

レベチラセタム錠 250mg 「日医工」
レベチラセタム錠 500mg 「日医工」
レベチラセタムドライシロップ 50% 「日医工」
に係る
医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、日医工株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

日医工株式会社

レベチラセタム錠 250mg/500mg 「日医工」
レベチラセタムドライシロップ 50% 「日医工」
に係る医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

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」 レベチラセタムドライシロップ 50% 「日医工」	有効成分	レベチラセタム
製造販売業者	日医工株式会社	薬効分類	871139
提出年月		令和3年12月	

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
攻撃性	4	離脱症状・反跳現象	10	腎機能障害患者への投与	12
自殺行動・自殺念慮	4	生殖発生毒性	10	小児てんかん患者の部分発作に対する単剤療法の安全性	12
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)	5	単剤療法の投与開始時の安全性	11		
薬剤性過敏症症候群	6				
血液障害 (汎血球減少症、無顆粒球症、白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症)	6				
肝不全・肝炎	7				
膵炎	7				
横紋筋融解症	8				
急性腎障害	8				
悪性症候群	9				
1.2. 有効性に関する検討事項					
使用実態下における長期投与時の有効性	13頁	小児てんかん患者の部分発作に対する単剤療法の有効性	13頁		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要	頁
通常の医薬品安全性監視活動	13
追加の医薬品安全性監視活動	
なし	13
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
なし	13

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要	頁
通常のリスク最小化活動	14
添付文書及び患者向医薬品ガイドにより情報提供及び注意喚起を行う。	14
追加のリスク最小化活動	14
なし	14

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

令和3年12月1日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住 所：富山県富山市総曲輪1丁目6番21

氏 名：日医工株式会社

代表取締役社長 田村 友一

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2021年8月16日	薬効分類	871139
再審査期間	該当なし	承認番号	①30300AMX00420000 ②30300AMX00421000 ③30300AMX00415000
国際誕生日	1999年11月30日		
販売名	①レベチラセタム錠 250mg 「日医工」 ②レベチラセタム錠 500mg 「日医工」 ③レベチラセタムドライシロップ 50% 「日医工」		
有効成分	レベチラセタム		
含量及び剤型	①1錠中にレベチラセタム 250mg を含有する割線入りの楕円形のフィルムコーティング錠 ②1錠中にレベチラセタム 500mg を含有する割線入りの楕円形のフィルムコーティング錠 ③1g 中にレベチラセタム 500mg を含有するドライシロップ剤		
用法及び用量	①② 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。		

<p>用法及び用量</p>	<p>③ 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。</p>
<p>効能又は効果</p>	<p>①②③ ○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</p>
<p>承認条件</p>	<p>医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</p>
<p>備考</p>	<p>・「先発医薬品イーケプラ 250mg」、「先発医薬品イーケプラ 500mg」及び「先発医薬品イーケプラドライシロップ 50%」に対する後発医薬品</p>

変更の履歴
前回提出日： 該当なし
変更内容の概要： 該当なし
変更理由： 該当なし

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
攻撃性	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>精神障害系の有害事象は、てんかん患者において多く報告されている事象であり、疾患そのもの又は抗てんかん薬に関連していると考えられている。先発医薬品においても、精神障害系の副作用はもっとも多く報告されている。中でも易刺激性、錯乱、焦燥、興奮、攻撃性等の精神症状が発現した際には、自殺企図に至ることもあり、その場合には重篤な転帰をたどる可能性が高い。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動において、収集された攻撃性（易刺激性、錯乱、焦燥、興奮）に関連する情報を評価するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、「使用上の注意」の「重要な基本的注意」及び「副作用」の項に易刺激性、錯乱、興奮、攻撃性の精神症状について記載して注意喚起する。更に、患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載し注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>攻撃性（易刺激性、錯乱、焦燥、興奮）に関する情報を医療関係者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促す。</p>
自殺行動・自殺念慮	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>抗てんかん薬^{注1)}について評価した FDA によるメタ解析によると（US FDA report, 2008）、全ての抗てんかん薬群において自殺リスクの増加が示されている。自殺関連事象の発現率は抗てんかん薬群で1,000患者あたり4.3、プラセボ群で2.2、オッズ比は1.80 [95%CI：1.2～2.7]であった。抗てんかん薬と自殺の関連メカニズムは特定されていない。</p> <p>注1) カルバマゼピン、ジバルプロエックス・ナトリウム（バルプロ酸とバルプロ酸塩の1:1の配合剤）、フェルバマート、ラモトリギン、ガバペンチン、レベチラセタム、オクスカルバゼピン、プレガバリン、チアガビン、トピラマート、ゾニサミド</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動において、収集された自殺行動・自殺念慮に関連する情報を評価するため。</p>

