2024 年 10 月改訂（第 5 版）

日本標準商品分類番号：871139

医 薬 品 イ ン タ ビ ュ ー フ ォ ー ム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

抗てんかん剤
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」
レベチラセタムドライシロップ
レベチラセタムドライシロップ 50%「日医工」
Levetiracetam Tablets / Dry Syrup

剤形	錠剤：フィルムコーティング錠 ドライシロップ：ドライシロップ
製剤の規制区分	処方箋医薬品[注)] 注）注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	錠 250mg：1 錠中レベチラセタム 250mg 含有 錠 500mg：1 錠中レベチラセタム 500mg 含有 ドライシロップ：1g 中レベチラセタム 500mg 含有
一般名	和　名：レベチラセタム 洋　名：Levetiracetam
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認：2021 年　8 月 16 日 薬価基準収載：2021 年 12 月 10 日 販 売 開 始：2021 年 12 月 10 日
開発・製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：日医工株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日医工株式会社　お客様サポートセンター TEL：0120-517-215　　FAX：076-442-8948 医療関係者向けホームページ　https://www.nichiiko.co.jp/

本 IF は 2024 年 8 月改訂（第 3 版、承認条件削除による改訂）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要　―日本病院薬剤師会―

（2020 年 4 月改訂）

１．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

２．IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

３．IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

４．利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　　次

Ⅰ．概要に関する項目……1

1．開発の経緯……1
2．製品の治療学的特性……1
3．製品の製剤学的特性……1
4．適正使用に関して周知すべき特性……1
5．承認条件及び流通・使用上の制限事項……2
6．RMP の概要……2

Ⅱ．名称に関する項目……3

1．販売名……3
2．一般名……3
3．構造式又は示性式……3
4．分子式及び分子量……3
5．化学名（命名法）又は本質……3
6．慣用名、別名、略号、記号番号……3

Ⅲ．有効成分に関する項目……4

1．物理化学的性質……4
2．有効成分の各種条件下における安定性……4
3．有効成分の確認試験法、定量法……4

Ⅳ．製剤に関する項目……5

1．剤形……5
2．製剤の組成……5
3．添付溶解液の組成及び容量……6
4．力価……6
5．混入する可能性のある夾雑物……6
6．製剤の各種条件下における安定性……6
7．調製法及び溶解後の安定性……14
8．他剤との配合変化（物理化学的変化）……14
9．溶出性……14
10．容器・包装……17
11．別途提供される資材類……18
12．その他……18

Ⅴ．治療に関する項目……19

1．効能又は効果……19
2．効能又は効果に関連する注意……19
3．用法及び用量……19
4．用法及び用量に関連する注意……19
5．臨床成績……20

Ⅵ．薬効薬理に関する項目……25

1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群……25
2．薬理作用……25

Ⅶ．薬物動態に関する項目……26

1．血中濃度の推移……26
2．薬物速度論的パラメータ……30
3．母集団（ポピュレーション）解析……30
4．吸収……30
5．分布……31
6．代謝……31
7．排泄……31
8．トランスポーターに関する情報……31
9．透析等による除去率……32
10．特定の背景を有する患者……32
11．その他……34

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目……35

1．警告内容とその理由……35
2．禁忌内容とその理由……35
3．効能又は効果に関連する注意とその理由……35
4．用法及び用量に関連する注意とその理由……35
5．重要な基本的注意とその理由……35
6．特定の背景を有する患者に関する注意……36
7．相互作用……38
8．副作用……38
9．臨床検査結果に及ぼす影響……43
10．過量投与……43
11．適用上の注意……44
12．その他の注意……44

Ⅸ．非臨床試験に関する項目……45

1．薬理試験……45
2．毒性試験……45

Ⅹ．管理的事項に関する項目……46

1．規制区分……46
2．有効期間……46
3．包装状態での貯法……46
4．取扱い上の注意点……46
5．患者向け資材……46

６．同一成分・同効薬 46
７．国際誕生年月日 46
８．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 46
９．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 46
10．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 46
11．再審査期間 46
12．投薬期間制限に関する情報 47
13．各種コード 47
14．保険給付上の注意 47

ＸＩ．文献 48

１．引用文献 48
２．その他の参考文献 49

ＸⅡ．参考資料 50

１．主な外国での発売状況 50
２．海外における臨床支援情報 53

ＸⅢ．備考 54

１．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 54
２．その他の関連資料 58

略 語 表

略語	略語内容
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
RRT	相対保持時間
AUC	血中濃度-時間曲線下面積
Cmax	最高血中濃度
Tmax tmax	最高血中濃度到達時間
$t_{1/2}$	消失半減期
S.D.	標準偏差
S.E.	標準誤差
CL_{CR}	クレアチニン・クリアランス
CL_R	腎クリアランス
CL/F	見かけの全身クリアランス
V/F	見かけの分布容積

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

本剤は、レベチラセタムを有効成分とする抗てんかん剤である。

「レベチラセタム錠 250mg「日医工」」、「レベチラセタム錠 500mg「日医工」」及び「レベチラセタムドライシロップ 50%「日医工」」は、日医工株式会社が後発医薬品として開発を企画し、規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2021 年 8 月 16 日に承認を取得、2021 年 12 月 10 日に販売を開始した。（薬食発 1121 第 2 号（平成 26 年 11 月 21 日）に基づき承認申請）

２．製品の治療学的特性

（１）本剤は、レベチラセタムを有効成分とする抗てんかん剤である。

（２）重大な副作用として、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）、薬剤性過敏症症候群、重篤な血液障害、肝不全、肝炎、膵炎、攻撃性、自殺企図、横紋筋融解症、急性腎障害、悪性症候群が報告されている。

（「Ⅷ．8.（1）重大な副作用と初期症状」の項参照）

３．製品の製剤学的特性

＜レベチラセタム錠 250mg/500mg「日医工」＞

（１）以下の識別性の向上を考慮した錠剤及び包装である。

・錠剤両面に成分名、含量、屋号をレーザー印字した。

・500mg の錠剤は割線を入れ、クロス印字とした。半錠の状態で成分名、含量、屋号の確認ができる。

・PTP シートは成分名、含量を大きく表示した。

・PTP シートの GS1 コードは 1 錠ごとに表示した。

・個装箱は販売名、使用期限、製造番号を記載した切り取りタグ付きである。

（２）200 錠のバラ包装がある。

・バラボトルはキャップに貼付可能な副片ラベル付きである。

＜レベチラセタムドライシロップ 50%「日医工」＞

（１）以下の服用性の向上を考慮した製剤である。

・原薬の苦味を抑えるために、アスパルテームと香料を添加した。

・香料としてストロベリーフレーバー及びヨーグルトフレーバーを使用している。

（２）高湿度下でのブロッキングの抑制を考慮した。

（３）バラボトルはキャップに貼付可能な副片ラベル付きである。

４．適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

５．承認条件及び流通・使用上の制限事項

（１）承認条件

＜2024 年 8 月　承認条件削除＞

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

（２）流通・使用上の制限事項

該当しない

６．RMP の概要

該当しない（2024 年 8 月削除）

Ⅱ．名称に関する項目

１．販売名

（１）和名

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」

（２）洋名

Levetiracetam Tablets

Levetiracetam Dry Syrup

（３）名称の由来

一般名より

２．一般名

（１）和名（命名法）

レベチラセタム（JAN）

（２）洋名（命名法）

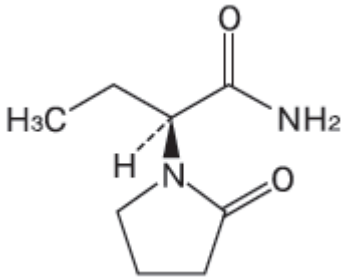
Levetiracetam（JAN）

（３）ステム（stem）

ピラセタム系脳機能改善薬：-racetam

３．構造式又は示性式

化学構造式：



４．分子式及び分子量

分子式：$C_8H_{14}N_2O_2$

分子量：170.21

５．化学名（命名法）又は本質

(2*S*)-2-(2-Oxopyrrolidine-1-yl)butyramide（IUPAC）

６．慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

Ⅲ．有効成分に関する項目

１．物理化学的性質

（１）外観・性状

白色～淡灰白色の粉末である。

（２）溶解性

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。

（３）吸湿性

該当資料なし

（４）融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

（５）酸塩基解離定数

該当資料なし

（６）分配係数

該当資料なし

（７）その他の主な示性値

旋光度［α］$^{25}_{D}$：－76～－82°（脱水物に換算したもの 0.5g、水、25mL、100mm）

２．有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

３．有効成分の確認試験法、定量法

（１）確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法

臭化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルとレベチラセタム標準物質のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

（２）定量法

液体クロマトグラフィー

検出器：紫外吸光光度計

移動相 A：リン酸二水素カリウム、水、水酸化カリウム溶液、アセトニトリル混液

移動相 B：アセトニトリル

Ⅳ．製剤に関する項目

１．剤形

（１）剤形の区別

錠剤：フィルムコーティング錠

ドライシロップ：ドライシロップ

（２）製剤の外観及び性状

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

販売名	レベチラセタムドライシロップ 50%「日医工」
剤形	ドライシロップ
色調・性状	白色～微黄白色の粉末又は粒

（３）識別コード

（「Ⅳ．1．(2) 製剤の外観及び性状」の項参照）

（４）製剤の物性

（「Ⅳ．6．製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

（５）その他

該当しない

２．製剤の組成

（１）有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

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

販売名	レベチラセタムドライシロップ 50%「日医工」
有効成分	1g 中　レベチラセタム　500mg
添加剤	D-マンニトール、アスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物）、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、香料

（２）電解質等の濃度

該当資料なし

（３）熱量

該当資料なし

３．添付溶解液の組成及び容量

該当しない

４．力価

該当しない

５．混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

６．製剤の各種条件下における安定性 [1)]

（１）加速試験

試験実施期間：2019/12/16～2020/6/30

◇レベチラセタム錠 250mg「日医工」　加速試験　40℃・75%RH［最終包装形態（PTP 包装）］

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヵ月	3 ヵ月	6 ヵ月
性状　n=3 ＜青色の楕円形のフィルムコーティング錠＞	LEVE250T1-1 LEVE250T1-2 LEVE250T1-3	適合	適合	適合	適合
確認試験　n=3 （赤外吸収スペクトル）	LEVE250T1-1 LEVE250T1-2 LEVE250T1-3	適合	適合	適合	適合
純度試験（HPLC） ＜※1＞　n=3	LEVE250T1-1 LEVE250T1-2 LEVE250T1-3	適合	適合	適合	適合
水分（%）n=3 ＜1.5%以下＞	LEVE250T1-1 LEVE250T1-2 LEVE250T1-3	0.21～0.24 0.20～0.23 0.18～0.24	0.20～0.21 0.18～0.21 0.18～0.22	0.24～0.28 0.23～0.26 0.22～0.23	0.23～0.25 0.21～0.23 0.22～0.24
製剤均一性（%）n=3 （質量偏差試験） ＜15.0%以下＞	LEVE250T1-1 LEVE250T1-2 LEVE250T1-3	1.32～2.85 1.70～2.18 1.63～2.61	—	—	1.70～2.73 1.24～1.84 0.76～2.59
溶出性（%）n=18 ＜15 分、85%以上＞	LEVE250T1-1 LEVE250T1-2 LEVE250T1-3	98.4～102.0 99.2～104.2 97.6～102.3	98.8～101.8 98.7～103.6 98.8～101.8	99.8～102.4 99.9～102.7 99.7～103.9	97.6～102.0 98.9～102.5 98.9～103.0
含量（%）[※2]　n=3 ＜95.0～105.0%＞	LEVE250T1-1 LEVE250T1-2 LEVE250T1-3	99.91～100.35 100.14～100.37 99.62～101.50	99.06～100.20 99.70～ 99.82 98.42～100.06	99.57～101.23 99.50～100.44 100.21～100.44	99.05～ 99.83 99.55～100.02 99.76～ 99.79

※1：RRT 約 2.0 のレベチラセタム酸：0.30%以下、左記以外の個々の類縁物質：0.10%以下、総類縁物質：0.40%以下
※2：表示量に対する含有率（%）
—：試験未実施

◇レベチラセタム錠 250mg「日医工」　加速試験　40℃・75%RH［最終包装形態（バラ包装）］

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヵ月	3 ヵ月	6 ヵ月
性状　n=3 ＜青色の楕円形のフィルムコーティング錠＞	LEVE250T1-1 LEVE250T1-2 LEVE250T1-3	適合	適合	適合	適合
確認試験　n=3 （赤外吸収スペクトル）	LEVE250T1-1 LEVE250T1-2 LEVE250T1-3	適合	適合	適合	適合
純度試験（HPLC） ＜※1＞　n=3	LEVE250T1-1 LEVE250T1-2 LEVE250T1-3	適合	適合	適合	適合
水分（%）n=3 ＜1.5%以下＞	LEVE250T1-1 LEVE250T1-2 LEVE250T1-3	0.21～0.24 0.20～0.23 0.18～0.24	0.21～0.22 0.20～0.21 0.19～0.21	0.27～0.31 0.27～0.31 0.27～0.28	0.27～0.31 0.21～0.29 0.24～0.29
製剤均一性（%）n=3 （質量偏差試験） ＜15.0%以下＞	LEVE250T1-1 LEVE250T1-2 LEVE250T1-3	1.32～2.85 1.70～2.18 1.63～2.61	—	—	2.64～3.14 1.89～2.73 1.65～2.11
溶出性（%）n=18 ＜15 分、85%以上＞	LEVE250T1-1 LEVE250T1-2 LEVE250T1-3	98.4～102.0 99.2～104.2 97.6～102.3	98.8～102.1 99.3～101.6 98.3～101.2	98.7～102.5 99.1～102.7 99.5～101.8	99.4～102.8 99.1～102.4 99.5～101.9
含量（%）※2　n=3 ＜95.0～105.0%＞	LEVE250T1-1 LEVE250T1-2 LEVE250T1-3	99.91～100.35 100.14～100.37 99.62～101.50	99.39～102.60 99.85～101.99 100.13～101.38	100.10～100.47 99.83～100.60 99.87～100.98	98.90～ 99.76 99.47～100.42 99.16～100.36

※1：RRT 約 2.0 のレベチラセタム酸：0.30%以下、左記以外の個々の類縁物質：0.10%以下、総類縁物質：0.40%以下
※2：表示量に対する含有率（%）
—：試験未実施

試験実施期間：2019/12/16～2020/7/1

◇レベチラセタム錠 500mg「日医工」　加速試験　40℃・75%RH［最終包装形態（PTP 包装）］

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヵ月	3 ヵ月	6 ヵ月
性状　n=3 ＜黄色の割線入りの楕円形のフィルムコーティング錠＞	LEVE500T1-1 LEVE500T1-2 LEVE500T1-3	適合	適合	適合	適合
確認試験　n=3 （赤外吸収スペクトル）	LEVE500T1-1 LEVE500T1-2 LEVE500T1-3	適合	適合	適合	適合
純度試験（HPLC） n=3 ＜※1＞	LEVE500T1-1 LEVE500T1-2 LEVE500T1-3	適合	適合	適合	適合
水分（%）n=3 ＜1.5%以下＞	LEVE500T1-1 LEVE500T1-2 LEVE500T1-3	0.16～0.18 0.17～0.19 0.14	0.15～0.17 0.14～0.15 0.12～0.13	0.25～0.29 0.22～0.23 0.19～0.20	0.14～0.15 0.13～0.14 0.12～0.14
製剤均一性（%）n=3 （質量偏差試験） ＜15.0%以下＞	LEVE500T1-1 LEVE500T1-2 LEVE500T1-3	1.60～2.20 1.12～1.48 0.86～1.96	—	—	1.24～2.01 1.39～2.04 0.88～1.75
溶出性（%）　n=18 ＜15 分、85%以上＞	LEVE500T1-1 LEVE500T1-2 LEVE500T1-3	98.8～103.9 98.3～102.5 99.2～102.0	97.9～104.8 98.7～102.0 98.1～101.2	99.2～102.5 98.9～101.4 99.4～101.5	96.7～103.0 97.0～100.8 96.9～101.1
含量（%）※2　n=3 ＜95.0～105.0%＞	LEVE500T1-1 LEVE500T1-2 LEVE500T1-3	99.78～100.55 99.72～100.43 99.76～ 99.93	99.44～101.87 100.24～101.72 99.65～100.78	99.27～100.14 99.88～100.47 99.52～100.53	99.18～99.40 99.60～99.81 99.08～99.75

