

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）

レベチラセタムドライシロップ50%「日新」

Levetiracetam Dry Syrup 50% “NISSIN”

貯 法：室温保存
使用期限：3年（外箱に記載）

(レベチラセタム製剤)

| | |
|------|------------------|
| 承認番号 | 30300AMX00374000 |
| 薬価収載 | 薬価基準未収載 |
| 販売開始 | |

【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 | レベチラセタムドライシロップ50%「日新」 |
| 有効成分・含量 (1g中) | レベチラセタム500mg |
| 添加物 | 粉末還元麦芽糖水アメ、軽質無水ケイ酸、ポビドン、スクラロース、香料 |
| 性 状 | 白色～微黄白色の粉末又は粒である。また、用時溶解するとき、わずかに白濁した液である。 |

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

【用法・用量】

成人：通常、成人にはレベチラセタムとして1日1000mg（ドライシロップとして2g）を1日2回に分けて用時溶解して経口投与する。なお、症状により1日3000mg（ドライシロップとして6g）を超えない範囲で適宜増減するが、増量は2週間以上の間隔をあけて1日用量として1000mg（ドライシロップとして2g）以下ずつ行うこと。

小児：通常、4歳以上の小児にはレベチラセタムとして1日20mg/kg（ドライシロップとして40mg/kg）を1日2回に分けて用時溶解して経口投与する。なお、症状により1日60mg/kg（ドライシロップとして120mg/kg）を超えない範囲で適宜増減するが、増量は2週間以上の間隔をあけて1日用量として20mg/kg（ドライシロップとして40mg/kg）以下ずつ行うこと。ただし、体重50kg以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- 本剤を強直間代発作に対して使用する場合、他の抗てんかん薬と併用すること。〔臨床試験において、強直間代発作に対する本剤単独投与での使用経験はない。〕
- 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。

| クレアチンクリアランス (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 |

- 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）

- 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〉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〉の項参照）
- 高齢者（「高齢者への投与」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。
- 小児患者の部分発作に対する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、小児患者の部分発作に対する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

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用（頻度不明）

- 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群) : 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。
- 薬剤性過敏症候群¹⁾ : 初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、ヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6) 等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。
- 重篤な血液障害 : 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。
- 肝不全、肝炎 : 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。
- 膵炎 : 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。
- 攻撃性、自殺企図 : 易刺激性、錯乱、焦燥、興奮、攻撃性等の精神症状があらわれ、自殺企図に至ることがあるので、患者の状態に十分注意し、これらの症状があらわれた場合には、徐々に減量し中止するなど適切な処置を行うこと。
- 横紋筋融解症 : 横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 急性腎障害 : 急性腎障害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。
- 悪性症候群 : 悪性症候群があらわれることがあるので、発熱、筋強剛、血清CK (CPK) 上昇、頻脈、血圧の変動、

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

(2) その他の副作用

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。

| 頻度不明 | |
|--------|--|
| 精神神経系 | 浮動性めまい、頭痛、不眠症、傾眠、痙攣、抑うつ、不安、体位性めまい、感覚鈍麻、気分変動、睡眠障害、緊張性頭痛、振戦、精神病性障害、易刺激性、激越、健忘、注意力障害、幻覚、運動過多、記憶障害、錯感覚、思考異常、平衡障害、感情不安定、異常行動、協調運動異常、怒り、ジスキネジー、錯乱状態、敵意、気分動揺、神経過敏、人格障害、精神運動亢進、舞踏アテトーゼ運動、パニック発作、嗜眠、譫妄、てんかん増悪 |
| 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、心電図QT延長 |
| 消化器 | 腹痛、便秘、下痢、胃腸炎、悪心、口内炎、嘔吐、齦菌、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、血管性浮腫 |
| 筋骨格系 | 関節痛、背部痛、肩痛、筋肉痛、四肢痛、頸部痛、筋骨格硬直、筋力低下 |
| 感覚器 | 耳鳴、回転性めまい |
| その他 | 倦怠感、発熱、体重減少、体重増加、血中トリグリセリド増加、胸痛、末梢性浮腫、抗痙攣剤濃度増加、無力症、疲労、事故による外傷（皮膚裂傷等） |

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）及び「慎重投与」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。〕

(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) 小児患者の部分発作に対する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。

