2021年12月改訂(第2版)

日本標準商品分類番号 871139

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

抗てんかん剤

レベチラセタム錠250mg「明治」
レベチラセタム錠500mg「明治」
LEVETIRACETAM Tablets 250mg・500mg「MEIJI」
レベチラセタム錠

レベチラセタムドライシロップ50%「明治」
LEVETIRACETAM Drysyrup 50%「MEIJI」
レベチラセタムドライシロップ

剤形	レベチラセタム錠250mg「明治」: フィルムコーティング錠 レベチラセタム錠500mg「明治」: フィルムコーティング錠 レベチラセタムドライシロップ50%「明治」: ドライシロップ剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意ー医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	レベチラセタム錠250mg「明治」: 1錠中レベチラセタム250 mg含有 レベチラセタム錠500mg「明治」: 1錠中レベチラセタム500 mg含有 レベチラセタムドライシロップ50%「明治」: 1 g中レベチラセタム500 mg含有
一般名	和名：レベチラセタム（JAN） 洋名：Levetiracetam（JAN、INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	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 発売年月日：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：**Meiji Seikaファルマ株式会社**
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	Meiji Seikaファルマ株式会社　くすり相談室 TEL：(0120)093-396、(03)3273-3539　FAX：(03)3272-2438 受付時間9時～17時　（土・日・祝日及び当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ　https://www.meiji-seika-pharma.co.jp/medical/

本IFは2021年8月作成（第1版）の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ「医薬品に関する情報」
https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html にてご確認ください。

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医薬品情報提供ホームページ（http://www.info.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的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 判、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があり、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、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．開発の経緯 …… 1
2．製品の治療学的・製剤学的特性 …… 1

Ⅱ. 名称に関する項目
1．販売名 …… 2
(1) 和名 …… 2
(2) 洋名 …… 2
(3) 名称の由来 …… 2
2．一般名 …… 2
(1) 和名（命名法） …… 2
(2) 洋名（命名法） …… 2
(3) ステム …… 2
3．構造式又は示性式 …… 2
4．分子式及び分子量 …… 2
5．化学名（命名法） …… 2
6．慣用名、別名、略号、記号番号 …… 2
7．CAS 登録番号 …… 2

Ⅲ. 有効成分に関する項目
1．物理化学的性質 …… 3
(1) 外観・性状 …… 3
(2) 溶解性 …… 3
(3) 吸湿性 …… 3
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点 …… 3
(5) 酸塩基解離定数 …… 3
(6) 分配係数 …… 3
(7) その他の主な示性値 …… 3
2．有効成分の各種条件下における安定性 …… 3
3．有効成分の確認試験法 …… 3
4．有効成分の定量法 …… 3

Ⅳ. 製剤に関する項目
1．剤形 …… 4
(1) 剤形の区別、外観及び性状 …… 4
(2) 製剤の物性 …… 4
(3) 識別コード …… 4
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等 …… 4
2．製剤の組成 …… 4
(1) 有効成分（活性成分）の含量 …… 4
(2) 添加物 …… 4
(3) その他 …… 5
3．懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 …… 5
4．製剤の各種条件下における安定性 …… 5
5．調製法及び溶解後の安定性 …… 10
6．他剤との配合変化（物理化学的変化） …… 10
7．溶出性 …… 10
8．生物学的試験法 …… 15
9．製剤中の有効成分の確認試験法 …… 15
10. 製剤中の有効成分の定量法 …… 15
11. 力価 …… 15
12. 混入する可能性のある夾雑物 …… 15
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 …… 16
14. その他 …… 16

Ⅴ. 治療に関する項目
1．効能又は効果 …… 18
2．用法及び用量 …… 18
3．臨床成績 …… 19
(1) 臨床データパッケージ …… 19
(2) 臨床効果 …… 19
(3) 臨床薬理試験 …… 19
(4) 探索的試験 …… 19
(5) 検証的試験 …… 19
1) 無作為化並行用量反応試験 …… 19
2) 比較試験 …… 19
3) 安全性試験 …… 19
4) 患者・病態別試験 …… 19
(6) 治療的使用 …… 19
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） …… 19
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 …… 19

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 …… 20
2．薬理作用 …… 20
(1) 作用部位・作用機序 …… 20
(2) 薬効を裏付ける試験成績 …… 20
(3) 作用発現時間・持続時間 …… 20

