

日本標準商品分類番号

871139

薬価基準収載

2011年5月(改訂第3版)

医薬品の適正使用に欠かせない情報です。使用前に必ずお読みください。

## 新医薬品の「使用上の注意」の解説

●抗てんかん剤●

処方せん医薬品\*

**イーケブラ錠250mg**  
**イーケブラ錠500mg**  
レベチラセタム錠

\*：注意－医師等の処方せんにより使用すること

**E Keppra® Tablets 250mg・500mg**

【**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

製造販売元



**ユーシービージャパン株式会社**

東京都千代田区神田駿河台2丁目2番地

販 売



**Otsuka 大塚製薬株式会社**

# 目次

---

はじめに	1
効能・効果	2
用法・用量	5
用法・用量に関連する使用上の注意	6
禁 忌	9
使用上の注意	10
1. 慎重投与	10
2. 重要な基本的注意	11
3. 副作用	12
4. 高齢者への投与	22
5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	23
6. 小児等への投与	24
7. 過量投与	24
8. 適用上の注意	25
9. その他の注意	25
引用文献	27

## はじめに

イーケプラ。(一般名：レベチラセタム)は、ユーシービー社(ベルギー)において、1980年代初期に同社製品であるピラセタム(本邦における商品名：ミオカーム。内服液33.3%)の類似化合物に関する研究の過程において新規中枢作用物質として発見された、光学活性をもつピロリドン誘導体(*S*-光学異性体)です。なお、*R*-光学異性体には抗てんかん薬としての活性はほとんどありません。

本剤は脳のシナプス小胞たん白質2A(SV2A; Synaptic Vesicle Protein 2A)との特異的な結合により、てんかん発作抑制作用を示す、新しい作用機序をもつ薬剤です。

レベチラセタムは、「成人てんかん患者における部分発作に対する他の抗てんかん薬との併用療法」を最初の適応として、1999年11月には米国食品医薬品局(FDA)、2000年9月には欧州医薬品庁(EMA、現EMA)にて承認されました。以降、海外では単剤療法、小児及び全般発作などへの適応拡大も進め、2010年1月現在では世界92カ国で承認または販売されております。

本邦においては1995年より臨床試験を開始し、今回、先行する外国での開発と同様に「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」を適応症として、承認されました。

本冊子では、本剤のご使用に際しての注意事項を項目ごとに解説しております。本剤の適正使用の一助となれば幸甚に存じます。

お願い

弊社医薬品で副作用等を経験された場合には弊社医薬情報担当者(MR)までご連絡の上、調査へのご協力をお願い申し上げます。

## 効能・効果

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

### （解説）

国内臨床試験にて、既存の抗てんかん薬1～3剤により治療を受けているにもかかわらず、発作のコントロールが不十分な部分発作を有するてんかん患者（観察期間（12週）における部分発作回数が12回以上/12週（2回以上/4週ごと））を対象とし、本剤の有効性及び安全性について、2つのプラセボ対照無作為化、二重盲検、並行群間比較法を実施し、検討いたしました（N165試験<sup>1)</sup>、N01221試験<sup>2)</sup>）。

その結果、N165試験では評価期間における週あたりの部分発作回数の共分散分析を主解析とし、レベチラセタム群のプラセボ群に対する減少率（95%信頼区間）は1000mg/日群で18.8（6.0、29.9）%、3000mg/日群で23.0（10.7、33.6）%であり、レベチラセタム1000mg/日群及び3000mg/日群はプラセボ群に比較して部分発作の抑制効果を認めました。

N01221試験では評価期間における週あたりの部分発作回数減少率の解析で1000mg/日群、3000mg/日群及びプラセボ群の差を確認できなかったものの（ $p=0.067$ ）、探索的に行ったプラセボ群とレベチラセタム3000mg/日群との比較では、 $p$ 値は0.05を下回り（ $p=0.025$ ）、その中央値の差（95%信頼区間）は14.93（1.98、27.64）%で、レベチラセタムの有効性を示唆するものでした。

50%レスポンス率においても、評価期間における週あたりの部分発作回数及び観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率と同様な結果が得られています。

評価期間における週あたりの部分発作回数の対数化調整済平均値：国内臨床試験

	プラセボ群	レベチラセタム群			
		500mg/日	1000mg/日	2000mg/日	3000mg/日
N165 試験	(N=70)	—	(N=72)	—	(N=71)
例数 <sup>a)</sup>	65	—	64	—	63
LSM <sup>b)</sup> (log <sub>e</sub> transformed)	1.563	—	1.354	—	1.302
減少率(%) <sup>c)</sup>	—	—	18.8	—	23.0
(95%信頼区間)	—	—	(6.0, 29.9)	—	(10.7, 33.6)
$p$ 値 <sup>d)</sup>	—	—	0.006	—	<0.001
N01221 試験	(N=70)	(N=71)	(N=70)	(N=70)	(N=70)
例数 <sup>a)</sup>	69	68	68	68	66
LSM <sup>b)</sup> (log <sub>e</sub> transformed)	1.384	1.363	1.351	1.387	1.268
減少率(%) <sup>c)</sup>	—	2.1	3.2	-0.3	10.9
(95%信頼区間)	—	(-11.6, 14.0)	(-10.2, 15.0)	(-14.3, 11.9)	(-1.6, 21.8)
$p$ 値 <sup>d)</sup>	—	0.754	0.619	0.958	0.084

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

b) 評価期間における週あたりの部分発作回数の自然対数変換後の共分散分析における最小二乗平均値

c) プラセボ群に対する減少率

d) プラセボ群との比較：共分散分析

観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率：国内臨床試験

	プラセボ群	レベチラセタム群			
		500mg/日	1000mg/日	2000mg/日	3000mg/日
N165 試験	(N=70)	—	(N=72)	—	(N=71)
例数 <sup>a)</sup>	65	—	64	—	63
中央値	6.11	—	19.61	—	27.72
Q1- Q3	- 22.53- 34.61	—	2.74- 60.14	—	- 6.30- 55.29
中央値の差 <sup>b)</sup>	—	—	21.4	—	21.6
(95%信頼区間)	—	—	(7.0, 36.6)	—	(6.2, 37.5)
p 値 <sup>c)</sup>	—	—	0.005	—	0.007
N01221 試験	(N=70)	(N=71)	(N=70)	(N=70)	(N=70)
例数 <sup>a)</sup>	69	68	68	68	66
中央値	12.50	12.92	18.00	11.11	31.67
Q1- Q3	- 5.81- 31.25	- 13.56- 41.89	- 12.25- 39.91	- 19.64- 39.09	0.00- 52.07
中央値の差 <sup>b)</sup>	—	0.43	2.27	- 2.12	14.93
(95%信頼区間)	—	(- 12.35, 13.21)	(- 9.23, 14.44)	(- 15.30, 10.33)	(1.98, 27.64)
p 値 <sup>c)</sup>	—	0.918	0.700	0.745	0.025