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）の発現率はレベチラセタム製剤群で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レベチラセタム製剤群で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。

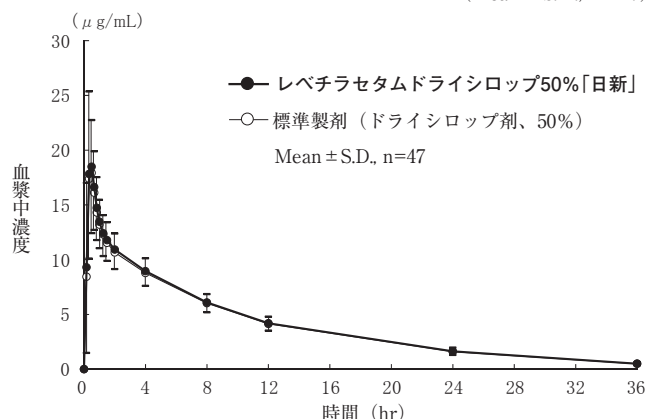
【薬物動態】

生物学的同等性試験²⁾

レベチラセタムドライシロップ50%「日新」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1g（レベチラセタムとして500mg）健康成人男子に絶食時単回経口投与して血漿中(S)-レベチラセタム濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)～log(1.25)の範囲内であり、両製剤の生物学的同等性が確認された。

| | 判定パラメータ | | 参考パラメータ | |
|-------------------------------|--|-------------------------------------|--------------|--------------------------|
| | AUC ₀₋₃₆ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$) | Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$) | Tmax (hr) | T _{1/2} (hr) |
| レベチラセタム ドライシロップ 50%「日新」 | 144.08 ± 19.64 | 21.35 ± 5.19 | 0.46 ± 0.21 | 7.78 ± 0.66 |
| 標準製剤 (ドライシロップ剤、 50%) | 141.39 ± 19.92 | 20.71 ± 4.56 | 0.49 ± 0.23 | 7.77 ± 0.70 |

(Mean ± S.D., n=47)



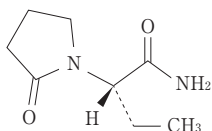
血漿中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

【薬効薬理】

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³⁾、神経終末のシナプス小胞たん白質2A (SV2A) との結合^{3), 4)}、N型Ca²⁺チャネル阻害⁵⁾、細胞内Ca²⁺の遊離抑制⁶⁾、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⁷⁾、神経細胞間の過剰な同期化の抑制⁸⁾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⁹⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：レベチラセタム (Levetiracetam)
化学名：(2S)-2-(2-Oxopyrrolidine-1-yl)butyramide
分子式：C₈H₁₄N₂O₂
分子量：170.21
構造式：



性状：本品は白色～淡灰白色の結晶性の粉末である。水に極めて溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けやすく、ヘキサンにほとんど溶けない。

【取扱い上の注意】

安定性試験¹⁰⁾

レベチラセタムドライシロップ50%「日新」は、最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度75%、6ヵ月)の結果、室温保存において3年間安定であることが推測された。

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包装】

レベチラセタムドライシロップ50%「日新」
(バラ包装) 100g

【主要文献】

- 1) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性過敏症候群
- 2) 日新製薬株式会社 社内資料：生物学的同等性に関する資料
- 3) Noyer, M., et al. : Eur. J. Pharmacol. 286, 137(1995)
- 4) Lynch, B. A., et al. : Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A. 101, 9861(2004)
- 5) Lukyanetz, E. A., et al. : Epilepsia 43, 9(2002)
- 6) Pisani, A., et al. : Epilepsia 45, 719(2004)
- 7) Rigo, J. M., et al. : Br. J. Pharmacol. 136, 659(2002)
- 8) Margineanu, D. G., et al. : Pharmacol. Res. 42, 281(2000)
- 9) Kaminski, R. M., et al. : Neuropharmacology 54, 715(2008)
- 10) 日新製薬株式会社 社内資料：安定性に関する資料

【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。
日新製薬株式会社 安全管理部
〒994-0069 山形県天童市清池東二丁目3番1号
TEL 023-655-2131 FAX 023-655-3419
E-mail : d-info@yg-nissin.co.jp

製造販売元

 日新製薬株式会社

山形県天童市清池東二丁目3番1号