Ⅶ. 薬物動態に関する項目
1．血中濃度の推移・測定法 …… 21
(1) 治療上有効な血中濃度 …… 21
(2) 最高血中濃度到達時間 …… 21
(3) 臨床試験で確認された血中濃度 …… 21
(4) 中毒域 …… 23
(5) 食事・併用薬の影響 …… 23
(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 …… 23
2．薬物速度論的パラメータ …… 23
(1) 解析方法 …… 23
(2) 吸収速度定数 …… 23
(3) バイオアベイラビリティ …… 23
(4) 消失速度定数 …… 23
(5) クリアランス …… 23
(6) 分布容積 …… 23
(7) 血漿蛋白結合率 …… 23
3．吸収 …… 24
4．分布 …… 24
(1) 血液－脳関門通過性 …… 24
(2) 血液－胎盤関門通過性 …… 24

(3) 乳汁への移行性 …… 24
(4) 髄液への移行性 …… 24
(5) その他の組織への移行性 …… 24
5．代謝 …… 24
(1) 代謝部位及び代謝経路 …… 24
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種 …… 24
(3) 初回通過効果の有無及びその割合 … 24
(4) 代謝物の活性の有無及び比率 …… 24
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ … 24
6．排泄 …… 24
(1) 排泄部位及び経路 …… 24
(2) 排泄率 …… 25
(3) 排泄速度 …… 25
7．トランスポーターに関する情報 …… 25
8．透析等による除去率 …… 25

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 …… 26
2．禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）… 26
3．効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 …… 26
4．用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 …… 26
5．慎重投与内容とその理由 …… 26
6．重要な基本的注意とその理由及び処置方法 …… 26
7．相互作用 …… 26
(1) 併用禁忌とその理由 …… 26
(2) 併用注意とその理由 …… 26
8．副作用 …… 27
(1) 副作用の概要 …… 27
(2) 重大な副作用と初期症状 …… 27
(3) その他の副作用 …… 27
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧 …… 28
(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 …… 28
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法 …… 28
9．高齢者への投与 …… 29
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 …… 29
11. 小児等への投与 …… 29
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 …… 29
13. 過量投与 …… 29
14. 適用上の注意 …… 29
15. その他の注意 …… 30
16. その他 …… 30

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目
1．薬理試験 …… 31
(1) 薬効薬理試験 …… 31
(2) 副次的薬理試験 …… 31
(3) 安全性薬理試験 …… 31
(4) その他の薬理試験 …… 31
2．毒性試験 …… 31
(1) 単回投与毒性試験 …… 31
(2) 反復投与毒性試験 …… 31
(3) 生殖発生毒性試験 …… 31
(4) その他の特殊毒性 …… 31

Ⅹ. 管理的事項に関する項目
1．規制区分 …… 32
2．有効期間又は使用期限 …… 32
3．貯法・保存条件 …… 32
4．薬剤取扱い上の注意点 …… 32
(1) 薬局での取扱い上の留意点について 32
(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）… 32
(3) 調剤時の留意点について …… 32
5．承認条件等 …… 32
6．包装 …… 32
7．容器の材質 …… 32
8．同一成分・同効薬 …… 33
9．国際誕生年月日 …… 33
10. 製造販売承認年月日及び承認番号 …… 33
11. 薬価基準収載年月日 …… 33
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 …… 33
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 …… 33
14. 再審査期間 …… 33
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 …… 33
16. 各種コード …… 33
17. 保険給付上の注意 …… 33

Ⅺ. 文　献
1．引用文献 …… 34
2．その他の参考文献 …… 34

Ⅻ. 参考資料
1．主な外国での発売状況 …… 35
2．海外における臨床支援情報 …… 35

ⅩⅢ. 備　考
その他の関連資料 …… 40

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

レベチラセタムはピロリジン誘導体（α-エチル-2-オキソ-1-ピロリジンアセタミドの *S*-鏡像異性体）の抗てんかん剤である[1)]。

レベチラセタム錠 250mg・錠 500mg・ドライシロップ 50%「明治」は、後発医薬品として Meiji Seika ファルマ株式会社、日新製薬株式会社の 2 社で共同開発を実施し、共同開発グループとして実施したデータを共有し、2021 年 8 月に承認を取得、同年 12 月に発売に至った。

２．製品の治療学的・製剤学的特性

(1)錠剤とドライシロップの 2 剤形がある。

(2)錠剤は 250 mg 錠、500 mg 錠の 2 規格があり、500 mg 錠は片面割線錠である。(4 頁参照)

(3)ドライシロップ 50%は水で速やかに分散する顆粒である。(16 頁参照)