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

b) プラセボ群との中央値の差

c) プラセボ群との比較：Wilcoxon 順位和検定

50%レスポonderレート：国内臨床試験

	プラセボ群	レベチラセタム群			
		500mg/日	1000mg/日	2000mg/日	3000mg/日
N165 試験	(N=70)	—	(N=72)	—	(N=71)
n <sup>a)</sup> /Total <sup>b)</sup>	9/65	—	20/64	—	18/63
(%)	(13.8)	—	(31.3)	—	(28.6)
オッズ比 <sup>c)</sup>	—	—	2.8	—	2.5
(95%信頼区間)	—	—	(1.2, 6.8)	—	(1.0, 6.1)
p 値 <sup>d)</sup>	—	—	0.021	—	0.045
N01221 試験	(N=70)	(N=71)	(N=70)	(N=70)	(N=70)
n <sup>a)</sup> /Total <sup>b)</sup>	8/69	13/68	12/68	11/68	22/66
(%)	(11.6)	(19.1)	(17.6)	(16.2)	(33.3)
オッズ比 <sup>c)</sup>	—	1.8	1.6	1.5	3.8
(95%信頼区間)	—	(0.7, 4.7)	(0.6, 4.3)	(0.6, 3.9)	(1.6, 9.4)
p 値 <sup>d)</sup>	—	0.226	0.319	0.440	0.003

a) 50%レスポonderの被験者数

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

c) プラセボ群に対するオッズ比

d) プラセボ群との比較：Logistic 回帰分析

また、外国プラセボ対照比較試験3試験（N051試験<sup>3)</sup>、N132試験<sup>4)</sup>、N138試験<sup>5)</sup>）の併合解析結果（1000～3000mg/日群の併合）<sup>6)</sup>は、すべての部分発作型でレベチラセタム群はプラセボ群と比較して高い減少率を示し、統計学的有意差を認めました。これらの結果は、N165試験の結果を支持するものでした。

**外国プラセボ対照二重盲検比較試験3試験併合解析における発作型別  
週あたりの発作回数減少率の中央値**

併合解析 (N051試験, N132 試験, N138試験)	プラセボ群		レベチラセタム群		中央値の差 (95%信頼区間)	p値 <sup>a)</sup>
	例数	週あたりの 発作回数減少率 (%)	例数	週あたりの 発作回数減少率 (%)		
部分発作 (ITT)	301	7.0	559	32.5	26.6 (19.9, 33.4)	<0.001
SPS	119	17.0	210	42.7	17.3 (0.0, 36.3)	0.039
CPS	278	9.6	512	36.1	24.5 (16.4, 32.1)	<0.001
SGTC	98	22.6	173	68.5	34.3 (11.8, 57.1)	<0.001
SPS+CPS	299	8.9	550	32.6	25.5 (18.3, 32.6)	<0.001

SPS：単純部分発作、CPS：複雑部分発作、SGTC：二次性全般化発作

a) レベチラセタム群とプラセボ群の比較：Wilcoxon順位和検定

ISE：Table 6.7.c

以上のことから、本剤の効能・効果を「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」と設定いたしました。

## 用法・用量

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。

### (解説)

国内臨床試験成績を中心として、既に外国で得られている知見も参考に、有効性及び安全性の観点から検討を行った結果、日本人におけるレベチラセタムの推奨1日用量は、以下の点から1000mg/日が適切であると判断し、設定しました。

- ・国内プラセボ対照比較試験（N165 試験）では、1000mg/日で各評価項目にてプラセボに対して統計学的に有意であり、レベチラセタム1000mg/日のプラセボに対する有効性が検証されました。1000mg/日群と3000mg/日群間の本剤有効性の比較でも、明らかな違いは認められませんでした。有害事象の発現率においても、プラセボ群とレベチラセタム各投与群（N165 試験：1000mg/日及び3000mg/日）（N01221 試験：500mg/日、1000mg/日、2000mg/日及び3000mg/日）の間に大きな違いはありませんでした。
- ・外国プラセボ対照比較試験（N051 試験及びN132 試験）での1000mg/日は、各評価項目において一貫してプラセボに対して統計学的に有意に優れており、有効性が示唆されました。1000mg/日と併せて2000mg/日、3000mg/日についても有効性の検討を行った結果、いずれの用量もプラセボ群に対して統計学的に有意に優れていました。しかし、2000mg/日及び3000mg/日の有効性は、1000mg/日より高い傾向にはあるものの、明らかな差はなく、用量反応性を確認するには至りませんでした。また、WHOの定める1日用量（DDD: Defined Daily Dose）は1500mgとされていますが、外国において最も多く使用されている本剤の用量は1000mg/日と考えられました。

また、1000mg/日を超える用量については、国内臨床試験（第I相試験を除く）において、レベチラセタム3000mg/日を超える用量の有効性及び安全性の検討を行っていませんが、以下の点も考慮し、3000mgを1日最高用量として設定しました。

- ・1000mg/日と3000mg/日の間に明確な有効性の差は確認できていないものの、個々の患者の臨床症状によっては、最高用量3000mg/日まで増量することで、更なる有効性が得られる可能性がありました。
- ・3000mg/日の安全性において、1000mg/日と同様にプラセボ群と比較して有害事象の発現率に明らかな違いはなく、増量することに伴う安全性上のリスクは低いと考えられました。

なお、1000mg/日を超える高用量を投与する場合の増量方法は、CCDS（Company Core Data Sheet；企業中核データシート）の記載を参考にしています。本増量方法は、国内試験にて実施した方法（2週間ごとに1000mg/日ずつ増量）であり、安全性及び忍容性に問題はなく、本邦でも推奨できる方法と判断しました。

## 《用法・用量に関連する使用上の注意》

1. 本剤は他の抗てんかん薬と併用して使用すること。〔国内臨床試験において、本剤単独投与での使用経験はない。〕

### (解説)

国内臨床試験において、本剤は他の抗てんかん薬との併用療法で薬剤の評価を行っており、単独での使用経験はありません。

2. 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

### (解説)

本剤は腎排泄型の薬剤であり、腎機能障害のある患者では、本剤の腎からの排泄が遅延する可能性があります。用量調節方法につきましては、腎機能低下者におけるレベチラセタムの薬物動態を検討した外国臨床試験<sup>7,8)</sup>の結果に基づき、設定しました。

腎機能低下を有する患者では、腎機能低下の程度に応じて本剤の全身クリアランス、及び本剤並びに主代謝物（ucb L057）の腎クリアランスが低下し、AUCは腎機能低下の程度に応じて増加しました。全身クリアランスは腎機能正常者と比べ、軽度低下者で35%、軽～中等度低下者で59%、中等度低下者で61%低下し、主代謝物の生成量も腎機能低下の程度とともに大きくなりました。したがって、腎機能低下者において腎機能正常者と同程度の曝露量とするためには、投与量の調節が必要と考えられました。本剤及び主代謝物（ucb L057）の腎クリアランスがクレアチニンクリアランスと関連したことから、本剤の用量調節の指標として、クレアチニンクリアランスが有用であると考えられます。

薬物動態 パラメータ	腎機能の程度			
	正常 (N=5)	軽度 (N=5)	軽～中等度 (N=5)	中等度 (N=5)
CL <sub>CR</sub> (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	≥90	60-89	40-59	20-39
投与量	1回1000mg 1日2回	1回1000mg 1日2回	1回1000mg 1日2回	1回500mg 1日2回
レベチラセタム				
C <sub>max</sub> (μg/mL)	35.9±3.6	47.8±5.0	71.2±17.1	35.9±7.1
t <sub>max</sub> (h)	1.1±0.8	1.4±0.8	0.8±0.7	0.8±0.7
AUC <sub>0-12h</sub> (μg·h/mL)	276±29	417±50	685±173	354±64
t <sub>1/2</sub> (h)	7.6±0.7	11.4±1.0	16.6±1.9	18.8±1.3
CL/F (L/h)	3.7±0.4	2.4±0.3	1.5±0.4	1.5±0.3
CL <sub>R</sub> (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	36.2±4.8	20.1±1.4	8.6±6.0	6.3±1.6
ucb L057				
C <sub>max</sub> (μg eq/mL)	1.61±0.19	2.94±0.79	7.23±1.94	9.55±1.40
t <sub>max</sub> (h)	2.8±1.8	1.7±2.5	2.1±2.4	6.4±5.5
AUC <sub>0-12h</sub> (μg eq·h/mL)	16.5±1.9	30.8±5.7	79.8±20.4	101.9±13.2
t <sub>1/2</sub> (h)	9.6±1.3	13.3±1.4	22.0±2.1	22.7±0.7
CL <sub>R</sub> (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	228.1±36.6	150.2±44.4	67.1±31.8	34.4±8.2

