

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 「トーウ」 レベチラセタム錠 500mg 「トーウ」 LEVETIRACETAM TABLETS 250mg “TOWA” / TABLETS 500mg “TOWA”	レベチラセタムドライシロップ レベチラセタム DS50%「トーウ」 LEVETIRACETAM DS 50% “TOWA”
--	---

剤 形	錠 250mg : フィルムコーティング錠 錠 500mg : フィルムコーティング錠 DS50% : 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 DS50% : 1g 中 レベチラセタム 500mg 含有
一般名	和名 : レベチラセタム (JAN) 洋名 : Levetiracetam (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日 : 2021年 8月 16日 薬価基準収載年月日 : 2021年 12月 10日 販売開始年月日 : 2021年 12月 10日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元 : 東和薬品株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	東和薬品株式会社 学術部 DI センター TEL 0120-108-932 FAX 06-7177-7379 https://med.towayakuhin.co.jp/medical/

本 IF は 2024 年 9 月改訂の電子添文の記載に基づき作成した。

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－

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、I F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I Fの位置付け、I F記載様式、I F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I F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I F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I Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI F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（<http://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I F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I F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、I F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. I Fとは

I F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。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F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I F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I F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。

I F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. I Fの利用にあたって

電子媒体のI F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I Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F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、I Fの利用性を高める必要がある。また、隨時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I F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、I F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

I F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。I F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I F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ぬ。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、I F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。

（2020年4月改訂）

目 次

I. 概要に関する項目	1	9. 透析等による除去率	32
1. 開発の経緯	1	10. 特定の背景を有する患者	32
2. 製品の治療学的特性	1	11. その他	34
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	1		
6. RMP の概要	2		
II. 名称に関する項目	3	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	35
1. 販売名	3	1. 警告内容とその理由	35
2. 一般名	3	2. 禁忌内容とその理由	35
3. 構造式又は示性式	3	3. 効能又は効果に関する注意とその理由	35
4. 分子式及び分子量	3	4. 用法及び用量に関する注意とその理由	35
5. 化学名（命名法）又は本質	3	5. 重要な基本的注意とその理由	35
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	35
III. 有効成分に関する項目	4	7. 相互作用	36
1. 物理化学的性質	4	8. 副作用	36
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	38
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	10. 過量投与	38
IV. 製剤に関する項目	5	11. 適用上の注意	38
1. 剤形	5	12. その他の注意	39
2. 製剤の組成	6		
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	12		
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	13		
9. 溶出性	14		
10. 容器・包装	18		
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	X. 管理的事項に関する項目	41
1. 効能又は効果	19	1. 規制区分	41
2. 効能又は効果に関する注意	19	2. 有効期間	41
3. 用法及び用量	19	3. 包装状態での貯法	41
4. 用法及び用量に関する注意	20	4. 取扱い上の注意	41
5. 臨床成績	20	5. 患者向け資料	41
VI. 薬効薬理に関する項目	25	6. 同一成分・同効薬	41
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	25	7. 国際誕生年月日	41
2. 薬理作用	25	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	41
VII. 薬物動態に関する項目	26	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	41
1. 血中濃度の推移	26	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	41
2. 薬物速度論的パラメータ	30	11. 再審査期間	41
3. 母集団（ポピュレーション）解析	31	12. 投薬期間制限に関する情報	41
4. 吸収	31	13. 各種コード	42
5. 分布	31	14. 保険給付上の注意	42
6. 代謝	32		
7. 排泄	32		
8. トランスポーターに関する情報	32		
X I. 文献	43		
1. 引用文献	43		
2. その他の参考文献	44		
X II. 参考資料	44		
1. 主な外国での発売状況	44		
2. 海外における臨床支援情報	44		
X III. 備考	45		
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	45		
2. その他の関連資料	47		

略語表

略語	略語内容
AUC	Area under the drug concentration-time curve : 血中濃度一時間曲線下面積
AUC _{0-t}	Area under the drug concentration-time curve from 0 to last quantifiable concentration : 最終定量時点までの AUC
CK	Creatine kinase : クレアチニンキナーゼ
CL	Total body clearance : 全身クリアランス
CL/F	Apparent total body clearance : 見かけの全身クリアランス
CL _{CR}	Creatinine clearance : クレアチニンクリアランス
C _{max}	Maximum blood concentrations : 最高血中濃度
CYP	Cytochrome P450 : チトクローム P450
GABA	Gamma-aminobutyric acid : ガンマアミノ酪酸
HHV-6	Human herpesvirus type 6 : ヒトヘルペスウイルス 6
L057	ucb L057 : レベチラセタムの主代謝物（カルボキシル体）
PTP	Press through pack
RMP	Risk Management Plan : 医薬品リスク管理計画
SV	Synaptic vesicle protein : シナプス小胞蛋白
t _{1/2}	Terminal half-life : 消失半減期
TEN	Toxic epidermal necrolysis : 中毒性表皮壊死融解症
t _{max}	Time of C _{max} : 最高血中濃度到達時間
UGT	UDP-glucuronosyltransferases : ウリジン二リン酸-グルクロン酸転移酵素

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

レベチラセタム錠及びレベチラセタムドライシロップは抗てんかん剤であり、本邦では 2010 年(普通錠)及び 2013 年(ドライシロップ)から製造販売されている。東和薬品株式会社が後発医薬品として、レベチラセタム錠 250mg 「トーワ」、レベチラセタム錠 500mg 「トーワ」及びレベチラセタム DS50% 「トーワ」の開発を企画し、薬食発 1121 第 2 号(平成 26 年 11 月 21 日)に基づき、規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2021 年 8 月に承認を取得、2021 年 12 月に発売した。

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り「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」の効能又は効果を有する。(「V. 1. 効能又は効果」の項参照)
- (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 「トーワ」

- ・錠剤両面に製品名と含量を印刷

- ・錠 500mg に分割性を考慮した両面割線を付与。分割後の錠剤に「500 レベチラセタム」の表示が残る

(IV. 1. (2)製剤の外観及び性状の項参照)

- ・PTP シートに服用時の注意点「指示通りにお飲みください」を表示
- ・PTP シートに服薬指導箋にアクセスできる QR コードを表示
- ・PTP シートに 1 錠単位で GS1 コードを表示(裏面)。専用アプリ「添文ナビ」で読み取ることで、最新の電子添文等を参照可能

レベチラセタム DS50% 「トーワ」

- ・オレンジ風味のドライシロップ
- ・分包に服用時の注意点「指示通りにお飲みください」を表示
- ・分包に服薬指導箋にアクセスできる QR コードを表示
- ・分包に GS1 コードを表示(裏面)。専用アプリ「添文ナビ」で読み取ることで、最新の電子添文等を参照可能

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
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

該当しない

(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

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 「トーワ」

レベチラセタム錠 500mg 「トーワ」

レベチラセタム DS50% 「トーワ」

(2) 洋　名

LEVETIRACETAM TABLETS 250mg “TOWA”

LEVETIRACETAM TABLETS 500mg “TOWA”

LEVETIRACETAM DS 50% “TOWA”

(3) 名称の由来

一般名 + 剤形 + 規格（含量）+ 「トーワ」

〔「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」（平成17年9月22日 薬食審査発第0922001号）に基づく〕

2. 一般名

(1) 和　名（命名法）

レベチラセタム (JAN)

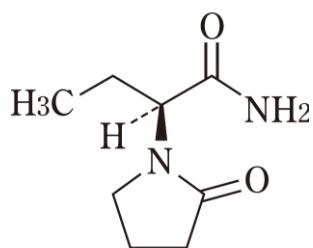
(2) 洋　名（命名法）

Levetiracetam (JAN、INN)

(3) ステム

Amide type nootropic agents, piracetam 誘導体 : -racetam

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₈H₁₄N₂O₂

分子量 : 170.21

5. 化学名（命名法）又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当資料なし

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～淡灰白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

水に極めて溶けやすく、エタノール（99.5）に溶けやすい。

(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

該当資料なし

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

確認試験法

(1) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

(2) 旋光度

定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

レベチラセタム錠 250mg 「トーワ」 : フィルムコーティング錠
 レベチラセタム錠 500mg 「トーワ」 : フィルムコーティング錠
 レベチラセタム DS50% 「トーワ」 : 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 「トーワ」		レベチラセタム錠 500mg 「トーワ」
性状・剤形	青色の楕円形の フィルムコーティング錠		黄色の楕円形の割線入りのフィルム コーティング錠
本体 表示	表	レベチラセタム 250 トーワ	500 レベチラセタム
	裏		レベチラセタム 500 トーワ
外形	表	レベチラセタム 250 トーワ	500 レベチラセタム トーワ
	裏	レベチラセタム 250 トーワ	レベチラセタム トーワ 500
	側面		
直径 (mm)	12.8／6.0 (長径／短径)		16.4／7.7 (長径／短径)
厚さ (mm)	4.6		5.8
質量 (mg)	277		552

販売名	レベチラセタム DS50% 「トーワ」
性状・剤形	白色～微黄白色の粉末及び粒状のドライシロップである。また、分包品もある。用時溶解するとき、わずかに白濁した液になる。

オレンジ風味のドライシロップである

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

販売名	レベチラセタム錠 250mg 「トーワ」	レベチラセタム錠 500mg 「トーワ」
硬度	155N	222N

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量および添加剤

販売名	レベチラセタム錠 250mg「トーワ」	レベチラセタム錠 500mg「トーワ」	レベチラセタム DS 50%「トーワ」
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	1g 中 レベチラセタム 500mg
添加剤	結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、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）、マクロゴール4000、酸化チタン、タルク、青色2号アルミニウムレーキ	結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、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）、マクロゴール4000、酸化チタン、タルク、黄色三二酸化鉄	D-マンニトール、ポビドン、軽質無水ケイ酸、アスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物）、アセスルファムカリウム、香料