(4)副作用

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、悪性症候群があらわれることがある。(「**Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目**」参照)

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「明治」
レベチラセタム錠 500mg「明治」
レベチラセタムドライシロップ 50%「明治」

(2) 洋名

LEVETIRACETAM Tablets 250mg「MEIJI」
LEVETIRACETAM Tablets 500mg「MEIJI」
LEVETIRACETAM Drysyrup 50%「MEIJI」

(3) 名称の由来

一般名＋剤形＋規格（含量）＋「明治」

２．一般名

(1) 和名（命名法）

レベチラセタム（JAN）

(2) 洋名（命名法）

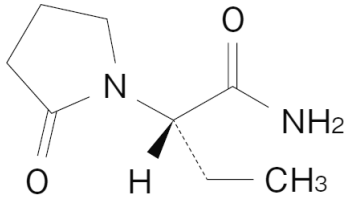
Levetiracetam（JAN、INN）

(3) ステム

-racetam：amide type nootrope agents, piracetam derivatives[2)]

３．構造式又は示性式

構造式：



４．分子式及び分子量

分子式：$C_8H_{14}N_2O_2$
分子量：170.21

５．化学名（命名法）

(2*S*)-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～淡灰白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

水に極めて溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けやすく、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

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

赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

４．有効成分の定量法

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、外観及び性状

レベチラセタム錠 250mg「明治」・錠 500mg「明治」

販売名	剤形	色	外形			重量
			表	裏	側面	
レベチラセタム錠 250mg「明治」	楕円形のフィルムコーティング錠	青色				277 mg
			長径：12.9 mm　短径：6.1 mm　厚さ：4.7 mm			
レベチラセタム錠 500mg「明治」	楕円形の割線入りフィルムコーティング錠	黄色				544 mg
			直径：16.5 mm　短径：7.8 mm　厚さ：5.8 mm			

レベチラセタムドライシロップ 50%「明治」

販売名	剤形	色
レベチラセタムドライシロップ 50%「明治」	粉末又は粒	白色～微黄白色

用時溶解するとき、わずかに白濁した液である。

(2) 製剤の物性

溶出性：「**Ⅳ.7.溶出性**」の項 参照

(3) 識別コード

該当しない

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

レベチラセタム錠 250mg「明治」　：1 錠中レベチラセタム 250 mg 含有
レベチラセタム錠 500mg「明治」　：1 錠中レベチラセタム 500 mg 含有
レベチラセタムドライシロップ 50%「明治」：1 g 中レベチラセタム 500 mg 含有

(2) 添加物

販売名	添加物
レベチラセタム錠 250mg「明治」	ポビドン、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、タルク、マクロゴール 4000、青色 2 号アルミニウムレーキ、カルナウバロウ
レベチラセタム錠 500mg「明治」	ポビドン、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、タルク、マクロゴール 4000、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ

販売名	添加物
レベチラセタムドライシロップ50%「明治」	粉末還元麦芽糖水アメ、軽質無水ケイ酸、ポビドン、スクラロース 香料

(3) その他

該当資料なし

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

レベチラセタム錠250mg「明治」[3～4)]

安定性試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果	
					試験開始時	試験終了時
加速試験	40℃ 75%RH	PTP/アルミピロー/紙箱	6ヵ月	性状※	*1	*1
				確認試験 純度試験 類縁物質 純度試験 光学異性体 製剤均一性試験 (質量偏差試験)	*2	*2
				溶出率 (%) *3	97.5～100.8*2	93.3～101.5*2
				定量法 (対表示量%)	99.41～100.51*2	99.24～100.23*2
				硬度 (N) *4	79.5～107.0	73.0～101.0
		ポリエチレン製容器(乾燥剤入)/紙箱		性状※	*1、2	*1、2
				確認試験 純度試験 類縁物質 純度試験 光学異性体 製剤均一性試験 (質量偏差試験)	*2	*2
				溶出率 (%) *3	97.5～100.8*2	97.9～101.7*2
				定量法 (対表示量%)	99.41～100.51*2	99.04～99.96*2
				硬度 (N) *4	79.5～107.0	83.0～105.0
苛酷試験	60℃ 湿度なりゆき	褐色ガラス瓶 密栓	3ヵ月	性状※	*1	*1
				純度試験 類縁物質	*2	*2
				溶出率 (%) *3	97.9～100.8*2	98.9～100.3*2
				定量法 (対表示量%)	99.62～100.17*2	99.55*2
				硬度 (N) *4	87.5～95.5	84.5～93.5
	40℃ 湿度なりゆき			性状※	*1	*1
				純度試験 類縁物質	*2	*2
				溶出率 (%) *3	97.9～100.8*2	99.0～100.4*2
				定量法 (対表示量%)	99.62～100.17*2	99.34*2
				硬度 (N) *4	87.5～95.5	84.5～104.5