※1：RRT 約 2.0 のレベチラセタム酸：0.30%以下、左記以外の個々の類縁物質：0.10%以下、総類縁物質：0.40%以下
※2：表示量に対する含有率（%）
—：試験未実施

◇レベチラセタム錠 500mg「日医工」　加速試験　40℃・75%RH［最終包装形態（バラ包装）］

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヵ月	3 ヵ月	6 ヵ月
性状　n=3 ＜黄色の割線入りの楕円形の フィルムコーティング錠＞	LEVE500T1-1 LEVE500T1-2 LEVE500T1-3	適合	適合	適合	適合
確認試験　n=3 （赤外吸収スペクトル）	LEVE500T1-1 LEVE500T1-2 LEVE500T1-3	適合	適合	適合	適合
純度試験（HPLC） n=3 ＜※1＞	LEVE500T1-1 LEVE500T1-2 LEVE500T1-3	適合	適合	適合	適合
水分（%）n=3 ＜1.5%以下＞	LEVE500T1-1 LEVE500T1-2 LEVE500T1-3	0.16～0.18 0.17～0.19 0.14	0.15～0.18 0.15～0.16 0.16	0.22～0.23 0.21～0.23 0.22～0.24	0.22～0.23 0.21～0.25 0.20～0.21
製剤均一性（%）n=3 （質量偏差試験） ＜15.0%以下＞	LEVE500T1-1 LEVE500T1-2 LEVE500T1-3	1.60～2.20 1.12～1.48 0.86～1.96	—	—	1.94～2.78 1.36～1.58 0.96～1.82
溶出性（%）n=18 ＜15 分、85%以上＞	LEVE500T1-1 LEVE500T1-2 LEVE500T1-3	98.8～103.9 98.3～102.5 99.2～102.0	100.0～102.1 99.0～102.4 99.3～104.0	99.0～103.4 100.2～102.1 99.5～102.3	97.2～101.9 98.0～102.1 97.2～102.3
含量（%）※2　n=3 ＜95.0～105.0%＞	LEVE500T1-1 LEVE500T1-2 LEVE500T1-3	99.78～100.55 99.72～100.43 99.76～ 99.93	100.02～100.23 100.54～100.72 100.23～101.05	100.00～100.83 100.00～100.70 99.41～100.54	99.15～ 99.96 99.26～100.29 99.16～100.44

※1：RRT 約 2.0 のレベチラセタム酸：0.30%以下、左記以外の個々の類縁物質：0.10%以下、総類縁物質：0.40%以下
※2：表示量に対する含有率（%）
—：試験未実施

試験実施期間：2019/12/2～2020/6/9

◇レベチラセタムドライシロップ 50%「日医工」　加速試験　40℃・75%RH［最終包装形態（バラ包装）］

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヵ月	3 ヵ月	6 ヵ月
性状　n=3 ＜白色～微黄白色の 粉末又は粒＞	LEVE50DS1-1 LEVE50DS1-2 LEVE50DS1-3	適合	適合	適合	適合
溶状　n=3 ＜わずかに白濁＞	LEVE50DS1-1 LEVE50DS1-2 LEVE50DS1-3	わずかに白濁	わずかに白濁	わずかに白濁	わずかに白濁
確認試験　n=3 （赤外吸収スペクトル）	LEVE50DS1-1 LEVE50DS1-2 LEVE50DS1-3	適合	適合	適合	適合
pH　n=3 ＜4.0～5.8＞	LEVE50DS1-1 LEVE50DS1-2 LEVE50DS1-3	5.39～5.41 5.39～5.42 5.37～5.42	5.26～5.27 5.26～5.28 5.29～5.30	5.20～5.24 5.17～5.29 5.24～5.31	4.81～4.93 5.02～5.08 5.04～5.07
純度試験（HPLC） ＜※1＞　n=3	LEVE50DS1-1 LEVE50DS1-2 LEVE50DS1-3	適合	適合	適合	適合
水分（%）　n=3 ＜0.5%以下＞	LEVE50DS1-1 LEVE50DS1-2 LEVE50DS1-3	0.13～0.14 0.09～0.14 0.12～0.13	0.09～0.10 0.10 0.09～0.10	0.09～0.10 0.08 0.08	0.12～0.13 0.10～0.11 0.11
含量（%）※2　n=3 ＜95.0～105.0%＞	LEVE50DS1-1 LEVE50DS1-2 LEVE50DS1-3	98.32～ 99.80 98.23～100.13 99.35～100.23	99.42～99.92 99.26～99.82 99.26～99.47	99.64～ 99.90 99.94～100.09 100.02～100.28	98.65～99.34 99.15～99.58 98.59～99.34

※1：RRT 約 2.0 のレベチラセタム酸：0.30%以下、左記以外の個々の類縁物質：0.10%以下、総類縁物質：0.40%以下
※2：表示量に対する含有率（%）

（２）分割時の安定性

検体作成：試験製剤を割線に沿って分割した。

◇レベチラセタム錠 500mg「日医工」　分割　40℃［遮光、気密容器］

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヵ月	2 ヵ月	3 ヵ月
性状※1　n=3	LEVE500T1-2	黄色のフィルム コーティング錠	黄色のフィルム コーティング錠	黄色のフィルム コーティング錠	黄色のフィルム コーティング錠
純度試験（HPLC） n=3　＜※2＞	LEVE500T1-2	適合	適合	適合	適合
水分（%）　n=3 ＜1.5%以下＞	LEVE500T1-2	0.17～0.19	0.33～0.36	0.31～0.36	0.35～0.40
溶出性　n=18 ＜15 分、85%以上＞	LEVE500T1-2	95.9～102.1	98.2～102.5	97.7～102.6	97.8～102.6
含量（%）※3　n=3 ＜95.0～105.0%＞	LEVE500T1-2	99.72～100.43	98.37～98.86	98.91～99.24	96.75～97.80
（参考値）製剤均一性 （含量均一性）（%）　n=1 ＜15.0%以下＞	LEVE500T1-2	5.11	―	―	―

※1：黄色の割線入りの楕円形のフィルムコーティング錠

※2：RRT 約 2.0 のレベチラセタム酸：0.30%以下、左記以外の個々の類縁物質：0.10%以下、総類縁物質：0.40%以下

※3：表示量に対する含有率（%）

―：試験未実施

◇レベチラセタム錠 500mg「日医工」　分割　25℃・75%RH［遮光、開放］

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヵ月	2 ヵ月	3 ヵ月
性状※1　n=3	LEVE500T1-2	黄色のフィルム コーティング錠	黄色のフィルム コーティング錠	黄色のフィルム コーティング錠	黄色のフィルム コーティング錠
純度試験（HPLC） n=3　＜※2＞	LEVE500T1-2	適合	適合	適合	適合
水分（%）n=3 ＜1.5%以下＞	LEVE500T1-2	0.17～0.19	0.85～0.90	0.85～0.95	0.91～0.95
溶出性　n=18 ＜15 分、85%以上＞	LEVE500T1-2	95.9～102.1	98.5～103.2	96.6～101.7	97.4～101.9
含量（%）※3　n=3 ＜95.0～105.0%＞	LEVE500T1-2	99.72～100.43	98.87～100.41	97.88～99.62	98.09～99.58
（参考値）製剤均一性 （含量均一性）（%）　n=1 ＜15.0%以下＞	LEVE500T1-2	5.11	―	―	―

※1：黄色の割線入りの楕円形のフィルムコーティング錠

※2：RRT 約 2.0 のレベチラセタム酸：0.30%以下、左記以外の個々の類縁物質：0.10%以下、総類縁物質：0.40%以下

※3：表示量に対する含有率（%）

―：試験未実施

◇レベチラセタム錠 500mg「日医工」　分割　曝光量 120 万 Lx･hr［D65 光源（約 1600Lx）、シャーレ開放］

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	総曝光量		
		開始時	60 万 Lx･hr	120 万 Lx･hr
性状※1　n=3	LEVE500T1-2	黄色のフィルムコーティング錠	黄色のフィルムコーティング錠	黄色のフィルムコーティング錠
純度試験（HPLC） n=3　＜※2＞	LEVE500T1-2	適合	適合	適合
水分（%）　n=3 ＜1.5%以下＞	LEVE500T1-2	0.17～0.19	0.70～0.71	0.70～0.72
溶出性　n=18 ＜15 分、85%以上＞	LEVE500T1-2	95.9～102.1	98.0～102.5	97.0～101.9
含量（%）※3　n=3 ＜95.0～105.0%＞	LEVE500T1-2	99.72～100.43	98.65～99.19	98.75～99.22
（参考値）製剤均一性 （含量均一性）（%）　n=1 ＜15.0%以下＞	LEVE500T1-2	5.11	―	―

※1：黄色の割線入りの楕円形のフィルムコーティング錠
※2：RRT 約 2.0 のレベチラセタム酸：0.30%以下、左記以外の個々の類縁物質：0.10%以下、総類縁物質：0.40%以下
※3：表示量に対する含有率（%）
―：試験未実施

（３）無包装状態の安定性

試験実施期間：2021/9/9～2021/12/16

◇レベチラセタム錠 250mg「日医工」　無包装　40℃［遮光、気密容器］

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2 週	1 ヵ月	2 ヵ月	3 ヵ月
性状 n=10 ＜青色の楕円形のフィルムコーティング錠＞	FP0755	青色の楕円形のフィルムコーティング錠	青色の楕円形のフィルムコーティング錠	青色の楕円形のフィルムコーティング錠	青色の楕円形のフィルムコーティング錠	青色の楕円形のフィルムコーティング錠
純度試験 n=3 （HPLC）＜※1＞	FP0755	適合	適合	適合	適合	適合
溶出性（%）　n=6 ＜15 分、85%以上＞	FP0755	99.5～101.4	101.1～102.3	99.7～101.9	101.0～103.6	101.3～103.5
含量（%）※2 n=3 ＜95.0～105.0%＞	FP0755	99.49～99.91	98.23～99.71	99.33～100.49	98.64～99.95	98.15～99.98
（参考値） 硬度（N）　n=10	FP0755	101～132	90～124	111～131	109～125	109～133

※1：RRT 約 2.0 のレベチラセタム酸：0.30%以下、左記以外の個々の類縁物質：0.10%以下、総類縁物質：0.40%以下
※2：表示量に対する含有率（%）

◇レベチラセタム錠 250mg「日医工」　無包装　25℃・75%RH［遮光、開放］

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2 週	1 ヵ月	2 ヵ月	3 ヵ月
性状 n=10 ＜青色の楕円形のフィルムコーティング錠＞	FP0755	青色の楕円形のフィルムコーティング錠	フィルムコーティングの青色がわずかに退色した	フィルムコーティングの青色がわずかに退色した	フィルムコーティングの青色がわずかに退色した	フィルムコーティングの青色がわずかに退色した
純度試験 n=3 （HPLC）＜※1＞	FP0755	適合	適合	適合	適合	適合
溶出性（%） n=6 ＜15 分、85%以上＞	FP0755	99.5～101.4	97.9～102.9	100.0～102.2	101.3～102.3	100.0～102.5
含量（%）※2 n=3 ＜95.0～105.0%＞	FP0755	99.49～ 99.91	99.62～ 100.06	100.05～ 101.33	99.69～ 100.40	98.32～ 99.22
（参考値） 硬度（N） n=10	FP0755	101～132	84～101	98～111	93～106	101～115

※1：RRT 約 2.0 のレベチラセタム酸：0.30%以下、左記以外の個々の類縁物質：0.10%以下、総類縁物質：0.40%以下
※2：表示量に対する含有率（%）

◇レベチラセタム錠 250mg「日医工」　無包装　室温・曝光量 120 万 Lx･hr［D65 光源（約 1600Lx）、シャーレをラップで覆う］

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	総曝光量			
		開始時	30 万 Lx･hr	60 万 Lx･hr	120 万 Lx･hr
性状 n=10 ＜青色の楕円形のフィルムコーティング錠＞	FP0755	青色の楕円形のフィルムコーティング錠	フィルムコーティングの青色がわずかに退色した	フィルムコーティングの青色がわずかに退色した	フィルムコーティングの青色がわずかに退色した
純度試験 n=3 （HPLC）＜※1＞	FP0755	適合	適合	適合	適合
溶出性（%） n=6 ＜15 分、85%以上＞	FP0755	99.5～101.4	100.6～103.9	98.9～101.6	101.4～102.4
含量（%）※2 n=3 ＜95.0～105.0%＞	FP0755	99.49～99.91	98.49～100.70	98.60～99.46	98.10～98.80
（参考値） 硬度（N） n=10	FP0755	101～132	96～115	99～111	100～111

※1：RRT 約 2.0 のレベチラセタム酸：0.30%以下、左記以外の個々の類縁物質：0.10%以下、総類縁物質：0.40%以下
※2：表示量に対する含有率（%）

試験実施期間：2021/8/24～2021/12/2

◇レベチラセタム錠 500mg「日医工」　無包装　40℃［遮光、気密容器］

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2 週	1 ヵ月	2 ヵ月	3 ヵ月
性状 n=10 ＜黄色の割線入りの楕円形のフィルムコーティング錠＞	T20K13	黄色の割線入り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	黄色の割線入り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	黄色の割線入りの楕円形のフィルムコーティング錠
純度試験 n=3 （HPLC）＜※1＞	T20K13	適合	適合	適合	適合	適合
溶出性（%） n=6 ＜15 分、85%以上＞	T20K13	99.7～102.6	100.4～103.5	100.0～102.6	101.4～103.3	100.5～102.4
含量（%）※2 n=3 ＜95.0～105.0%＞	T20K13	99.02～99.68	97.50～98.93	98.40～100.12	98.79～99.71	99.31～100.04
（参考値） 硬度（N） n=10	T20K13	119～132	120～147	118～151	113～142	122～141

※1：RRT 約 2.0 のレベチラセタム酸：0.30%以下、左記以外の個々の類縁物質：0.10%以下、総類縁物質：0.40%以下
※2：表示量に対する含有率（%）

◇レベチラセタム錠 500mg「日医工」　無包装　25℃・75%RH［遮光、開放］

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2 週	1 ヵ月	2 ヵ月	3 ヵ月
性状 n=10 ＜黄色の割線入りの楕円形のフィルムコーティング錠＞	T20K13	黄色の割線入り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	黄色の割線入り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	黄色の割線入りの楕円形のフィルムコーティング錠
純度試験 n=3 （HPLC）＜※1＞	T20K13	適合	適合	適合	適合	適合
溶出性（%） n=6 ＜15 分、85%以上＞	T20K13	99.7～102.6	99.8～102.1	101.6～103.7	100.5～103.3	101.2～103.3
含量（%）※2 n=3 ＜95.0～105.0%＞	T20K13	99.02～99.68	98.82～101.24	99.80～100.45	99.65～100.09	98.06～100.57
（参考値） 硬度（N） n=10	T20K13	119～132	99～118	92～113	96～113	96～114

※1：RRT 約 2.0 のレベチラセタム酸：0.30%以下、左記以外の個々の類縁物質：0.10%以下、総類縁物質：0.40%以下
※2：表示量に対する含有率（%）

