

動物用医薬品

2019年4月改訂

貯法 2～8℃

承認指令書番号 27動薬第2511号

販売開始 2011年11月

劇薬 要指示医薬品 指定医薬品

レベンタ®

【本質の説明又は製造方法】

レベンタは、レボチロキシナトリウム水和物を主成分とする犬向けの経口投与用液剤である。

【成分及び分量】

本品 100 mL中

成分		分量
主剤	レボチロキシナトリウム水和物 (レボチロキシナトリウムとして)	0.1 g

【効能又は効果】

犬の甲状腺機能低下症に伴う臨床症状の軽減

【用法及び用量】

体重1 kgあたり、レボチロキシナトリウムとして10～40 µgを1日1回、少量の犬の餌に混じて投与し、臨床症状、甲状腺ホルモン値及び血液・生化学的検査値を指標に適宜投与量を変更する。以下に用量設定及び維持投与の推奨投与方法を示す。

用量設定：投与開始量として犬の体重1 kgあたり、レボチロキシナトリウムとして20 µgを1日1回、少量の犬の餌に混じて投与し、投与開始後2～4週目にモニタリング(臨床観察、甲状腺ホルモン値及び血液・生化学的検査)を行い、投与量を調整する。

維持投与：維持期間中は、約4か月間隔でモニタリングを行い、個別に投与量を調整する。また、投与量を変更した場合、変更後2～4週間目にモニタリングする。

【使用上の注意】

(基本的事項)

1. 守らなければならないこと

(一般的注意)

- ・本剤は、要指示医薬品であるので獣医師等の処方箋・指示により使用すること。
- ・本剤は、効能・効果において定められた目的のみ使用すること。
- ・本剤は、定められた用法・用量を厳守すること。

(犬に関する注意)

- ・他の薬剤を服用している場合は、本剤の投与前に担当獣医師に報告すること。

(取扱い及び廃棄のための注意)

- ・使用方法



- 1 シリンジのプランジャーを最後まで押し切り、ボトルに装着する。
 - 2 ボトルとシリンジの上下を反転させ、必要量になるまでプランジャーを引く。
 - 3 ボトルとシリンジを反転させ、ボトルからシリンジを外す。
 - 4 少量の餌に混じる。
 - 5 清潔な水でシリンジを洗浄し、自然乾燥させる。
- ・本剤は誤飲等を避けるために鍵付きの冷蔵庫(2～8℃)に保管することが望ましい。鍵付きの冷蔵庫がない場合は、ピニール、箱等に入れ、小児が簡単に取り出せないように工夫して冷蔵庫(2～8℃)に保管し、本剤が動物用医薬品である旨がわかるように記載等を加えること。また、付属のシリンジは乾燥後、ピニール袋等に入れてボトルと同じ場所で保管することが望ましい。
 - ・使用後の容器は、地方公共団体条例等に従い処分すること。
 - ・本剤を廃棄する際は、環境や水系を汚染しないように注意し、地方公共団体条例等に従い処分すること。
 - ・有効期限を過ぎたものは使用しないこと。また、開封後6か月を過ぎたものは使用しないこと。

2. 使用に際して気を付けること

(使用者に対する注意)

- ・誤って薬剤を飲み込んだ場合は、直ちに医師の診断を受けること。また、作業後は石けん等で手をよく洗い、目に入った場合は直ちに洗浄すること。
- ・本品は、高濃度のレボチロキシナトリウムを含有しているため、人に対するリスクがある。

(犬に関する注意)

- ・副作用が認められた場合は、速やかに獣医師の診察を受けること。

(専門的事項)

①対象動物の使用制限

- ・重篤な肝障害及び腎障害の疑いのある犬には投与しないこと。なお、肝臓及び腎臓の血液生化学的検査値に異常がみられる犬に投与する場合には、モニタリング(用法及び用量の項を参照)間隔を短くするなど慎重に投与すること。
- ・妊娠又は授乳中の犬には投与しないこと。
- ・狭心症、心筋梗塞、動脈硬化症、高血圧等の重篤な心血管系の障害のある犬には原則として投与しないこと。やむを得ず投与する場合には少量から開始し、心機能の評価をふまえて投与量を調整するなど慎重に投与すること(基礎代謝の亢進による心負荷により、病態が悪化するおそれがある)。
- ・副腎皮質機能不全、脳下垂体機能不全の犬には原則として投与しないこと。やむを得ず投与する場合には、少量から開始するなど慎重に投与すること(副腎クリーゼを誘発し、ショック等を起こすことがあるので、副腎皮質機能不全の改善(副腎皮質ホルモンの補充)を十分はかってから投与すること)。
- ・糖尿病の犬に投与する場合、血糖値をコントロールするために必要なインスリン製剤、スルフォニル尿素系製剤の投与量が変わることがあるので、慎重に投与すること(③相互作用の項：※1参照)。
- ・高齢の犬に投与する場合には、モニタリング(用法及び用量の項を参照)間隔を短くするなど慎重に投与すること。
- ・レボチロキシナトリウム又は添加剤にアレルギーのある犬には投与しないこと。本剤には添加剤としてヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン、エタノール、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、塩酸及び精製水を含む(⑤その他の注意の項：※2参照)。