*1：青色のフィルムコーティング錠であった。
*2：本剤の「規格及び試験方法」に適合した。
*3：試験条件：パドル法、水、毎分50回転、20分。
*4：参考値
※：承認上の性状は、青色の楕円形のフィルムコーティング錠である。

レベチラセタム錠 250mg「明治」（つづき） [4～5)]

安定性試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果	
					試験開始時	試験終了時
苛酷試験	30℃ 75%RH	褐色ガラス瓶 開栓	6ヵ月	性状※	*1	*1
				純度試験 類縁物質	*2	*2
				溶出率（%）*3	97.9～100.8*2	99.5～101.1*2
				定量法（対表示量%）	99.62～100.17*2	101.14*2
				硬度（N）*4	87.5～95.5	49.0～57.0
	1000 lux (D65ランプ) 温度、湿度なりゆき	シャーレ 開放	120万 lux･hr (約50日)	性状※	*1	*1
				純度試験 類縁物質	*2	*2
				溶出率（%）*3	97.9～100.8*2	99.1～101.0*2
				定量法（対表示量%）	99.62～100.17*2	99.69*2
				硬度（N）*4	87.5～95.5	79.5～89.0
	30℃ 75%RH	PTP包装	6ヵ月	性状※	*1	*1
				純度試験 類縁物質	*2	*2
				溶出率（%）*3	97.9～100.8*2	98.1～100.1*2
				定量法（対表示量%）	99.62～100.17*2	101.06*2
				硬度（N）*4	87.5～95.5	46.0～58.0
		バラ包装 ポリエチレン容器 （乾燥剤入り） 500錠		性状※	*1	*1
				純度試験 類縁物質	*2	*2
				溶出率（%）*3	97.9～100.8*2	98.1～99.9*2
				定量法（対表示量%）	99.62～100.17*2	100.70*2
				硬度（N）*4	87.5～95.5	82.5～92.5
	1000 lux (D65ランプ) 温度、湿度なりゆき	PTP包装	120万 lux･hr (約50日)	性状※	*1	*1
				純度試験 類縁物質	*2	*2
				溶出率（%）*3	97.9～100.8*2	99.2～100.5*2
				定量法（対表示量%）	99.62～100.17*2	99.81*2
				硬度（N）*4	87.5～95.5	76.5～88.0
		PTP/アルミピロー		性状※	*1	*1
				純度試験 類縁物質	*2	*2
				溶出率（%）*3	97.9～100.8*2	99.1～102.3*2
				定量法（対表示量%）	99.62～100.17*2	99.15*2
				硬度（N）*4	87.5～95.5	83.5～97.5
		バラ包装 ポリエチレン容器 （乾燥剤入り） 300錠		性状※	*1	*1
				純度試験 類縁物質	*2	*2
				溶出率（%）*3	97.9～100.8*2	96.6～100.8*2
				定量法（対表示量%）	99.62～100.17*2	99.81*2
				硬度（N）*4	87.5～95.5	82.5～89.0

*1：青色のフィルムコーティング錠であった。
*2：本剤の「規格及び試験方法」に適合した。
*3：試験条件：パドル法、水、毎分50回転、20分。
*4：参考値
※：承認上の性状は、青色の楕円形のフィルムコーティング錠である。

包装製品を用いた加速試験（40℃、75%RH、6ヵ月）の結果、**レベチラセタム錠 250mg「明治」**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。

レベチラセタム錠500mg「明治」[6～7)]

