

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2013に準拠して作成

抗てんかん剤

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」

Levetiracetam Tablets
Levetiracetam Dry Syrup

| | |
|---------------------------|---|
| 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 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・発売年月日 | 承認年月日：2021年 8月 16日 薬価基準収載：2021年 12月 10日 販売年月日：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2021年8月作成（第1版）の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器総合機構ホームページ

<https://www.pmda.go.jp/>にてご確認下さい。

IF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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、（独）医薬品医療機器総合機構のホームページ（<http://www.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公式サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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の様式】

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

【IFの作成】

- ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」（以下、「IF記載要領2013」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

【IFの発行】

- ①「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

目 次

| | | | |
|-----------------------------------|----|---------------------------------------|----|
| I. 概要に関する項目 | 1 | VI. 薬効薬理に関する項目 | 19 |
| 1. 開発の経緯 | 1 | 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 . . . | 19 |
| 2. 製品の治療学的・製剤学的特性 | 1 | 2. 薬理作用 | 19 |
| II. 名称に関する項目 | 2 | VII. 薬物動態に関する項目 | 20 |
| 1. 販売名 | 2 | 1. 血中濃度の推移・測定法 | 20 |
| 2. 一般名 | 2 | 2. 薬物速度論的パラメータ | 21 |
| 3. 構造式又は示性式 | 2 | 3. 吸収 | 22 |
| 4. 分子式及び分子量 | 2 | 4. 分布 | 22 |
| 5. 化学名（命名法） | 2 | 5. 代謝 | 22 |
| 6. 慣用名，別名，略号，記号番号 | 2 | 6. 排泄 | 22 |
| 7. CAS 登録番号 | 2 | 7. トランスポーターに関する情報 | 23 |
| III. 有効成分に関する項目 | 3 | 8. 透析等による除去率 | 23 |
| 1. 物理化学的性質 | 3 | VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 | 24 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性 | 3 | 1. 警告内容とその理由 | 24 |
| 3. 有効成分の確認試験法 | 3 | 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） | 24 |
| 4. 有効成分の定量法 | 3 | 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 | 24 |
| IV. 製剤に関する項目 | 4 | 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 | 24 |
| 1. 剤形 | 4 | 5. 慎重投与内容とその理由 | 24 |
| 2. 製剤の組成 | 4 | 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 | 24 |
| 3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意 | 5 | 7. 相互作用 | 24 |
| 4. 製剤の各種条件下における安定性 | 5 | 8. 副作用 | 25 |
| 5. 調製法及び溶解後の安定性 | 12 | 9. 高齢者への投与 | 27 |
| 6. 他剤との配合変化（物理化学的変化） | 13 | 10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 | 27 |
| 7. 溶出性 | 13 | 11. 小児等への投与 | 27 |
| 8. 生物学的試験法 | 16 | 12. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 27 |
| 9. 製剤中の有効成分の確認試験法 | 16 | 13. 過量投与 | 27 |
| 10. 製剤中の有効成分の定量法 | 16 | 14. 適用上の注意 | 27 |
| 11. 力価 | 16 | 15. その他の注意 | 28 |
| 12. 混入する可能性のある夾雑物 | 16 | 16. その他 | 28 |
| 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 | 16 | IX. 非臨床試験に関する項目 | 29 |
| 14. その他 | 16 | 1. 薬理試験 | 29 |
| V. 治療に関する項目 | 17 | 2. 毒性試験 | 29 |
| 1. 効能又は効果 | 17 | X. 管理的事項に関する項目 | 30 |
| 2. 用法及び用量 | 17 | 1. 規制区分 | 30 |
| 3. 臨床成績 | 18 | | |

| | | |
|---------------|--------------------------------|-----------|
| 2. | 有効期間又は使用期限 | 30 |
| 3. | 貯法・保存条件 | 30 |
| 4. | 薬剤取扱い上の注意点 | 30 |
| 5. | 承認条件等 | 30 |
| 6. | 包装 | 30 |
| 7. | 容器の材質 | 30 |
| 8. | 同一成分・同効薬 | 31 |
| 9. | 国際誕生年月日 | 31 |
| 10. | 製造販売承認年月日及び承認番号 | 31 |
| 11. | 薬価基準記載年月日 | 31 |
| 12. | 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 | 31 |
| 13. | 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容 | 31 |
| 14. | 再審査期間 | 31 |
| 15. | 投薬期間制限医薬品に関する情報 | 31 |
| 16. | 各種コード | 31 |
| 17. | 保険給付上の注意 | 31 |
| X I. | 文献 | 32 |
| 1. | 引用文献 | 32 |
| 2. | その他の参考文献 | 32 |
| X II. | 参考資料 | 32 |
| 1. | 主な外国での発売状況 | 32 |
| 2. | 海外における臨床支援情報 | 32 |
| X III. | 備考 | 33 |
| 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 | 33 |
| 2. | その他の関連資料 | 37 |