平均値±SD

CL/F：見かけの全身クリアランス CL<sub>R</sub>：腎クリアランス

(社内資料 (EKEP-00102-01-1001) 腎機能低下者におけるレベチラセタムの薬物動態 (145 試験))<sup>7)</sup>

また、血液透析を受けている末期腎機能障害による無尿症の患者に本剤を単回経口投与したとき、非透析時の消失半減期は平均 24.6 時間でしたが、透析中は 3.1 時間に短縮しました。レベチラセタム及び主代謝物 (ucb L057) の透析による除去効率は高く、それぞれ 60%及び 74%でした。

薬物動態パラメータ	レベチラセタム	主代謝物 (ucb L057)
C <sub>max</sub> (μg/mL)	15.5±3.5	8.34±2.96 <sup>a)</sup>
t <sub>max</sub> (h)	1.7±0.4	44.0
t <sub>1/2</sub> (h)	24.6±7.8	—
AUC <sub>0-44h</sub> (μg·h/mL)	343±120	226±68 <sup>b)</sup>
CL/F (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	18.2±7.2	—
ダイアライザーの除去効率 (%)	59.7±5.0	73.5±5.6
血液透析中の消失半減期 (h)	3.1±0.5	2.7±0.5
血液透析クリアランス (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	127.2±16.9	99.1±9.8

N=5、平均値±SD

a) μg eq/mL

b) μg eq·h/mL

(社内資料 (EKEP-00099-01-1001) 血液透析を受けている末期腎機能障害者におけるレベチラセタムの薬物動態 (N152 試験))<sup>8)</sup>

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・用量を調節すること。

(解説)

肝機能低下者におけるレベチラセタムの薬物動態の検討を行った外国臨床試験<sup>9)</sup>の結果に基づき、設定しました。

軽度 (Child-Pugh 分類 A) ~ 中等度 (Child-Pugh 分類 B) の肝機能低下者において、健康成人と比較してレベチラセタムと主代謝物の薬物動態パラメータ<sup>9)</sup>に大きな差は認められず、全身クリアランスに対する腎外クリアランスの比 ( $CL_{NR}/CL$ ) でも肝機能低下の程度に関連した低下はみられず、本剤の代謝においては肝の役割は重要ではないと考えられました。しかし、重度 (Child-Pugh 分類 C) 肝機能低下者においては、本剤及び主代謝物 (ucb L057) の消失半減期と AUC が健康成人と比べて 2~3 倍増加し、腎クリアランスは 62% 低下しました。この腎クリアランスの低下率はクレアチニンクリアランスに基づき予測した低下率を約 2 倍上回っており、腎機能低下の程度を過小に評価していると考えられました。これは、肝機能低下者ではクレアチニンの産生が低下することによると考えられます。本剤の全身クリアランスは、軽度低下者で健康成人の 99%、中等度低下者で 87%、重度低下者で 46% でした。したがって、重度肝機能低下者においては合併する腎機能低下の程度を慎重に評価し、投与量を調節するようにしてください。

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 <sup>2</sup> ) <sup>a)</sup>	93.1 ± 13.8	120.8 ± 11.9	99.6 ± 13.2	63.5 ± 13.5
レベチラセタム				
$C_{max}$ (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 <sup>2</sup> )	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

## 禁 忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分又はピロリドン誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者

### (解説)

本剤の成分又はピロリドン誘導体に対する過敏症の既往歴のある患者に、本剤を投与した場合、再び過敏症状が発現する可能性が高いと考えられますので、本剤の成分又はピロリドン誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者には、本剤の投与を避けてください。

承認時までの国内臨床試験において、ショック又はアナフィラキシー様症状の副作用報告はありませんが、過敏症と考えられる発疹等の副作用が報告されており、外国においては、ショック又は血管浮腫等が報告されています。

レベチラセタムはピロリドン誘導体であることから、本剤の成分のみならず、ピロリドン誘導体に対しても過敏症の既往歴のある患者に対しては、投与を避ける必要があります。ピロリドン誘導体には、国内では同社製品であるピラセタム（本邦における商品名：ミオカーム内服液 33.3%）が、また海外ではアニラセタム（国内では販売終了）、オクシラセタム\*、プラミラセタム\*、ネフィラセタム\*等があります（\*国内未発売）。

なお、本剤には、有効成分レベチラセタム以外に、以下の添加物が含有されています。

イーケプラ錠250mg	クロスカルメロースナトリウム、マクロゴール6000EP、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、青色2号アルミニウムレーキ
イーケプラ錠500mg	クロスカルメロースナトリウム、マクロゴール6000EP、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、黄色三二酸化鉄

## 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）

#### (解説)

本剤は腎排泄型の薬剤であり、腎機能障害のある患者では、本剤の腎からの排泄が遅延する可能性がありますので、慎重に投与してください。

《用法・用量に関連する使用上の注意》の項（6、7頁）をご参照ください。

(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）

#### (解説)

肝機能低下者におけるレベチラセタムの薬物動態の検討を行った外国臨床試験の結果に基づき、設定しました。

重度肝機能低下者においては合併する腎機能低下の程度を慎重に評価し、投与量を調節するなど慎重に投与してください。

《用法・用量に関連する使用上の注意》の項（8頁）をご参照ください。

(3) 高齢者（「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照）

#### (解説)

高齢者を対象に実施した外国臨床試験（平均年齢77.3歳、範囲61～88歳）にて、レベチラセタム500mgを単回経口投与並びに1回500mg 1日2回11日間反復経口投与したとき、単回投与時と反復投与時の全身クリアランス並びに $t_{1/2}$ はほぼ同程度の値を示し、高齢者でも反復投与による蓄積性又は代謝酵素の誘導などを示唆する所見は認められませんでした。ただし、 $t_{1/2}$ は10.4時間（反復投与）と、若年健康成人の7～8時間と比べると約40%延長しました。

したがって、高齢者でもクレアチニンクリアランス値に基づいて用量調節の必要を判断すべきと考えられますので、慎重に投与してください。

（社内資料（EKEP-00101-01-1001）高齢者（外国人）におけるレベチラセタム単回及び反復経口投与時の薬物動態（N083試験））<sup>10)</sup>

## 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。

### (解説)

本剤を減量又は中止する際には、発疹の発現等で安全性の観点から直ちに投与を中止しなければならない場合を除き、2～4週ごとに1日量として1000mg（500mgの1日2回を単位として）ずつ徐々に減量するなど、慎重な対応を行ってください。

- (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。

### (解説)

自動車の運転等、機械の操作能力への影響に関する試験は行われていませんが、レベチラセタム錠の承認時までの成人を対象とした国内臨床試験において、副作用として傾眠193/543例（35.5%）及び浮動性めまい95/543例（17.5%）が報告されています。

本剤投与中には自動車の運転等、危険を伴う機械の操作には従事させないように十分注意してください。

### 3. 副作用

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、 $\gamma$ -GTP 増加（6.8%）、体重減少（5.7%）、好中球数減少（5.5%）であった。

#### （解説）

承認時までの成人を対象とした国内臨床試験（比較試験を含む）において、安全性が評価された総症例543例中、490例（90.2%）に、臨床検査値の異常を含む副作用（治験薬との因果関係が否定できない有害事象）が認められました。

主なものは鼻咽頭炎 288/543 例（53.0%）、傾眠 193/543 例（35.5%）、頭痛 108/543 例（19.9%）、浮動性めまい 95/543 例（17.5%）、下痢 75/543 例（13.8%）、便秘 59/543 例（10.9%）等でした。

また、主な臨床検査値異常（副作用）は、 $\gamma$ -GTP 増加 37/543 例（6.8%）、体重減少 31/543 例（5.7%）、好中球数減少 30/543 例（5.5%）でした。