◇レベチラセタム錠 500mg「日医工」　無包装　室温・曝光量 120 万 Lx･hr［D65 光源（約 1600Lx）、シャーレをラップで覆う］

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	総曝光量			
		開始時	30 万 Lx･hr	60 万 Lx･hr	120 万 Lx･hr
性状 n=10 ＜黄色の割線入りの楕円形のフィルムコーティング錠＞	T20K13	黄色の割線入り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	黄色の割線入り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
純度試験 n=3 （HPLC）＜※1＞	T20K13	適合	適合	適合	適合
溶出性（%） n=6 ＜15 分、85%以上＞	T20K13	99.7～102.6	100.9～103.9	100.1～103.4	99.9～102.7
含量（%）※2 n=3 ＜95.0～105.0%＞	T20K13	99.02～99.68	98.90～100.17	98.88～99.92	98.74～99.67
（参考値） 硬度（N） n=10	T20K13	119～132	108～121	104～116	103～120

※1：RRT 約 2.0 のレベチラセタム酸：0.30%以下、左記以外の個々の類縁物質：0.10%以下、総類縁物質：0.40%以下
※2：表示量に対する含有率（%）

試験実施期間：2021/8/24～2021/11/29

◇レベチラセタムドライシロップ 50%「日医工」　無包装　40℃［遮光、気密容器］

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2 週	1 ヵ月	2 ヵ月	3 ヵ月
性状　n=10 ＜白色～微黄白色の 粉末又は粒＞	T20J09	白色の粒	白色の粒	白色の粒	白色の粒	白色の粒
純度試験（HPLC） ＜※1＞　n=3	T20J09	適合	適合	適合	適合	適合
含量（%）※2　n=3 ＜95.0～105.0%＞	T20J09	99.42～100.25	99.41～101.97	98.64～99.42	99.34～99.79	98.89～99.27

※1：RRT 約 2.0 のレベチラセタム酸：0.30%以下、左記以外の個々の類縁物質：0.10%以下、総類縁物質：0.40%以下
※2：表示量に対する含有率（%）

◇レベチラセタムドライシロップ 50%「日医工」　無包装　25℃・75%RH［遮光、開放］

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2 週	1 ヵ月	2 ヵ月	3 ヵ月
性状　n=10 ＜白色～微黄白色の 粉末又は粒＞	T20J09	白色の粒	白色の粒	白色の粒	白色の粒	白色の粒
純度試験（HPLC） ＜※1＞　n=3	T20J09	適合	適合	適合	適合	適合
含量（%）※2　n=3 ＜95.0～105.0%＞	T20J09	99.42～100.25	99.41～101.97	98.64～99.42	99.12～100.32	99.65～100.14

※1：RRT 約 2.0 のレベチラセタム酸：0.30%以下、左記以外の個々の類縁物質：0.10%以下、総類縁物質：0.40%以下
※2：表示量に対する含有率（%）

◇レベチラセタムドライシロップ 50%「日医工」　無包装　室温・曝光量 120 万 Lx･hr［D65 光源（約 1600Lx）、シャーレをラップで覆う］

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	総曝光量			
		開始時	30 万 Lx･hr	60 万 Lx･hr	120 万 Lx･hr
性状　n=10 ＜白色～微黄白色の 粉末又は粒＞	T20J09	白色の粒	白色の粒	白色の粒	白色の粒
純度試験　n=3 （HPLC）＜※1＞	T20J09	適合	適合	適合	適合
含量（%）※2　n=3 ＜95.0～105.0%＞	T20J09	99.42～100.25	99.08～99.26	98.21～99.40	99.09～100.74

※1：RRT 約 2.0 のレベチラセタム酸：0.30%以下、左記以外の個々の類縁物質：0.10%以下、総類縁物質：0.40%以下
※2：表示量に対する含有率（%）

７．調製法及び溶解後の安定性 [2)]

溶解後の安定性

＜レベチラセタムドライシロップ 50%「日医工」＞

試験方法：本品 1000mg（レベチラセタムとして 500mg）を 50mL 水道水で溶解、保存し、各測定時間で試験を行った。

保存条件：室温、室内散光下

試験項目：外観、定量試験

測定時点：溶解直後、24 時間後

試験実施期間：2021/9/8～2021/9/14

ロット番号：T20J09

試験項目	溶解直後	24 時間後
外観　n=1	わずかに白濁した液	わずかに白濁した液
含量（%）※　n=1 ＜95.0～105.0%＞	99.35	98.76

※：表示量に対する含有率（%）

８．他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

９．溶出性

（１）溶出試験 [3)]

＜レベチラセタム錠 500mg「日医工」＞

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）

試験条件

装置：日本薬局方　溶出試験法　パドル法

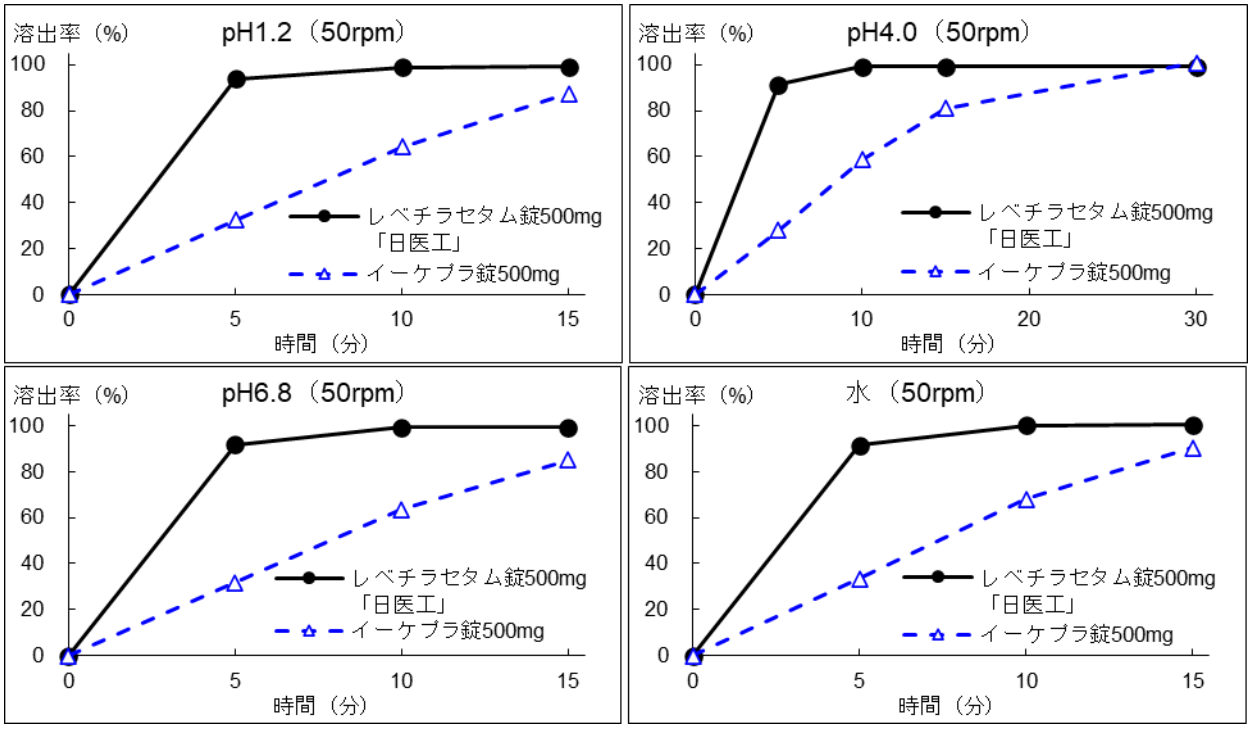
回転数及び試験液：50rpm（pH1.2、pH4.0、pH6.8、水）、100rpm（pH4.0）

［結果］

・pH1.2（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
・pH4.0（50rpm）では、f2 関数の値は 42 以上であった。
・pH6.8（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
・水（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
・pH4.0（100rpm）は、同試験液の 50rpm の溶出試験で 30 分以内に標準製剤、本品ともに平均 85%以上溶出したため、100rpm の溶出試験を省略した。

以上、本品の溶出挙動を標準製剤（イーケプラ錠 500mg）と比較した結果、全ての試験液において「生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

（溶出曲線）



（n=12）

＜レベチラセタムドライシロップ 50%「日医工」＞

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）

試験条件

装置：日本薬局方　溶出試験法　パドル法

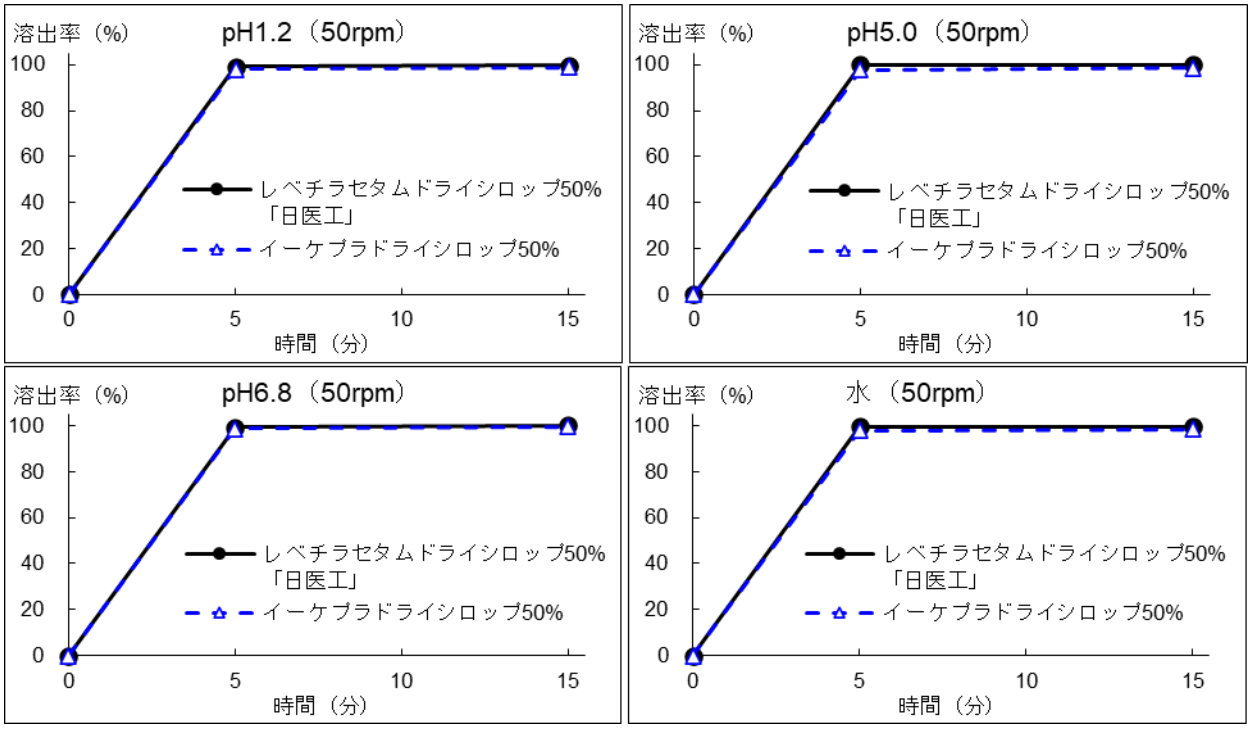
回転数及び試験液：50rpm（pH1.2、pH5.0、pH6.8、水）、100rpm（pH5.0）

［結果］

・pH1.2（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
・pH5.0（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
・pH6.8（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
・水（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
・pH5.0（100rpm）は、同試験液の 50rpm の溶出試験で 30 分以内に標準製剤、本品ともに平均 85%以上溶出したため、100rpm の溶出試験を省略した。

以上、本品の溶出挙動を標準製剤（イーケプラドライシロップ、50%）と比較した結果、全ての試験液において「生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

（溶出曲線）



（n=12）

（２）含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験 [4)]

＜レベチラセタム錠 250mg「日医工」＞

レベチラセタム錠 250mg「日医工」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「日医工」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。

試験条件

装置：日本薬局方　溶出試験法　パドル法

回転数及び試験液：50rpm（pH1.2、pH5.0、pH6.8、水）、100rpm（pH6.8）

［結果］

・pH1.2（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。また、最終比較時点（15 分）における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。

・pH5.0（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。また、最終比較時点（15 分）における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。

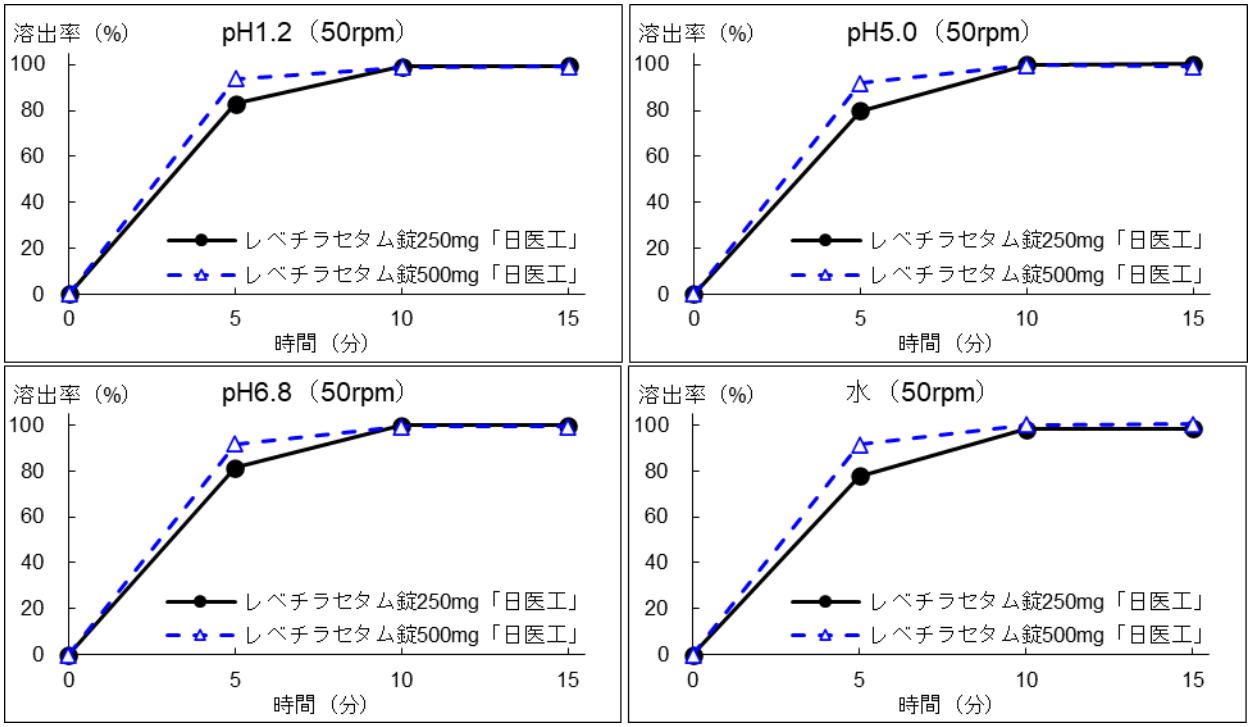
・pH6.8（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。また、最終比較時点（15 分）における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。

・水（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。また、最終比較時点（15 分）における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。

・pH6.8（100rpm）では、同試験液の 50rpm の溶出試験で 30 分以内に標準製剤、本品ともに平均 85%以上溶出したため、100rpm の溶出試験を省略した。

以上、本品の溶出挙動を標準製剤（レベチラセタム錠 500mg「日医工」）と比較した結果、全ての試験液において「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」の判定基準に適合したことから、生物学的に同等とみなされた。