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・製剤学的特性

<レベチラセタム錠 250mg/500mg 「日医工」>

- (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) 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。半錠の状態では成分名、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。
- (3) 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。
- (4) 重大な副作用(頻度不明)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。

<レベチラセタムドライシロップ 50% 「日医工」>

- (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) 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。
- (3) 高湿度下でのブロッキングの抑制を考慮した。
- (4) 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。
- (5) 重大な副作用(頻度不明)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。

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)

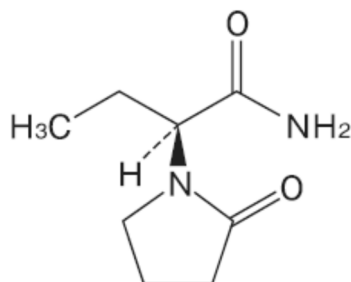
(2) 洋名 (命名法)

Levetiracetam (JAN)

(3) ステム

ピラセタム系脳機能改善薬 : -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)

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

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

該当しない

7. CAS 登録番号

102767-28-2

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 $[\alpha]_D^{25}$: $-76 \sim -82^\circ$ (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

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。

4. 有効成分の定量法

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, 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 |    |    |
| 直径(mm) 厚さ(mm) 質量(mg) | 12.9×6.1 4.6 275 | 16.5×7.8 5.7 545 |
| 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 |

(2) 製剤の物性

(「IV - 4.製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

(3) 識別コード

(「IV - 1.(1)剤形の区別, 外観及び性状」の項参照)

(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量

| | | | |
|------|---|---|--|
| 販売名 | レベチラセタム錠 250mg「日医工」 | レベチラセタム錠 500mg「日医工」 | レベチラセタム ドライシロップ 50%「日医工」 |
| 有効成分 | 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 |
| 添加物 | 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 | D-マンニトール, ヒドロキシプロピルセルロース, アスパルテーム (L-フェニルアラニン化合物), 軽質無水ケイ酸, 香料 |

(2) 添加物

(「IV - 2.(1)有効成分 (活性成分) の含量」の項参照)

(3) その他

該当記載事項なし

3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性¹⁾

(1) 加速試験

加速試験 (40℃, 75%RH, 6 ヶ月) を行った結果, 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。

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 [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 ヶ月 | 3 ヶ月 | 6 ヶ月 |
| 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 (%)

—: 未実施

◇レベチラセタム錠 250mg 「日医工」 加速試験 [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 ヶ月 | 3 ヶ月 | 6 ヶ月 |
| 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 (%)

—: 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 [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 ヶ月 | 3 ヶ月 | 6 ヶ月 |
| 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 (%)

—: 未実施

◇レベチラセタム錠 500mg 「日医工」 加速試験 [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 ヶ月 | 3 ヶ月 | 6 ヶ月 |
| 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 (%)

— : 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 [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 ヶ月 | 3 ヶ月 | 6 ヶ月 |
| 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) 分割後の安定性試験

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 ヶ月 | 2 ヶ月 | 3 ヶ月 |
| 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 ヶ月 | 2 ヶ月 | 3 ヶ月 |
| 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 [D65 ランプ (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) 無包装の安定性試験

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 ヶ月 | 2 ヶ月 | 3 ヶ月 |
| 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°C・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 [D65 光源 (約 1600Lx) ・シャレーをラップで覆う]

| 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°C [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°C・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 [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°C [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 [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 (%)

5. 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 (%)

