

貯法：室温保存

有効期間：3年

	250mg	500mg
承認番号	30300AMX00420000	30300AMX00421000
販売開始	2021年12月	2021年12月

抗てんかん剤

処方箋医薬品^{注)}

レベチラセタム錠

レベチラセタム錠250mg 「日医工」

レベチラセタム錠500mg 「日医工」

Levetiracetam Tablets

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

本剤の成分又はピロリドン誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状**3.1 組成**

販売名	レベチラセタム錠 250mg 「日医工」	レベチラセタム錠 500mg 「日医工」
有効成分	1錠中 レベチラセタム 250mg	1錠中 レベチラセタム 500mg
添加剤	軽質無水ケイ酸、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、フマル酸ステアリルナトリウム、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、カルナウバロウ	軽質無水ケイ酸、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、フマル酸ステアリルナトリウム、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、カルナウバロウ

3.2 製剤の性状

販売名	レベチラセタム錠 250mg 「日医工」	レベチラセタム錠 500mg 「日医工」	
剤形	楕円形のフィルムコーティング錠	割線入りの楕円形のフィルムコーティング錠	
色調	青色	黄色	
外形	表面		
	裏面		
	側面		
直径 (mm)	12.9×6.1	16.5×7.8	
厚さ (mm)	4.6	5.7	
質量 (mg)	275	545	
本体表示	レベチラセタム 250 日医工	レベチラセタム 500 日医工	

4. 効能又は効果

○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

6. 用法及び用量

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歳以上の小児にはレベチラセタムとして1日20mg/kg

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。

7. 用法及び用量に関連する注意

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

* 7.2 腎機能障害を有する成人患者に本剤を投与する場合は、下表に示すクレアチニンクリアランス値を参考として本剤の投与量及び投与間隔を調節すること。また、血液透析を受けている成人患者では、クレアチニンクリアランス値に応じた1日用量に加えて、血液透析を実施した後に本剤の追加投与を行うこと。なお、ここで示している用法及び用量はシミュレーション結果に基づくものであることから、患者ごとに慎重に観察しながら、用法及び用量を調節すること。また、腎機能障害を有する小児患者についても腎機能の程度に応じて、本剤の投与量及び投与間隔を調節するなど慎重に投与すること。[9.2.1、9.2.2、9.8、16.6.1、16.6.2 参照]

クレアチニンクリアランス (mL/min)	≥80	≥50<80	≥30<50	<30	透析中の腎不全患者	血液透析後の補充用量
1日投与量	1000～3000mg	1000～2000mg	500～1500mg	500～1000mg	500～1000mg	
通常投与量	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

7.3 重度の肝機能障害のある患者では、肝臓でのクレアチン産生が低下しており、クレアチニンクリアランス値からでは腎機能障害の程度を過小評価する可能性があることから、より低用量から開始するとともに、慎重に症状を観察しながら用法及び用量を調節すること。[9.3.1、16.6.3 参照]

8. 重要な基本的注意

8.1 連用中における投与量の急激な減量ないし投与中止により、てんかん発作の増悪又はてんかん重積状態があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、少なくとも2週間以上かけて徐々に減量するなど慎重に行うこと。

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

8.3 易刺激性、錯乱、焦燥、興奮、攻撃性等の精神症状があらわれ、自殺企図に至ることもあるので、本剤投与中は患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。[8.4、11.1.6、15.1.1 参照]

8.4 患者及びその家族等に攻撃性、自殺企図等の精神症状発現の可能性について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。[8.3、11.1.6、15.1.1 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意**9.2 腎機能障害患者****9.2.1 腎機能障害のある患者**

[7.2、16.6.1 参照]

9.2.2 血液透析を受けている末期腎機能障害のある患者

[7.2, 16.6.2 参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度肝機能障害のある患者 (Child-Pugh分類C)

[7.3, 16.6.3 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、以下のようなリスクを考慮し治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

- ・ヒトにおいて、妊娠中にレベチラセタムの血中濃度が低下したとの報告があり、第3トリメスター期間に多く、最大で妊娠前の60%となったとの報告がある。
- ・ラットにおいて胎児移行性が認められている。
- ・動物実験において、ラットではヒトへの曝露量と同程度以上の曝露で骨格変異及び軽度の骨格異常の増加、成長遅延、児の死亡率増加が認められ、ウサギでは、ヒトへの曝露量の4~5倍の曝露で胚致死、骨格異常の増加及び奇形の増加が認められている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

ヒト乳汁中へ移行することが報告されている。

* 9.7 小児等

低出生体重児又は新生児を対象とした臨床試験は国内・海外ともに実施していない。

9.8 高齢者

クレアチニンクリアランス値を参考に投与量、投与間隔を調節するなど慎重に投与すること。高齢者では腎機能が低下していることが多い。[7.2, 16.6.1, 16.6.4 参照]

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群) (いずれも頻度不明)

発熱、紅斑、水疱・びらん、そう痒、咽頭痛、眼充血、口内炎等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.2 薬剤性過敏症候群 (頻度不明)

初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症候群があらわれることがある。なお、ヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6) 等のウイルスの再活性化を伴うことが多い。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¹⁾。

11.1.3 重篤な血液障害 (頻度不明)

汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少、好中球減少、血小板減少があらわれることがある。

11.1.4 肝不全、肝炎 (いずれも頻度不明)

肝不全、肝炎等の重篤な肝障害があらわれることがある。

11.1.5 膵炎 (頻度不明)

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

11.1.6 攻撃性、自殺企図 (いずれも1%未満)