（溶出曲線）



（n=12）

10. 容器・包装

（1）注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

（2）包装

＜レベチラセタム錠 250mg「日医工」＞

100 錠［10 錠×10；PTP］
500 錠［10 錠×50；PTP］
200 錠［プラスチックボトル；バラ］

＜レベチラセタム錠 500mg「日医工」＞

100 錠［10 錠×10；PTP］
500 錠［10 錠×50；PTP］
200 錠［プラスチックボトル；バラ］

＜レベチラセタムドライシロップ 50%「日医工」＞

100g［プラスチックボトル；バラ：乾燥剤入り］

（3）予備容量

該当しない

（4）容器の材質

販売名	PTP 包装	バラ包装
レベチラセタム錠 250mg「日医工」	PTP：ポリ塩化ビニル・ポリ塩化ビニリデン複合フィルム、アルミニウム箔 ピロー：アルミニウム・ポリエチレン複合フィルム	ボトル　：ポリエチレン キャップ：ポリプロピレン
レベチラセタム錠 500mg「日医工」	PTP：ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔 ピロー：アルミニウム・ポリエチレン複合フィルム	ボトル　：ポリエチレン キャップ：ポリプロピレン
レベチラセタム ドライシロップ 50% 「日医工」	—	ボトル　：ポリエチレン キャップ：ポリプロピレン 乾燥剤　：シリカ・アルミナ

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当記載事項なし

Ⅴ．治療に関する項目

１．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

２．効能又は効果に関連する注意

設定されていない

３．用法及び用量

（１）用法及び用量の解説

＜レベチラセタム錠 250mg/500mg「日医工」＞

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。

＜レベチラセタムドライシロップ 50%「日医工」＞

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。

（２）用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

４．用法及び用量に関連する注意

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］

５．臨床成績

（１）臨床データパッケージ

該当資料なし

（２）臨床薬理試験

該当資料なし

（３）用量反応探索試験

該当資料なし

（４）検証的試験

１）有効性検証試験

＜てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）＞

17.1.1 国内第Ⅲ相試験（成人、単剤療法）

最近てんかんと診断された部分発作を有する16歳以上の患者を対象として、レベチラセタム1000～2000mg/日（1000mg/日を投与中に発作がみられた場合は2000mg/日に増量）又は3000mg/日（発作の有無にかかわらず、3000mg/日に強制漸増）を単剤にて経口投与したとき、主要評価項目である1000～2000mg/日群の最終評価用量における6ヵ月間発作消失患者の割合は、73.8%（45/61例）であった。1000～2000mg/日群の最終評価用量での1年間発作消失患者の割合は59.0%（36/61例）であった。また、3000mg/日群における6ヵ月間発作消失患者の割合は22.2%（2/9例）、1年間発作消失患者の割合は11.1%（1/9例）であった[5)]。

副作用発現頻度は54.9%（39/71例）であった。主な副作用は傾眠32.4%（23/71例）であった。

17.1.2 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（成人、併用療法）

レベチラセタム1000mg/日、3000mg/日及びプラセボを12週間経口投与（既存の抗てんかん薬との併用）した場合、主要評価項目である週あたりの部分発作回数減少率は下表のとおりであり、プラセボ群とレベチラセタム群（1000及び3000mg/日）並びにレベチラセタム1000mg/日群の間で統計学的な有意差が認められた（それぞれ$p<0.001$並びに$p=0.006$、投与群を因子、観察期間における対数変換した週あたりの部分発作回数を共変量とする共分散分析）。なお、各群における50%レスポンダーレート（週あたりの部分発作回数が観察期間と比べて50%以上改善した患者の割合）は、プラセボ群13.8%（9/65例）、1000mg/日群31.3%（20/64例）、3000mg/日群28.6%（18/63例）であった[6)]。

	例数[注1)]	週あたりの部分発作回数[注2)]			プラセボ群に対する減少率[注3)、注4)] ［95%信頼区間］ （p 値）	
		観察期間	評価期間	減少率（%）		
プラセボ群	65	2.73	2.67	6.11		
1000mg/日群	64	3.58	2.25	19.61	20.9 ［10.2, 30.4］ （p<0.001）	18.8 ［6.0, 29.9］ （p=0.006）
3000mg/日群	63	3.44	2.08	27.72		23.0 ［10.7, 33.6］

注 1）観察期間及び評価期間の両データが揃っている症例数
注 2）中央値
注 3）対数化調整済平均値に基づく減少率
注 4）投与群を因子、観察期間における対数変換した週あたりの部分発作回数を共変量とする共分散分析

増量期間及び評価期間の副作用発現頻度は 1000mg/日投与群で 56.9%（41/72 例）、3000mg/日投与群で 54.9%（39/71 例）であった。主な副作用は 1000mg/日投与群で、傾眠 13.9%（10/72 例）、鼻咽頭炎 8.3%（6/72 例）、浮動性めまい 8.3%（6/72 例）、3000mg/日投与群で傾眠 9.9%（7/71 例）、鼻咽頭炎 8.5%（6/71 例）、浮動性めまい 5.6%（4/71 例）であった。

17.1.3 国内第Ⅲ相試験（成人、併用療法）

レベチラセタム 500mg/日、1000mg/日、2000mg/日、3000mg/日及びプラセボを 12 週間経口投与（既存の抗てんかん薬との併用）した場合、評価期間における観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率（中央値）は、それぞれ 12.92%、18.00%、11.11%、31.67%及び 12.50%であり、主要評価項目であるレベチラセタム 1000mg/日群、3000mg/日群及びプラセボ群の 3 群間での評価期間における観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率に、統計学的な有意差は認められなかった（p=0.067、Kruskal-Wallis 検定）。なお、各群における 50%レスポンダーレートは、プラセボ群 11.6%（8/69 例）、500mg/日群 19.1%（13/68 例）、1000mg/日群 17.6%（12/68 例）、2000mg/日群 16.2%（11/68 例）、3000mg/日群 33.3%（22/66 例）であった[7)]。

増量期間及び評価期間の副作用発現頻度は、500mg/日投与群 60.6%（43/71 例）、1000mg/日投与群 61.4%（43/70 例）、2000mg/日投与群 58.6%（41/70 例）、3000mg/日投与群 64.3%（45/70 例）であった。主な副作用は 500mg/日投与群で、鼻咽頭炎 14.1%（10/71 例）、下痢 9.9%（7/71 例）、浮動性めまい 7.0%（5/71 例）、傾眠 7.0%（5/71 例）、1000mg/日投与群で、鼻咽頭炎 18.6%（13/70 例）、傾眠 10.0%（7/70 例）、2000mg/日投与群で、傾眠 17.1%（12/70 例）、鼻咽頭炎 15.7%（11/70 例）、挫傷 7.1%（5/70 例）、3000mg/日投与群で鼻咽頭炎 21.4%（15/70 例）、傾眠 17.1%（12/70 例）、好中球数減少 7.1%（5/70 例）であった。

＜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＞

17.1.6 国際共同第Ⅲ相試験（成人）

既存の抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られない強直間代発作を有する 16 歳以上のてんかん患者 251 例（日本人 43 例を含む）を対象として、レベチラセタム 1000 若しくは 3000mg/日（1000mg/日から投与を開始し、投与 8 週までに発作がみられた場合は 2 週間隔で 1000mg/日ずつ 3000mg/日に増量）又はプラセボを 28 週間経口投与（既存の抗てんかん薬との併用）したとき、主要評価項目である観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率は下表のとおりであり、プラセボ群とレベチラセタム群の間で統計学的な有意差が認められた（p<0.0001、投与群及び国を因子、観察期間における週あたりの強直間代発作回数を共変量とする共分散分析）[8)]。

	例数[注5)]	週あたりの強直間代発作回数[注6)]			プラセボ群との差[注7)] ［95%信頼区間］ （p 値）
		観察期間	治療期間	減少率（%）	
プラセボ群	109	0.83	0.65	19.64	56.13 ［44.02, 68.24］ （p<0.0001）
レベチラセタム群	117	0.89	0.16	76.98	

注 5）Full Analysis Set
注 6）中央値
注 7）投与群及び国を因子、観察期間における週あたりの強直間代発作回数を共変量とする共分散分析

副作用発現頻度は 23.8%（30/126 例）であった。主な副作用は傾眠 2.4%（3/126 例）であった。また、主な臨床検査値異常（副作用）は、尿中蛋白陽性 7.1%（9/126 例）、血小板数減少 4.0%（5/126 例）、好中球数減少 3.2%（4/126 例）であった。

17.1.7 国内第Ⅲ相試験（小児）

既存の抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られない強直間代発作を有する 4 歳以上 16 歳未満の小児てんかん患者 13 例を対象として、レベチラセタム 40 又は 60mg/kg/日（体重 50kg 以上は 2000 又は 3000mg/日）を 24 週間経口投与（既存の抗てんかん薬との併用）したとき、主要評価項目である観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率の中央値（95%信頼区間）は、56.52%（-15.74%,98.18%）であった[9)]。

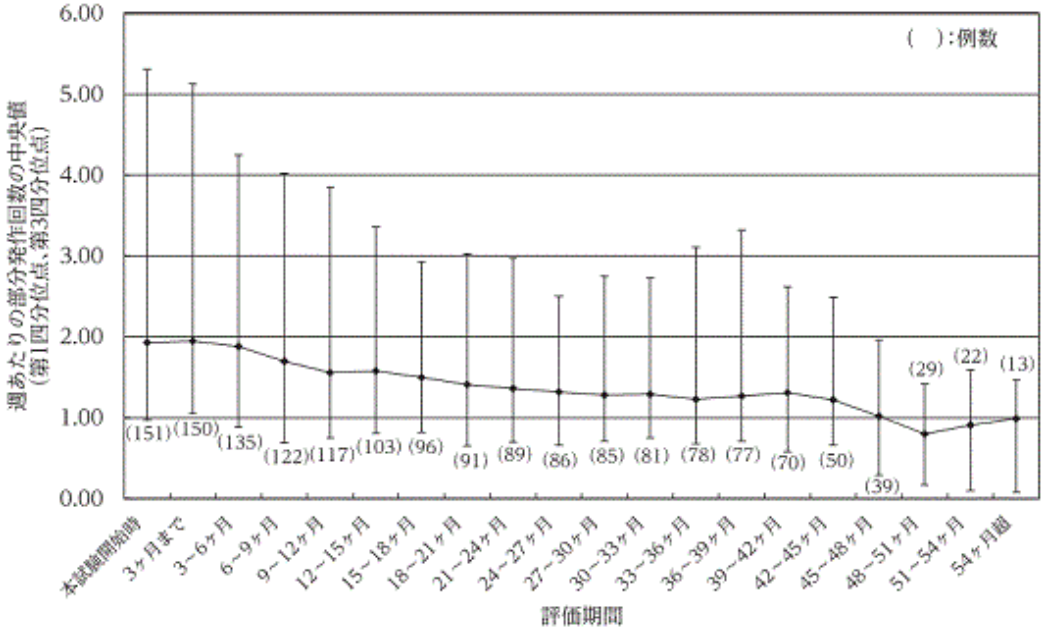
副作用発現頻度は 38.5%（5/13 例）であった。副作用は傾眠 23.1%（3/13 例）、運動緩慢 7.7%（1/13 例）、頭痛 7.7%（1/13 例）、下痢 7.7%（1/13 例）であった。また、臨床検査値異常（副作用）は、心電図 QT 延長 7.7%（1/13 例）であった。

2）安全性試験

＜てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）＞

17.1.4 国内長期継続投与試験

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（成人、併用療法）を完了した患者 151 例を対象として、レベチラセタム 1000～3000mg/日を 1 日 2 回に分けて経口投与したときの部分発作回数は以下のとおりであった[10)-12)]。本試験に参加した被験者のうち、76 例がその後計画された継続試験に移行し本試験を終了した（24～36 ヵ月で 1 例、36～48 ヵ月で 47 例、48 ヵ月以降で 28 例）。

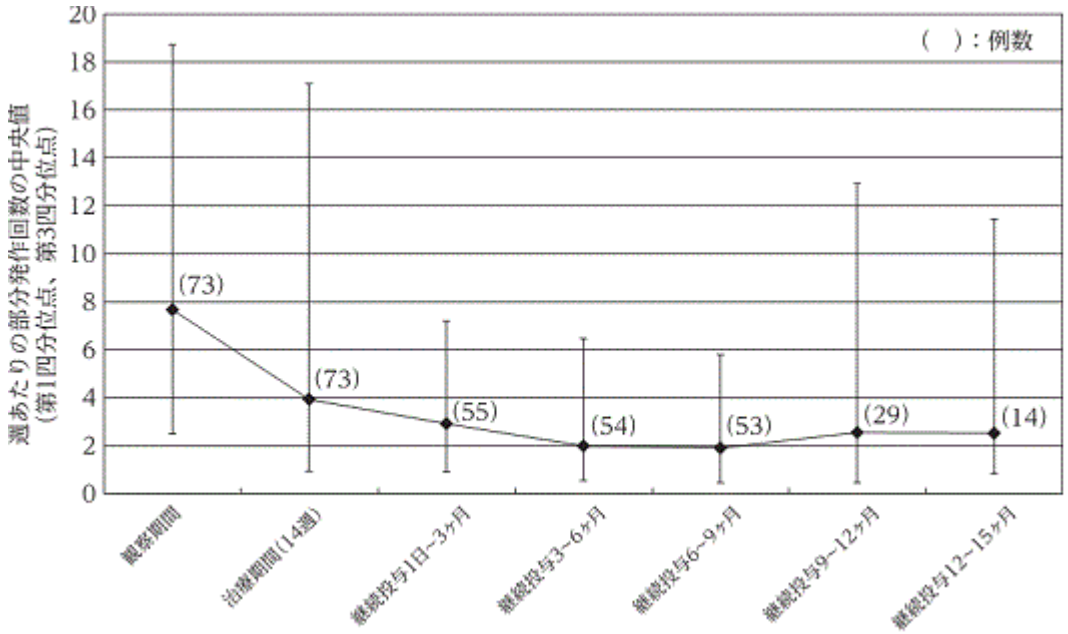


副作用発現頻度は 92.1%（139/151 例）であった。主な副作用は鼻咽頭炎 55.6%（84/151 例）、頭痛 24.5%（37/151 例）、傾眠 22.5%（34/151 例）であった。

17.1.5 国内第Ⅲ相試験（小児）

既存の抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られない部分発作を有する 4 歳以上 16 歳未満の小児てんかん患者 73 例を対象として、レベチラセタム 40 又は 60mg/kg/日（体重 50kg 以上は 2000 又は 3000mg/日）を 1 日 2 回に分けて 14 週間経口投与（既存の抗てんかん薬との併用）したとき、主要評価項目である観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率の中央値（95%信頼区間）は、43.21%（26.19%、52.14%）であり、発作頻度の減少が認められた。

また、小児てんかん患者 55 例に 14 週以降もレベチラセタム 20～60mg/kg/日（体重 50kg 以上は 1000～3000mg/日）を 1 日 2 回に分けて継続投与したときの部分発作回数は以下のとおりであった[13]。