『副作用の種類別発現頻度一覧表』をご参照ください（16～21 頁参照）。

#### （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。

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

#### （解説）

承認時までの国内臨床試験において、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）又は中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）の副作用報告はありませんが、外国では本剤の 1999 年の上市以来、30 例のレベチラセタムに関する重度皮膚過敏症反応（多形紅斑を含む）の症例が報告されています。そのうち 20 件の報告では、この種の反応を惹起することが知られている 1 種類以上の薬剤を併用又は最近投与されていましたが、その他の症例では、本事象に関するレベチラセタムの因果関係を完全には否定できないことから、本剤における副作用として、重大な副作用に皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）を、また、その他の副作用に多形紅斑を設定しました。

本剤の投与に際しては、臨床症状を十分に観察し、発熱、紅斑、水疱・びらん、そう痒、咽頭痛、眼充血、口内炎等の症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行ってください。

## 2) 重篤な血液障害（頻度不明\*）

汎血球減少、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。

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

### （解説）

承認時までの国内臨床試験において、重篤な血液障害系の副作用は白血球数減少が 1/543 例（0.2%）報告されました。

本症例は 30 代女性で、併用薬の副作用によりもともと白血球が 2000 と低値でしたが、本剤開始後にさらに 1500 まで低下したため、治験は中止されています。本剤中止後、白血球数は治験開始前の値にほぼ回復しているため、本剤の関与は否定できませんが、併用薬の影響も疑われる症例でした。

また、上記重篤な副作用を含め、血液障害系の副作用としては、国内臨床試験において、汎血球減少症、白血球減少症、血小板減少症についての報告はありませんでしたが、好中球数減少 30/543 例（5.5%）、白血球数減少 21/543 例（3.9%）、血小板数減少 7/543 例（1.3%）が報告されています。

しかし、重篤な血液障害については、外国にて本剤との関連性が疑われた症例が多く報告されており、また血液障害はほぼすべての抗てんかん薬で副作用として発生することが知られていることから、重大な副作用として設定しました。発現頻度は外国市販後の自発報告が主であることから、頻度不明としています。

本剤の投与に際しては、臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行ってください。

## 3) 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。

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

### （解説）

承認時までの国内臨床試験において、肝不全又は肝炎の副作用報告はありませんが、外国では本剤との関連性が否定できない症例が報告されており、上市以来からの集積状況及び本剤のみ使用していた期間に肝不全が発現し、本剤再投与により再発が認められた 1 例が報告されたことから、本剤における副作用として、CCDS に記載しています。全般として、時間経過に伴う報告発現率の増加はみられていませんが、肝不全及び肝炎は他の抗てんかん薬でも重大な副作用として記載されており、また重篤性を勘案し、重大な副作用として設定しました。

本剤投与中に異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行ってください。

#### 4) 膵炎（頻度不明\*）

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

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

#### （解説）

承認時までの国内臨床試験において、膵炎の副作用報告はありませんが、外国では本剤との関連性が否定できない症例が報告されており、上市以来からの集積状況より、本剤における副作用として、CCDSに記載しています。事象の重篤性を勘案し、重大な副作用として設定しました。本剤投与中に激しい腹痛、発熱、嘔気、嘔吐等の症状があらわれたり、膵酵素値の上昇が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行ってください。

## (2) その他の副作用

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

種類/頻度	3%以上	1~3%未満	1%未満	頻度不明*
精神神経系	浮動性めまい、頭痛、不眠症、傾眠、痙攣、抑うつ	不安、体位性めまい、感覚鈍麻、気分変動、睡眠障害、緊張性頭痛、振戦、精神病性障害	攻撃性、健忘、注意力障害、幻覚、運動過多、記憶障害、錯感覚、自殺企図、思考異常、平衡障害、感情不安定、異常行動、協調運動異常、易刺激性、怒り	激越、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、ジスキネジー
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、齲歯、歯痛	口唇炎、歯肉腫脹、歯肉炎、痔核、歯周炎、胃不快感	消化不良	
肝臓	肝機能異常	ALP 増加		
泌尿・生殖器	月経困難症	膀胱炎、頻尿、尿中ブドウ糖陽性、尿中血陽性、尿中蛋白陽性		
呼吸器	鼻咽頭炎、咽頭炎、咽喉頭疼痛、上気道の炎症、インフルエンザ、鼻炎	気管支炎、咳嗽、鼻出血、肺炎、鼻漏		
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		
感覚器		耳鳴	回転性めまい	
その他	倦怠感、発熱、体重減少、体重増加	血中トリグリセリド増加、胸痛、末梢性浮腫、抗痙攣剤濃度増加	無力症、疲労	事故による外傷（皮膚裂傷等）

\* 国内の臨床試験では発現がみられていない。外国の臨床試験成績及び外国の市販後の自発報告に基づく記載のため頻度不明とした。

## (解説)

承認時までの国内臨床試験からの副作用発現状況、また CCDS の記載に基づき記載しています。

## 副作用の種類別発現頻度一覧表

イーケブラ錠の副作用は、安全性解析対象症例 543 例中 490 例 (90.2%) に認められている (承認時)。

	承認時
調査症例数	543
副作用発現症例数	490
副作用発現症例率 (%)	90.2

副作用等の種類	発現症例率 (%)
<b>感染症および寄生虫症</b>	
膿瘍	1 (0.2)
急性扁桃炎	1 (0.2)
アデノウイルス結膜炎	1 (0.2)
虫垂炎	1 (0.2)
気管支炎	9 (1.7)
急性気管支炎	4 (0.7)
慢性気管支炎	1 (0.2)
気管支肺炎	1 (0.2)
蜂巣炎	1 (0.2)
子宮頸管炎	1 (0.2)
慢性副鼻腔炎	2 (0.4)
膀胱炎	13 (2.4)
齲歯	31 (5.7)
蓄膿	2 (0.4)
毛包炎	4 (0.7)
皮膚真菌感染	2 (0.4)
せつ	1 (0.2)
胃腸炎	23 (4.2)
細菌性胃腸炎	1 (0.2)
ウイルス性胃腸炎	2 (0.4)
歯肉感染	2 (0.4)
婦人科クラミジア感染	1 (0.2)
ヘルペス性皮膚炎	1 (0.2)
ヘルペス眼感染	1 (0.2)
単純ヘルペス	6 (1.1)
ヘルペスウイルス感染	1 (0.2)
帯状疱疹	6 (1.1)
麦粒腫	9 (1.7)
膿痂疹	3 (0.6)
感染性表皮嚢胞	2 (0.4)
感染	1 (0.2)
インフルエンザ	17 (3.1)
大葉性肺炎	1 (0.2)
限局性感染	1 (0.2)
伝染性軟属腫	1 (0.2)
爪カンジダ症	1 (0.2)
爪白癬	3 (0.6)
鼻咽頭炎	288 (53.0)
外耳炎	5 (0.9)
中耳炎	5 (0.9)
急性中耳炎	1 (0.2)
爪囲炎	3 (0.6)
咽頭炎	21 (3.9)
肺炎	7 (1.3)
マイコプラズマ性肺炎	2 (0.4)
歯髄炎	1 (0.2)