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(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

レベチラセタム錠 250mg「トーワ」

(1) 加速試験¹⁾

包装形態：PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品

試験条件：40℃、75%RH、3ロット(n=3)

試験項目	開始時	6箇月
性状	青色の楕円形のフィルムコーティング錠	同左
確認試験	適合	同左
純度試験	規格内	同左
水分(%)	0.3～0.4	0.4
製剤均一性	適合	同左
溶出率(%)	100.5～102.7	100.2～103.6
含量(%)	98.6～99.3	98.7～99.6

包装形態：ポリエチレン瓶に入れた製品
試験条件：40°C、75%RH、3 ロット(n=3)

試験項目	開始時	6箇月
性状	青色の楕円形の フィルムコーティング錠	同左
確認試験	適合	同左
純度試験	規格内	同左
水分(%)	0.3～0.4	0.5
製剤均一性	適合	同左
溶出率(%)	100.5～102.7	99.8～102.8
含量(%)	98.6～99.3	98.9～99.2

最終包装製品を用いた加速試験(40°C、相対湿度 75%、6 箇月)の結果、レバチラセタム錠 250mg 「トーワ」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測された。

(2) 無包装状態における安定性²⁾

《試験条件》

温度：40°C、遮光、気密容器

湿度：25°C、75%RH、遮光、開放シャーレに入れたもの

光：25°C、60%RH、3000lx、シャーレに入れラップで蓋をしたもの

試験項目	開始時	温度	湿度	光
		3 箇月	3 箇月	120 万 lx・hr
外観	青色の楕円形の フィルム コーティング錠	変化なし	変化あり ^{*1} (規格内)	変化あり ^{*2} (規格内)
含量	規格内	変化なし	変化なし	変化なし
規格：95.0～105.0%	98.8%	99.2%	99.7%	99.4%
硬度	規格内	変化なし	変化なし	変化なし
規格（参考値）： 20N 以上	155N	152N	124N	159N
溶出性	規格内	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質	規格内	変化なし	変化なし	変化なし

*1：青色（開始時）→ごくわずかに退色（規格内、1 箇月、3 箇月）

*2：青色（開始時、60 万 lx・hr）→わずかに退色（規格内、120 万 lx・hr）

注)「(社)日本病院薬剤師会：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)、平成 11 年 8 月 20 日」を参考に評価した。

【評価基準】

分類	外観	含量	硬度	崩壊性 溶出性 類縁物質
変化なし	外観上の変化を、ほとんど認めない場合	含量低下が 3%未満の場合	硬度変化が 30%未満の場合	規格値内の場合
変化あり (規格内)	わずかな色調変化(退色等)等を認めるが、品質上、問題とならない程度の変化であり、規格を満たしている場合	含量低下が 3%以上で、規格値内の場合	硬度変化が 30%以上で、硬度が 2.0kgf (20N) 以上の場合	
変化あり (規格外)	形状変化や著しい色調変化等を認め、規格を逸脱している場合	規格値外の場合	硬度変化が 30%以上で、硬度が 2.0kgf (20N)未満の場合	規格値外の場合

レベチラセタム錠 500mg 「トーワ」

(1) 加速試験³⁾

包装形態：PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品

試験条件：40°C、75%RH、3 ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 箇月
性状	黄色の楕円形の割線入りのフィルムコーティング錠	同左
確認試験	適合	同左
純度試験	規格内	同左
水分	0.3~0.5	0.3~0.6
製剤均一性	適合	同左
溶出率(%)	99.6~102.3	99.6~102.3
含量(%)	98.6~99.3	98.4~99.0

包装形態：ポリエチレン瓶に入れた製品

試験条件：40°C、75%RH、3 ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 箇月
性状	黄色の楕円形の割線入りのフィルムコーティング錠	同左
確認試験	適合	同左
純度試験	規格内	同左
水分	0.3~0.5	0.4
製剤均一性	適合	同左
溶出率(%)	99.6~102.3	99.6~101.4
含量(%)	98.6~99.3	98.4~99.1

最終包装製品を用いた加速試験(40°C、相対湿度 75%、6 箇月)の結果、レベチラセタム錠 500mg 「トーワ」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測された。

(2) 無包装状態における安定性⁴⁾

《試験条件》

温度：40°C、遮光、気密容器

湿度：25°C、75%RH、遮光、開放シャーレに入れたもの

光：25°C、60%RH、3000lx、シャーレに入れラップで蓋をしたもの

試験項目	開始時	温度	湿度	光
		3箇月	3箇月	120万lx・hr
外観	黄色の楕円形の割線入りのフィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
含量	規格内	変化なし	変化なし	変化なし
規格：95.0～105.0%	99.1%	98.9%	99.4%	99.3%
硬度	規格内	変化なし	変化なし	変化なし
規格（参考値）：20N以上	222N	231N	174N	216N
溶出性	規格内	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質	規格内	変化なし	変化なし	変化なし

注)「(社)日本病院薬剤師会：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)、平成11年8月20日」を参考に評価した。

【評価基準】

分類	外観	含量	硬度	崩壊性 溶出性 類縁物質
変化なし	外観上の変化を、ほとんど認めない場合	含量低下が3%未満の場合	硬度変化が30%未満の場合	規格値内の場合
変化あり (規格内)	わずかな色調変化(退色等)等を認めるが、品質上、問題とならない程度の変化であり、規格を満たしている場合	含量低下が3%以上で、規格値内の場合	硬度変化が30%以上で、硬度が2.0kgf(20N)以上の場合	
変化あり (規格外)	形状変化や著しい色調変化等を認め、規格を逸脱している場合	規格値外の場合	硬度変化が30%以上で、硬度が2.0kgf(20N)未満の場合	規格値外の場合

(3) 分割後の安定性⁵⁾

包装形態：開放PP遠沈管に入れたもの^{*1}

試験条件：25°C、60%RH、遮光保存、1ロット(n=3^{*2})

試験項目	開始時	30日間	90日間
性状	黄色の分割されたフィルムコーティング錠	同左	同左
類縁物質	規格内	同左	同左
溶出率(%)	97.0～101.7	97.9～102.1	98.8～103.7
含量(%)	99.7～100.0	98.8～99.4	99.9～100.4

*1：溶出率のみ開放プレートに入れたもの

*2：溶出率のみn=2で実施したデータ

包装形態：シャーレに入れ、ラップで蓋をしたもの^{*3}
試験条件：25°C、60%RH、4000lx、1ロット(n=3^{*4})

試験項目	開始時	30万lx・hr	60万lx・hr	120万lx・hr
性状	黄色の分割された フィルム コーティング錠	同左	同左	同左
類縁物質	規格内	同左	同左	同左
溶出率(%)	97.0～101.7	98.5～101.2	99.5～102.7	100.0～103.8
含量(%)	99.7～100.0	99.2～99.4	98.6～98.8	99.8～100.0

*3：溶出率のみプレートに入れ、ラップで蓋をしたもの

*4：溶出率のみ n=2 で実施したデータ

分割後の安定性試験(25°C、相対湿度 60%(90 日間)及び 25°C、相対湿度 60%(120 万 lx・hr))の結果、レベチラセタム錠 500mg 「トーワ」はそれぞれの試験項目で、ほとんど変化を認めなかった。

レベチラセタム DS50% 「トーワ」

(1) 加速試験⁶⁾

包装形態：セロニウム分包装した製品

試験条件：40°C、75%RH、3 ロット(n=3)

試験項目	開始時	6箇月
性状	白色の粉末及び粒状のドライシロップであった。また、分包品であった。用時溶解したとき、わずかに白濁した液になった。	同左
確認試験	適合	同左
pH	5.2～5.4	4.4～4.5
純度試験	規格内	同左
水分(%)	0.2	0.2～0.4
製剤均一性	適合	同左
微生物限度試験	適合	同左
含量(%)	98.6～100.8	98.7～100.8

包装形態：ポリエチレン瓶に入れた製品(乾燥剤入り)

試験条件：40°C、75%RH、3ロット(n=3)

試験項目	開始時	6箇月
性状	白色の粉末及び粒状のドライシロップであった。また、用時溶解したとき、わずかに白濁した液になった。	同左
確認試験	適合	同左
pH	5.2～5.4	4.5～4.6
純度試験	規格内	同左
水分(%)	0.2	0.3
微生物限度試験	適合	同左
含量(%)	98.6～100.8	98.5～100.7

最終包装製品を用いた加速試験(40°C、相対湿度 75%、6箇月)の結果、レベチラセタム DS50%「トーワ」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測された。

(2) 無包装状態における安定性⁷⁾

《試験条件》

温度：40°C、遮光、気密容器

湿度：25°C、75%RH、遮光、シャーレに入れたもの

光：25°C、60%RH、3000lx、シャーレに入れラップで蓋をしたもの

試験項目	開始時	温度	湿度	光
		3箇月	3箇月	120万lx・hr
外観	白色の粉末及び粒状のドライシロップであった。また、用時溶解したとき、わずかに白濁した液になった。	変化なし	変化なし	変化なし
含量	規格内	変化なし	変化なし	変化なし
規格： 95.0～105.0%	99.7%	99.4%	100.6%	100.8%
類縁物質	規格内	変化なし	変化なし	変化なし

