

抗てんかん剤

# レベチラセタム錠 250mg「フェルゼン」 レベチラセタム錠 500mg「フェルゼン」

Levetiracetam Tablets

レベチラセタム錠

貯法：室温保存

(【取扱い上の注意】の項参照)

使用期限：最終年月を外箱等に記載


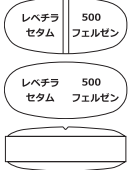
注)注意 - 医師等の処方箋により使用すること

	250mg錠	500mg錠
承認番号	30300.AMX00426000	30300.AMX00427000
薬価収載	2021年12月	
販売開始	2021年12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	レベチラセタム錠250mg 「フェルゼン」	レベチラセタム錠500mg 「フェルゼン」
有効成分 (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、軽質無水ケイ酸、ポビドン、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、軽質無水ケイ酸、ポビドン、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	青色の楕円形のフィルムコーティング錠	黄色の割線入りの楕円形のフィルムコーティング錠
外形		
長径、短径	約12.8mm、約6.0mm	約16.4mm、約7.6mm
厚さ	約4.7mm	約6.0mm
重量	約277mg	約554mg

## 【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。

## \* (用法・用量に関連する使用上の注意)

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。[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。]
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・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・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。

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

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。

## 【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】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】の項参照)
- (3) 高齢者(【高齢者への投与】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。

### 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)

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) 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) 薬剤性過敏症症候群<sup>1)</sup>

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。

#### 3) 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。

#### 4) 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。

#### 5) 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。

#### 6) 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。

#### 7) 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。

#### 8) 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。

#### 9) 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、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、不安、体位性めまい、睡眠障害、緊張性頭痛、精神病性障害、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、強迫性障害

	頻度不明
眼	麦粒腫、複視、結膜炎、霧視、眼精疲労、眼そう痒症
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、齲歯、歯肉炎、痔核、歯周炎、胃不快感、歯痛、消化不良、口唇炎、歯肉腫脹
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、咽喉頭疼痛、上気道の炎症、鼻炎、気管支炎、咳嗽、鼻漏、咽頭炎、インフルエンザ、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、四肢痛、筋骨格硬直、関節痛、頸部痛、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)

#### 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」の項参照

#### 5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 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。〕
- 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

低出生体重児又は新生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)。

#### 7. 過量投与

- 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。
- 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. 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

- 海外で実施されたレベチラセタム製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。
- 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】

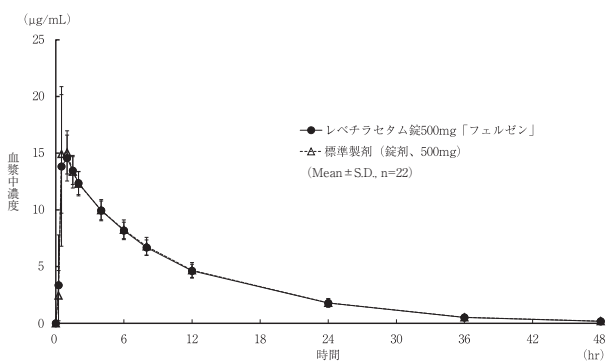
### 生物学的同等性試験<sup>2)</sup>

#### (1) レベチラセタム錠250mg「フェルゼン」

レベチラセタム錠250mg「フェルゼン」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成24年2月29日薬食審査発0229第10号)に基づき、レベチラセタム錠500mg「フェルゼン」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判定され、生物学的に同等とみなされた。

#### (2) レベチラセタム錠500mg「フェルゼン」

健康成人男子にレベチラセタム錠500mg「フェルゼン」と標準製剤のそれぞれ1錠(レベチラセタムとして500mg)を、絶食時単回経口投与して血漿中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(C<sub>max</sub>、AUC)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、両剤の生物学的同等性が確認された(クロスオーバー法)。



製剤名	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0-48</sub> (µg·hr/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
レベチラセタム錠500mg「フェルゼン」	157.48 ± 18.46	17.10 ± 4.83	0.9 ± 0.4	7.5 ± 0.6
標準製剤 (錠剤, 500mg)	159.07 ± 19.38	16.96 ± 3.31	0.8 ± 0.4	7.7 ± 0.7