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

7. 溶出性

(1) 溶出試験²⁾

＜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

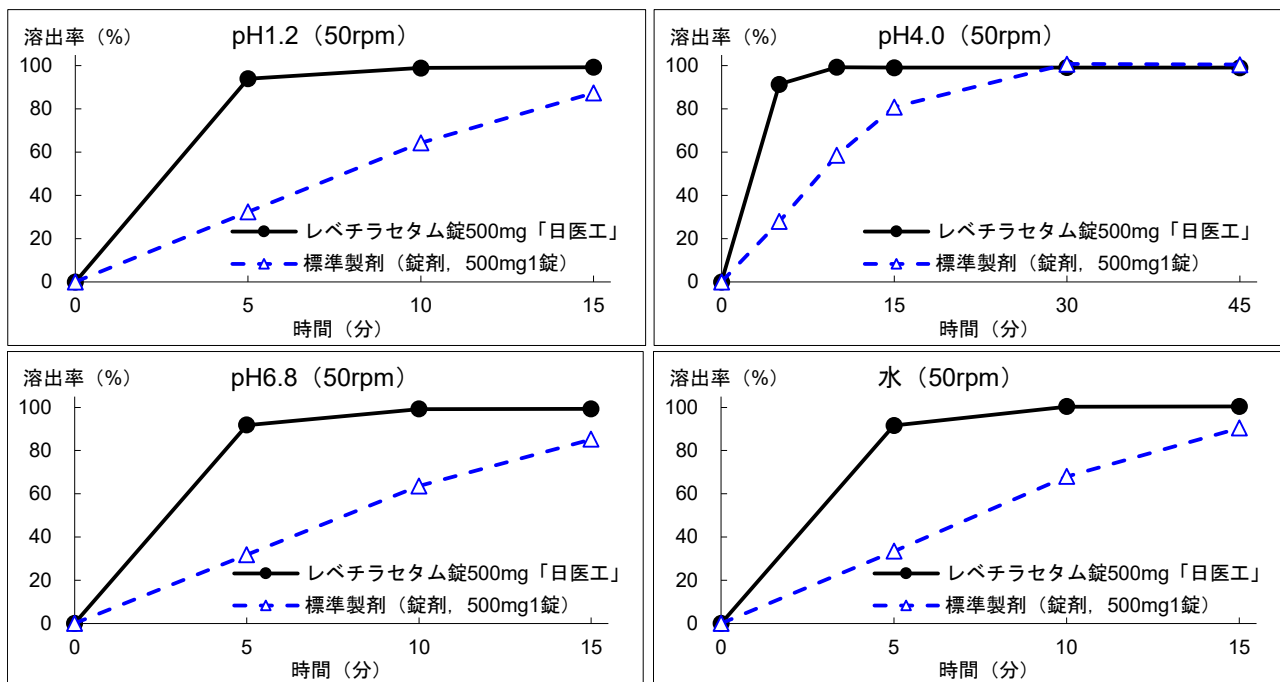
回転数及び試験液：50rpm（pH1.2, pH4.0, pH6.8, 水），100rpm（pH4.0）

[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（錠剤，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

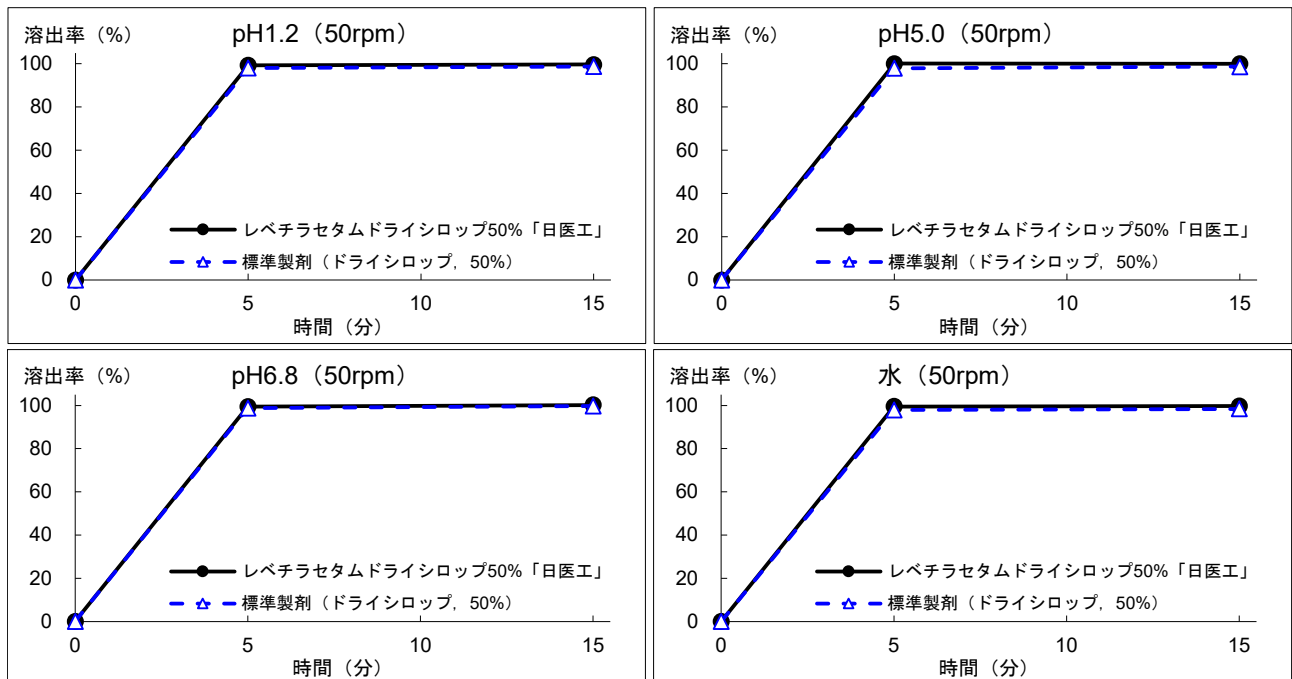
回転数及び試験液：50rpm（pH1.2, pH5.0, pH6.8, 水）, 100rpm（pH5.0）