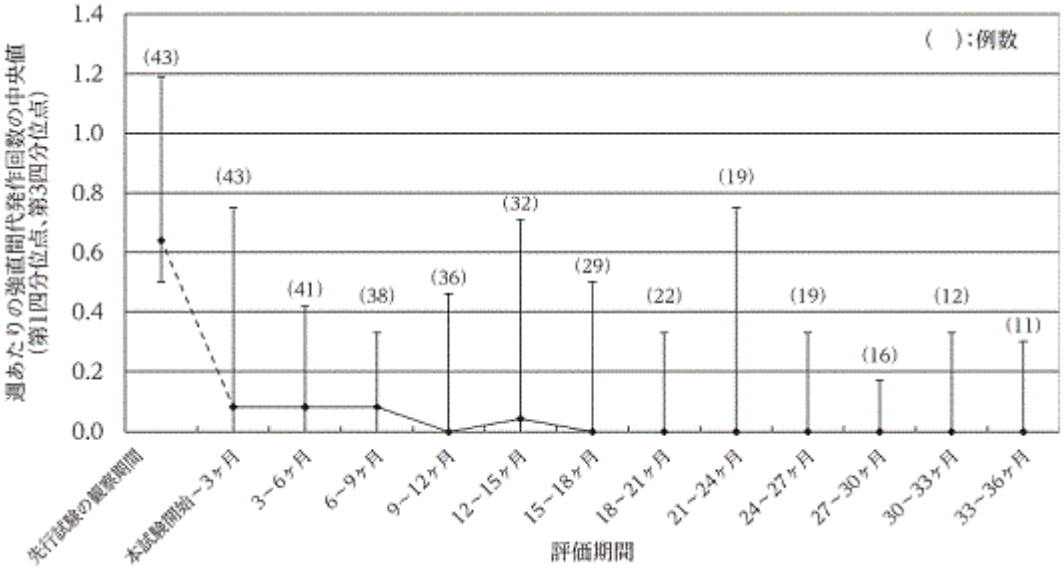


副作用発現頻度は 58.9%（43/73 例）であった。主な副作用は、傾眠 42.5%（31/73 例）であった。

＜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＞

17.1.8 長期継続投与試験（成人及び小児）

国際共同第Ⅲ相試験若しくは小児国内第Ⅲ相試験を完了、又は国際共同第Ⅲ相試験を効果不十分のため投与 20 週以降に中止した日本人患者 44 例を対象として、成人（16 歳以上）ではレベチラセタム 1000～3000mg/日、小児ではレベチラセタム 20～60mg/kg/日（体重 50kg 以上は 1000～3000mg/日）を経口投与したとき、強直間代発作回数は以下のとおりであった[14)、15)]。



副作用発現頻度は 38.6%（17/44 例）であった。主な副作用は傾眠 11.4%（5/44 例）であった。また、臨床検査値異常（副作用）は、心電図 QT 延長 4.5%（2/44 例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 2.3%（1/44 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 2.3%（1/44 例）、C-反応性蛋白増加 2.3%（1/44 例）、体重増加 2.3%（1/44 例）であった。

（５）患者・病態別試験

該当資料なし

（６）治療的使用

１）使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

２）承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

（７）その他

該当しない

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

抗てんかん剤

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

２．薬理作用

（１）作用部位・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が[16]、神経終末のシナプス小胞たん白質 2A（SV2A）との結合[17, 18]、N 型 Ca^{2+}チャネル阻害[19]、細胞内 Ca^{2+}の遊離抑制[20]、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[21]、神経細胞間の過剰な同期化の抑制[22]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[23]。

（２）薬効を裏付ける試験成績

18.2 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[24]が、角膜電気刺激キンドリングマウス[24]、ペンチレンテトラゾールキンドリングマウス[24]、ピロカルピン又はカイニン酸を投与のラット[24]、ストラスブール遺伝性欠神てんかんラット（GAERS）[25]、聴原性発作マウス[26]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。

18.3 抗てんかん原性作用

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[27]。

18.4 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[28]、ローターロッド試験では運動機能に影響を及ぼさなかった[24]。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[29]。

（３）作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1．血中濃度の推移

（1）治療上有効な血中濃度

該当資料なし

（2）臨床試験で確認された血中濃度

16.1.1 成人

1）単回投与

健康成人にレベチラセタム 250、500、1000、1500、2000、3000、4000 注1)、5000mg 注1)（各投与量 6 例）を空腹時に単回経口投与したとき、すべての投与量でレベチラセタムの血漿中濃度は投与後ほぼ 1 時間に最高値を示し、消失半減期（$t_{1/2}$）は投与量にかかわらず 7～9 時間であった [29]。

単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0\text{-}48h}$ (μg・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
250	6.9±1.3	1.0±0.6	56.7±6.2	6.9±0.9
500	16.4±4.8	1.0±0.6	148.7±18.4	7.9±1.0
1000	29.7±9.3	0.8±0.6	288.9±34.0	7.9±1.0
1500	40.8±7.2	0.8±0.3	458.1±50.9	8.1±0.4
2000	53.3±8.3	0.8±0.6	574.6±71.4	8.0±0.8
3000	82.9±7.4	0.6±0.2	925.2±102.1	7.8±0.8
4000 注)	114.1±11.0	0.9±0.6	1248.2±152.4	8.6±1.0
5000 注)	115.1±14.3	1.0±0.6	1363.3±151.9	8.1±0.7

各投与量 6 例、平均値±S.D.

C_{max}：最高血中濃度　t_{max}：最高血中濃度到達時間

AUC：血中薬物濃度-時間曲線下面積　$t_{1/2}$：消失半減期

注 1）国内で承認された本剤の 1 日最高投与量は 3000mg である。

2）反復投与

健康成人にレベチラセタムとして 1 回 1000mg 又は 1500mg（各投与量 6 例）を 1 日 2 回 7 日間投与したとき、投与 1 日目（初回投与時）と 7 日目（最終回投与時）の血漿中濃度は共に投与後約 2～3 時間に C_{max} を示し、その後約 8 時間の消失半減期で低下した。また、血漿中濃度は投与 3 日目には定常状態に達すると推測された [30]。

薬物動態パラメータ	2000mg/日（N=6）		3000mg/日（N=6）	
	初回投与時	最終回投与時	初回投与時	最終回投与時
C_{max}（μg/mL）	24.1±3.0	36.3±5.7	33.3±3.6	52.0±4.6
t_{max}（h）	2.2±1.2	2.8±1.0	2.2±0.8	2.5±1.0
$AUC_{0\text{-}12h}$（μg・h/mL）	191.3±26.7	318.3±63.2	253.7±30.3	445.6±56.9
$t_{1/2}$（h）	8.0±1.4	8.3±0.9	7.5±0.7	7.7±0.4

平均値±S.D.

3）点滴静脈内投与と経口投与の比較

健康成人 25 例にレベチラセタム 1500mg を 15 分間点滴静脈内投与又は経口投与したとき、レベチラセタムの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。経口投与時と比較して、点滴静脈内投与時の C_{max} は約 1.6 倍高く、AUC 及び $t_{1/2}$ は類似していた。なお、レベチラセタム経口投与時の生物学的利用率は約 100%であった [31]。

単回投与時の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	点滴静脈内投与 （N=25）	経口投与 （N=25）	幾何平均比[注2)] （90%信頼区間）
C_{max}（μg/mL）	97.0［27.6］	58.9［37.0］	1.64（1.47-1.83）
AUC_{0-t}（μg・h/mL）	472.3［15.4］	487.4［15.9］	0.97（0.95-0.99）
t_{max}（h）	0.25（0.17-0.27）	0.75（0.50-3.00）	－
$t_{1/2}$（h）	7.11［11.7］	7.23［12.7］	－

幾何平均値［CV（%）］、t_{max}は中央値（最小値-最大値）

注 2）点滴静脈内投与/経口投与

16.1.2 小児

6～12 歳の小児てんかん患者にレベチラセタムとして 20mg/kg を単回経口投与したとき、レベチラセタムの血漿中濃度は投与後ほぼ 2 時間に最高値を示し、消失半減期は 6 時間であった[32)、33)]（外国人データ）。

投与量 （mg/kg）	C_{max} （μg/mL）	t_{max} （h）	AUC_{0-24h} （μg・h/mL）	$t_{1/2}$ （h）
20	25.8±8.6	2.0（1.0-4.0）	226±64	6.0±1.1

24 例（$t_{1/2}$：23 例）、平均値±S.D.、t_{max}は中央値（最小値-最大値）

16.1.3 母集団薬物動態解析

成人：日本人及び外国人の健康成人及びてんかん患者（クレアチニンクリアランス：49.2～256.8mL/min）から得られた血漿中レベチラセタム濃度データを用いて、母集団薬物動態解析を行った。その結果、見かけの全身クリアランス（CL/F）に対して、体重、性別、CL_{CR} 及び併用抗てんかん薬、見かけの分布容積（V/F）に対して体重、併用抗てんかん薬及び被験者の健康状態（健康成人又はてんかん患者）が統計学的に有意な因子として推定された[34)]。

小児：小児（4～16 歳）及び成人（16～55 歳）のてんかん患者から得られた血漿中レベチラセタム濃度データを用いて、母集団薬物動態解析を行った。その結果、CL/F に対して体重及び併用抗てんかん薬、V/F に対して体重が統計学的に有意かつ臨床的に意味のある因子として推定された。小児及び成人てんかん患者の血漿中薬物濃度をシミュレーションした結果、小児てんかん患者に 10～30mg/kg を 1 日 2 回投与した際の血漿中薬物濃度は、成人てんかん患者に 500～1500mg 1 日 2 回投与した際と同様と予測された[35)]。

16.1.4 生物学的同等性試験

＜レベチラセタム錠 250mg「日医工」＞

レベチラセタム錠 250mg「日医工」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「日医工」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。

＜レベチラセタム錠 500mg「日医工」＞

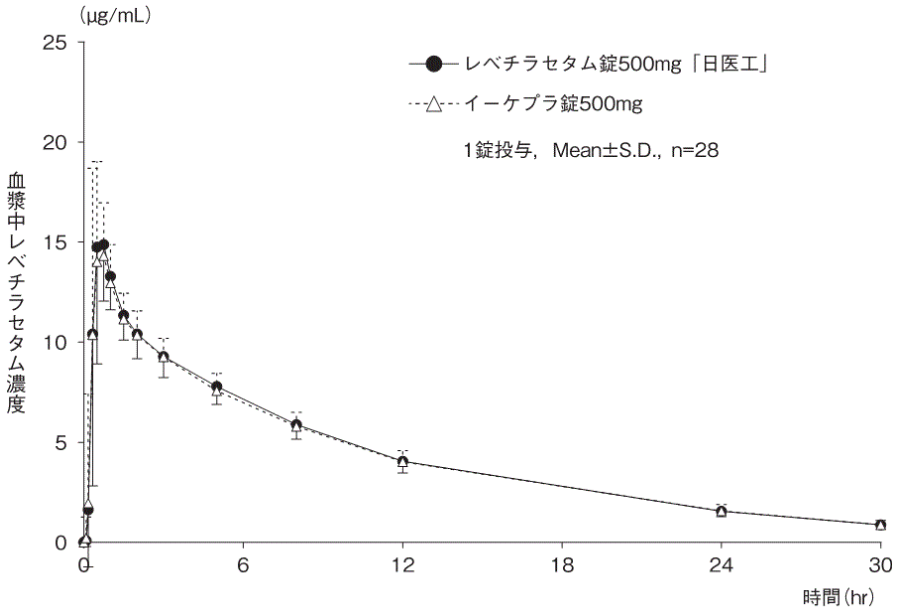
後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 24 年 2 月 29 日　薬食審査発 0229 第 10 号）

レベチラセタム錠 500mg「日医工」及びイーケプラ錠 500mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（レベチラセタムとして 500mg）健康成人男性に絶食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（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、両剤の生物学的同等性が確認された[36)]。

薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	$AUC_{0\to30}$ (μg・hr/mL)	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
レベチラセタム錠 500mg「日医工」	130.2±15.9	17.8±3.9	0.64±0.26	8.16±0.77
イーケプラ錠 500mg	128.7±15.9	17.6±3.9	0.59±0.22	8.19±0.76

（1 錠投与、Mean±S.D., n＝28）



血漿中薬物濃度推移

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。

＜レベチラセタムドライシロップ 50%「日医工」＞

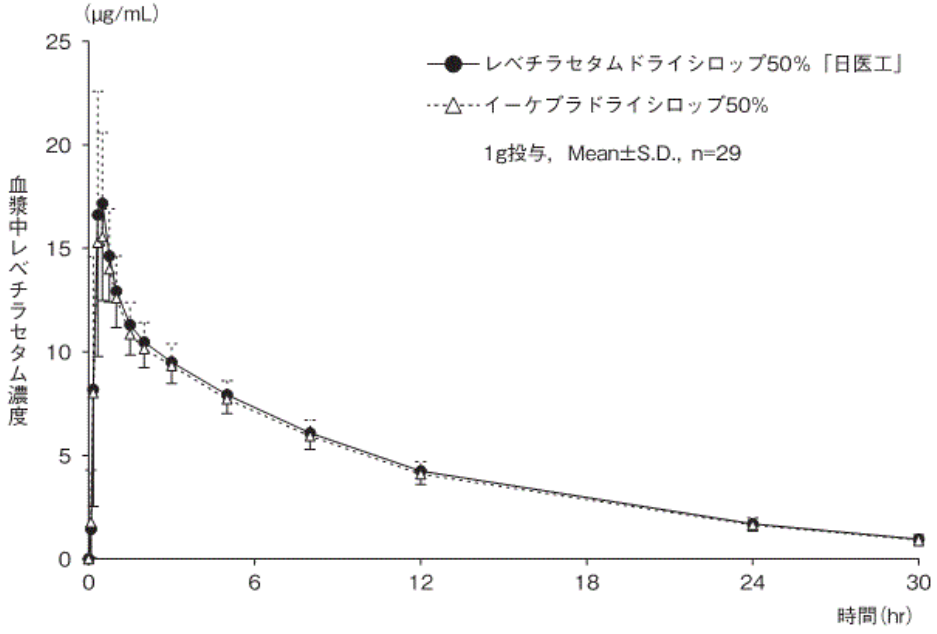
後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 24 年 2 月 29 日　薬食審査発 0229 第 10 号）

レベチラセタムドライシロップ 50%「日医工」及びイーケプラドライシロップ 50%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）健康成人男性に絶食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（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、両剤の生物学的同等性が確認された [36]。

薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	$AUC_{0\to30}$ (μg・hr/mL)	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
レベチラセタム ドライシロップ 50%「日医工」	137.0±17.9	19.2±4.2	0.49±0.20	8.29±0.79
イーケプラドライシロップ 50%	132.7±17.6	18.1±4.4	0.57±0.51	8.29±0.92

（1g 投与，Mean±S.D., n＝29）



血漿中薬物濃度推移

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。

（３）中毒域

該当資料なし

（４）食事・併用薬の影響

16.7.1 フェニトイン

フェニトインの単剤治療で十分にコントロールできない部分発作又は強直間代発作を有する成人てんかん患者 6 例を対象に、レベチラセタム 3000mg/日を併用投与したとき、フェニトインの血清中濃度や薬物動態パラメータに影響を及ぼさなかった。フェニトインもレベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった[37)、38)]（外国人データ）。

16.7.2 バルプロ酸ナトリウム

健康成人 16 例を対象に、バルプロ酸ナトリウムの定常状態下においてレベチラセタムを 1500mg 単回経口投与したとき、バルプロ酸ナトリウムはレベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。レベチラセタムもバルプロ酸ナトリウムの薬物動態に影響を及ぼさなかった[39)]（外国人データ）。

16.7.3 経口避妊薬（エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの合剤）

健康成人女性 18 例を対象に、経口避妊薬（エチニルエストラジオール 0.03mg 及びレボノルゲストレル 0.15mg の合剤を 1 日 1 回）及びレベチラセタムを 1 回 500mg1 日 2 回 21 日間反復経口投与したとき、レベチラセタムはエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの薬物動態パラメータに影響を及ぼさなかった。各被験者の血中プロゲステロン及び黄体形成ホルモン濃度は低濃度で推移し、経口避妊薬の薬効に影響を及ぼさなかった。経口避妊薬は、レベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった[40)、41)]（外国人データ）。

16.7.4 ジゴキシン

健康成人 11 例を対象に、ジゴキシン（1 回 0.25mg を 1 日 1 回）及びレベチラセタム 1 回 1000mg1 日 2 回 7 日間反復経口投与したとき、レベチラセタムはジゴキシンの薬物動態パラメータに影響を及ぼさなかった。ジゴキシンもレベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった[42]（外国人データ）。