②重要な基本的注意

- ・用量設定時の投与方法(投与時間、餌の種類、餌の量等)で維持投与すること。
- ・空腹時に投与した場合、血中チロキシンのAUC及びCmaxが食餌と同時に投与した場合の約2倍となる。
- ・本剤は、個別に投与量を設定する必要があるため、維持投与量を決定するまでは2～4週間隔で臨床観察及び本剤投与4～6時間後の甲状腺ホルモン値及び血液・生化学的検査値によるモニタリングを行い、適切な投与量を決定するまで繰り返すこと。また、投与量の決定後も約4か月間隔で同様にモニタリング(用法及び用量の項を参照)することが望ましい。
- ・レボチロキシナトリウムの投与後、赤血球数、ヘモグロビン濃度、血糖値及びナトリウムの上昇、総蛋白、コレステロール、トリグリセライド、フルクトサミン、クレアチニン及びALPの低下がみられることがあると報告されている。

③相互作用

- ・クマリン系抗凝剤の作用を増強することがあるので、併用する場合にはプロトロンビン時間等を測定しながらクマリン系抗凝剤の用量を調節するなど慎重に投与すること。
- ・本剤は交感神経刺激作用を増強し、冠動脈疾患のある犬に併用すると冠不全のリスクが増大するので、交感神経刺激剤(エピネフリン、ノルエピネフリン、エフェドリン・メチルエフェドリン含有製剤)を併用する場合には慎重に投与すること。
- ・甲状腺機能亢進状態では血清ジゴキシン濃度が低下し、甲状腺機能低下状態では上昇することの報告があるため、甲状腺機能亢進状態では通常より多量の、甲状腺機能低下状態では通常より少量の強心配糖体(ジゴキシン、ジキトキシン等)の投与を必要とすることがある。併用する場合には強心配糖体の血中濃度をモニターするなど慎重に投与すること。
- ・インスリン製剤、スルフォニル尿素系製剤等により血糖値をコントロールしている犬は、本剤の投与により血糖値をコントロールするのに必要なインスリン製剤、スルフォニル尿素系製剤等の投与量が変わることがあるので、併用する場合には血糖値その他臨床症状を観察しながら両剤の用量を調節し、少量から開始するなど慎重に投与すること^{※1}。
- ・コレステラミン、鉄剤、アルミニウム含有制酸剤及びフルオロキノロン剤との同時投与により、本剤の吸収が遅延又は減少することがあるので、併用するときは本剤との投与間隔をできる限りあけるなど慎重に投与すること。
- ・フェニトイン、サルファ剤、バルビタール及びクロミプラミンは本剤の血中濃度を低下させることがあるので、併用する場合には本剤を増量するなど慎重に投与すること。
- ・副腎皮質ステロイドは、本剤の血清タンパク質への結合を増加させることがあるため、血中の遊離型チロキシンの濃度が低下することがあるので、投与量を増量するなど慎重に投与すること。
- ・本剤は血漿蛋白結合率が高い薬剤であり、蛋白結合率の高い他の薬剤と併用すると血漿中の蛋白との結合において競合し、本剤又は競合する薬剤の血漿中遊離型濃度が変化し、それぞれの薬剤の有効性又は安全性に影響する

おそれがあるので、併用する際は十分に注意すること。
なお、蛋白結合率の高い薬剤としては、非ステロイド系抗炎症剤、ループ利尿剤や炭酸脱水酵素阻害剤、一部のACE阻害剤及び抗凝固剤等がある。