副作用等の種類	発現症例率 (%)
<b>感染症および寄生虫症</b>	
化膿	5 (0.9)
急性腎盂腎炎	1 (0.2)
気道感染	1 (0.2)
鼻炎	15 (2.8)
副鼻腔炎	2 (0.4)
白色癬	1 (0.2)
股部白癬	1 (0.2)
白癬感染	6 (1.1)
足部白癬	3 (0.6)
扁桃炎	5 (0.9)
尿路感染	1 (0.2)
腔カンジダ症	2 (0.4)
腔感染	1 (0.2)
ウイルス感染	1 (0.2)
外陰部腔炎	1 (0.2)
<b>良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)</b>	
皮膚良性新生物	1 (0.2)
乳腺線維腺腫	1 (0.2)
胃癌	1 (0.2)
脂肪腫	3 (0.6)
メラノサイト性母斑	2 (0.4)
卵巣新生物	2 (0.4)
直腸癌	1 (0.2)
皮膚乳頭腫	5 (0.9)
子宮平滑筋腫	4 (0.7)
<b>血液およびリンパ系障害</b>	
貧血	8 (1.5)
鉄欠乏性貧血	10 (1.8)
リンパ節炎	1 (0.2)
リンパ節症	2 (0.4)
好中球減少症	3 (0.6)
<b>免疫系障害</b>	
過敏症	1 (0.2)
季節性アレルギー	19 (3.5)
<b>内分泌障害</b>	
甲状腺腫	1 (0.2)
高プロラクチン血症	1 (0.2)
甲状腺機能低下症	3 (0.6)
<b>代謝および栄養障害</b>	
食欲不振	11 (2.0)
食欲減退	17 (3.1)
糖尿病	2 (0.4)
電解質失調	1 (0.2)
高アンモニア血症	1 (0.2)
高コレステロール血症	2 (0.4)

副作用等の種類	発現症例率 (%)
<b>代謝および栄養障害</b>	
高カリウム血症	1 (0.2)
高脂血症	1 (0.2)
高トリグリセリド血症	1 (0.2)
高尿酸血症	2 (0.4)
低カリウム血症	1 (0.2)
低ナトリウム血症	2 (0.4)
<b>精神障害</b>	
異常行動	4 (0.7)
適応障害	1 (0.2)
感情不安定	1 (0.2)
攻撃性	1 (0.2)
怒り	1 (0.2)
不安	6 (1.1)
不安障害	1 (0.2)
精神緩慢	1 (0.2)
転換性障害	3 (0.6)
泣き	1 (0.2)
譫妄	1 (0.2)
抑うつ気分	1 (0.2)
うつ病	14 (2.6)
抑うつ症状	1 (0.2)
摂食障害	1 (0.2)
てんかん精神病	3 (0.6)
易興奮性	2 (0.4)
全般性不安障害	1 (0.2)
幻覚	3 (0.6)
幻聴	2 (0.4)
初期不眠症	1 (0.2)
不眠症	29 (5.3)
故意の自傷行為	1 (0.2)
気力低下	1 (0.2)
躁病	1 (0.2)
精神障害	4 (0.7)
気分変動	10 (1.8)
不機嫌	1 (0.2)
悪夢	2 (0.4)
強迫性障害	1 (0.2)
パニック障害	1 (0.2)
被害妄想	1 (0.2)
精神症状	1 (0.2)
精神病性障害	2 (0.4)
身体疾患による精神病性障害	1 (0.2)
反応性精神病	1 (0.2)
落ち着きのなさ	1 (0.2)
睡眠障害	6 (1.1)
自殺企図	1 (0.2)
思考異常	1 (0.2)
<b>神経系障害</b>	
健忘	2 (0.4)
平衡障害	1 (0.2)
運動緩慢	1 (0.2)
手根管症候群	1 (0.2)
小脳性運動失調	1 (0.2)
小脳症候群	1 (0.2)
頸腕症候群	4 (0.7)
複雑部分発作	1 (0.2)
痙攣	17 (3.1)

副作用等の種類	発現症例率 (%)
<b>神経系障害</b>	
協調運動異常	3 (0.6)
意識レベルの低下	1 (0.2)
注意力障害	3 (0.6)
浮動性めまい	95 (17.5)
体位性めまい	7 (1.3)
薬物離脱性痙攣	1 (0.2)
異常感覚	1 (0.2)
構語障害	3 (0.6)
味覚異常	1 (0.2)
書字障害	1 (0.2)
ジスキネジー	3 (0.6)
構音障害	1 (0.2)
ジストニー	1 (0.2)
てんかん	26 (4.8)
顔面痙攣	1 (0.2)
大発作痙攣	1 (0.2)
頭痛	108 (19.9)
運動過多	1 (0.2)
過眠症	1 (0.2)
感覚鈍麻	12 (2.2)
肋間神経痛	3 (0.6)
記憶障害	5 (0.9)
精神的機能障害	3 (0.6)
片頭痛	5 (0.9)
神経痛	2 (0.4)
末梢性ニューロパシー	2 (0.4)
眼振	1 (0.2)
錯感覚	1 (0.2)
嗅覚錯誤	1 (0.2)
発作後頭痛	2 (0.4)
坐骨神経痛	2 (0.4)
感覚障害	2 (0.4)
単純部分発作	2 (0.4)
傾眠	193 (35.5)
てんかん重積状態	7 (1.3)
昏迷	1 (0.2)
緊張性頭痛	6 (1.1)
振戦	16 (2.9)
<b>眼障害</b>	
調節障害	2 (0.4)
眼精疲労	6 (1.1)
乱視	3 (0.6)
白内障	1 (0.2)
霰粒腫	2 (0.4)
結膜沈着物	1 (0.2)
結膜出血	2 (0.4)
結膜充血	2 (0.4)
結膜炎	11 (2.0)
アレルギー性結膜炎	13 (2.4)
角膜びらん	1 (0.2)
複視	24 (4.4)
眼乾燥	4 (0.7)
眼瞼紅斑	1 (0.2)
眼脂	1 (0.2)
眼の障害	1 (0.2)
眼痛	3 (0.6)
眼そう痒症	8 (1.5)

副作用等の種類	発現症例率 (%)
<b>眼障害</b>	
眼瞼浮腫	1 (0.2)
眼瞼下垂	1 (0.2)
眼の異物感	1 (0.2)
虹彩炎	1 (0.2)
涙液分泌低下	1 (0.2)
眼充血	2 (0.4)
羞明	2 (0.4)
光視症	1 (0.2)
屈折障害	1 (0.2)
網膜出血	1 (0.2)
網膜静脈閉塞	1 (0.2)
霧視	2 (0.4)
視力低下	2 (0.4)
視覚障害	2 (0.4)
<b>耳および迷路障害</b>	
ろう	2 (0.4)
感音性難聴	1 (0.2)
耳不快感	2 (0.4)
耳痛	3 (0.6)
耳そう痒症	1 (0.2)
外耳痛	1 (0.2)
メニエール病	1 (0.2)
耳漏	1 (0.2)
耳管炎	1 (0.2)
突発難聴	1 (0.2)
耳鳴	9 (1.7)
回転性めまい	5 (0.9)
頭位性回転性めまい	1 (0.2)
<b>心臓障害</b>	
第一度房室ブロック	1 (0.2)
徐脈	1 (0.2)
右脚ブロック	2 (0.4)
動悸	3 (0.6)
洞性徐脈	1 (0.2)
洞性頻脈	1 (0.2)
上室性頻脈	1 (0.2)
頻脈	4 (0.7)
心室性期外収縮	1 (0.2)
心室性頻脈	1 (0.2)
<b>血管障害</b>	
出血	1 (0.2)
高血圧	6 (1.1)
低血圧	1 (0.2)
起立性低血圧	2 (0.4)
鎖骨下静脈血栓症	1 (0.2)
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	
アレルギー性咽喉炎	2 (0.4)
喘息	3 (0.6)
咳嗽	16 (2.9)
発声障害	2 (0.4)
呼吸困難	3 (0.6)
鼻出血	6 (1.1)
喀血	2 (0.4)
しゃっくり	4 (0.7)
過換気	2 (0.4)
喉頭の炎症	1 (0.2)
鼻閉	5 (0.9)