注) 「(社)日本病院薬剤師会：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)、平成11年8月20日」を参考に評価した。

【評価基準】

分類	外観	含量	硬度	崩壊性 溶出性 類縁物質
変化なし	外観上の変化を、ほとんど認めない場合	含量低下が3%未満の場合	硬度変化が30%未満の場合	規格値内の場合
変化あり (規格内)	わずかな色調変化(退色等)等を認めるが、品質上、問題とならない程度の変化であり、規格を満たしている場合	含量低下が3%以上で、規格値内の場合	硬度変化が30%以上で、硬度が2.0kgf(20N)以上の場合	
変化あり (規格外)	形状変化や著しい色調変化等を認め、規格を逸脱している場合	規格値外の場合	硬度変化が30%以上で、硬度が2.0kgf(20N)未満の場合	規格値外の場合

7. 調製法及び溶解後の安定性

溶解後の安定性

レベチラセタム DS50% 「トーワ」⁸⁾

調製方法：本品 1g をとり、水 50mL を加えて溶解させたものを検体とする。

保存容器：ガラス栓をした無色透明ガラス製容器

試験条件：25°C、60%RH、1000lx、1 ロット(n=1)

試験項目	溶解後	24 時間後
性状	わずかに白濁した液	上層部分は無色透明で、下層部分にわずかに白色の沈殿が見られた。
含量(%)	99.6	100.2
残存率*(%)	100.0	100.6

* : 溶解後の含量を 100.0% として、保存 24 時間後の残存率を算出した。

レベチラセタム DS50% 「トーワ」は溶解後、25°C、相対湿度 60%、1000lxにおいて 24 時間保存したとき、性状及び含量に著明な変化は認められなかった。

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

服薬補助ゼリーとの配合変化

レベチラセタム錠 500mg/DS50%「トーワ」

■方法

(1) 試験概要

レベチラセタム錠 500mg 「トーワ」(1錠)と服薬補助ゼリー(大さじ1(およそ15mL))及びレベチラセタム DS50%「トーワ」(約1000mg)と服薬補助ゼリー(大さじ1(およそ15mL・チョコ風味はスティック1本))を配合した。

(2) 保存条件

保存条件：成り行き温湿度、室内散光下

保存容器：ガラス栓をした無色透明ガラス製容器

■結果

試験製剤	服薬補助ゼリー (メーカー名)	測定項目	測定時点		
			配合前	配合直後	3時間後
レベチラセタム錠 500mg 「トーワ」	らくらく服薬 ゼリー (龍角散)	外観	試験製剤： 黄色の楕円形の 割線入りのフィルム コーティング錠	微黄白色のゼリーに 錠剤が包まれていた	微黄白色のゼリーに 一部崩壊した錠剤が 包まれていた
		におい		レモン様のにおいであ った	同左
		含量 (%)	試験製剤：100.9	99.1	99.1
		残存率 (%)		100.0	100.0
レベチラセタム DS50% 「トーワ」	らくらく服薬 ゼリー (龍角散)	外観	試験製剤： 白色の粉末及び粒状の ドライシロップ	粒状の製剤と微黄白色 のゼリーの混合物	微黄白色のゼリー
		におい	無臭	レモン様のにおい	同左
		pH		3.76	3.75
		含量 (%)	試験製剤：100.9	100.0	98.3
		残存率 (%)		100.0	98.3
	おくすり 飲めたね いちご味 (龍角散)	外観	試験製剤： 白色の粉末及び粒状の ドライシロップ	粒状の製剤と紫みの 赤色を帯びたゼリーの 混合物	紫みの赤色を帯びた ゼリー
		におい	無臭	イチゴ様のにおい	同左
		pH		3.80	3.79
		含量 (%)	試験製剤：100.9	98.9	98.1
		残存率 (%)		100.0	99.2
	おくすり 飲めたね スティック タイプ チョコ風味 (龍角散)	外観	試験製剤： 白色の粉末及び粒状の ドライシロップ	粒状の製剤と濃褐色の ゼリーの混合物	濃褐色のゼリー
		におい	無臭	チョコレート様のにお い	同左
		pH		6.49	6.46
		含量 (%)	試験製剤：100.9	99.7	99.4
		残存率 (%)		100.0	99.7

レベチラセタム DS50%「トーワ」

「X III. 2. その他の関連資料」の項参照

9. 溶出性

(1) 規格及び試験方法

レベチラセタム錠 250mg/500mg 「トーワ」⁹⁾¹⁰⁾

レベチラセタム錠 250mg「トーワ」及びレベチラセタム錠 500mg「トーワ」は、設定された溶出規格に適合していることが確認されている。

方 法：日局溶出試験法(パドル法)

試験液：水 900mL

回転数：50rpm

測定法：液体クロマトグラフィー

規 格：15 分間の溶出率が 85%以上のときは適合とする。

(2) 生物学的同等性試験

レベチラセタム錠 250mg 「トーワ」¹¹⁾

レベチラセタム錠 250mg 「トーワ」について、「含量が異なる経口固体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) (以下、ガイドライン)に従い、ヒトでの生物学的同等性が確認されたレベチラセタム錠 500mg 「トーワ」を標準製剤として溶出試験を行い、生物学的同等性試験とした。なお、試験製剤の処方変更水準は、ガイドラインにより B 水準に該当した。

<測定条件>

試験液 : pH1.2, pH4.0, pH6.8、水

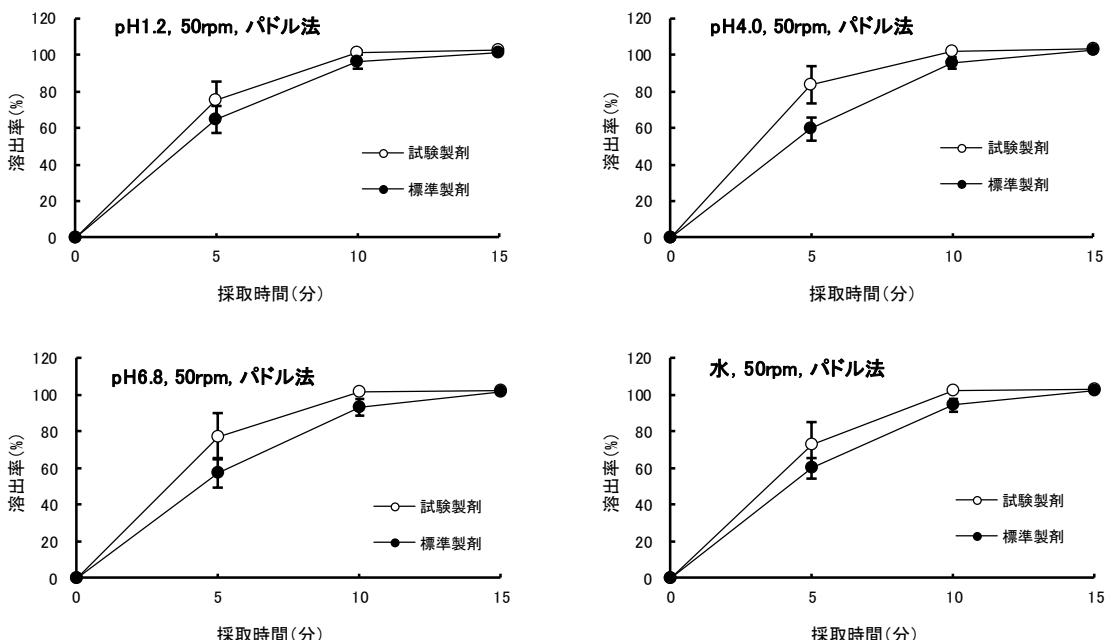
回転数 : 50rpm

試験製剤 : レベチラセタム錠 250mg 「トーワ」

検体数 : n=12

試験法 : パドル法

標準製剤 : レベチラセタム錠 500mg 「トーワ」



平均溶出率 (%) ± S.D.

① 同等性の判定基準及び判定結果 (平均溶出率)

試験条件	判定時間 (分)	平均溶出率(%)		同等性の判定基準	判定	
		試験製剤	標準製剤			
パドル法 50rpm	pH1.2	15	102.5	101.2	15 分以内に平均 85%以上溶出	適
	pH4.0	15	103.1	103.0		適
	pH6.8	15	102.0	101.5		適
	水	15	103.1	101.9		適

②同等性の判定基準及び判定結果（試験製剤の個々の溶出率）

試験条件		判定時間 (分)	(a) 最小値～ 最大値(%)	(b) 平均溶出率 ±15%の範囲(%)	(a)が (b)を超えた数	同等性の判定基準	判定
パドル法 50rpm	pH1.2	15	101.4～104.0	87.5～117.5	0	最終比較時点における個々の溶出率について、試験製剤の平均溶出率±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い	適
	pH4.0	15	101.9～104.9	88.1～118.1	0		適
	pH6.8	15	101.3～102.9	87.0～117.0	0		適
	水	15	102.2～104.1	88.1～118.1	0		適