- 本剤と上記以外の薬剤を併用する場合にも、モニタリング（用法及び用量の項を参照）間隔を短くするなど慎重に投与すること。

④副作用

- 本剤の添加剤であるヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンに起因する胃腸障害（下痢、軟便等）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。
- 肝機能障害（肝機能検査値の異常）があらわれることがある。
- 過剰投与により過敏症、無気力、頻脈、不整脈、心不全、呼吸促進、呼吸困難、光反射異常、掻痒、食欲亢進、急激な体重減少、嘔吐、下痢等の甲状腺中毒の症状があらわれることがある。
- 軽度から中程度の鱗屑及び一過性の嘔吐があらわれることがある。
- 本剤を一度に大量投与した場合、胃腸からの本剤吸収の抑制（必要に応じ催吐・胃洗浄、コレステラミンや活性炭の投与等）及び対症療法（換気維持のための酸素投与、交感神経興奮状態に対するプロプラノロール等のβ遮断剤の投与、うつ血性心不全に対する強心配糖体の投与や発熱、低血糖及び体液喪失に対する処置等）を行う。

⑤その他の注意

- 人用製剤において狭心症があらわれることがあると報告されている。
- 本剤は、保存剤として15vol%のエタノールを含有し、緩衝剤として炭酸水素ナトリウムを約0.34%含有する^{※2}。

【薬理学的情報等】

（モニタリング）

臨床症状

観察をふまえて総合的に臨床症状の経過を観察する。
観察項目としては、元気・関心・体型・食欲・便・被毛・皮膚症状（脂漏・色素沈着・乾皮症・ラットテイル等）・体温・呼吸数・心拍数・体重等をモニタリングすることが望ましい。また、個体によりあらわれる症状が異なることから、上記以外の症状が認められた場合においても同様に症状の経過を観察する。

甲状腺ホルモン値

本剤の投与後4～6時間の時点のTT4値を測定する。

血液・生化学的検査

赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、白血球数、総蛋白、アルブミン、ALT、AST、ALP、コレステロール、トリグリセライド、血糖値、尿素窒素、クレアチニン、ナトリウム等をモニタリングすることが望ましい（適用上の注意（4）参照）。

（投与量の増減基準）

- 臨床症状の改善が認められた場合
 - TT4 < 1.5 µg/dL 増量 / 維持
 - 1.5 µg/dL ≤ TT4 ≤ 6.0 µg/dL 維持
 - 6.0 µg/dL < TT4 減量
- 臨床症状の改善が認められない場合
 - TT4 < 1.5 µg/dL 増量
 - 1.5 µg/dL ≤ TT4 ≤ 6.0 µg/dL 増量 / 維持
 - 6.0 µg/dL < TT4 減量 / 甲状腺機能低下症の再診断

元気消失・無関心・食欲低下等の代謝性症状は、通常、投与開始後2週間以内に改善するが、脱毛及び皮膚症状の改善には3か月以上を要することがある。なお、併発疾病の有無により上記の投与量の増減基準にあてはまらない場合は、個体毎に適宜投与量を増減する。

（安全性）

24頭の健康なビーグル犬（体重9.9～13.3 kg）を雌雄3頭ずつとなるように4群に群分けし、プラセボ剤、最高推奨投与量（40 µg/kg）、その3倍量（120 µg/kg）及び5倍量（200 µg/kg）を1日1回91日間毎日経口投与したところ、40 µg/kgを投与した群は、プラセボ剤を投与した群と比較して血中総コレステロール値の低下を除き、摂食量、臨床症状、体重、血液・生化学的検査成績において有意差は認められなかった。一方、120 µg/kg及び200 µg/kgを投与した群では、体重減少、活動亢進、一過性の心調律の不規則、軟便、血中総コレステロール値及び総タンパク質の低下、血糖値及び無機リンの上昇が認められた。また、120 µg/kgを投与した犬の1頭から、甲状腺中毒の皮膚症状として一過性の掻痒が認められた。その他の異常は認められなかった。

以上の結果より、本剤を10～40 µg/kgの用量で投与する場合、安全上問題ないものと結論された。

（薬物動態）

8頭の健康なビーグル犬（体重8.8～11.8 kg）を雌雄2頭ずつとなるように無作為に群分けした。片方の群にはレベンタを経口投与し（レボチロキシンナトリウムとして40 µg/kg）、投与後10時間の時点で給餌した。もう一方の群には、前群と同量のレベンタを経口投与し、投与直後に給餌した。レベンタの投与時、投与後0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 24, 36及び48時間の時点で採血し、血清中総チロキシン（TT4）値を測定した。本試験はクロスオーバー試験で実施し、1週間の投与間隔を設けた。血清中TT4値の推移を図1に、薬物動態パラメーターを表1に示す。