副作用等の種類	発現症例率 (%)
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	
咽頭紅斑	1 (0.2)
咽頭の炎症	1 (0.2)
咽喉頭疼痛	31 (5.7)
咽頭不快感	2 (0.4)
胸膜炎	1 (0.2)
湿性咳嗽	3 (0.6)
鼻痛	2 (0.4)
アレルギー性鼻炎	15 (2.8)
鼻漏	14 (2.6)
睡眠時無呼吸症候群	1 (0.2)
痰貯留	1 (0.2)
上気道の炎症	43 (7.9)
声帯の炎症	1 (0.2)
<b>胃腸障害</b>	
腹部不快感	3 (0.6)
腹部膨満	3 (0.6)
腹痛	42 (7.7)
下腹部痛	5 (0.9)
上腹部痛	28 (5.2)
空気嚥下	1 (0.2)
裂肛	2 (0.4)
痔瘻	1 (0.2)
肛門出血	1 (0.2)
アフタ性口内炎	6 (1.1)
口唇のひび割れ	1 (0.2)
口唇炎	6 (1.1)
大腸炎	1 (0.2)
潰瘍性大腸炎	1 (0.2)
結腸ポリープ	1 (0.2)
便秘	59 (10.9)
下痢	75 (13.8)
十二指腸ポリープ	1 (0.2)
消化不良	2 (0.4)
嚥下障害	4 (0.7)
腸炎	5 (0.9)
食中毒	1 (0.2)
胃ポリープ	4 (0.7)
胃潰瘍	1 (0.2)
胃炎	17 (3.1)
胃腸障害	1 (0.2)
胃食道逆流性疾患	1 (0.2)
歯肉出血	1 (0.2)
歯肉増殖	4 (0.7)
歯肉肥厚	1 (0.2)
歯肉痛	3 (0.6)
歯肉退縮	1 (0.2)
歯肉腫脹	7 (1.3)
歯肉炎	15 (2.8)
舌炎	2 (0.4)
舌痛	1 (0.2)
血便排泄	1 (0.2)
痔出血	2 (0.4)
痔核	11 (2.0)
口の感覚鈍麻	1 (0.2)
イレウス	1 (0.2)
麻痺性イレウス	1 (0.2)
過敏性腸症候群	2 (0.4)

副作用等の種類	発現症例率 (%)
<b>胃腸障害</b>	
口唇乾燥	2 (0.4)
悪心	51 (9.4)
口腔粘膜水疱形成	1 (0.2)
歯冠周囲炎	3 (0.6)
歯周病	1 (0.2)
歯周炎	9 (1.7)
肛門周囲痛	2 (0.4)
直腸炎	1 (0.2)
出血性直腸潰瘍	1 (0.2)
逆流性食道炎	2 (0.4)
レッチング	1 (0.2)
流涎過多	1 (0.2)
胃不快感	16 (2.9)
口内炎	35 (6.4)
埋伏歯	1 (0.2)
歯痛	18 (3.3)
嘔吐	44 (8.1)
<b>肝胆道系障害</b>	
胆石症	1 (0.2)
胆嚢ポリープ	4 (0.7)
肝機能異常	7 (1.3)
脂肪肝	1 (0.2)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	
ざ瘡	11 (2.0)
脱毛症	1 (0.2)
円形脱毛症	2 (0.4)
面皰	7 (1.3)
頭部糝糠疹	1 (0.2)
皮膚嚢腫	2 (0.4)
皮膚炎	8 (1.5)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.2)
アトピー性皮膚炎	4 (0.7)
接触性皮膚炎	2 (0.4)
皮膚乾燥	3 (0.6)
湿疹	37 (6.8)
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.2)
貨幣状湿疹	2 (0.4)
紅斑	5 (0.9)
皮下出血	1 (0.2)
逆むけ	1 (0.2)
紅色汗疹	2 (0.4)
過角化	2 (0.4)
多毛症	1 (0.2)
肥厚性瘢痕	1 (0.2)
顔面感覚鈍麻	1 (0.2)
嵌入爪	1 (0.2)
手掌紅斑	1 (0.2)
ばら色糝糠疹	2 (0.4)
痒疹	1 (0.2)
そう痒症	15 (2.8)
全身性そう痒症	5 (0.9)
乾癬	1 (0.2)
発疹	20 (3.7)
紅斑性皮膚疹	1 (0.2)
丘疹	1 (0.2)
脂漏性皮膚炎	3 (0.6)
ひび・あかぎれ	1 (0.2)

副作用等の種類	発現症例率 (%)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	
皮膚剥脱	1 (0.2)
汗腺障害	1 (0.2)
蕁麻疹	3 (0.6)
全身性蕁麻疹	1 (0.2)
乾皮症	1 (0.2)
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	
関節痛	25 (4.6)
関節炎	1 (0.2)
関節障害	1 (0.2)
背部痛	36 (6.6)
滑液包炎	1 (0.2)
筋膜炎	1 (0.2)
側腹部痛	2 (0.4)
ガングリオン	1 (0.2)
出血性関節症	1 (0.2)
椎間板突出	3 (0.6)
関節腫脹	3 (0.6)
筋痙縮	3 (0.6)
筋緊張	1 (0.2)
筋攣縮	1 (0.2)
筋力低下	3 (0.6)
筋骨格系胸痛	1 (0.2)
筋骨格痛	1 (0.2)
筋骨格硬直	16 (2.9)
筋痛	11 (2.0)
頸部痛	6 (1.1)
骨関節炎	1 (0.2)
骨端症	1 (0.2)
四肢痛	9 (1.7)
関節周囲炎	2 (0.4)
関節リウマチ	1 (0.2)
肩部痛	11 (2.0)
脊柱管狭窄症	2 (0.4)
変形性脊椎炎	3 (0.6)
顎関節症候群	3 (0.6)
腱鞘炎	1 (0.2)
趾変形	1 (0.2)
<b>腎および尿路障害</b>	
膀胱痙縮	1 (0.2)
出血性膀胱炎	1 (0.2)
排尿困難	2 (0.4)
遺尿	1 (0.2)
血尿	3 (0.6)
水腎症	1 (0.2)
失禁	1 (0.2)
神経因性膀胱	1 (0.2)
夜間頻尿	2 (0.4)
頻尿	7 (1.3)
蛋白尿	3 (0.6)
腎機能障害	1 (0.2)
尿失禁	2 (0.4)
尿閉	1 (0.2)
<b>生殖系および乳房障害</b>	
亀頭包皮炎	1 (0.2)
乳房腫瘍	2 (0.4)
月経困難症	18 (3.3)
子宮内膜症	2 (0.4)

副作用等の種類	発現症例率 (%)
<b>生殖系および乳房障害</b>	
線維嚢胞性乳腺疾患	1 (0.2)
性器出血	1 (0.2)
閉経期症状	2 (0.4)
月経過多	1 (0.2)
不規則月経	3 (0.6)
不正子宮出血	3 (0.6)
月経前症候群	1 (0.2)
前立腺炎	2 (0.4)
陰部そう痒症	2 (0.4)
陰嚢痛	1 (0.2)
子宮頸部びらん	1 (0.2)
子宮ポリープ	1 (0.2)
外陰腔不快感	1 (0.2)
<b>全身障害および投与局所様態</b>	
無力症	4 (0.7)
胸部不快感	4 (0.7)
胸痛	10 (1.8)
歩行困難	1 (0.2)
顔面浮腫	1 (0.2)
疲労	3 (0.6)
異常感	5 (0.9)
冷感	1 (0.2)
酩酊感	1 (0.2)
熱感	2 (0.4)
歩行障害	2 (0.4)
宿酔	1 (0.2)
高熱	1 (0.2)
易刺激性	3 (0.6)
局所腫脹	2 (0.4)
倦怠感	29 (5.3)
腫瘤	1 (0.2)
末梢性浮腫	7 (1.3)
疼痛	4 (0.7)
末梢冷感	4 (0.7)
発熱	51 (9.4)
腫脹	1 (0.2)
口渇	5 (0.9)
<b>臨床検査</b>	
アラニン・アミノトランスフェラーゼ <sup>ア</sup> 増加	8 (1.5)
抗痙攣剤濃度増加	7 (1.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ <sup>ア</sup> 増加	3 (0.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	15 (2.8)
血中クロール減少	2 (0.4)
血中コレステロール増加	3 (0.6)
血中クレアチニン増加	1 (0.2)
血中鉄減少	11 (2.0)
血中鉄増加	3 (0.6)
血中乳酸脱水素酵素減少	1 (0.2)
血中乳酸脱水素酵素増加	3 (0.6)
血圧低下	1 (0.2)
最低血圧上昇	1 (0.2)
血圧上昇	4 (0.7)
血中ナトリウム減少	2 (0.4)
血中トリグリセリド増加	10 (1.8)
血中尿酸減少	1 (0.2)
血中尿酸増加	4 (0.7)
尿中血陽性	10 (1.8)