①②の結果より、すべての試験条件で判定基準を満たし、溶出挙動が同等と判定された。

従って、レベチラセタム錠 250mg「トーワ」と、標準製剤（レベチラセタム錠 500mg「トーワ」）は、生物学的に同等とみなされた。

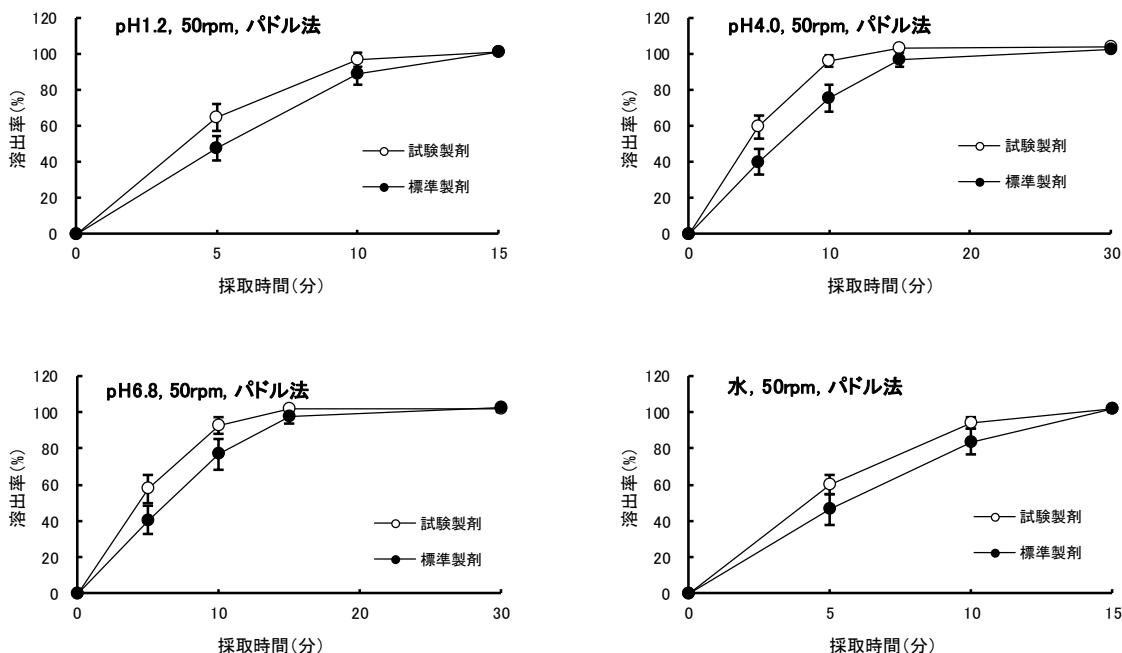
レベチラセタム錠 500mg 「トーワ」¹²⁾

レベチラセタム錠 500mg 「トーワ」について、「後発医薬品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) (以下、ガイドライン) に従い溶出試験を行った。

<測定条件>

試験液 : pH1.2、pH4.0、pH6.8、水
回転数 : 50rpm
試験製剤 : レベチラセタム錠 500mg 「トーワ」

検体数 : n=12
試験法 : パドル法
標準製剤 : イーケプラ錠 500mg



平均溶出率 (%) ± S.D.

類似性の判定基準及び判定結果

試験条件	判定時間(分)	平均溶出率(%)		類似性の判定基準	判定
		試験製剤	標準製剤		
パドル法 50rpm	pH1.2, 15	101.2	101.3	15 分以内に平均 85% 以上溶出	適
	pH4.0, 15	103.0	96.8		適
	pH6.8, 15	101.5	97.8		適
	水, 15	101.9	102.0		適

上記の結果より、すべての試験条件でガイドラインの溶出挙動の類似性の判定基準に適合し、レベチラセタム錠 500mg 「トーワ」と標準製剤の溶出挙動は類似していると判断した。

従って、ヒトにおける生物学的同等性試験を行い、レベチラセタム錠 500mg 「トーワ」は標準製剤との生物学的同等性が確認された。

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 「トーワ」〉

100錠 [10錠×10 : PTP]

500錠 [10錠×50 : PTP]

300錠 [バラ]

〈レベチラセタム錠 500mg 「トーワ」〉

100錠 [10錠×10 : PTP]

500錠 [10錠×50 : PTP]

300錠 [バラ]

〈レベチラセタム DS50% 「トーワ」〉

1g×100包 [分包]

100g [バラ、乾燥剤入り]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

包装形態	材質	
PTP 包装	PTP	: ポリ塩化ビニル、アルミ箔
	ピロー	: アルミニウム・ポリエチレンラミネート
バラ包装	瓶、蓋	: ポリエチレン
分包包装	分包	: セロファン・ポリエチレン・アルミニウムラミネート (セロニウム)

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

○てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）

○他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法

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 「トーワ」

6. 用法及び用量

成人：通常、成人にはレベチラセタムとして 1 日 1000mg を 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により 1 日 3000mg を超えない範囲で適宜増減するが、增量は 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、增量は 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 以上的小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。

レベチラセタム DS50% 「トーワ」

6. 用法及び用量

成人：通常、成人にはレベチラセタムとして 1 日 1000mg（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、增量は 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、增量は 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 以上的小児では、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. 用法及び用量に関する注意

7. 用法及び用量に関する注意

- 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、肝臓でのクレアチニン産生が低下しており、クレアチニ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）〉

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/日に增量）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。

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。¹³⁾

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。

例数 ^{a)}		週あたりの部分発作回数 ^{b)}			プラセボ群に対する減少率 ^{c,d)} [95%信頼区間] (p 値)
		観察期間	評価期間	減少率(%)	
65	2.73	2.67	6.11		
64	3.58	2.25	19.61		20.9 [10.2, 30.4] (p<0.001)
63	3.44	2.08	27.72		18.8 [6.0, 29.9] (p=0.006)
					23.0 [10.7, 33.6]

a)観察期間及び評価期間の両データが揃っている症例数

b)中央値

c)対数化調整済平均値に基づく減少率

d)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

增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。¹⁴⁾

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。

增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。¹⁵⁾

〈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〉

①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/日に增量）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）。

例数 a)		週あたりの強直間代発作回数 b)			プラセボ群との差 c) [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	

a)Full Analysis Set

b)中央値

c)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。¹⁶⁾

②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。

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。¹⁷⁾

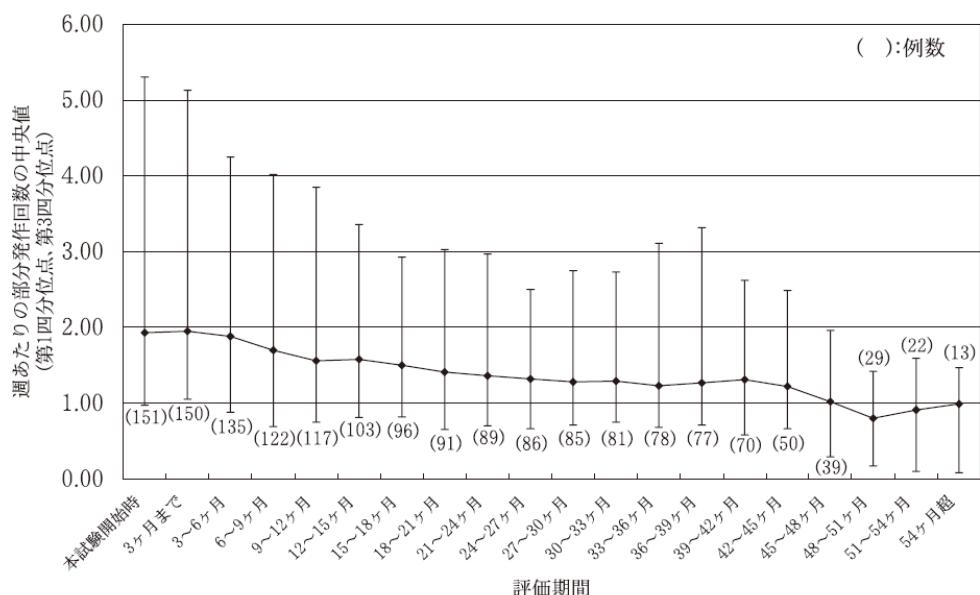
2) 安全性試験

〈てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）〉

①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。

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 カ月で 1 例、36～48 カ月で 47 例、48 カ月以降で 28 例）。

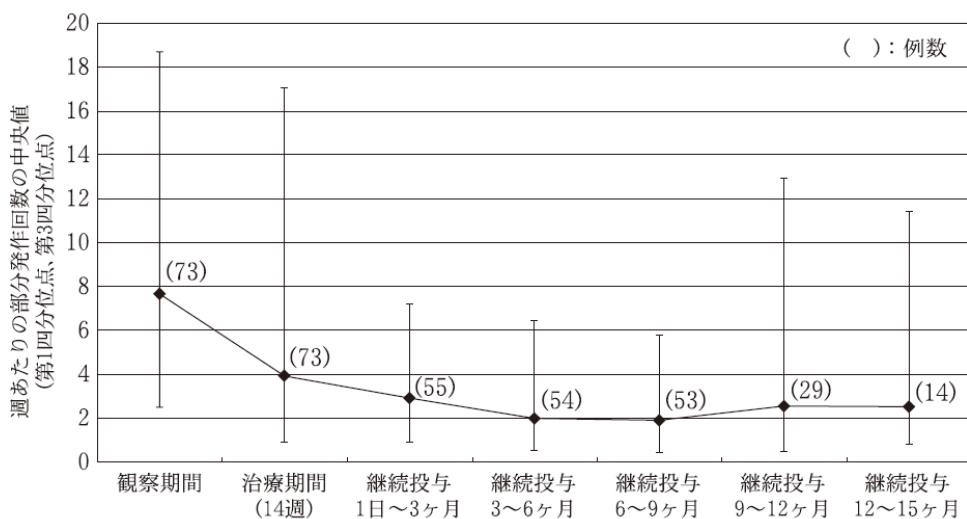


副作用発現頻度は 92.1% (139/151 例) であった。主な副作用は鼻咽頭炎 55.6% (84/151 例)、頭痛 24.5% (37/151 例)、傾眠 22.5% (34/151 例) であった。^{18,19)}