易刺激性、錯乱、焦燥、興奮、攻撃性等の精神症状があらわれ、自殺企図に至ることもある。[8.3, 8.4, 15.1.1 参照]

11.1.7 横紋筋融解症 (頻度不明)

筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.8 急性腎障害 (頻度不明)

11.1.9 悪性症候群 (頻度不明)

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

* 11.2 その他の副作用

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

13. 過量投与

13.1 症状

外国の市販後報告において、レベチラセタムを一度に15~140g服用した例があり、傾眠、激越、攻撃性、意識レベルの低下、呼吸抑制及び昏睡が報告されている。

13.2 処置

本剤は血液透析により除去可能であり、発現している症状の程度

- 16) 排泄（イーケブラ錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.2.3.2）
- 17) Yamamoto J., et al.: Clin. Drug Investig. 2014; 34 (11) : 819-828
- 18) Brockmüller J., et al.: Clin. Pharmacol. Ther. 2005; 77 (6) : 529-541
- 19) 肝機能障害患者(イーケブラ錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.6.4.5)
- 20) 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（イーケブラ錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.6.4.1）
- 21) Browne T. R., et al.: J. Clin. Pharmacol. 2000; 40 (6) : 590-595
- 22) 薬物相互作用（フェニトイン）（イーケブラ錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.6.5.6）
- 23) Coupez R., et al.: Epilepsia. 2003; 44 (2) : 171-178
- 24) Ragueneau-Majlessi L., et al.: Epilepsia. 2002; 43 (7) : 697-702
- 25) 薬物相互作用（経口避妊薬）（イーケブラ錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.6.5.1）
- 26) Levy R. H., et al.: Epilepsy Res. 2001; 46 (2) : 93-99
- 27) Ragueneau-Majlessi L., et al.: Epilepsy Res. 2001; 47 (1-2) : 55-63
- 28) レベチラセタム及び代謝物の薬物動態に及ぼすプロベネシドの影響（イーケブラ錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.6.5.4）
- 29) ドライシロップと錠剤の生物学的同等性試験（イーケブラ錠/ドライシロップ：2013年5月31日承認、申請資料概要2.7.6.1.1）
- 30) 社内資料：生物学的同等性試験（錠250mg）
- 31) 日本における部分発作単剤療法の第Ⅲ相試験（イーケブラ錠/ドライシロップ/点滴静注：2015年2月20日承認、審査報告書）
- 32) 日本における部分発作併用療法のプラセボ対照比較試験（国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（成人、併用療法））（イーケブラ錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.6.7.1）
- 33) 日本における部分発作併用療法のプラセボ対照比較試験（国内第Ⅲ相試験（成人、併用療法））（イーケブラ錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.6.7.2）
- 34) 八木和一 他：てんかん研究. 2012; 29 (3) : 441-454
- 35) 国内長期継続投与試験①（イーケブラ錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.6.8）
- 36) 国内長期継続投与試験②（イーケブラ錠：2010年7月23日承認、審査報告書）
- 37) 日本における部分発作併用療法の小児第Ⅲ相試験（イーケブラ錠/ドライシロップ：2013年5月31日承認、申請資料概要2.7.4.7、2.7.6.4.2）
- 38) 日本及び中国における強直間代発作併用療法のプラセボ対照比較試験（イーケブラ錠/ドライシロップ/点滴静注：2016年2月29日承認、申請資料概要2.7.6.1.1）
- 39) 日本における強直間代発作併用療法の小児第Ⅲ相試験（イーケブラ錠/ドライシロップ/点滴静注：2016年2月29日承認、申請資料概要2.7.6.2.1）
- 40) 日本における強直間代発作併用療法の長期継続投与試験①（イーケブラ錠/ドライシロップ/点滴静注：2016年2月29日承認、申請資料概要2.7.6.2.2）
- 41) 日本における強直間代発作併用療法の長期継続投与試験②（イーケブラ錠/ドライシロップ/点滴静注：2016年2月29日承認、審査報告書）
- 42) Noyer M., et al.: Eur. J. Pharmacol. 1995; 286 (2) : 137-146
- 43) Lynch B. A., et al.: Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. 2004; 101 (26) : 9861-9866
- 44) Lukyanetz E. A., et al.: Epilepsia. 2002; 43 (1) : 9-18
- 45) Pisani A., et al.: Epilepsia. 2004; 45 (7) : 719-728
- 46) Rigo J. M., et al.: Br. J. Pharmacol. 2002; 136 (5) : 659-672
- 47) Margineanu D. G., et al.: Pharmacol. Res. 2000; 42 (4) : 281-285
- 48) Kaminski R. M., et al.: Neuropharmacology. 2008; 54 (4) : 715-720
- 49) Klitgaard H., et al.: Eur. J. Pharmacol. 1998; 353 (2-3) : 191-206
- 50) Gower A. J., et al.: Epilepsy Res. 1995; 22 (3) : 207-213
- 51) Gower A. J., et al.: Eur. J. Pharmacol. 1992; 222 (2-3) : 193-203
- 52) Löscher W., et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 1998; 284 (2) : 474-479
- 53) Lamberty Y., et al.: Epilepsy Behav. 2000; 1 (5) : 333-342
- 54) Hanon E., et al.: Seizure. 2001; 10 (4) : 287-293

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日医工株式会社 お客様サポートセンター
〒930-8583 富山市総曲輪1丁目6番21
TEL (0120) 517-215
FAX (076) 442-8948

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

 **日医工株式会社**
NICHIKO 富山市総曲輪1丁目6番21