平均±標準偏差(n=22)

血漿中濃度並びにAUC、C<sub>max</sub>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】

### 1. てんかん発作に対する作用

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<sup>3)</sup>が、角膜電気刺激キンドリングマウス<sup>3)</sup>、ペンチレンテトラゾールキンドリングマウス<sup>3)</sup>、ピロカルピン又はカイニン酸を投与のラット<sup>3)</sup>、ストラスプール遺伝性欠てんかんラット(GAERS)<sup>4)</sup>、聴原性発作マウス<sup>5)</sup>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<sup>6)</sup>

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

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<sup>7)</sup>、ローターフッド試験では運動機能に影響を及ぼさなかった<sup>8)</sup>。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<sup>8)</sup>。

### 4. 作用機序

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<sup>9)</sup>、神経終末のシナプス小胞たん白質2A(SV2A)との結合<sup>9,10)</sup>、N型Ca<sup>2+</sup>チャネル阻害<sup>11)</sup>、細胞内Ca<sup>2+</sup>の遊離抑制<sup>12)</sup>、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<sup>13)</sup>、神経細胞間の過剰な同期化の抑制<sup>14)</sup>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<sup>15)</sup>。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

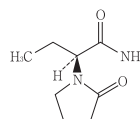
一般名：レベチラセタム [Levetiracetam (JAN)]

化学名：(2S)-2-(2-Oxopyrrolidine-1-yl)butyramide

分子式：C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

分子量：170.21

構造式：



性状：本品は白色～淡灰白色の粉末である。

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、アセトニトリル、アセトン及び2-プロパノー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。

## 【取扱い上の注意】

### 1. 安定性試験<sup>6)</sup>

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、レベチラセタム錠250mg「フェルゼン」及びレベチラセタム錠500mg「フェルゼン」は通常の市場流通下において3年間安定であることが推定された。

### 2. 取扱い上の注意

アルミピロー包装又はプラスチックボトル包装開封後は湿気を避けて保存すること。

## 【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】

レベチラセタム錠250mg「フェルゼン」

(PTP)100錠

レベチラセタム錠500mg「フェルゼン」

(PTP)100錠、500錠

(バラ)500錠

## 【主要文献】

- 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性過敏症候群
- 株式会社フェルゼンファーマ社内資料(生物学的同等性試験)
- Klitgaard, H., et al. : Eur. J. Pharmacol. 1998 : 353 : 191-206

- 4) Gower, A. J., et al. : Epilepsy Res. 1995 ; 22 : 207-213
- 5) Gower, A. J., et al. : Eur. J. Pharmacol. 1992 ; 222 : 193-203
- 6) Löscher, W., et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1998 ; 284 : 474-479
- 7) Lamberty, Y., et al. : Epilepsy Behav. 2000 ; 1 : 333-342
- 8) Hanon, E., et al. : Seizure 2001 ; 10 : 287-293
- 9) Noyer, M., et al. : Eur. J. Pharmacol. 1995 ; 286 : 137-146
- 10) Lynch, B. A., et al. : Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A. 2004 ; 101 : 9861-9866
- 11) Lukyanetz, E. A., et al. : Epilepsia 2002 ; 43 : 9-18
- 12) Pisani, A., et al. : Epilepsia 2004 ; 45 : 719-728
- 13) Rigo, J. M., et al. : Br. J. Pharmacol. 2002 ; 136 : 659-672
- 14) Margineanu, D. G., et al. : Pharmacol. Res. 2000 ; 42 : 281-285
- 15) Kaminski, R. M., et al. : Neuropharmacology 2008 ; 54 : 715-720
- 16) 株式会社フェルゼンファーマ 社内資料(安定性試験)

#### 【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。

株式会社フェルゼンファーマ 安全管理部

〒105-0001 東京都港区虎ノ門1-1-18 ヒューリック虎ノ門ビル

TEL : 03-6368-5160 FAX : 03-3580-1522



製造販売元

株式会社フェルゼンファーマ

札幌市中央区北10条西24丁目3番地