[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（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³⁾

<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

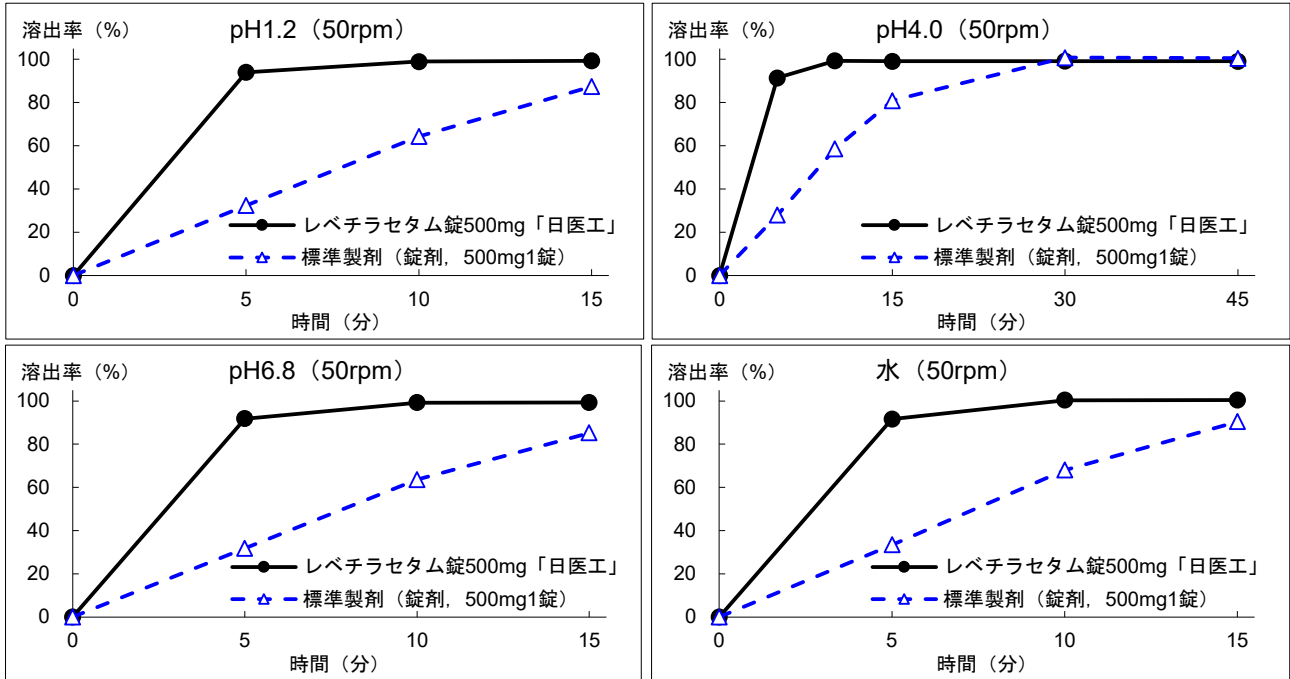
回転数及び試験液：50rpm (pH1.2, pH5.0, pH6.8, 水), 100rpm (pH6.8)

[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)

8. 生物学的試験法

該当資料なし

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法

臭化カリウム錠剤法により測定するとき、波数 3360cm^{-1} , 2992cm^{-1} , 2941cm^{-1} , 2911cm^{-1} , 1432cm^{-1} 及び 1384cm^{-1} 付近に吸収を認める。