16.7.5 ワルファリン

プロトロンビン時間の国際標準比（INR）を目標値の範囲内に維持するよう、ワルファリンの投与を継続的に受けている健康成人 26 例を対象に、ワルファリン（2.5～7.5mg/日）及びレベチラセタム 1 回 1000mg1 日 2 回 7 日間反復経口投与したとき、レベチラセタムはワルファリン濃度に影響を及ぼさず、プロトロンビン時間も影響を受けなかった。ワルファリンもレベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった[43]（外国人データ）。

16.7.6 プロベネシド

健康成人 23 例を対象に、プロベネシド（1 回 500mg を 1 日 4 回）及びレベチラセタム 1 回 1000mg1 日 2 回 4 日間反復経口投与したとき、プロベネシドはレベチラセタムの薬物動態には影響を及ぼさなかったが、主代謝物 ucb L057 の腎クリアランスを 61%低下させた[44]（外国人データ）。

（「Ⅶ．4．吸収」、「Ⅷ．7．相互作用」の項参照）

2．薬物速度論的パラメータ

（1）解析方法

該当資料なし

（2）吸収速度定数

該当資料なし

（3）消失速度定数

該当資料なし

（4）クリアランス

該当資料なし

（5）分布容積

日本人てんかん患者の見かけの分布容積は、母集団薬物動態解析の結果[35]、0.64L/kg と推定され、体内総水分量に近い値となった。外国人健康成人 17 例を対象にレベチラセタム 1500mg を単回静脈内投与したとき[45]、分布容積の平均値は 41.1L（0.56L/kg）であり、体内総水分量に近い値であった。

（6）その他

該当資料なし

3．母集団（ポピュレーション）解析

（1）解析方法

該当資料なし

（2）パラメータ変動要因

該当資料なし

4．吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人 12 例に、レベチラセタム 1500mg を空腹時又は食後に単回経口投与したとき、空腹時と比べて、食後投与時では t_{max} が約 1.3 時間延長し、C_{max} は 30%低下したが、AUC は同等であった[46]。

５．分布

（１）血液-脳関門通過性

該当資料なし

（２）血液-胎盤関門通過性

（「Ⅷ．6.（5）妊婦」の項参照）

（３）乳汁への移行性

（「Ⅷ．6.（6）授乳婦」の項参照）

（４）髄液への移行性

該当資料なし

（５）その他の組織への移行性

該当資料なし

（６）血漿蛋白結合率

in vitro 及び *ex vivo* 試験の結果、レベチラセタム及び主代謝物である ucb L057 の血漿たん白結合率は、10%未満である[47)、48)]。

６．代謝

（１）代謝部位及び代謝経路

主要な代謝経路はアセトアミド基の酵素的加水分解であり、これにより生成されるのは主代謝物の ucb L057（カルボキシル体）である。なお、本代謝物に薬理学的活性はない[49)]。

（２）代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

レベチラセタムは、肝チトクローム P450 系代謝酵素では代謝されない。

in vitro 試験において、レベチラセタム及び ucb L057 は CYP（3A3/4、2A6、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 1A2）、UDP-グルクロン酸転移酵素（UGT1A1 及び UGT1A6）及びエポキシドヒドロラーゼに対して阻害作用を示さなかった。また、バルプロ酸ナトリウムのグルクロン酸抱合にも影響を及ぼさなかった[50)]。

（３）初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

（４）代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

７．排泄

健康成人（各投与量 6 例）にレベチラセタム 250～5000mg[注3)] を空腹時に単回経口投与したとき[29)]、投与 48 時間後までの投与量に対する尿中排泄率の平均値は、未変化体として 56.3～65.3%、ucb L057 として 17.7～21.9%であった。

外国人健康成人男性 4 例に ^{14}C-レベチラセタム 500mg を単回経口投与したとき[47)]、投与 48 時間後までに投与量の 92.7%の放射能が尿中から、0.1%が糞中から回収された。投与 48 時間後までの投与量に対する尿中排泄率は、未変化体として 65.9%、ucb L057 として 23.7%であった。

レベチラセタムの排泄には糸球体ろ過及び尿細管再吸収が、ucb L057 には糸球体ろ過と能動的尿細管分泌が関与している[51)]。

注 3）国内で承認された本剤の 1 日最高投与量は 3000mg である。

８．トランスポーターに関する情報

該当資料なし

９．透析等による除去率

（「Ⅶ．10．過量投与」の項参照）

10．特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎機能の程度の異なる成人被験者を対象に、レベチラセタムを単回経口投与したとき、見かけの全身クリアランスは腎機能正常者（CL_{CR}：≥80mL/min/1.73m²）と比較して、軽度低下者（CL_{CR}：50～<80mL/min/1.73m²）では 40%、中等度低下者（CL_{CR}：30～<50mL/min/1.73m²）で 52%、重度低下者（CL_{CR}：<30mL/min/1.73m²）で 61%低下した。レベチラセタムの腎クリアランスはクレアチニンクリアランスと有意に相関した[52)]。［7.2、9.2.1、9.8、16.6.4 参照］

薬物動態パラメータ	腎機能の程度			
	正常（N=6）	軽度（N=6）	中等度（N=6）	重度（N=6）
CL_{CR}（mL/min/1.73m²）	≥80	50-<80	30-<50	<30
投与量	500mg	500mg	250mg	250mg
レベチラセタム				
C_{max}（μg/mL）	21.9［31.2］	15.5［25.3］	10.8［24.3］	9.2［30.4］
t_{max}（h）	0.5（0.5-2.0）	1.0（0.5-2.0）	0.5（0.5-1.0）	0.5（0.5-1.0）
AUC_{0-t}（μg・h/mL）	166［16.5］	248［16.9］	169［16.5］	212［19.1］
$t_{1/2}$（h）	7.6［6.9］	12.6［11.3］	15.5［17.5］	19.7［26.5］
CL/F（mL/min/1.73m²）	51.5［7.8］	30.9［14.6］	24.6［15.0］	20.3［20.9］
CL_R（mL/min/1.73m²）	31.6［28.5］※	15.3［22.3］	9.7［23.4］	6.0［53.6］
ucb L057				
C_{max}（μg/mL）	0.36［9.4］	0.75［25.8］	0.57［26.0］	1.06［29.3］
t_{max}（h）	5.0（2.0-8.0）	8.0（6.0-12.0）	12.0（8.0-12.0）	24.0（12.0-24.0）
AUC_{0-t}（μg・h/mL）	5.9［9.7］	22.6［45.9］	18.7［53.4］	57.8［57.3］
$t_{1/2}$（h）	12.4（11.3-15.3）	19.0（17.3-19.9）	20.3（19.7-23.6）	26.8（17.2-33.3）

幾何平均値［CV（%）］、t_{max}及び ucb L057 の $t_{1/2}$は中央値（最小値-最大値）

CL/F：見かけの全身クリアランス　CL_R：腎クリアランス

※N=4

16.6.2 血液透析を受けている末期腎機能障害患者

血液透析を受けている末期腎機能障害の成人被験者にレベチラセタム 500mg を透析開始 44 時間前に単回経口投与したとき、レベチラセタムの非透析時の消失半減期は 34.7 時間であったが、透析中は 2.3 時間に短縮した。レベチラセタム及び ucb L057 の透析による除去効率は高く、81%及び 87%であった[52)]。［7.2、9.2.2、13.2 参照］

薬物動態パラメータ	レベチラセタム	ucb L057
C_{max}（μg/mL）	18.7［8.1］	8.84［7.0］
t_{max}（h）	0.7（0.4-1.0）	44.0（44.0-44.0）
$t_{1/2}$（h）	34.7（29.2-38.6）	－
$AUC_{0\text{-}44h}$（μg・h/mL）	462［10.5］	230［7.8］
CL/F（mL/min/1.73m²）	10.9（9.4-13.1）	－
ダイアライザーの除去効率（%）	81［7.5］	87［7.2］
血液透析中の消失半減期（h）	2.3（2.1-2.6）	2.1（1.9-2.6）
血液透析クリアランス（mL/min）	115.4［8.1］	122.9［7.1］

N=6、幾何平均値［CV（%）］

t_{max}、$t_{1/2}$、CL/F、血液透析中の消失半減期は中央値（最小値-最大値）

16.6.3 肝機能障害患者

軽度及び中等度（Child-Pugh 分類 A 及び B）の成人肝機能低下者にレベチラセタムを単回経口投与したとき、レベチラセタムの全身クリアランスに変化はみられなかった。重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能低下者では、全身クリアランスが健康成人の約 50%となった[53)、54)]（外国人データ）。［7.3、9.3.1 参照］

薬物動態パラメータ	健康成人（N=5）	肝機能低下者		
		Child-Pugh 分類 A（N=5）	Child-Pugh 分類 B（N=6）	Child-Pugh 分類 C（N=5）
CL_{CR}（mL/min/1.73m²）[注 4)]	93.1±13.8	120.8±11.9	99.6±13.2	63.5±13.5
レベチラセタム				
C_{max}（μg/mL）	23.1±1.2	23.6±4.9	24.7±3.3	24.1±3.8
t_{max}（h）	0.8±0.3	0.6±0.2	0.5±0.0	1.6±1.5
AUC（μg・h/mL）	234±49	224±25	262±58	595±220
$t_{1/2}$（h）	7.6±1.0	7.6±0.7	8.7±1.5	18.4±7.2
CL/F（mL/min/1.73m²）	63.4±9.7	62.5±8.7	55.4±10.5	29.2±13.5

平均値±S.D.

注 4）レベチラセタム投与後の値

16.6.4 高齢者

高齢者におけるレベチラセタムの薬物動態について、クレアチニンクリアランスが 30～71mL/min の被験者 16 例（年齢 61～88 歳）を対象として評価した結果、高齢者では消失半減期が約 40%延長し、約 10 時間となった[55)]（外国人データ）。［9.8、16.6.1 参照］

11. その他

16.8.1 生物学的同等性試験

イーケプラ錠 500mg、イーケプラドライシロップ 50%

健康成人 26 例にレベチラセタム 500mg（ドライシロップ 50%を 1g 又は 500mg 錠を 1 錠）を空腹時単回投与したとき、レベチラセタムの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。ドライシロップ 50%と 500mg 錠は生物学的に同等であることが確認された[56]。

単回投与時の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	ドライシロップ （N=26）	錠剤 （N=26）	製剤間の比較 幾何平均比[注5] （90%信頼区間）
C_{max}（μg/mL）	20.9 ［24.5］	19.6 ［28.1］	1.0680 （0.9689, 1.1772）
$AUC_{0\text{-}t}$（μg・h/mL）	149 ［15.6］	151 ［15.2］	0.9871 （0.9701, 1.0044）
t_{max}（h）	0.500 （0.233-1.50）	0.633 （0.250-2.00）	－

C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}t}$ は幾何平均値［幾何 CV（%）］

t_{max} は中央値（最小値-最大値）

注 5）ドライシロップ 50%/500mg 錠

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

１．警告内容とその理由

設定されていない

２．禁忌内容とその理由

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

（解説）

本剤の成分又はピロリドン誘導体に対する過敏症の既往歴のある患者に、本剤を投与した場合、再び過敏症状が発現する可能性が高いと考えられるので、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には、本剤の投与を避けること。

承認時までの国内臨床試験において、ショック又はアナフィラキシー様症状の副作用報告はないが、過敏症と考えられる発疹等の副作用が報告されており、外国においては、ショック又は血管浮腫等が報告されている。

レベチラセタムはピロリドン誘導体であることから、本剤の成分のみならず、ピロリドン誘導体に対しても過敏症の既往歴のある患者に対しては、投与を避ける必要がある。ピロリドン誘導体には、国内ではピラセタムが、また海外ではアニラセタム（国内では販売終了）、オクシラセタム*、プラミラセタム*、ネフィラセタム*等がある（＊：国内未発売）。

３．効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

４．用法及び用量に関連する注意とその理由

（「Ⅴ．4．用法及び用量に関連する注意」を参照すること。）

５．重要な基本的注意とその理由

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］

（解説）

8.1 本剤を減量又は中止する際には、発疹の発現等で安全性の観点から直ちに投与を中止しなければならない場合を除き、2～4 週ごとに 1 日量として 1000mg（500mg の 1 日 2 回を単位として）ずつ徐々に減量するなど、慎重な対応を行うこと。

8.2 自動車の運転等、機械の操作能力への影響に関する試験は行われていないが、レベチラセタム錠の承認時までの成人を対象とした国内臨床試験において、副作用として傾眠 193/543 例（35.5%）及び浮動性めまい 95/543 例（17.5%）が報告されている。また、小児を対象とした国内臨床試験において、副作用として傾眠 31/73 例（42.5%）が報告されている。本剤投与中には自動車の運転等、危険を伴う機械の操作には従事させないよう十分注意すること。

8.3（「Ⅷ．12．（1）臨床使用に基づく情報」の項参照）。

8.4 重要な基本的注意［8.3］にて注意喚起症状のうち、特に攻撃性、自殺企図について、患者や家族に十分な説明を行い、患者の精神症状に変化が認められた場合には、家族から医師へ連絡し適切な対応が取れるように配慮すること（「Ⅷ．12．（1）臨床使用に基づく情報」の項参照）。

６．特定の背景を有する患者に関する注意

（１）合併症・既往歴等のある患者

＜ドライシロップ 50%＞

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 フェニルケトン尿症の患者

本剤は 1g 中 30mg のアスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物）を含有するため、フェニルケトン尿症の症状を増悪させるおそれがある。

（解説）

9.1.1 レベチラセタムドライシロップ 50%「日医工」には添加物としてアスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物）が含まれている。フェニルケトン尿症の患者は体内におけるフェニルアラニン水酸化酵素の障害により、血中フェニルアラニン濃度が高値となることから、フェニルアラニンの摂取量を制限する場合があるため、設定した。

（２）腎機能障害患者

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］

（解説）

9.2 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ので、慎重に投与すること（「Ⅴ．4．用法及び用量に関連する注意」及び「Ⅶ．10．特定の背景を有する患者」の項参照）。

（３）肝機能障害患者

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］

（解説）

9.3 肝機能低下者におけるレベチラセタムの薬物動態の検討を行った外国臨床試験の結果に基づき、設定した。重度肝機能低下者においては合併する腎機能低下の程度を慎重に評価し、投与量を調節するなど慎重に投与すること（「Ⅴ．4．用法及び用量に関連する注意」及び「Ⅶ．10．特定の背景を有する患者」の項参照）。

（４）生殖能を有する者

設定されていない

（５）妊婦

9.5 妊婦

9.5.1 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。

9.5.2 本剤を投与した妊婦から出生した児において、新生児薬物離脱症候群があらわれることがある。

（解説）

9.5.1 ラット及びウサギにおける生殖発生毒性試験及び企業中核データシート（Company Core Data Sheet：CCDS）の記載を参考に記載した。

開発段階においては妊婦又は妊娠している可能性のある女性は投与対象から除外されているため、国内での妊婦に対する使用経験は非常に少なく、妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。外国において収集された妊娠報告（自発報告、臨床試験、文献発表、外部レジストリ）の累積レビューでは、レベチラセタム単剤治療に曝露後の先天性大奇形の比率は、一般母集団やてんかん患者の他のレジストリから得られた奇形の比率と比較してリスク増加は認められておらず、全般的な重大な奇形発生作用の根拠もみられていないが、妊婦におけるレベチラセタムの使用症例数が限られていることから、先天性欠損の比率における影響を十分に評価できるデータ量ではなく、今後もさらにデータを蓄積し、注意深く観察していく予定である。なお、妊娠中にレベチラセタム濃度が減少したとの報告があるので、他の抗てんかん薬と同様に、妊娠中の生理学的変化がレベチラセタム濃度に影響を及ぼす可能性がある。抗てんかん薬の投与中止は、疾患自体の症状悪化を招く可能性があり、結果として母体と胎児に悪影響を与える可能性もある。

したがって、他の抗てんかん薬と同様に、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対しては、有効性と安全性を十分考慮の上、使用すること。