副作用等の種類	発現症例率 (%)
<b>臨床検査</b>	
C-反応性蛋白増加	1 (0.2)
心電図QRS群延長	1 (0.2)
心電図ST部分上昇	1 (0.2)
心電図ST-T部分異常	1 (0.2)
心電図ST-T部分上昇	1 (0.2)
心電図異常	2 (0.4)
好酸球数増加	3 (0.6)
好酸球百分率増加	2 (0.4)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ <sup>ア</sup> 増加	37 (6.8)
尿中ブドウ糖陽性	12 (2.2)
ヘマトクリット増加	1 (0.2)
ヘモグロビン減少	1 (0.2)
眼圧上昇	1 (0.2)
肝機能検査値異常	2 (0.4)
リンパ球数減少	1 (0.2)
リンパ球数増加	1 (0.2)
好中球数減少	30 (5.5)
好中球数増加	4 (0.7)
好中球百分率増加	2 (0.4)
血小板数減少	7 (1.3)
血小板数増加	1 (0.2)
総蛋白減少	1 (0.2)
尿中蛋白陽性	10 (1.8)
赤血球数減少	4 (0.7)
リウマチ因子増加	1 (0.2)
尿中アミラーゼ増加	1 (0.2)
尿中ケトン体	1 (0.2)
尿中ケトン体陽性	3 (0.6)
体重減少	31 (5.7)
体重増加	17 (3.1)
白血球数減少	21 (3.9)
白血球数増加	12 (2.2)
<b>傷害、中毒および処置合併症</b>	
事故	1 (0.2)
足関節部骨折	1 (0.2)
抗痙攣剤毒性	3 (0.6)
節足動物刺傷	2 (0.4)
背部損傷	1 (0.2)
軟骨損傷	1 (0.2)
凍瘡	2 (0.4)
挫傷	43 (7.9)
装置破損	4 (0.7)
耳部損傷	1 (0.2)
擦過傷	15 (2.8)
顔面損傷	3 (0.6)
転倒	5 (0.9)
足骨折	1 (0.2)
手骨折	1 (0.2)
頭部損傷	3 (0.6)
熱射病	1 (0.2)
切開部位合併症	1 (0.2)
切開部位出血	1 (0.2)
損傷	8 (1.5)
関節脱臼	2 (0.4)
関節捻挫	9 (1.7)
裂傷	3 (0.6)
靭帯損傷	1 (0.2)

副作用等の種類	発現症例率 (%)
<b>傷害、中毒および処置合併症</b>	
下肢骨折	1 (0.2)
口腔内損傷	1 (0.2)
神経損傷	1 (0.2)
開放創	3 (0.6)
過量投与	3 (0.6)
膝蓋骨骨折	2 (0.4)
眼窩周囲血腫	2 (0.4)
多発外傷	1 (0.2)
術後創合併症	1 (0.2)
肋骨骨折	2 (0.4)
交通事故	1 (0.2)
肩甲骨骨折	1 (0.2)
引っかき傷	1 (0.2)
皮膚裂傷	15 (2.8)
頭蓋骨骨折	1 (0.2)
脊椎圧迫骨折	1 (0.2)
硬膜下血腫	1 (0.2)
治療薬毒性	1 (0.2)
熱傷	10 (1.8)
歯牙破折	3 (0.6)
歯牙損傷	1 (0.2)
尺骨骨折	1 (0.2)
創傷	1 (0.2)
<b>外科および内科処置</b>	
抜歯	1 (0.2)
智歯抜歯	1 (0.2)

(MedDRA/J version 9.0)

(2008年8月 ユーシービージャパン社内集計)

#### 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）

##### （解説）

本剤は腎排泄型の薬剤であるため、高齢者では腎機能が低下していることが多いことから、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してください。

「1. 慎重投与（3）高齢者」の項（10頁）をご参照ください。

## 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。〕

### (解説)

ラット及びウサギにおける生殖発生毒性試験及びCCDSの記載を参考に記載しました。

開発段階においては妊婦又は妊娠している可能性のある女性は投与対象から除外されているため、国内での妊婦に対する使用経験は非常に少なく、妊娠中の投与に関する安全性は確立していません。外国において収集された妊娠報告（自発報告、臨床試験、文献発表、外部レジストリ）の累積レビューでは、レベチラセタム単剤治療に曝露後の先天性大奇形の比率は、一般母集団やてんかん患者の他のレジストリから得られた奇形の比率と比較してリスク増加は認められておらず、全般的な重大な奇形発生作用の根拠もみられていませんが、妊婦におけるレベチラセタムの使用症例数が限られていることから、先天性欠損の比率における影響を十分に評価できるデータ量ではなく、今後もさらにデータを蓄積し、注意深く観察していく予定です。なお、妊娠中にレベチラセタム濃度が減少したとの報告がありますので、他の抗てんかん薬と同様に、妊娠中の生理学的変化がレベチラセタム濃度に影響を及ぼす可能性があります。抗てんかん薬の投与中止は、疾患自体の症状悪化を招く可能性があり、結果として母体と胎児に悪影響を与える可能性もあります<sup>11,12)</sup>。

したがって、他の抗てんかん薬と同様に、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対しては、有効性と安全性を十分ご考慮の上、ご使用されますようご注意ください。

(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。〕

### (解説)

外国での市販後における臨床試験において、レベチラセタムはヒト母乳中に移行することが報告されています<sup>13)</sup>ので、CCDSにも本剤治療期間中の授乳は推奨されないとの記載があります。授乳中の患者には、本剤投与中は授乳を避けるよう十分ご注意ください。授乳期間中に本剤治療を要する場合には、授乳の重要性を考慮した上で、治療の有益性及び危険性を検討する必要があります。

## 6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小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）。

### (解説)

1997年4月25日薬発第607号薬務局長通知に基づき記載しました（本剤申請時までの国内臨床試験において、低出生体重児、新生児、乳児又は4歳未満の幼児を対象とした試験は実施しておらず、国内での小児に対する使用経験はない）。

外国での小児を対象とした臨床試験及び市販後の報告から収集された症例に関し、現在までに入手可能なデータからは、成長に関する安全性シグナルは認められていませんが、長期的な影響については不明であることから、欧州連合の製品特性概要の記載をもとに記載しました。

## 7. 過量投与

### (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。

### (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）

### (解説)

承認時までの国内臨床試験の報告において、規定された用法及び用量を超えた量が投与された場合を過量投与とした場合、過量投与症例は7例報告されました。うち1例は2日間過量投与がありましたが、それ以外はいずれも1日のみであり、過量投与により発現した有害事象はありませんでした。そのため、外国の市販後報告をもとに作成されたCCDSの記載を参考に記載しています。

外国臨床試験からは、企図的又は偶発的なレベチラセタムの過量投与があった患者では、過量投与と時間的に関連のある有害事象として、傾眠、神経過敏、易刺激性、洞性徐脈、幻覚及びうつ病等が認められましたが、過量投与中止後も傾眠状態が6日間継続した以外には後遺症はなかったとの結果も得られています。