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

検出器：紫外吸光光度計

移動相（錠 250mg, 錠 500mg）：

リン酸水素二カリウム, 水, リン酸, アセトニトリル混液

移動相（ドライシロップ）：

リン酸二水素カリウム, 水, 水酸化カリウム試液, アセトニトリル混液

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

特になし

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. 用法及び用量

＜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。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- (1) 本剤を強直間代発作に対して使用する場合には、他の抗てんかん薬と併用すること。〔臨床試験において、強直間代発作に対する本剤単独投与での使用経験はない。〕
- (2) 成人腎機能障害患者に本剤を投与する場合は、下表に示すクレアチニンクリアランス値を参考として本剤の投与量及び投与間隔を調節すること。また、血液透析を受けている成人患者では、クレアチニンクリアランス値に応じた1日用量に加えて、血液透析を実施した後に本剤の追加投与を行うこと。なお、ここで示している用法・用量はシミュレーション結果に基づくものであることから、各患者ごとに慎重に観察しながら、用法・用量を調節すること。

続き

| 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～ 1500mg | 500～ 1000mg | |
| 通常投与量 | 1回 500mg 1日2回 | 1回 500mg 1日2回 | 1回 250mg 1日2回 | 1回 250mg 1日2回 | 1回 500mg 1日1回 | 250mg |
| 最高投与量 | 1回 1500mg 1日2回 | 1回 1000mg 1日2回 | 1回 750mg 1日2回 | 1回 500mg 1日2回 | 1回 1000mg 1日1回 | 500mg |

(3) 重度の肝機能障害のある患者では、肝臓でのクレアチン産生が低下しており、クレアチニンクリアランス値からでは腎機能障害の程度を過小評価する可能性があることから、より低用量から開始するとともに、慎重に症状を観察しながら用法・用量を調節すること。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 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・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

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試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

フェニトイン, 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, ラモトリギン

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序⁴⁾

レベチラセタムは他のいずれの抗てんかん薬とも根本的に異なる作用メカニズムを有する。それは選択的に①SV2A と結合することにより抗てんかん作用を示す, ということである。さらにレベチラセタムによる②N型 Ca^{2+} チャネルの抑制, ③ Ca^{2+} 貯蔵からの Ca^{2+} の遊離抑制, ④ GABA_A とグリシン受容体のアロステリック抑制の解除, ⑤過同期化の抑制, などの特徴的な作用メカニズムが抗てんかん作用に貢献する。

(SV2A : シナプス小胞タンパク 2A)

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(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・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

(「臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

<レベチラセタム錠 250mg 「日医工」 >³⁾

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」 >⁵⁾

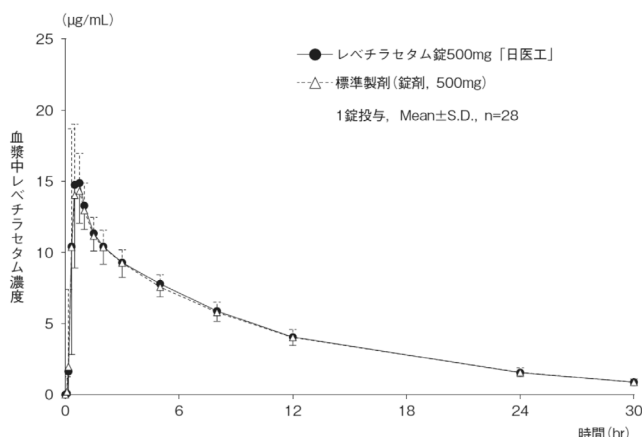
後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について (平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号)

レベチラセタム錠 500mg 「日医工」及び標準製剤を、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, $\log (0.80) \sim \log (1.25)$ の範囲内であり, 両剤の生物学的同等性が確認された。

[薬物速度論的パラメータ]

| | 判定パラメータ | | 参考パラメータ | |
|-------------------------|---|-------------------------------------|--------------|--------------|
| | AUCt ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$) | Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$) | Tmax (hr) | t1/2 (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 |
| 標準製剤 (錠剤, 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」>⁵⁾