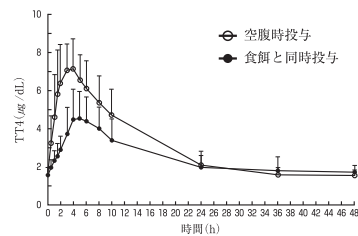


図1 レベンタ投与後のTT4値の推移

表1 レベンタ投与後の薬物動態パラメーター

薬物動態パラメーター	空腹時投与	食餌と同時に投与
投与量 (µg/kg)	40.0±0.2	40.7±0.3
Cmax (µg/dL)	5.9±1.6	3.2±1.3
tmax (時間)	2.5 (1.5～5.0)	5.0 (4.0～8.0)
T _{1/2} (時間)	11.4±1.4	14.1±2.8

Cmax: 平均値±標準偏差（補正值）、
tmax: 中央値（範囲）、T_{1/2}: 調和平均値

（臨床成績）

国内35か所の動物病院において、新たに甲状腺機能低下症と診断された犬、及び既に甲状腺機能低下症と診断され、レボチロキシンナトリウム剤を投与中の犬を対象に実施した。

有効性

- 新たに甲状腺機能低下症と診断された犬を用いた成績
臨床症状、甲状腺ホルモン値（総チロキシン：TT4、遊離チロキシン：FT4及び犬甲状腺線刺激ホルモン：cTSH）及び血液・生化学的検査値を指標に甲状腺機能低下症と診断された犬40頭にレベンタを初期投与量として20 µg/kgで投与し、投与開始後2～4週目に用量設定を行った。維持投与量が決定できた犬については、約12週間の維持投与を行った。初回の用量設定において投与量の増減が必要と考えられた場合、投与量を10 µg/kg単位で増減し、更に2～4週間の用量設定期間を設定した。その結果、72.2%の犬において1回目の用量設定時で維持投与量が決定された。また、投与終了時、93.5%の症例において投与前の臨床スコアより30%以上の軽減率が認められた。

- 既に甲状腺機能低下症と診断され、レボチロキシンナトリウム剤を投与中の犬を用いた成績
既に甲状腺機能低下症と診断され、レボチロキシンナトリウム剤を投与中の犬13頭に、既投与中のレボチロキシンナトリウム製剤の既投与製剤の1日の投与回数に関係なく、その1日量に換算したレベンタの投与量に変更し、1日1回8週間投与した。その結果、61.5%の犬において投与量の変更なく投与期間を終了した。また、投与終了時、全ての犬において、臨床症状の悪化又は甲状腺機能低下症の臨床症状の再発は認められなかった。

安全性

- 以下の有害事象が認められた。
 - 投与との関連性が疑われるもの
血清中ALT値の上昇*
 - 投与との関連性が否定できないもの
腎不全**、消化器症状（軟便・下痢・嘔吐）、死亡***（いずれも高齢犬；平均11.4歳）
- *: 投与前からALT値が高値であった
- ** : 投与前からクレアチニン値が高値であった
- ***: 死因についての特定をしていないことから、可能性を否定できないとした

その他

- 血清中総コレステロール値の低下（p<0.05 投与開始前と比較して）

（有効成分に関する理化学的知見）

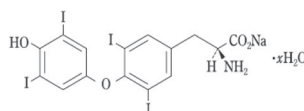
一般名：レボチロキシンナトリウム水和物

（Levothyroxine Sodium Hydrate）

化学名：Monosodium 4-(4-hydroxy-3,5-diiodophenyl)

3,5-diiodo-L-tyrosinate hydrate (IUPAC)

構造式：



分子式：C₁₅H₁₀I₄NNaO₃・xH₂O

分子量：798.85（無水物として）

性状：レボチロキシンナトリウム水和物は、エタノールに溶けにくく、水又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

【製品情報お問い合わせ先】

MSDアニマルヘルス株式会社

〒102-8667 東京都千代田区九段北一丁目13番12号

TEL: 03-6272-1099 FAX: 03-6238-9080

製造販売元（輸入）

MSDアニマルヘルス株式会社

東京都千代田区九段北一丁目13番12号

獣医師、薬剤師等の医薬関係者は、本剤による副作用などによると疑われる疾病、障害若しくは死亡の発生又は本剤の使用によるものと疑われる感染症の発生に関する事項を知った場合において、保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するため必要があると認めるときは、上記【製品情報お問い合わせ先】に連絡するとともに、農林水産省動物医薬品検査所（<http://www.maff.go.jp/nval/iyakutou/fukusayo/sousa/index.html>）にも報告をお願いします。