②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。

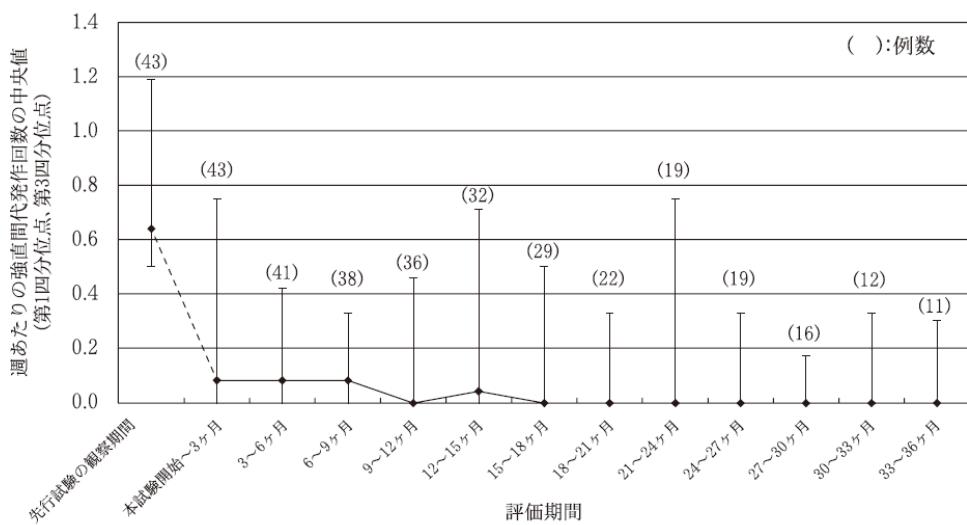


副作用発現頻度は 58.9% (43/73 例) であった。主な副作用は、傾眠 42.5% (31/73 例) であった。また、臨床検査値異常（副作用）は、好中球数減少 1.4% (1/73 例)、白血球数増加 1.4% (1/73 例) であった。²⁰⁾

〈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〉

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。



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。²¹⁾

(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

該当資料なし

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

フェニトイント、カルバマゼピン、バルプロ酸ナトリウム、クロナゼパム、ゾニサミド、クロバザム、ガバペンチン、トピラマート及びラモトリギン

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

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、神経終末のシナプス小胞たん白質 2A (SV2A) との結合、N 型 Ca^{2+} チャネル阻害、細胞内 Ca^{2+} の遊離抑制、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、神經細胞間の過剰な同期化の抑制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。^{22)~28)}

(2) 薬効を裏付ける試験成績

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が、角膜電気刺激キンドリングマウス、ペンチレンテトラゾールキンドリングマウス、ピロカルピン又はカイニン酸を投与のラット、ストラスブル遺伝性欠神てんかんラット (GAERS)、聴原性発作マウスなどの部分発作、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。^{29),30),31)}

2) 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。³²⁾

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、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。また、中大脳動脈結紮ラットにおいて神經細胞保護作用を示した。^{29),33),34)}

(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

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)}、5000mg^{注)}

(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。³⁵⁾

単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	C_{max} ($\mu g/mL$)	t_{max} (h)	AUC_{0-48h} ($\mu g \cdot h/mL$)	$t_{1/2}$ (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±SD

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)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。³⁶⁾

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} ($\mu g/mL$)	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_{0-12h} ($\mu g \cdot h/mL$)	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±SD

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。³⁷⁾

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 ^{a)} (90%信頼区間)
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	97.0 [27.6]	58.9 [37.0]	1.64 (1.47-1.83)
AUC_{0-t} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	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)

a)点滴静脈内投与/経口投与

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 (外国人データ)。³⁸⁾

投与量 (mg/kg)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max} (h)	AUC_{0-24h} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	$t_{1/2}$ (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±SD、 t_{max} は中央値 (最小値-最大値)

3) 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。³⁹⁾

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 ^{a)} (90%信頼区間)
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	20.9 [24.5]	19.6 [28.1]	1.0680 (0.9689, 1.1772)
AUC_{0-t} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	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)	—

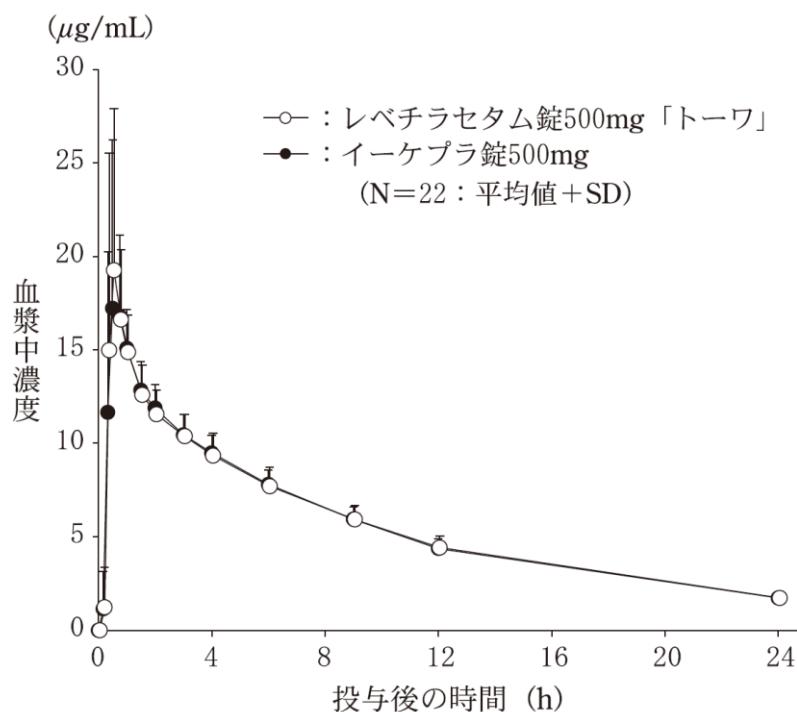
C_{max} 及び AUC_{0-t} は幾何平均値 [幾何 CV (%)]

t_{max} は中央値 (最小値-最大値)

a) ドライシロップ 50%/500mg 錠

〈レベチラセタム錠 500mg 「トーワ」〉

レベチラセタム錠 500mg 「トーワ」とイーケプラ錠 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) 健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ (AUC、 C_{max}) について 90% 信頼区間法にて統計解析を行った結果、いずれも $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。⁴⁰⁾



薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0-24h} ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
レベチラセタム錠 500mg「トーワ」	136.4±16.7	22.88±6.35	0.60±0.30	8.48±0.58
イーケプラ錠 500mg	136.1±14.6	21.04±6.02	0.74±0.40	8.43±0.61

22例、平均値±SD

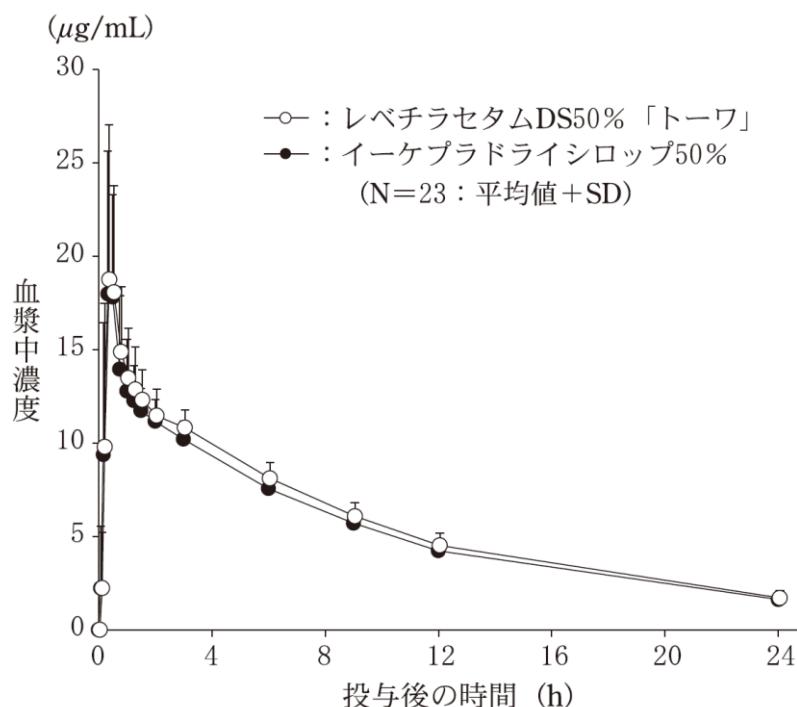
血漿中濃度並びにAUC、C_{max}等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

両製剤の判定パラメータの対数変換値の平均値の差及び90%信頼区間

パラメータ	AUC _{0-24h}	C _{max}
平均値の差	log(1.0002)	log(1.0864)
平均値の差の90%信頼区間	log(0.9861)～log(1.0145)	log(1.0109)～log(1.1675)

〈レベチラセタム DS50%「トーワ」〉

レベチラセタム DS50%「トーワ」と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) 健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ (AUC、C_{max}) について 90% 信頼区間法にて統計解析を行った結果、いずれも 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。⁴⁰⁾



薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0-24h} ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
レベチラセタム DS50%「トーワ」	140.1±13.9	21.13±5.77	0.67±0.65	8.22±0.87
イーケプラドライシロップ 50%	132.2±14.7	20.93±4.80	0.52±0.37	8.30±0.74

23例、平均値±SD

血漿中濃度並びに AUC、C_{max} 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。

両製剤の判定パラメータの対数変換値の平均値の差及び90%信頼区間

パラメータ	AUC _{0-24h}	C _{max}
平均値の差	log(1.0613)	log(1.0029)
平均値の差の 90%信頼区間	log(1.0413)～log(1.0816)	log(0.9020)～log(1.1151)

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

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。⁴¹⁾

2) 併用薬の影響

①フェニトイント

フェニトイント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、フェニトイント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。フェニトイントもレベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった（外国人データ）。^{42),43)}

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（外国人データ）。⁴⁴⁾

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 500mg 1 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グ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（外国人データ）。^{45),46)}

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 1000mg 1 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（外国人データ）。⁴⁷⁾

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 1000mg 1 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（外国人データ）。⁴⁸⁾

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 1000mg 1 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（外国人データ）。⁴⁹⁾

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

販売名	kel
レベチラセタム錠 500mg 「トーワ」 ⁴⁰⁾	0.0821±0.0060hr ⁻¹ (健康成人男子、絶食単回経口投与)
レベチラセタム DS 50% 「トーワ」 ⁴⁰⁾	0.0853±0.0093hr ⁻¹ (健康成人男子、絶食単回経口投与)

(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、 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、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。^{50),51),52)}

(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

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（クリアチニンクリアランス： $49.2\sim 256.8\text{mL/min}$ ）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、CLCR 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。⁵³⁾

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 $10\sim 30\text{mg/kg}$ 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 $500\sim 1500\text{mg}$ 1 日 2 回投与した際と同様と予測された。⁵⁰⁾

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液一脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液一胎盤関門通過性

「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) 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。^{54),55)}

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。^{56),57)}

(2) 代謝に関する酵素（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。^{56),57)}

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。⁵⁸⁾

(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

「VII. 6. (1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照

7. 排泄

健康成人(各投与量 6 例)にレベチラセタム 250～5000mg^{注)}を空腹時に単回経口投与したとき、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。³⁵⁾

外国人健康成人男性 4 例に ¹⁴C-レベチラセタム 500mg を単回経口投与したとき、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。⁵⁴⁾

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。⁵⁹⁾

注)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. (2) 血液透析を受けている末期腎機能障害患者」の項参照

10. 特定の背景を有する患者

(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 ($CL_{CR} : \geq 80mL/min/1.73m^2$) と比較して、軽度低下者 ($CL_{CR} : 50\sim<80mL/min/1.73m^2$) では 40%、中等度低下者 ($CL_{CR} : 30\sim<50mL/min/1.73m^2$) で 52%、重度低下者 ($CL_{CR} : <30mL/min/1.73m^2$) 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關した。⁶⁰⁾

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/1.73m ²)	≥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/1.73m ²)	51.5 [7.8]	30.9 [14.6]	24.6 [15.0]	20.3 [20.9]
CL _R (mL/min/1.73m ²)	31.6 [28.5] a)	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

a)N=4

(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。⁶⁰⁾

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 _{0-44h} (μg · h/mL)	462 [10.5]	230 [7.8]
CL/F (mL/min/1.73m ²)	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)

(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 (外国人データ)^{61),62)}

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)
CLCR (mL/min/1.73m ²) ^{a)}	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/1.73m ²)	63.4±9.7	62.5±8.7	55.4±10.5	29.2±13.5

平均値±SD

a) レベチラセタム投与後の値

(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 34% 延長し、約 10 時間となった (外国人データ)⁶³⁾

11. その他

該当資料なし

VII. 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

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]

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

レベチラセタム錠 250mg/500mg 「トーワ」

設定されていない

レベチラセタム DS50% 「トーワ」

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。

(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]

(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]

(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。

(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。

(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。

(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]

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、好酸球增多、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があるので注意すること⁶⁴⁾。

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。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

種類/頻度	3%以上	1~3%未満	1%未満	頻度不明
精神神経系	浮動性めまい(10.4%)、頭痛(11.8%)、不眠症、傾眠(27.9%)	感覚鈍麻、気分変動、振戦、易刺激性、痙攣、抑うつ	激越、健忘、注意力障害、幻覚、運動過多、記憶障害、錯覚、思考異常、平衡障害、感情不安定、異常行動、協調運動異常、怒り、ジスキネジー、不安、体位性めまい、睡眠障害、緊張性頭痛、精神病性障害、パニック発作、譫妄	錯乱状態、敵意、気分動搖、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、齶歯	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、帶状疱疹、白癬感染	多形紅斑、血管性浮腫
筋骨格系	背部痛	肩痛、筋肉痛、筋骨格硬直、関節痛	頸部痛、四肢痛、筋力低下	
感覚器		耳鳴	回転性めまい	
その他	倦怠感、発熱、体重減少	血中トリグリセリド增加、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)

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]

11. 適用上の注意

レベチラセタム錠 250mg/500mg 「トーワ」

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。

レベチラセタム DS50% 「トーワ」

設定されていない

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。

(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

「VIII. 6. (5). 妊婦」の項参照

(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：処方箋医薬品^注

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること
有効成分：該当しない

2. 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

設定されていない

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：

- レベチラセタム錠/DS「トーワ」を服用される患者さんとご家族の方へ
(「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：イーケプラ点滴静注 500mg、イーケプラ錠 250mg/500mg、イーケプラドライシロップ 50%

7. 国際誕生年月日

1999年11月30日（米国における製造承認年月日）

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 「トーワ」	2021年8月16日	30300AMX00417000	2021年12月10日	2021年12月10日
レベチラセタム錠 500mg 「トーワ」	2021年8月16日	30300AMX00418000	2021年12月10日	2021年12月10日
レベチラセタム DS 50% 「トーワ」	2021年8月16日	30300AMX00416000	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（あるいは投与）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 「トーワ」	1139010F1091	1139010F1091	128733201	622873301
レベチラセタム錠 500mg 「トーワ」	1139010F2098	1139010F2098	128734901	622873401
レベチラセタム DS 50% 「トーワ」	1139010R1080	1139010R1080	128735601	622873501

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。

X I . 文獻

1. 引用文献

- 1) 社内資料：加速試験（錠 250mg）
- 2) 社内資料：無包装状態における安定性試験（錠 250mg）
- 3) 社内資料：加速試験（錠 500mg）
- 4) 社内資料：無包装状態における安定性試験（錠 500mg）
- 5) 社内資料：分割後の安定性試験（錠 500mg）
- 6) 社内資料：加速試験（DS50%）
- 7) 社内資料：無包装状態における安定性試験（DS50%）
- 8) 社内資料：溶解後の安定性試験（DS50%）
- 9) 社内資料：製品試験；溶出試験（錠 250mg）
- 10) 社内資料：製品試験；溶出試験（錠 500mg）
- 11) 社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験（錠 250mg）
- 12) 社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験（錠 500mg）
- 13) 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）
- 14) 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）
- 15) 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）
- 16) 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）
- 17) 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）
- 18) 八木和一 他：てんかん研究. 2012 ; 29 : 441-454
- 19) 日本における部分発作併用療法の長期継続投与試験（イーケプラ錠：2010年7月23日承認、申請資料概要 2.7.6.8、審査報告書）
- 20) 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 2.7.4.7、2.7.6.4）
- 21) 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（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、審査報告書）
- 22) Noyer M,et al. : Eur J Pharmacol. 1995 ; 286 : 137-146
- 23) Lynch B A,et al. : Proc Nat Acad Sci U.S.A. 2004 ; 101 : 9861-9866
- 24) Lukyanetz E A,et al. : Epilepsia. 2002 ; 43 : 9-18
- 25) Pisani A,et al. : Epilepsia. 2004 ; 45 : 719-728
- 26) Rigo J M,et al. : Br J Pharmacol. 2002 ; 136 : 659-672
- 27) Margineanu D G,et al. : Pharmacol Res. 2000 ; 42 : 281-285
- 28) Kaminski R M,et al. : Neuropharmacology. 2008 ; 54 : 715-720
- 29) Klitgaard H,et al. : Eur J Pharmacol. 1998 ; 353 : 191-206
- 30) Gower A J,et al. : Epilepsy Res. 1995 ; 22 : 207-213
- 31) Gower A J,et al. : Eur J Pharmacol. 1992 ; 222 : 193-203
- 32) Löscher W,et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1998 ; 284 : 474-479
- 33) Lamberty Y,et al. : Epilepsy Behav. 2000 ; 1 : 333-342
- 34) Hanon E,et al. : Seizure. 2001 ; 10 : 287-293
- 35) 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）
- 36) 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）
- 37) 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）