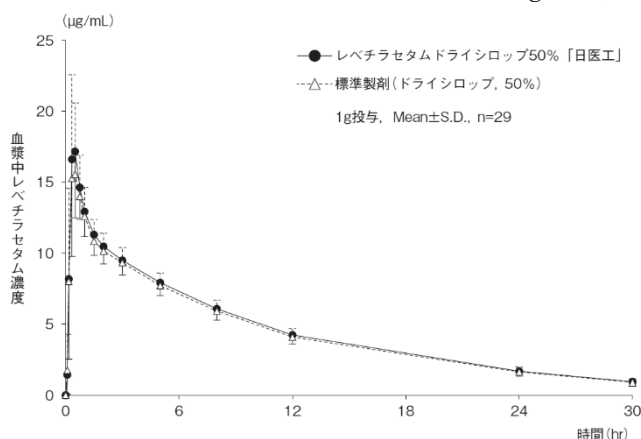
後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）

レベチラセタムドライシロップ 50%「日医工」及び標準製剤を、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。

[薬物速度論的パラメータ]

| | 判定パラメータ | | 参考パラメータ | |
|-------------------------|---|-------------------------------------|--------------|--------------|
| | AUCt ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$) | Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$) | Tmax (hr) | t1/2 (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 |
| 標準製剤 (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。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

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) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

4. 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 - 10.妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」の項参照)

(3) 乳汁への移行性

(「VIII - 10.妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」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

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

該当資料なし

(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比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

(「VIII - 13.過量投与」の項参照)

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

該当記載事項なし

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【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使用上の注意とその理由

該当記載事項なし

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

（「Ⅴ.治療に関する項目」の項参照）

5. 慎重投与内容とその理由

【慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）】

- （1）腎機能障害のある患者（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）
- （2）重度肝機能障害のある患者（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）
- （3）高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
- （4）〔ドライシロップのみ〕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。〕

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- （1）連用中における投与量の急激な減量ないし投与中止により、てんかん発作の増悪又はてんかん重積状態があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、少なくとも2週間以上かけて徐々に減量するなど慎重に行うこと。
- （2）眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
- （3）易刺激性、錯乱、焦燥、興奮、攻撃性等の精神症状があらわれ、自殺企図に至ることもあるので、本剤投与中は患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。
- （4）患者及びその家族等に攻撃性、自殺企図等の精神症状発現の可能性について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。
- （5）小児患者の部分発作に対する単剤療法に関する臨床試験は国内・海外ともに行われていないことから、小児患者の部分発作に対する単剤療法に本剤を使用する場合、特に投与開始時には患者の状態を十分に観察すること。

7. 相互作用

（1）併用禁忌とその理由

該当記載事項なし

（2）併用注意とその理由

該当記載事項なし

8. 副作用

(1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(2) 重大な副作用と初期症状（以下、全て頻度不明）

- 1) **中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）**，**皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）**：観察を十分に行い，発熱，紅斑，水疱・びらん，そう痒，咽頭痛，眼充血，口内炎等の異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。
- 2) **薬剤性過敏症症候群⁶⁾**：初期症状として発疹，発熱がみられ，更に肝機能障害，リンパ節腫脹，白血球増加，好酸球増多，異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので，観察を十分に行い，このような症状があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。なお，ヒトヘルペスウイルス 6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く，投与中止後も発疹，発熱，肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。
- 3) **重篤な血液障害**：汎血球減少，無顆粒球症，白血球減少，好中球減少，血小板減少があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。
- 4) **肝不全，肝炎**：肝不全，肝炎等の重篤な肝障害があらわれることがあるので，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。
- 5) **膵炎**：激しい腹痛，発熱，嘔気，嘔吐等の症状があらわれたり，膵酵素値の上昇が認められた場合には，本剤の投与を中止し，適切な処置を行うこと。
- 6) **攻撃性，自殺企図**：易刺激性，錯乱，焦燥，興奮，攻撃性等の精神症状があらわれ，自殺企図に至ることもあるので，患者の状態に十分注意し，これらの症状があらわれた場合には，徐々に減量し中止するなど適切な処置を行うこと。
- 7) **横紋筋融解症**：横紋筋融解症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，筋肉痛，脱力感，CK（CPK）上昇，血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。
- 8) **急性腎障害**：急性腎障害があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。
- 9) **悪性症候群**：悪性症候群があらわれることがあるので，発熱，筋強剛，血清 CK（CPK）上昇，頻脈，血圧の変動，意識障害，発汗過多，白血球の増加等があらわれた場合には，本剤の投与を中止し，体冷却，水分補給，呼吸管理等の適切な処置を行うこと。また，ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。