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、「使用上の注意」の「重要な基本的注意」及び「副作用」の項に自殺企図について記載して注意喚起する。更に、患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載し注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>自殺関連事象に関する情報を医療関係者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促す。</p>
<p>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）</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>先発医薬品において、「重要な特定されたリスク」とされており、添付文書の「重大な副作用」の項で注意喚起されている。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動において、収集された皮膚障害に関連する情報を評価するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、「使用上の注意」の「重大な副作用」の項に皮膚障害について記載して注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに重大な副作用として記載し注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群に関する情報を医療関係者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促す。</p>

薬剤性過敏症症候群	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 先発医薬品において、「重要な特定されたリスク」とされており、添付文書の「重大な副作用」の項で注意喚起されている。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 通常の医薬品安全性監視活動において、収集された薬剤性過敏症症候群に関連する情報を評価するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、「使用上の注意」の「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに重大な副作用として記載し注意喚起する。 【選択理由】 薬剤性過敏症症候群に関する情報を医療関係者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促す。</p>
血液障害（汎血球減少症、無顆粒球症、白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症）	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 血液障害については、ほぼすべての抗てんかん薬において発生することが知られている。先発医薬品においても、「重要な特定されたリスク」とされており、添付文書の「重大な副作用」の項で注意喚起されている。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 通常の医薬品安全性監視活動において、収集された血液障害に関連する情報を評価するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、「使用上の注意」の「重大な副作用」の項に重篤な血液障害に関する注意点について記載して注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに重大な副作用として記載し注意喚起する。 【選択理由】 血液障害に関する情報を医療関係者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促す。</p>

肝不全・肝炎	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 先発医薬品において、「重要な特定されたリスク」とされており、添付文書の「副作用」の項で注意喚起されている。また、類薬においても重大な副作用の報告がある。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 通常の医薬品安全性監視活動において、収集された肝不全及び肝炎に関連する情報を評価するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、「使用上の注意」の「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに重大な副作用として記載し注意喚起する。 【選択理由】 肝不全、肝炎に関する情報を医療関係者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促す。</p>
膵炎	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 先発医薬品において、「重要な特定されたリスク」とされており、添付文書の「重大な副作用」の項で注意喚起されている。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 通常の医薬品安全性監視活動において、収集された膵炎に関連する情報を評価するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、「使用上の注意」の「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに重大な副作用として記載し注意喚起する。 【選択理由】 膵炎に関する情報を医療関係者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促す。</p>

横紋筋融解症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 先発医薬品において、「重要な特定されたリスク」とされており、添付文書の「重大な副作用」の項で注意喚起されている。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 通常の医薬品安全性監視活動において、収集された横紋筋融解症に関連する情報を評価するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、「使用上の注意」の「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに重大な副作用として記載し注意喚起する。 【選択理由】 横紋筋融解症に関する情報を医療関係者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促す。</p>
急性腎障害	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 先発医薬品において、「重要な特定されたリスク」とされており、添付文書の「重大な副作用」の項で注意喚起されている。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 通常の医薬品安全性監視活動において、収集された急性腎障害に関連する情報を評価するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、「使用上の注意」の「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに重大な副作用として記載し注意喚起する。 【選択理由】 急性腎障害に関する情報を医療関係者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促す。</p>

悪性症候群

重要な特定されたリスクとした理由：

先発医薬品において、「重要な特定されたリスク」とされており、添付文書の「重大な副作用」の項で注意喚起されている。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