9.5.2 同一成分薬における症例の集積に基づき、新生児薬物離脱症候群について注意喚起を追記した。

（６）授乳婦

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。

（解説）

9.6 外国での市販後における臨床試験において、レベチラセタムはヒト母乳中に移行することが報告されているので、CCDS にも本剤治療期間中の授乳は推奨されないとの記載がある。
動物実験（ラット）で乳汁中への移行が認められている。

（７）小児等

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。

（解説）

9.7 本剤申請時までの国内臨床試験において、低出生体重児、新生児を対象とした試験は実施していない。
また、外国での小児を対象とした臨床試験及び市販後の報告から収集された症例に関し、現在までに入手可能なデータからは、成長に関する安全性シグナルは認められてないが、長期的な影響については不明であることから、欧州連合（EU）の製品特性概要の記載をもとに記載した。

（８）高齢者

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］

（解説）

9.8 高齢者を対象に実施した外国臨床試験（平均年齢 77.3 歳、範囲 61～88 歳）にて、レベチラセタム 500mg を単回経口投与並びに 1 回 500mg1 日 2 回 11 日間反復経口投与したとき、単回投与時と反復投与時の全身クリアランス並びに $t_{1/2}$ はほぼ同程度の値を示し、高齢者でも反復投与による蓄積性又は代謝酵素の誘導などを示唆する所見は認められなかった。ただし、$t_{1/2}$ は 10.4 時間（反復投与）と、若年健康成人の 7～8 時間と比べると約 40%延長した。
したがって、高齢者でもクレアチニンクリアランス値に基づいて用量調節の必要を判断すべきと考えられるので、慎重に投与すること（「Ⅶ．10．特定の背景を有する患者」の項参照）。

７．相互作用

（１）併用禁忌とその理由

設定されていない

（２）併用注意とその理由

設定されていない

８．副作用

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。

（１）重大な副作用と初期症状

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状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[57]。

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。

（解説）

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）

承認時までの国内臨床試験において、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）又は皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）の副作用報告はないが、外国では本剤の 1999 年の上市から 2009 年 4 月までの期間で、30 例のレベチラセタムに関する重度皮膚過敏症反応（多形紅斑を含む）の症例が報告されている。そのうち 20 件の報告では、この種の反応を惹起することが知られている 1 種類以上の薬剤を併用または最近投与されていたが、その他の症例では、本事象に関するレベチラセタムの因果関係を完全には否定できないことから、本剤における副作用として、重大な副作用に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）を、また、その他の副作用に多形紅斑を設定した。

本剤の投与に際しては、臨床症状を十分に観察し、発熱、紅斑、水疱・びらん、そう痒、咽頭痛、眼充血、口内炎等の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。

11.1.2 薬剤性過敏症症候群

承認時までの国内臨床試験において、薬剤性過敏症症候群（Drug-induced hypersensitivity syn-drome : DIHS）の副作用報告はない。

外国では本剤との関連性が否定できない重度の過敏症が報告され、DRESS（Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms）を本剤における副作用として CCDS に記載しているが、本邦では薬剤性過敏症症候群として重大な副作用に設定した。

DIHS は、薬剤アレルギーとウイルス感染症の複合した病態であり、薬剤投与 2～6 週間後（多くは 4～6 週間後）に遅発性に発症し、高熱と臓器障害を伴う重症の薬疹で、薬剤中止後も遷延化することがある。薬剤アレルギーの症状である発熱、発疹、肝障害が生じ、これに引き続きヒトヘルペスウィルス 6（HHV-6）等の再活性化による発熱、肝障害の再燃が認められる。

本剤投与 2～6 週間後に発疹、発熱等がみられた場合には、DIHS の可能性も考慮し肝機能検査値の異常や異型リンパ球出現等、DIHS に特徴的な症状の発現に十分注意すること。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 [27]。

11.1.3 重篤な血液障害

承認時までの国内臨床試験において、重篤な血液障害系の副作用は白血球数減少が 1/543 例（0.2%）報告された。

本症例は 30 代女性で、併用薬の副作用によりもともと白血球が 2000 と低値であったが、本剤開始後にさらに 1500 まで低下したため、治験は中止されている。本剤中止後、白血球数は治験開始前の値にほぼ回復しているため、本剤の関与は否定できないが、併用薬の影響も疑われる症例であった。

また、上記重篤な副作用を含め、血液障害系の副作用としては、国内臨床試験において、汎血球減少症、白血球減少症、血小板減少症についての報告はなかったが、好中球数減少 30/543 例（5.5%）、白血球数減少 21/543 例（3.9%）、血小板数減少 7/543 例（1.3%）が報告されている。

しかし、重篤な血液障害については、外国にて本剤との関連性が疑われた症例が多く報告されており、また血液障害はほぼすべての抗てんかん薬で副作用として発生することが知られていることから、重大な副作用として設定した。

本剤の投与に際しては、臨床症状を十分に観察し、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。

11.1.4 肝不全、肝炎

承認時までの国内臨床試験において、肝不全又は肝炎の副作用報告はないが、外国では本剤との関連性が否定できない症例が報告されており、上市以来からの集積状況及び本剤のみ使用していた期間に肝不全が発現し、本剤再投与により再発が認められた 1 例が報告されたことから、本剤における副作用として、CCDS に記載している。全般として、時間経過に伴う報告発現率の増加はみられていないが、肝不全及び肝炎は他の抗てんかん薬でも重大な副作用として記載されており、また重篤性を勘案し、重大な副作用として設定した。

本剤投与中に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。

11.1.5 膵炎

承認時までの国内臨床試験において、膵炎の副作用報告はないが、外国では本剤との関連性が否定できない症例が報告されており、上市以来からの集積状況より、本剤における副作用として、CCDS に記載している。事象の重篤性を勘案し、重大な副作用として設定した。本剤投与中に激しい腹痛、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。

11.1.6 攻撃性、自殺企図

患者の精神症状の変化に留意しこのような症状が現れた場合には徐々に減量し中止するなどの適切な対応を行うこと（「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）。

11.1.7 横紋筋融解症

承認時までの国内臨床試験において、横紋筋融解症の副作用報告はないが、本邦での自発報告より集積された症例に基づき、重大な副作用として設定した。

横紋筋融解症の 3 主徴は、筋肉痛、筋力低下、ミオグロビン尿といわれている。

本剤投与中には臨床症状に注意し、これらの症状が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な対応を行うこと。

11.1.8 急性腎障害

承認時までの国内臨床試験において、急性腎障害の副作用報告はないが、国内及び外国での上市以来からの集積された症例に基づき、本剤における副作用として、CCDS に記載している。事象の重篤性を勘案し、重大な副作用として設定した。

本剤の投与に際しては、臨床症状を十分に観察し、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。

11.1.9 悪性症候群

承認時までの国内臨床試験において、悪性症候群の副作用報告はないが、国内の上市以来の集積された症例に基づき、事象の重篤性を勘案し、重大な副作用として設定した。

本剤の投与に際しては、臨床症状を十分に観察し、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）その他の副作用

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、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、舞踏アテトーゼ運動、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、齲歯	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

	3%以上	1～3%未満	1%未満	頻度不明
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）

（解説）

承認時までの国内臨床試験及び適応（用量）追加時の国内臨床試験からの副作用発現状況、また CCDS の記載に基づき記載した。

９．臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10．過量投与

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に応じて血液透析の実施を考慮すること。［16.6.2 参照］

（解説）

13.1 症状

承認時までの国内臨床試験の報告において、規定された用法及び用量を超えた量が投与された場合を過量投与とした場合、過量投与症例は 7 例報告された。うち 1 例は 2 日間過量投与があったが、それ以外はいずれも 1 日のみであり、過量投与により発現した有害事象はなかった。そのため、外国の市販後報告をもとに作成された CCDS の記載を参考に記載している。

外国臨床試験からは、企図的又は偶発的なレベチラセタムの過量投与があった患者では、過量投与と時間的に関連のある有害事象として、傾眠、神経過敏、易刺激性、洞性徐脈、幻覚及びうつ病等が認められたが、過量投与中止後も傾眠状態が 6 日間継続した以外には後遺症はなかったとの結果も得られている。 外国の市販後報告からは、最も多い例で一度に 140g を服用した女性の症例（自殺企図による企図的過量投与）があり、傾眠、低血圧、頻脈が認められたが、チャコール（活性炭）摂取及び血液透析による対処が行われており、正確な吸収量は不明である。15～140g の過量投与例のほとんどで、傾眠を含む精神神経系の症状がみられており、16g では昏睡が発現した例もある。

13.2 処置

レベチラセタムの過量投与に対する特定の解毒薬はないため、胃洗浄又は催吐によって未吸収の薬物の除去を行うこと。対症療法としての血液透析による除去効率は、レベチラセタムで 81%、ucb L057 で 87%である。

11. 適用上の注意

＜錠 250mg・錠 500mg＞

14.適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

12. その他の注意

（１）臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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。［8.3、8.4、11.1.6 参照］

15.1.2 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）の発現率は本剤群で 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本剤群で 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。

（解説）

15.1.1 2008 年 1 月 31 日及び 2008 年 12 月 16 日、米国食品医薬品局（FDA）より、抗てんかん薬による自殺関連行為などについて注意喚起する文書が公表されたことから記載した。この内容は、抗てんかん薬のプラセボ対照比較試験において、自殺関連行為（自殺既遂、自殺企図、自殺準備）及び自殺念慮に係る報告を解析した結果、抗てんかん薬を服用している患者で自殺関連行為などのリスクが統計的に有意に増加する（抗てんかん薬群 0.43% vs プラセボ群 0.24%；抗てんかん薬群の相対リスク 1.8）ことを示す結果であった。 他の抗てんかん薬と同様に、本剤投与中にうつ又は自殺念慮などの異常が認められた場合には、すぐに主治医に連絡するよう指示するとともに、患者の行動の変化については十分な観察を行うこと（「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）。

15.1.2 米国添付文書及び CCDS の記載に合わせ、「非精神病性行動症状」に関する成人及び小児の有害事象の発現状況に関する知見についても情報提供をすることが適切であると判断し、記載した。

（２）非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ．非臨床試験に関する項目

１．薬理試験

（１）薬効薬理試験

（「Ⅵ．薬効薬理に関する項目」の項参照）

（２）安全性薬理試験

該当資料なし

（３）その他の薬理試験

該当資料なし

２．毒性試験

（１）単回投与毒性試験

該当資料なし

（２）反復投与毒性試験

該当資料なし

（３）遺伝毒性試験

該当資料なし

（４）がん原性試験

該当資料なし

（５）生殖発生毒性試験

該当資料なし

（６）局所刺激性試験

該当資料なし

（７）その他の特殊毒性

該当資料なし

Ⅹ．管理的事項に関する項目

１．規制区分

製　剤	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」	処方箋医薬品[注)] 注）注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分	レベチラセタム	なし

２．有効期間

有効期間：3 年

３．包装状態での貯法

室温保存

４．取扱い上の注意点

＜錠 250mg・錠 500mg＞

20.取扱い上の注意

本剤は高温高湿を避けて保存すること。

５．患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：有（「ⅩⅢ．2．その他の関連資料」の項参照）

６．同一成分・同効薬

同一成分：イーケプラ錠 250mg、イーケプラ錠 500mg、イーケプラドライシロップ 50%

７．国際誕生年月日

不明

８．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
レベチラセタム錠 250mg「日医工」	2021 年 8 月 16 日	30300AMX00420000	2021 年 12 月 10 日	2021 年 12 月 10 日
レベチラセタム錠 500mg「日医工」	2021 年 8 月 16 日	30300AMX00421000	2021 年 12 月 10 日	2021 年 12 月 10 日
レベチラセタムドライシロップ 50%「日医工」	2021 年 8 月 16 日	30300AMX00415000	2021 年 12 月 10 日	2021 年 12 月 10 日

９．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11．再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	HOT（9 桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
レベチラセタム錠250mg「日医工」	1139010F1105	1139010F1105	128800101	622880001
レベチラセタム錠500mg「日医工」	1139010F2101	1139010F2101	128801801	622880101
レベチラセタムドライシロップ 50%「日医工」	1139010R1098	1139010R1098	128802501	622880201

14. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

ＸＩ．文献

１．引用文献

1） 社内資料：安定性試験
2） 社内資料：溶解後の安定性試験（ドライシロップ 50%）
3） 社内資料：溶出試験（錠 500mg、ドライシロップ 50%）
4） 社内資料：生物学的同等性試験（錠 250mg）
5） 日本における部分発作単剤療法の第Ⅲ相試験（イーケプラ錠/ドライシロップ/点滴静注：2015 年 2 月 20 日承認、審査報告書）
6） 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））（イーケプラ錠：2010 年 7 月 23 日承認、申請資料概要 2.7.6.7.1）
7） 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））（イーケプラ錠：2010 年 7 月 23 日承認、申請資料概要 2.7.6.7.2）
8） 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（イーケプラ錠/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）
9） 日本における強直間代発作併用療法の小児第Ⅲ相試験（イーケプラ錠/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）
10）八木和一　他：てんかん研究. 2012；29（3）：441-454
11）国内長期継続投与試験①（イーケプラ錠：2010 年 7 月 23 日承認、申請資料概要 2.7.6.8）
12）国内長期継続投与試験②（イーケプラ錠：2010 年 7 月 23 日承認、審査報告書）
13）日本における部分発作併用療法の小児第Ⅲ相試験（イーケプラ錠/ドライシロップ：2013 年 5 月 31 日承認、申請資料概要 2.7.6.4.2）
14）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（イーケプラ錠/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）
15）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（イーケプラ錠/ドライシロップ/点滴静注：2016 年 2 月 29 日承認、審査報告書）
16）Noyer M., et al.：Eur. J. Pharmacol. 1995；286（2）：137-146（PMID：8605950）
17）Lynch B. A., et al.：Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. 2004；101（26）：9861-9866（PMID：15210974）
18）Lukyanetz E. A., et al.：Epilepsia. 2002；43（1）：9-18（PMID：11879381）
19）Pisani A., et al.：Epilepsia. 2004；45（7）：719-728（PMID：15230693）
20）Rigo J. M., et al.：Br. J. Pharmacol. 2002；136（5）：659-672（PMID：12086975）
21）Margineanu D. G., et al.：Pharmacol. Res. 2000；42（4）：281-285（PMID：10987984）
22）Kaminski R. M., et al.：Neuropharmacology. 2008；54（4）：715-720（PMID：19486357）
23）Klitgaard H., et al.：Eur. J. Pharmacol. 1998；353（2-3）：191-206（PMID：9726649）
24）Gower A. J., et al.：Epilepsy Res. 1995；22（3）：207-213（PMID：8991787）
25）Gower A. J., et al.：Eur. J. Pharmacol. 1992；222（2-3）：193-203（PMID：1451732）
26）Löscher W., et al.：J. Pharmacol. Exp. Ther. 1998；284（2）：474-479（PMID：9454787）
27）Lamberty Y., et al.：Epilepsy Behav. 2000；1（5）：333-342（PMID：12609164）
28）Hanon E., et al.：Seizure. 2001；10（4）：287-293（PMID：11466025）
29）日本人健康成人におけるレベチラセタム単回投与時の薬物動態（イーケプラ錠：2010 年 7 月 23 日承認、申請資料概要 2.7.6.3.1）
30）日本人健康成人におけるレベチラセタム反復投与時の薬物動態（イーケプラ錠：2010 年 7 月 23 日承認、申請資料概要 2.7.6.3.2）
31）日本人健康成人におけるレベチラセタム錠及び注射剤の単回投与時の比較（イーケプラ点滴静注：2014 年 7 月 4 日承認、申請資料概要 2.7.6.1.1）