続き

(3) その他の副作用

| | 頻度不明 |
|--------|---|
| 精神神経系 | 浮動性めまい, 頭痛, 不眠症, 傾眠, 痙攣, 抑うつ, 不安, 体位性めまい, 感覚鈍麻, 気分変動, 睡眠障害, 緊張性頭痛, 振戦, 精神病性障害, 易刺激性, 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, 錯乱状態, 敵意, 気分動揺, 神経過敏, 人格障害, 精神運動亢進, 舞踏アテトーゼ運動, パニック発作, 嗜眠, 譫妄, てんかん増悪 |
| 眼 | 複視, 結膜炎, 眼精疲労, 眼そう痒症, 麦粒腫, 霧視 |
| 血液 | 白血球数減少, 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 |
| 循環器 | 高血圧, 心電図 QT 延長 |
| 消化器 | 腹痛, 便秘, 下痢, 胃腸炎, 悪心, 口内炎, 嘔吐, 齲歯, 歯痛, 口唇炎, 歯肉腫脹, 歯肉炎, 痔核, 歯周炎, 胃不快感, 消化不良 |
| 肝臓 | 肝機能異常, ALP 増加 |
| 泌尿・生殖器 | 月経困難症, 膀胱炎, 頻尿, 尿中ブドウ糖陽性, 尿中血陽性, 尿中蛋白陽性 |
| 呼吸器 | 鼻咽頭炎, 咽頭炎, 咽喉頭疼痛, 上気道の炎症, インフルエンザ, 鼻炎, 気管支炎, 咳嗽, 鼻出血, 肺炎, 鼻漏 |
| 代謝及び栄養 | 食欲不振 |
| 皮膚 | 湿疹, 発疹, ざ瘡, 皮膚炎, 単純ヘルペス, 帯状疱疹, そう痒症, 白癬感染, 脱毛症, 多形紅斑, 血管性浮腫 |
| 筋骨格系 | 関節痛, 背部痛, 肩痛, 筋肉痛, 四肢痛, 頸部痛, 筋骨格硬直, 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, 体重増加, 血中トリグリセリド増加, 胸痛, 末梢性浮腫, 抗痙攣剤濃度増加, 無力症, 疲労, 事故による外傷 (皮膚裂傷等) |

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5) 基礎疾患, 合併症, 重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

- 1) **禁忌** : 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投与しないこと。
- 2) **重大な副作用** : ①中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN) , 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) : 観察を十分に行い, 発熱, 紅斑, 水疱・びらん, そう痒, 咽頭痛, 眼充血, 口内炎等の異常が認められた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。②薬剤性過敏症症候群 : 初期症状として発疹, 発熱がみられ, 更に肝機能障害, リンパ節腫脹, 白血球増加, 好酸球増多, 異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, このような症状があらわれた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。なお, ヒトヘルペスウイルス 6 (HHV-6) 等のウイルスの再活性化を伴うことが多く, 投与中止後も発疹, 発熱, 肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

9. 高齢者への投与

高齢者では腎機能が低下していることが多いため、クレアチニンクリアランス値を参考に投与量、投与間隔を調節するなど慎重に投与すること。（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「慎重投与」の項参照）

10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、ヒトにおいて、妊娠中にレベチラセタムの血中濃度が低下したとの報告があり、第3トリメスター期間に多く、最大で妊娠前の60%となったとの報告がある。ラットにおいて胎児移行性が認められている。動物実験において、ラットではヒトへの曝露量と同程度以上の曝露で骨格変異及び軽度の骨格異常の増加、成長遅延、児の死亡率増加が認められ、ウサギでは、ヒトへの曝露量の4~5倍の曝露で胚致死、骨格異常の増加及び奇形の増加が認められている。]
- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[ヒト乳汁中へ移行することが報告されている。]

11. 小児等への投与

- (1) 低出生体重児，新生児，乳児又は4歳未満の幼児に対する安全性は確立していない（国内における使用経験がない）。
- (2) 小児患者の部分発作に対する単剤療法に関する臨床試験は国内・海外ともに行われていない。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当記載事項なし

13. 過量投与

- (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。
- (2) **処置**：必要に応じて胃洗浄等を行うこと。また、本剤は血液透析により除去可能であり、発現している症状の程度に応じて血液透析の実施を考慮すること。

14. 適用上の注意

[錠 250mg/500mg のみ]