-
- 38) 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（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、審査報告書）
- 39) 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）
- 40) 中村卓 他：医学と薬学。2021；78(10)：1191-1205
- 41) 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）
- 42) Browne T R,et al. : J Clin Pharmacol. 2000 ; 40 : 590-595
- 43) レベチラセタム及びフェニトインが相互の薬物動態に及ぼす影響（イーケプラ錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.6.5）
- 44) Coupez R,et al. : Epilepsia. 2003 ; 44 : 171-178
- 45) Ragueneau-Majlessi I,et al. : Epilepsia. 2002 ; 43 : 697-702
- 46) レベチラセタム及び経口避妊薬が相互の薬物動態に及ぼす影響（イーケプラ錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.6.5）
- 47) Levy R H,et al. : Epilepsy Res. 2001 ; 46 : 93-99
- 48) Ragueneau-Majlessi I,et al. : Epilepsy Res. 2001 ; 47 : 55-63
- 49) 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）
- 50) Toublanc N,et al. : Drug Metab Pharmacokinet. 2014 ; 29 : 61-68
- 51) Ramael S,et al. : Clin Ther. 2006 ; 28 : 734-744
- 52) バイオアベイラビリティ（イーケプラ錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.6.1）
- 53) 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）
- 54) Strolin Benedetti M,et al. : Eur J Clin Pharmacol. 2003 ; 59 : 621-630
- 55) 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）
- 56) 代謝（イーケプラ錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.4.3.3）
- 57) 代謝物の薬理試験（イーケプラ錠：2010年7月23日承認、申請資料概要2.6.2.2）
- 58) 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）
- 59) 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）
- 60) Yamamoto J,et al. : Clin.Drug Investig. 2014 ; 34 : 819-828
- 61) Brockmöller J,et al. : Clin Pharmacol Ther. 2005 ; 77 : 529-541
- 62) 肝機能低下者(外国人)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2.7.6.4）
- 63) 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2.7.6.4）
- 64) 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
- 65) 社内資料：粉碎後の安定性試験
- 66) 社内資料：崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性試験
- 67) 社内資料：配合変化試験（M73208）

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

X III. 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。

掲載根拠：「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するQ&Aについて(その3)」
(令和元年9月6日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡)

(1) 粉碎⁶⁵⁾

■ 保存条件

粉碎した検体を以下の条件で保存した。

・散光

条件：25°C、60%RH、照度は1000lx（累計照度は1箇月時点での40万lx・hr以上、3箇月時点での120万lx・hr以上）

保存容器：プラスチックシャーレをラップで覆う。（累計照度に達したら、遮光状態（ラップフィルムの上からアルミ箔で覆う）で保存する。）

■ 結果

販売名	保存条件	試験項目	粉碎直後	1箇月後	3箇月後
レベチラセタム錠 250mg「トーワ」	散光	外観	白色の粉末 ^{*1}	同左	白色の粉末と白色の塊の混合物 ^{*1} 。 塊はスパニエルで簡単につぶれた。
		含量(%)	98.9	99.3	99.7
		残存率(%)	100	100.4	100.8
レベチラセタム錠 500mg「トーワ」	散光	外観	白色の粉末 ^{*2}	同左	白色の粉末と白色の塊の混合物 ^{*2} 。 塊はスパニエルで簡単につぶれた。
		含量(%)	98.8	99.7	99.4
		残存率(%)	100	100.9	100.6

*1：青色のフィルムコーティング片が混在

*2：黄色のフィルムコーティング片が混在

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性⁶⁶⁾

■ 方法

<錠剤・カプセル剤>

- ①シリンジのプランジャーを抜き取り、シリンジ内に製剤1個を入れてプランジャーを戻し、お湯(55°C)を20mL吸い取る。
- ②5分間放置後、シリンジを手で180度15往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察する。
- ③崩壊しない場合は、錠剤に亀裂を入れたもの(カプセル剤は脱カプセルしたもの)について①～②の作業を行う。
- ④チューブに取りつけ、流速約2～3mL/秒で懸濁液を全て押しこんだ後、さらに水20mLをシリンジで注入し洗いこみ後の残留物の有無を確認する。

<散剤・ドライシロップ剤>

- ①シリンジのプランジャーを抜き取り、シリンジ内に用法・用量に記載されている1回最大量を入れてプランジャーを戻し、お湯(55°C)又は室温水を20mL吸い取る。
- ②5分間放置後、シリンジを手で180度15往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察する。
- ③チューブに取りつけ、流速約2～3mL/秒で懸濁液を全て押しこんだ後、さらに水20mLをシリンジで注入し洗いこみ後の残留物の有無を確認する。

■ 試験器具・機器

チューブ：トップ栄養カテーテル(長さ：120cm)

シリンジ：ネオフィードシリンジ30mLサイズ

■ 結果

販売名	試験項目	結果	
		水(約55°C)	
レベチラセタム錠 250mg「トーワ」	崩壊性	10分で崩壊した ^{*1}	
	通過性	8Frチューブ：抵抗なくチューブを通過する (全量を押し出せる)	
	残存	ほとんどなし	
	懸濁液pH	pH 7.52	
レベチラセタム錠 500mg「トーワ」	崩壊性	10分で崩壊した ^{*2}	
	通過性	8Frチューブ：抵抗なくチューブを通過する (全量を押し出せる)	
	残存	ほとんどなし	
	懸濁液pH	pH 7.49	

*1：小さな欠片が残っていたがピストンを押し込むことで崩壊した

*2：大きな欠片が残っていたがピストンを押し込むことで崩壊した

販売名	試験項目	結果	
		水(約55°C) ^{*3}	室温水 ^{*3}
レベチラセタムDS 50%「トーワ」	崩壊性	溶解またはすぐに懸濁した	
	通過性	8Frチューブ：抵抗なくチューブを通過する (全量を押し出せる)	
	残存	ほとんどなし	
	懸濁液pH	pH 6.29	pH 6.16

*3：採取量：3g

2. その他の関連資料

東和薬品株式会社 製品情報ホームページ

<https://med.towayakuhin.co.jp/medical/product/index.php>

レベチラセタム DS50% 「トーワ」 分包品の排出性

■ 方法

3 ロット、各 10 包につき排出したドライシロップの質量を測定し、その平均値 (g) 及び表示量に対する割合 (%) を求めた。

■ 結果

	1g 分包品
排出量 (g)	0.9937～1.0304
平均値 (g)	1.0161
表示量に対する割合 (%)	101.6

レベチラセタム DS50%「トーワ」配合変化試験成績

この配合変化試験は、限られた条件下で試験を実施し、レベチラセタム DS50%「トーワ」の安定性を確認したものであり、配合した他剤の安定性は確認していません。

また、配合後の有効性、安全性の評価も行っていないため、配合した他剤との併用を推奨するものではありません。

他剤と配合する際には、各製品の電子添文をご参照ください。

1. 配合変化試験⁶⁷⁾

■方法

(1) 配合方法

本剤 1000mg に薬剤または飲食物を加えて混合し、検体とした。

(2) 保存条件

1) 薬剤との配合

散光：25°C、60%RH、1000lx

2) 飲食物との配合

散光：25°C、60%RH、1000lx

遮光：冷蔵（5°C）

■結果

(1) 薬剤との配合試験結果

試験日：2021年9～10月

試験製剤	試験項目	測定時点	
		配合前	
レベチラセタム DS50% 「トーワ」	外観	白色の粉末及び粒状のドライシロップ	

分類	配合薬剤 (メーカー名)	配合 薬量	試験項目	測定時点				
				配合直後	3日後	7日後	14日後	30日後
中枢神経系用薬	フェノバルブ散 10% (藤永=第一三共)	80mg	外観	白色とわずかに淡紅色の粒状の混合物	同左	同左	同左	同左
			流動性	良好	同左	同左	同左	同左
			残存率 (%)	100.0	99.8	99.9	100.2	100.3
	アレビアチン散 10% (大日本住友)	660mg	外観	白色の粒状の混合物	同左	同左	同左	同左
			流動性	良好	同左	同左	同左	同左
			残存率 (%)	100.0	101.6	101.7	99.7	101.7
	リボトリール細粒 0.1% (太陽ファルマ)	140mg	外観	白色の粒状の混合物	同左	同左	同左	同左
			流動性	良好	同左	同左	同左	同左
			残存率 (%)	100.0	102.3	101.0	100.4	102.0
	マイスタン細粒 1% (大日本住友=アルフレッサファーマ)	340mg	外観	白色の粒状の混合物	同左	同左	同左	同左
			流動性	良好	同左	同左	同左	同左
			残存率 (%)	100.0	100.5	100.5	101.3	101.7
	エクセグラン散 20% (大日本住友)	340mg	外観	白色の粒状の混合物	同左	同左	同左	同左
			流動性	良好	同左	同左	同左	同左
			残存率 (%)	100.0	99.9	100.1	99.9	96.9
	トピナ細粒 10% (協和キリン)	750mg	外観	白色の粒状の混合物	同左	同左	同左	同左
			流動性	良好	同左	同左	同左	同左
			残存率 (%)	100.0	102.7	101.7	100.6	102.2
	デパケン細粒 40% (協和キリン)	340mg	外観	白色の粒状の混合物	同左	同左	同左	同左
			流動性	良好	同左	同左	同左	同左
			残存率 (%)	100.0	100.4	99.7	101.1	100.9
	フィコンバ細粒 1% (エーザイ)	1600mg	外観	白色と黄色の粒状の混合物	同左	同左	同左	同左
			流動性	良好	同左	同左	同左	同左
			残存率 (%)	100.0	100.6	101.9	100.4	101.2
	ビムパットドライ シロップ 10% (UCB=第一 三共)	750mg	外観	白色の粒状の混合物	同左	同左	同左	同左
			流動性	良好	同左	同左	同左	同左
			残存率 (%)	100.0	99.1	99.9	99.2	96.7