外国の市販後報告からは、最も多い例で一度に140gを服用した女性の症例（自殺企図による企图的過量投与）があり、傾眠、低血圧、頻脈が認められましたが、チャコール（活性炭）摂取及び血液透析による対処が行われており、正確な吸収量は不明です。15g～140gの過量投与例のほとんどで、傾眠を含む精神神経系の症状がみられており、16gでは昏睡が発現した例もあります。

レベチラセタムの過量投与に対する特定の解毒薬はないため、胃洗浄又は催吐によって未吸収の薬物の除去を行ってください。対症療法としての血液透析による除去効率は、レベチラセタムで60%、ucb L057で74%です（7頁参照）。

## 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。〕

### (解説)

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

PTP シートから薬剤を取り出さずに飲み込むことによって、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が併発したという誤飲事故が報告されていますので、本剤の交付時には、PTP シートから取り出して服用するようにご指導ください。

## 9. その他の注意

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

### (解説)

2008 年 1 月 31 日及び 2008 年 12 月 16 日、米国食品医薬品局 (FDA) より、抗てんかん薬による自殺関連行為などについて注意喚起する文書が公表されたことから記載しました。この内容は、抗てんかん薬のプラセボ対照比較試験において、自殺関連行為 (自殺既遂、自殺企図、自殺準備) 及び自殺念慮に係る報告を解析した結果、抗てんかん薬を服用している患者で自殺関連行為などのリスクが統計的に有意に増加する (抗てんかん薬群 0.43% vs プラセボ群 0.24% ; 抗てんかん薬群の相対リスク 1.8) を示す結果でした。

他の抗てんかん薬と同様に、本剤投与中にうつ又は自殺念慮などの異常が認められた場合には、すぐに主治医に連絡するよう指示するとともに、患者の行動の変化については十分な観察を行ってください。

《FDA Alert (2008/12/16 付) の背景及びデータの概要 (抜粋) 》は次頁をご参照ください。

《FDA Alert (2008/12/16 付) の背景及びデータの概要 (抜粋) 》

FDA は、抗てんかん薬による自殺行動 (自殺既遂、自殺企図及び準備行動) や自殺念慮の発現について調べるため、199 のプラセボ対照試験で得られたデータのレビューと解析を完了した。これらの試験では、てんかん、精神疾患 (双極性障害、うつ病、不安障害など)、その他の疾患 (片頭痛、神経障害性疼痛症候群など) の単剤療法及び補助療法として使用された 11 種の抗てんかん薬の有効性が検討され、計 43,892 人 (抗てんかん薬投与群 27,863 人、プラセボ群 16,029 人) の 5 歳以上の患者が含まれていた。

いずれか 1 種の抗てんかん薬投与群に無作為割付された患者の自殺行動/念慮のリスクは、プラセボ群の患者よりも 2 倍近く高かった [調整済み相対リスク 1.8、95%CI [1.2~2.7]]。自殺行動/念慮の推定発生率は、プラセボ群 (16,029 人) の 0.24% に対し、抗てんかん薬群 (27,863 人) は 0.43% であった。この自殺行動/念慮のリスク上昇は、抗てんかん薬による治療を受けている患者 530 人につき、自殺行動/念慮の症例が約 1 人増加することを示している。自殺行動/念慮の相対リスクは、てんかん患者の臨床試験の方が精神疾患患者やその他の疾患患者の臨床試験よりも高かった (下表参照)。自殺行動/念慮のリスク上昇は、抗てんかん薬による治療開始から早くても 1 週間後より認められ、試験の治療期間を通じて認められた。これらの試験における治療期間の中央値は 12 週であった。ほとんどの試験が 24 週までに終了しているため、24 週を超えるリスクについては信頼性の高い評価が行えなかった。

抗てんかん薬群では患者 4 人が自殺したのに対し、プラセボ群では自殺した患者はいなかった。しかし、自殺した患者数が少なすぎるため、自殺に対する抗てんかん薬の影響については結論が得られなかった。

表：適応症別の自殺傾向の絶対リスクと相対リスク\*\*

臨床試験の適応症	1,000 人あたりの自殺傾向が認められた患者数			相対リスク
	プラセボ群	抗てんかん薬群	リスク差	
てんかん	1.0	3.4	2.4	3.5
精神疾患	5.7	8.5	2.9	1.5
その他の疾患	1.0	1.8	0.9	1.9
計	2.4	4.3	1.9	1.8

\*\*：各数値は小数第 1 位で四捨五入している。

## 引用文献

- 1) 社内資料 (EKEP-00105-01-1001) 日本におけるプラセボ対照比較試験 (試験 1)
- 2) 社内資料 (EKEP-00106-01-1001) 日本におけるプラセボ対照比較試験 (試験 2)
- 3) Shorvon, S. D., et al. : *Epilepsia*, **41**(9), 1179-1186, 2000
- 4) Cereghino, J. J., et al. : *Neurology*, **55**(2), 236-242, 2000
- 5) Ben-Menachem, E., et al. : *Epilepsia*, **41**(10), 1276-1283, 2000
- 6) 社内資料 (LEV-11070) 部分発作型別発作回数減少率の検討
- 7) 社内資料 (EKEP-00102-01-1001) 腎機能低下者におけるレベチラセタムの薬物動態 (145 試験)
- 8) 社内資料 (EKEP-00099-01-1001) 血液透析を受けている末期腎機能障害者におけるレベチラセタムの薬物動態 (N152 試験)
- 9) Brockmöller, J., et al. : *Clin. Pharmacol. Ther.*, **77**(6), 529-541, 2005
- 10) 社内資料 (EKEP-00101-01-1001) 高齢者 (外国人) におけるレベチラセタム単回及び反復経口投与時の薬物動態 (N083 試験)
- 11) Westin, A. A., et al. : *Seizure*, **17**(2), 192-198, 2008
- 12) Tomson, T., et al. : *Epilepsia*, **48**(6), 1111-1116, 2007
- 13) Johannessen, S. I., et al. : *Epilepsia*, **46**(5), 775-777, 2005



処方せん医薬品 (注意-医師等の処方せんにより使用すること) **イーケブラ錠250mg・500mgの概要** E Kepra® Tablets 250mg・500mg

Table with 4 columns: 日本標準商品分類番号, 規制区分, ※貯法, 使用期限. Values include 871139, 処方せん医薬品, 室温保存, 包装に表示.

(禁忌(次の患者には投与しないこと)) 本剤の成分又はピロリドン誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者

Table with 4 columns: 販売名, 成分・分量, 添加物, 販売名, 色/剤形, 外形, 長径・短径, 厚さ, 重量, 識別コード. Compares 250mg and 500mg formulations.

効能・効果 他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

Table with 2 columns: 用法・用量, クレアチニンクリアランス. Includes dosage instructions and a table for renal impairment.

Table with 2 columns: 副作用, 種類/頻度. Lists side effects and adverse reactions categorized by frequency.

※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...


Table with 4 columns: 種類/頻度, 3%以上, 1~3%未満, 1%未満, 頻度不明. Lists various adverse effects and their frequencies.

※取扱い上の注意 本剤は高温高湿を避けて保存すること(退色することがあるが、有効成分の含量に影響はない)。 包装 イーケブラ錠250mg: 100錠・500錠(PTP)、500錠(プラスチックボトル入)...

(投薬期間制限医薬品に関する情報) 本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第76号(平成22年3月5日付)に基づき、薬価標準収載後1年を経過する月の末日までは、投薬期間は1回14日分を限度とされています。

◇本剤の詳細については、添付文書をご参照ください。また、「禁忌を含む使用上の注意」の改訂に十分ご留意ください。 §: 添付文書の(薬物動態)の項をご参照ください。

製造販売元  
 **ユーシービージャパン株式会社**  
東京都千代田区神田駿河台2丁目2番地

販売  
 **大塚製薬株式会社**  
Otsuka 東京都千代田区神田司町2-9