で57.3m、12ヵ月後 (18例) で50.2m、18ヵ月後 (10例) で69.7mであった²⁰⁾。

■ 薬効薬理

1. 作用機序

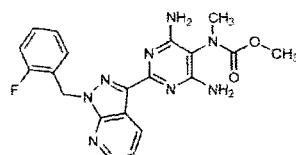
内因性一酸化窒素 (NO) に対する可溶性グアニル酸シクラーゼ (sGC) の感受性を高める作用とNO非依存的に直接sGCを刺激する作用の2つの機序を介し、環状グアニシンリン酸 (cGMP) の産生を促進する²¹⁾。

2. 肺高血圧症モデルに対する作用

低酸素誘発肺高血圧症マウスモデル及びモノクロタリン誘発肺高血圧症ラットモデルにおいて、経口投与で右室収縮期圧の上昇、右室肥大及び肺血管リモデリングを抑制した²¹⁾。

■ 有効成分に関する理化学的知見

構造式：



一般名：リオシグアト (Riociguat) JAN
(riociguat) INN

化学名：Methyl N-(4,6-diamino-2-{1-[(2-fluorophenyl)methyl]-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl}pyrimidin-5-yl)-N-methylcarbamate

分子式：C₂₀H₁₉FN₆O₂

分子量：422.42

性状：本品は白色～帯黄色の粉末である。

本品はN,N-ジメチルホルムアミド又はジメチルスルホキシドに溶けやすく、アセトニトリル又はエタノール (99.5) に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

■ 包装

錠 剂

0.5mg PTP包装	100錠 (10錠×10)
1.0mg PTP包装	100錠 (10錠×10)
2.5mg PTP包装	100錠 (10錠×10)

■ 主要文献

- 1) Klaus, A. M. : バイエル薬品社内資料 [ラットにおける胚・胎児発生に関する毒性試験] (2006)
- 2) Langewische, F. W. : バイエル薬品社内資料 [ウサギにおける胚・胎児発生に関する毒性試験] (2006)
- 3) Schwarz, T. : バイエル薬品社内資料 [ラットにおける乳汁中分泌に関する試験] (2010)
- 4) 金谷久美子ら : バイエル薬品社内資料 [健康成人における単回投与試験] (2011)
- 5) 金谷久美子ら : バイエル薬品社内資料 [健康成人における反復投与試験] (2011)
- 6) Nadel, A. et al. : バイエル薬品社内資料 [外国人高齢者における薬物動態試験] (2012)
- 7) Frey, R. et al. : バイエル薬品社内資料 [外国人肝障害患者を対象とした臨床薬理試験] (2012)
- 8) Frey, R. et al. : バイエル薬品社内資料 [外国人腎障害患者を対象とした臨床薬理試験] (2012)
- 9) Unger, S. et al. : バイエル薬品社内資料 [外国人健康被験者における薬物動態の統合解析レポート] (2012)
- 10) Frey, R. et al. : バイエル薬品社内資料 [ニトログリセリンとの薬物相互作用試験] (2011)
- 11) Frey, R. et al. : バイエル薬品社内資料 [シルデナフィルクエン酸塩との薬物相互作用試験] (2010)
- 12) Weimann, G. et al. : バイエル薬品社内資料 [ケトコナゾールとの薬物相互作用試験] (2010)
- 13) Frey, R. et al. : バイエル薬品社内資料 [制酸剤との薬物相互作用試験] (2012)
- 14) Frey, R. et al. : バイエル薬品社内資料 [肺動脈性肺高血圧症患者における第Ⅲ相試験の母集団PK/PD解析レポート] (2012)
- 15) Frey, R. et al. : バイエル薬品社内資料 [オメプラゾールとの薬物相互作用試験] (2012)
- 16) Frey, R. et al. : バイエル薬品社内資料 [クラリスロマイシンとの薬物相互作用試験] (2010)
- 17) Neuser, D. : バイエル薬品社内資料 [慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者におけるプラセボ対照二重盲検比較試験] (2013)
- 18) Neuser, D. : バイエル薬品社内資料 [慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者における長期継続投与試験] (2013)
- 19) Neuser, D. : バイエル薬品社内資料 [肺動脈性肺高血圧症患者におけるプラセボ対照二重盲検比較試験] (2013)
- 20) Neuser, D. : バイエル薬品社内資料 [肺動脈性肺高血圧症患者における長期継続投与試験] (2013)
- 21) Schermuly, R. T. et al. : Eur Respir J 32, 881 (2008)

■ 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下さい。

バイエル薬品株式会社・メディカルインフォメーション

〒530-0001 大阪市北区梅田二丁目4番9号

■ バイエル医療用医薬品のお問い合わせ先
バイエル薬品株式会社・くすり相談 ☎ 0120-106-398

製造販売元 **バイエル薬品株式会社**
大阪市北区梅田二丁目4番9号