残存率：配合直後の含量を100%として、各時点の残存率を算出した。

分類	配合薬剤 (メーカー名)	配合 薬量	試験項目	測定時点				
				配合直後	3日後	7日後	14日後	30日後
呼吸器官用薬	カルボシステイン DS50%「トーワ」 (東和薬品)	500mg	外観	白色の粒状 の混合物	同左	同左	同左	同左
			流動性	良好	同左	同左	同左	同左
			残存率 (%)	100.0	100.5	100.6	100.3	97.3
	ムコサールドライ シロップ 1.5% (サノフィ)	500mg	外観	白色の粒状 の混合物	同左	同左	同左	同左
			流動性	良好	同左	同左	同左	同左
			残存率 (%)	100.0	100.6	100.5	100.7	96.6
	アスペリン散 10% (ニプロ ES)	300mg	外観	白色と橙色 の粒状の 混合物	同左	同左	同左	同左
			流動性	良好	同左	同左	同左	同左
			残存率 (%)	100.0	100.0	99.7	100.1	97.2
消化器官用薬	ビオフェルミン R 散 (ビオフェルミン =大正製薬)	1000mg	外観	白色の粒状 の混合物	同左	同左	同左	白色の塊と 粒状の混合 物
			流動性	良好	同左	同左	同左	やや固化 (振とうす ると塊が崩 れた)
			残存率 (%)	100.0	99.9	99.6	100.0	100.9
アレルギー用薬	ブランルカスト DS10%「トーワ」 (東和薬品)	1000mg	外観	白色の粒状 の混合物	同左	同左	同左	同左
			流動性	良好	同左	同左	同左	同左
			残存率 (%)	100.0	104.0	102.3	101.9	103.5
抗生素質製剤	ワイドシリソーン細粒 20% (Meiji Seika)	800mg	外観	白色と桃色 の粒状の混 合物	同左	同左	同左	同左
			流動性	良好	同左	同左	同左	同左
			残存率 (%)	100.0	100.3	100.7	99.8	101.1

残存率：配合直後の含量を 100%として、各時点の残存率を算出した。

試験日：2021年10月

試験製剤	試験項目	測定時点	
		配合前	
レベチラセタム DS50% 「トーワ」	外観	白色の粉末及び粒状のドライシロップ	

分類	配合薬剤 (メーカー名)	配合薬量	試験項目	測定時点					
				配合直後	3時間	6時間後	1日後	3日後	7日後
中枢神経系用薬	フェノバール エリキシル 0.4% (藤永=第一三共)	3.8mL ^{*1}	外観	赤色の懸濁液	赤色澄明の液に白色の沈殿物	同左	同左	同左	同左
			におい	甘い芳香	同左	同左	同左	同左	同左
			再分散性		悪	同左	同左	同左	同左
			pH	5.58	5.40	5.54	5.54	5.51	5.46
			残存率 (%)	100.0	98.7	97.7	99.7	99.7	100.2
滋養強壮薬	デパケン シロップ 5% (協和キリン)	5.4mL ^{*2}	外観	赤色の懸濁液	赤色澄明の液に白色の沈殿物	同左	同左	同左	同左
			におい	甘い芳香	同左	同左	同左	同左	同左
			再分散性		良（4回）	良（8回）	悪	同左	同左
			pH	7.18	7.10	6.96	6.80	6.63	6.58
			残存率 (%)	100.0	97.6	98.5	99.6	99.5	99.8
滋養強壮薬	ソリターT 配合顆粒 3号 (エイワイファー マ=陽進堂)	1包(4.0g) を 100mL の水に溶 かした溶 液 40mL ^{*3}	外観	白色の懸濁液	白色の懸濁液に白色の沈殿物	同左	同左	同左	白色の懸濁液に白色の沈殿物と白色の浮遊物
			におい	甘い芳香	同左	同左	同左	同左	わずかに甘い芳香
			再分散性		良（1回）	良（2回）	良（2回）	良（3回）	良（2回）
			pH	5.05	5.01	5.00	5.03	5.02	4.99
			残存率 (%)	100.0	99.2	98.1	99.3	99.8	100.3

*1：再分散性と pH は試験製剤：3000mg、配合薬量：11.4mLで配合したものを検体とした。

*2：再分散性と pH は試験製剤：2000mg、配合薬量：10.8mLで配合したものを検体とした。

*3：再分散性と pH は試験製剤：250mg、配合薬量：1包（4.0g）を 100mL の水に溶かした溶液 10mL で配合したものを検体とした。
残存率：配合直後の含量を 100%として、各時点の残存率を算出した。

(2) 飲食物との配合試験結果

試験日：2021年11月

試験製剤	試験項目	測定時点			
		配合前		配合後	
レベチラセタム DS50% 「トーワ」	外観	白色の粉末及び粒状のドライシロップ			

品名 (メーカー名)	配合量	試験項目	測定時点					
			配合前	配合直後	散光・25℃		遮光・5℃	
					1時間後	24時間後	1時間後	24時間後
Suntory 天然水 奥大山 (サントリーフーズ)	10mL	外観	無色透明の液	白色の懸濁液	白色の懸濁液 わずかに白色の沈殿物	同左	同左	同左
		におい	無臭	わずかにオレンジ様のにおい	同左	同左	同左	同左
		再分散性			良(2回)	良(4回)	良(3回)	良(5回)
		pH		6.48	6.52	6.35	6.50	6.56
		残存率(%)		100.0	100.3	101.3	101.7	101.4
New ヤクルト (ヤクルト本社)	10mL	外観	橙白色の懸濁液	同左	橙白色の懸濁液 わずかに白色の沈殿物	橙白色の懸濁液 下層に橙白色の沈殿物	橙白色の懸濁液 わずかに白色の沈殿物	橙白色の懸濁液 下層に橙白色の沈殿物
		におい	ヤクルトのにおい	同左	同左	同左	同左	同左
		再分散性			良(2回)	同左	同左	同左
		pH		3.67	3.69	3.67	3.65	3.70
		残存率(%)		100.0	98.9	97.4	99.6	97.1
アクエリアス (日本コカ・コーラ)	10mL	外観	淡白色の懸濁液	同左	淡白色の懸濁液 わずかに白色の沈殿物	同左	同左	同左
		におい	アクエリアスのにおい	同左	同左	同左	同左	同左
		再分散性			良(3回)	良(4回)	良(3回)	良(6回)
		pH		3.79	3.80	3.79	3.81	3.79
		残存率(%)		100.0	100.0	101.3	101.6	100.6
パンホーテン ココア (アサヒ飲料)	10mL	外観	茶白色の懸濁液	同左	同左	同左	同左	同左
		におい	ココアのにおい	同左	同左	同左	同左	同左
		再分散性			良(1回)	同左	同左	同左
		pH		6.40	6.40	6.31	6.44	6.36
		残存率(%)		100.0	99.6	97.2	99.0	96.8

残存率：配合直後の含量を100%として、各時点の残存率を算出した。

品名 (メーカー名)	配合量	試験項目	測定時点					
			配合前	配合直後	散光・25℃		遮光・5℃	
					1時間後	24時間後	1時間後	24時間後
健康ミネラル むぎ茶 (伊藤園)	10mL	外観	淡褐色の 澄明な液	淡褐色白色の 懸濁液 わずかに白色 の沈殿物		淡褐色白色の 懸濁液 わずかに白色 の沈殿物	同左	同左
		におい	麦茶のにおいとわずかにオレンジ様のにおい		同左	麦茶のにおいであった	麦茶のにおいとわずかにオレンジ様のにおい	麦茶のにおいであった
		再分散性			良(3回)	良(5回)	良(3回)	悪
		pH		6.87	7.03	6.90	6.94	6.98
		残存率 (%)		100.0	101.8	101.6	101.2	100.4
なっちゃん オレンジ (サントリーフーズ)	10mL	外観	橙色の 懸濁液	同左	橙色の懸濁液 わずかに白色 の沈殿物	同左	同左	同左
		におい	オレンジのにおい	同左	同左	同左	同左	同左
		再分散性			良(3回)	良(5回)	良(3回)	良(6回)
		pH		3.76	3.77	3.78	3.83	3.78
		残存率 (%)		100.0	100.4	100.8	100.9	100.1
明治 おいしい牛乳 (明治)	10mL	外観	白色の 懸濁液	同左	同左	同左	同左	同左
		におい	牛乳のにおいとわずかにオレンジ様のにおい		同左	同左	同左	同左
		再分散性			良(3回)	良(4回)	同左	同左
		pH		6.69	6.64	6.61	6.71	6.69
		残存率 (%)		100.0	100.4	99.7	100.0	98.5
ハーゲンダッツ バニラ (ハーゲンダッツジャパン)	小さじ1	外観	微黄白色の 粘性のある 懸濁液	同左	同左	同左	同左	同左
		におい	バニラのにおい		わずかにバニラのにおい	同左	同左	同左
		残存率 (%)		100.0	97.7	98.5	98.4	98.9
北海道十勝 ミルクきわだつ ヨーグルト (明治)	小さじ1	外観	白色の 半固形物	同左	同左	同左	同左	同左
		におい	ヨーグルトのにおい	同左	同左	同左	同左	同左
		残存率 (%)		100.0	100.7	99.8	100.6	100.3
プチングリコ (江崎グリコ)	小さじ1	外観	黄白色と 褐色が 混ざった半 固形物	同左	同左	同左	同左	同左
		におい	プリンのにおい		わずかに プリンのにおい	同左	同左	同左
		残存率 (%)		100.0	98.7	99.9	98.4	99.6

残存率：配合直後の含量を100%として、各時点の残存率を算出した。

製造販売元
東和薬品株式会社
大阪府門真市新橋町2番11号