32）外国小児てんかん患者におけるレベチラセタム単回投与時の薬物動態①（イーケプラ錠/ドライシロップ：2013 年 5 月 31 日承認、申請資料概要 2.7.6.2.1）
33）外国小児てんかん患者におけるレベチラセタム単回投与時の薬物動態②（イーケプラ錠/ドライシロップ：2013 年 5 月 31 日承認、審査報告書）
34）レベチラセタムに関する母集団薬物動態解析-1（イーケプラ錠：2010 年 7 月 23 日承認、申請資料概要 2.7.2.2.3）
35）Toublanc N., et al.：Drug Metab. Pharmacokinet. 2014；29（1）：61-68（PMID：23877106）
36）社内資料：生物学的同等性試験（錠 500mg、ドライシロップ 50%）
37）Browne T. R., et al.：J. Clin. Pharmacol. 2000；40（6）：590-595（PMID：10868309）
38）薬物相互作用（フェニトイン）（イーケプラ錠：2010 年 7 月 23 日承認、申請資料概要 2.7.6.5.6）
39）Coupez R., et al.：Epilepsia. 2003；44（2）：171-178（PMID：12558570）
40）Ragueneau-Majlessi I., et al.：Epilepsia. 2002；43（7）：697-702（PMID：12102671）
41）薬物相互作用（経口避妊薬）（イーケプラ錠：2010 年 7 月 23 日承認、申請資料概要 2.7.6.5.1）
42）Levy R. H., et al.：Epilepsy Res. 2001；46（2）：93-99（PMID：11463510）
43）Ragueneau-Majlessi I., et al.：Epilepsy Res. 2001；47（1-2）：55-63（PMID：11673021）
44）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（イーケプラ錠：2010 年 7 月 23 日承認、申請資料概要 2.7.6.5.4）
45）Ramael S., et al.：Clin. Ther. 2006；28（5）：734-744（PMID：16861095）
46）日本人健康成人におけるレベチラセタムの薬物動態に及ぼす食事の影響（イーケプラ錠：2010 年 7 月 23 日承認、申請資料概要 2.7.6.1.2）
47）Strolin Benedetti M., et al.：Eur. J. Clin. Pharmacol. 2003；59（8-9）：621-630（PMID：14530892）
48）分布（イーケプラ錠：2010 年 7 月 23 日承認、申請資料概要 2.6.4.1、2.6.4.4）
49）代謝（代謝経路）（イーケプラ錠：2010 年 7 月 23 日承認、申請資料概要 2.4.3.3、2.6.2.2）
50）代謝（薬物動態学的薬物相互作用）（イーケプラ錠：2010 年 7 月 23 日承認、申請資料概要 2.6.4.7）
51）排泄（イーケプラ錠：2010 年 7 月 23 日承認、申請資料概要 2.7.2.3.2）
52）Yamamoto J., et al.：Clin. Drug Investig. 2014；34（11）：819-828（PMID：25312351）
53）Brockmöller J., et al.：Clin. Pharmacol. Ther. 2005；77（6）：529-541（PMID：15961984）
54）肝機能障害患者（イーケプラ錠：2010 年 7 月 23 日承認、申請資料概要 2.7.6.4.5）
55）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（イーケプラ錠：2010 年 7 月 23 日承認、申請資料概要 2.5.3.4、2.7.6.4.1）
56）ドライシロップと錠剤の生物学的同等性試験（イーケプラ錠/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）
57）厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル　薬剤性過敏症症候群

２．その他の参考文献

該当資料なし

ＸⅡ．参考資料

１．主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

効能又は効果	用法及び用量
○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	＜錠250mg・錠500mg＞ 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。 ＜ドライシロップ50%＞ 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。

＜DailyMed（USA）、2023 年 8 月検索＞

国　名	アメリカ
会社名	Physicians Total Care, Inc.
販売名	KEPPRA- levetiracetam tablet, film coated
剤形・規格	250 mg tablets, 500 mg tablets, 750 mg tablets, 1000 mg tablets, 100 mg/mL oral solution

INDICATIONS AND USAGE

1.1 Partial Onset Seizures

KEPPRA is indicated as adjunctive therapy in the treatment of partial onset seizures in adults and children 1 month of age and older with epilepsy.

1.2 Myoclonic Seizures In Patients With Juvenile Myoclonic Epilepsy

KEPPRA is indicated as adjunctive therapy in the treatment of myoclonic seizures in adults and adolescents 12 years of age and older with juvenile myoclonic epilepsy.

1.3 Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures

KEPPRA is indicated as adjunctive therapy in the treatment of primary generalized tonic-clonic seizures in adults and children 6 years of age and older with idiopathic generalized epilepsy.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Important Administration Instructions

KEPPRA is given orally with or without food. The KEPPRA dosing regimen depends on the indication, age group, dosage form (tablets or oral solution), and renal function.

Prescribe the oral solution for pediatric patients with body weight ≤ 20 kg. Prescribe the oral solution or tablets for pediatric patients with body weight above 20 kg.

When using the oral solution, in pediatric patients, dosing is weight-based (mg per kg) using a calibrated measuring device (not a household teaspoon or tablespoon).

KEPPRA tablets should be swallowed whole. KEPPRA tablets should not be chewed or crushed.

2.2 Partial Onset Seizures

Adults 16 Years And Older

In clinical trials, daily doses of 1000 mg, 2000 mg, and 3000 mg, given as twice-daily dosing were shown to be effective. Although in some studies there was a tendency toward greater response with higher dose, a consistent increase in response with increased dose has not been shown.

Treatment should be initiated with a daily dose of 1000 mg/day, given as twice-daily dosing (500 mg twice daily). Additional dosing increments may be given (1000 mg/day additional every 2 weeks) to a maximum recommended daily dose of 3000 mg. Doses greater than 3000 mg/day have been used in open-label studies for periods of 6 months and longer. There is no evidence that doses greater than 3000 mg/day confer additional benefit.

Pediatric Patients

1 Month To < 6 Months

Treatment should be initiated with a daily dose of 14 mg/kg in 2 divided doses (7 mg/kg twice daily). The daily dose should be increased every 2 weeks by increments of 14 mg/kg to the recommended daily dose of 42 mg/kg (21 mg/kg twice daily). In the clinical trial, the mean daily dose was 35 mg/kg in this age group. The effectiveness of lower doses has not been studied.

6 Months To <4 Years:

Treatment should be initiated with a daily dose of 20 mg/kg in 2 divided doses (10 mg/kg twice daily). The daily dose should be increased in 2 weeks by an increment of 20 mg/kg to the recommended daily dose of 50 mg/kg (25 mg/kg twice daily). If a patient cannot tolerate a daily dose of 50 mg/kg, the daily dose may be reduced. In the clinical trial, the mean daily dose was 47 mg/kg in this age group.

4 Years To < 16 Years

Treatment should be initiated with a daily dose of 20 mg/kg in 2 divided doses (10 mg/kg twice daily). The daily dose should be increased every 2 weeks by increments of 20 mg/kg to the recommended daily dose of 60 mg/kg (30 mg/kg twice daily). If a patient cannot tolerate a daily dose of 60 mg/kg, the daily dose may be reduced. In the clinical efficacy trial, the mean daily dose was 44 mg/kg. The maximum daily dose was 3000 mg/day.

For KEPPRA tablet dosing in pediatric patients weighing 20 to 40 kg, treatment should be initiated with a daily dose of 500 mg given as twice daily dosing (250 mg twice daily). The daily dose should be increased every 2 weeks by increments of 500 mg to a maximum recommended daily dose of 1500 mg (750 mg twice daily).

For KEPPRA tablet dosing in pediatric patients weighing more than 40 kg, treatment should be initiated with a daily dose of 1000 mg/day given as twice daily dosing (500 mg twice daily). The daily dose should be increased every 2 weeks by increments of 1000 mg/day to a maximum recommended daily dose of 3000 mg (1500 mg twice daily).

KEPPRA Oral Solution Weight-Based Dosing Calculation For Pediatric Patients

The following calculation should be used to determine the appropriate daily dose of oral solution for pediatric patients:

$$\text{Total daily dose (mL/day)} = \frac{\text{Daily dose (mg/kg/day)} \times \text{patient weight (kg)}}{100 \text{ mg/mL}}$$

2.3 Myoclonic Seizures In Patients 12 Years of Age and Older With Juvenile Myoclonic Epilepsy

Treatment should be initiated with a dose of 1000 mg/day, given as twice-daily dosing (500 mg twice daily). Dosage should be increased by 1000 mg/day every 2 weeks to the recommended daily dose of 3000 mg. The effectiveness of doses lower than 3000 mg/day has not been studied.

2.4 Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures

Adults 16 Years And Older

Treatment should be initiated with a dose of 1000 mg/day, given as twice-daily dosing (500 mg twice daily). Dosage should be increased by 1000 mg/day every 2 weeks to the recommended daily dose of 3000 mg. The effectiveness of doses lower than 3000 mg/day has not been adequately studied.

Pediatric Patients Ages 6 To <16 Years

Treatment should be initiated with a daily dose of 20 mg/kg in 2 divided doses (10 mg/kg twice daily). The daily dose should be increased every 2 weeks by increments of 20 mg/kg to the recommended daily dose of 60 mg/kg (30 mg/kg twice daily). The effectiveness of doses lower than 60 mg/kg/day has not been adequately studied. Patients with body weight ≤20 kg should be dosed with oral solution. Patients with body weight above 20 kg can be dosed with either tablets or oral solution [see DOSAGE AND ADMINISTRATION (2.1)]. Only whole tablets should be administered.

2.5 Adult Patients With Impaired Renal Function

KEPPRA dosing must be individualized according to the patient's renal function status. Recommended doses and adjustment for dose for adults are shown in Table 1. In order to calculate the dose recommended for patients with renal impairment, creatinine clearance adjusted for body surface area must be calculated. To do this an estimate of the patient's creatinine clearance (CLcr) in mL/min must first be calculated using the following formula:

$$\text{CLcr} = \frac{[140\text{-age (years)}] \times \text{weight (kg)}}{72 \times \text{serum creatinine (mg/dL)}} \quad (\times 0.85 \text{ for female patients})$$

Then CLcr is adjusted for body surface area (BSA) as follows:

$$\text{CLcr (mL/min/1.73m}^2) = \frac{\text{CLcr (mL/min)}}{\text{BSA subject (m}^2)} \times 1.73$$

Table 1: Dosing Adjustment Regimen For Adult Patients With Impaired Renal Function

Group	Creatinine Clearance (mL/min/1.73m^2)	Dosage (mg)	Frequency
Normal	> 80	500 to 1,500	Every 12 hours
Mild	50 – 80	500 to 1,000	Every 12 hours
Moderate	30 – 50	250 to 750	Every 12 hours
Severe	< 30	250 to 500	Every 12 hours
ESRD patients using dialysis	——	500 to 1,000*	Every 12 hours*

* Following dialysis, a 250 to 500 mg supplemental dose is recommended.

２．海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意の項の記載とオーストラリア分類とは異なる。

（「Ⅷ．6．特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）

	Drug Name	Category
オーストラリアの分類	levetiracetam	B3

（2024 年 10 月検索）

参考：分類の概要

オーストラリアの分類（An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy）

Category B3：

Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

ⅩⅢ．備考

１．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意

本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。
試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。
医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

（１）粉砕

レベチラセタム錠 250mg「日医工」

粉砕物の安定性を 25℃・75%RH の保存条件で検討した結果、性状は青色のフィルムコーティングが混ざった白色の粉末であり、純度及び含量は規格内であった。

検体作成方法：試験製剤を乳鉢で粉砕した。
試験実施期間：2021/9/9～2021/12/16

● 粉砕物　25℃・75%RH［遮光、開放］

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2 週	1 ヵ月	2 ヵ月	3 ヵ月
性状 n=10	FP0755	青色のフィルムコーティングが混ざった白色の粉末	青色のフィルムコーティングが混ざった白色の粉末	青色のフィルムコーティングが混ざった白色の粉末	青色のフィルムコーティングが混ざった白色の粉末	青色のフィルムコーティングが混ざった白色の粉末
純度試験 n=3 （HPLC）＜※1＞	FP0755	適合	適合	適合	適合	適合
含量（%）※2 n=3 ＜95.0～105.0%＞	FP0755	99.49～99.91	98.97～ 100.26	100.11～ 102.30	100.00～ 100.38	98.84～ 100.09
（参考値） 重量変化（%）	FP0755	－	＋0.7	＋0.4	＋0.5	＋0.6

※1：RRT 約 2.0 のレベチラセタム酸：0.30%以下、左記以外の個々の類縁物質：0.10%以下、総類縁物質：0.40%以下　　※2：表示量に対する含有率（%）

レベチラセタム錠 500mg「日医工」

粉砕物の安定性を 25℃・75%RH の保存条件で検討した結果、性状は黄色のフィルムコーティングが混ざった白色の粉末であり、純度及び含量は規格内であった。

検体作成方法：試験製剤を乳鉢で粉砕した。
試験実施期間：2021/8/24～2021/12/2

● 粉砕物　25℃・75%RH［遮光、開放］

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2 週	1 ヵ月	2 ヵ月	3 ヵ月
性状 n=10	T20K13	黄色のフィルムコーティングが混ざった白色の粉末	黄色のフィルムコーティングが混ざった白色の粉末	黄色のフィルムコーティングが混ざった白色の粉末	黄色のフィルムコーティングが混ざった白色の粉末	黄色のフィルムコーティングが混ざった白色の粉末
純度試験 n=3 （HPLC）＜※1＞	T20K13	適合	適合	適合	適合	適合
含量（%）※2 n=3 ＜95.0～105.0%＞	T20K13	99.02～99.68	99.36～99.94	99.71～100.48	99.13～99.54	98.55～100.03
（参考値） 重量変化（%）	T20K13	－	＋0.7	＋0.8	＋0.7	＋0.6

※1：RRT 約 2.0 のレベチラセタム酸：0.30%以下、左記以外の個々の類縁物質：0.10%以下、総類縁物質：0.40%以下　　※2：表示量に対する含有率（%）

（２）崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ通過性試験

レベチラセタム錠 250mg「日医工」

１）試験方法

［崩壊懸濁試験］

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55℃の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。充分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で充分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

［通過性試験］

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2～3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐときのチューブ内の残存物の有無にて通過性を観察した。

試験実施期間：2021/9/10～2021/9/14

ロット番号：FP0755

２）試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
レベチラセタム錠 250mg「日医工」	5 分で崩壊せず 10 分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック（(株) じほう)」に準じて実施しました。

レベチラセタム錠 500mg「日医工」

１）試験方法

［崩壊懸濁試験］

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55℃の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。充分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で充分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

［通過性試験］

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2～3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐときのチューブ内の残存物の有無にて通過性を観察した。

試験実施期間：2021/9/10～2021/9/14

ロット番号：T20K13

２）試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
レベチラセタム錠 500mg「日医工」	5 分で崩壊せず 10 分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック（(株) じほう)」に準じて実施しました。

レベチラセタムドライシロップ 50%「日医工」

1）試験方法

［崩壊懸濁試験］

検体 1g を容器にとり、約 55℃の温湯 20mL を加え、軽く撹拌し、ディスペンサー内に入れ、ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。充分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で充分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1g を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

［通過性試験］

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2～3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐときのチューブ内の残存物の有無にて通過性を観察した。

試験実施期間：2021/9/10～2021/9/14

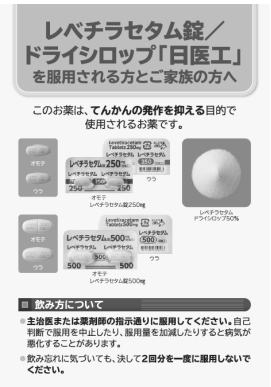
ロット番号：T20J09

2）試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
レベチラセタムドライシロップ 50%「日医工」	5 分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック（(株) じほう)」に準じて実施しました。

2．その他の関連資料

患者向け指導箋

レベチラセタム錠／ドライシロップ「日医工」を服用される方とご家族の方へ