通常の医薬品安全性監視活動において、収集された悪性症候群に関連する情報を評価するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常のリスク最小化活動として、「使用上の注意」の「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに重大な副作用として記載し注意喚起する。

【選択理由】

悪性症候群に関する情報を医療関係者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促す。

重要な潜在的リスク	
離脱症状・反跳現象	
重要な潜在的リスクとした理由：	<p>一般に抗てんかん薬連投中の急激な減量や投与中止により、てんかん発作を増悪又はてんかん重積状態が現れることが知られている。</p>
医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：	<p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動において、収集されたてんかん発作の増悪、離脱症状・反跳現象に関連する情報を評価するため。</p>
リスク最小化活動の内容及びその選択理由：	<p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、「使用上の注意」の「重要な基本的注意」の項に投与量の減量、中止に関する注意点について記載して注意喚起する。更に、患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載し注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>離脱症状・反跳現象に関する情報を医療関係者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促す。</p>
生殖発生毒性	
重要な潜在的リスクとした理由：	<p>先発医薬品において、「重要な潜在的リスク」とされており、添付文書の「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項で注意喚起されている。</p>
医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：	<p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動において、収集された妊娠及び授乳婦への投与に関連する情報を評価するため。</p>
リスク最小化活動の内容及びその選択理由：	<p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、「使用上の注意」の「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項にて妊娠及び授乳婦への投与について注意喚起する。更に、患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載し注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者の妊婦及び授乳婦への適正な使用に関する理解を促す。</p>

単剤療法の投与開始時の安全性	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： 先発医薬品において、「重要な潜在的リスク」とされており、添付文書の「重要な基本的注意」の項で注意喚起されている。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動において、収集されたてんかん患者の部分発作に対する単剤療法での副作用に関連する情報を評価するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、「使用上の注意」の「重要な基本的注意」の項に単剤療法の投与開始時の安全性について記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>単剤療法の投与開始時の安全性に関する情報を医療関係者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促す。</p>

重要な不足情報	
腎機能障害患者への投与	
<p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>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るが、先発医薬品の臨床試験において日本人腎機能障害患者に対して使用された経験はない。</p>	
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動において、収集された腎機能障害患者に関連する情報を評価する。</p>	
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「用法・用量に関する使用上の注意」及び「使用上の注意」の「慎重投与」の項にて腎機能障害患者への投与に関して注意喚起を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者の腎機能障害患者への適正な使用に関する理解を促す。</p>	
小児てんかん患者の部分発作に対する単剤療法の安全性	
<p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>小児てんかん患者の部分発作に対する単剤療法について、国内・海外ともに臨床試験は行われていない。</p>	
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動において、収集された小児てんかん患者の部分発作に対する単剤療法に関連する情報を評価する。</p>	
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、「使用上の注意」「重要な基本的注意」の項に小児患者の単剤療法の投与開始時の安全性及び「小児への投与」の項に小児患者の単剤療法に関する臨床試験が国内外で行われていない旨記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>小児患者の単剤療法の安全性に関する情報を医療関係者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促す。</p>	

1.2 有効性に関する検討事項

使用実態下における長期投与時の有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 先発医薬品において、「有効性に関する検討事項」とされている。
	有効性に関する調査・試験の名称： 該当なし
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 該当なし

小児てんかん患者の部分発作に対する単剤療法の有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 小児てんかん患者の部分発作に対する単剤療法について、国内・海外ともに臨床試験は行われていない。
	有効性に関する調査・試験の名称： 該当なし
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 該当なし

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常
通常

通常
通常

追加
追加

該当なし

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書及び患者向医薬品ガイドにより情報提供及び注意喚起を行う。
追加のリスク最小化活動
該当なし

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析を実施し、それらの結果に基づく安全対策を検討し、実施する。				
追加の医薬品安全性監視活動				
安全性監視活動の 名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の作成 予定日
該当なし				

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する 調査・試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の作成 予定日
該当なし				

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書及び患者向医薬品ガイドにより情報提供及び注意喚起を行う。		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の 名称	節目となる予定の時期	実施状況
なし		