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。）

15. その他の注意

- (1) 海外で実施されたレベチラセタム製剤を含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした 199 のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約 2 倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%，プラセボ群：0.24%），抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ 1000 人あたり 1.9 人多いと計算された（95%信頼区間：0.6-3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ 1000 人あたり 2.4 人多いと計算されている。
- (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）の発現率はレベチラセタム製剤群で 13.3%，プラセボ群で 6.2%であった。同様に、外国人小児てんかん患者（4～16 歳）198 例を対象としたプラセボ対照臨床試験における当該有害事象の発現率はレベチラセタム製剤群で 37.6%，プラセボ群で 18.6%であった。
- また、外国人小児てんかん患者（4～16 歳）98 例を対象とした認知機能及び行動に対する影響を評価するプラセボ対照臨床試験において、探索的な検討であるが、プラセボ群と比較して攻撃的行動の悪化が示唆された。

16. その他

[錠 250mg/500mg のみ]

【取扱い上の注意】

本剤は高温高湿を避けて保存すること。

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」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) 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) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) 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. 有効期間又は使用期限

外箱等に表示の使用期限内に使用すること。（3年：安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

室温保存（錠 250mg/500mg のみ：「取扱い上の注意」の項参照）

4. 薬剤取扱い上の注意点

（1）薬局での取り扱い上の留意点について

（「規制区分」の項参照）

（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目」を参照）

（2）薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

くすりのしおり：有 患者向け医薬品ガイド：有

（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目」を参照）

（3）調剤時の留意点について

該当記載事項なし

5. 承認条件等

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

6. 包装

| 販売名 | PTP 包装 | バラ包装 |
|--------------------------|----------------------------------|-------|
| レベチラセタム錠 250mg 「日医工」 | 100 錠（10 錠×10） 500 錠（10 錠×50） | 200 錠 |
| レベチラセタム錠 500mg 「日医工」 | 100 錠（10 錠×10） 500 錠（10 錠×50） | 200 錠 |
| レベチラセタムドライシロップ 50% 「日医工」 | — | 100g |

7. 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」 | 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 | ポリエチレンボトル、ポリプロピレンキャップ |
| レベチラセタム錠 500mg 「日医工」 | ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔 | ポリエチレンボトル、ポリプロピレンキャップ |
| レベチラセタムドライシロップ 50% 「日医工」 | — | ポリエチレンボトル、ポリプロピレンキャップ、乾燥剤 |

8. 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%

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

| 販売名 | 製造承認年月日 | 承認番号 |
|-------------------------|------------|------------------|
| レベチラセタム錠 250mg「日医工」 | 2021年8月16日 | 30300AMX00420000 |
| レベチラセタム錠 500mg「日医工」 | 2021年8月16日 | 30300AMX00421000 |
| 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 |

11. 薬価基準収載年月日

| 販売名 | 薬価基準収載年月日 |
|-------------------------|-------------|
| レベチラセタム錠 250mg「日医工」 | 2021年12月10日 |
| レベチラセタム錠 500mg「日医工」 | 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12月10日 |

12. 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

13. 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

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

| 販売名 | 薬価基準収載 医薬品コード | レセプト 電算コード | HOT(9桁) コード |
|-------------------------|------------------|---------------|----------------|
| レベチラセタム錠 250mg「日医工」 | 1139010F1105 | 622880001 | 128800101 |
| レベチラセタム錠 500mg「日医工」 | 1139010F2101 | 622880101 | 128801801 |
| レベチラセタムドライシロップ 50%「日医工」 | 1139010R1098 | 622880201 | 128802501 |

17. 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. 文献

1. 引用文献

- 1) 日医工株式会社 社内資料 (安定性試験)
- 2) 日医工株式会社 社内資料 (溶出試験)
- 3) 日医工株式会社 社内資料 (生物学的同等性試験 ; 錠 250mg)
- 4) 笹 征史 : 臨床精神薬理, 13 (9) , 1671 (2010)
- 5) 日医工株式会社 社内資料 (生物学的同等性試験 ; 錠 500mg, ドライシロップ)
- 6) 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

なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

なし

2. 海外における臨床支援情報

なし

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) 粉碎

レベチラセタム錠 250mg 「日医工」

粉碎物の安定性を 25°C・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碎した。

試験実施期間：2021/9/9～2021/12/16

● 粉碎物 25°C・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 ヶ月 | 2 ヶ月 | 3 ヶ月 |
| 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°C・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°C・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 ヶ月 | 2 ヶ月 | 3 ヶ月 |
| 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の通過性

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°C 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。十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。

上記の操作で十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°C 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。十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。

上記の操作で十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、軽く攪拌し、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。十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。

上記の操作で十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

なし