安定性試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果	
					試験開始時	試験終了時
加速試験	40℃ 75%RH	PTP/アルミピロー/紙箱	6ヵ月	性状※	*1	*1
				確認試験 純度試験 類縁物質 純度試験 光学異性体 製剤均一性試験（質量偏差試験）	*2	*2
				溶出率（%）*3	98.7～101.5*2	98.5～102.4*2
				定量法（対表示量%）	99.41～100.73*2	99.03～100.18*2
				硬度（N）*4	63.0～125.5	94.0～120.5
		ポリエチレン製容器（乾燥剤入）/紙箱		性状※	*1	*1
				確認試験 純度試験 類縁物質 純度試験 光学異性体 製剤均一性試験（質量偏差試験）	*2	*2
				溶出率（%）*3	98.7～101.2*2	98.5～102.2*2
				定量法（対表示量%）	99.41～100.73*2	99.06～100.27*2
				硬度（N）*4	63.0～125.5	94.5～131.5
苛酷試験	60℃ 湿度なりゆき	褐色ガラス瓶 密栓	3ヵ月	性状※	*1	*1
				純度試験 類縁物質	*2	*2
				溶出率（%）*3	98.7～101.0*2	100.6～101.8*2
				定量法（対表示量%）	99.41～100.73*2	98.70*2
				硬度（N）*4	94.0～113.5	96.0～115.5
	40℃ 湿度なりゆき			性状※	*1	*1
				純度試験 類縁物質	*2	*2
				溶出率（%）*3	98.7～101.0*2	99.9～102.0*2
				定量法（対表示量%）	99.41～100.73*2	99.22*2
				硬度（N）*4	94.0～113.5	96.0～111.0
	30℃ 75%RH	褐色ガラス瓶 開栓	6ヵ月	性状※	*1	*1
				純度試験 類縁物質	*2	*2
				溶出率（%）*3	98.7～101.0*2	99.7～101.5*2
				定量法（対表示量%）	99.41～100.73*2	99.58*2
				硬度（N）*4	94.0～113.5	56.5～65.0
	1000 lux (D65ランプ) 温度、湿度なりゆき	シャーレ 開放	120万lux･hr (約50日)	性状※	*1	*1
				純度試験 類縁物質	*2	*2
				溶出率（%）*3	98.7～101.0*2	98.9～100.1*2
				定量法（対表示量%）	99.41～100.73*2	100.05*2
				硬度（N）*4	94.0～113.5	92.0～112.5

*1：黄色のフィルムコーティング錠であった。
*2：本剤の「規格及び試験方法」に適合した。
*3：試験条件：パドル法、水、毎分50回転、30分。
*4：参考値
※：承認上の性状は、黄色の楕円形の割線入りのフィルムコーティング錠である。

レベチラセタム錠 500mg「明治」（つづき） [8～9)]

安定性試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果	
					試験開始時	試験終了時
苛酷試験	30℃ 75%RH	PTP包装	6ヵ月	性状※	*1	*1
				純度試験 類縁物質	*2	*2
				溶出率（%）*3	98.7～101.0*2	99.1～100.3*2
				定量法（対表示量%）	99.41～100.73*2	100.23*2
				硬度（N）*4	94.0～113.5	58.0～66.0
		バラ包装 ポリエチレン容器（乾燥剤入り） 500錠		性状※	*1	*1
				純度試験 類縁物質	*2	*2
				溶出率（%）*3	98.7～101.0*2	97.6～100.4*2
				定量法（対表示量%）	99.41～100.73*2	99.05*2
				硬度（N）*4	94.0～113.5	105.0～118.5
	1000 lux (D65ランプ) 温度、湿度なりゆき	PTP包装	120万 lux･hr (約50日)	性状※	*1	*1
				純度試験 類縁物質	*2	*2
				溶出率（%）*3	98.7～101.0*2	99.1～100.1*2
				定量法（対表示量%）	99.41～100.73*2	99.32*2
				硬度（N）*4	94.0～113.5	94.0～113.5
		PTP/アルミピロー		性状※	*1	*1
				純度試験 類縁物質	*2	*2
				溶出率（%）*3	98.7～101.0*2	100.0～101.6*2
				定量法（対表示量%）	99.41～100.73*2	99.69*2
				硬度（N）*4	94.0～113.5	90.5～116.0
		バラ包装 ポリエチレン容器（乾燥剤入り） 500錠		性状※	*1	*1
				純度試験 類縁物質	*2	*2
				溶出率（%）*3	98.7～101.0*2	98.3～100.1*2
				定量法（対表示量%）	99.41～100.73*2	100.14*2
				硬度（N）*4	94.0～113.5	96.0～116.5
分割後の安定性試験	60℃ 湿度なりゆき	褐色ガラス瓶 密栓	3ヵ月	純度試験 類縁物質	*2	*2
				溶出率（%）*3	100.0～101.9*2	99.1～101.2*2
				定量法（対表示量%）	99.34*2	100.40*2
	30℃ 75%RH	褐色ガラス瓶 開栓	3ヵ月	純度試験 類縁物質	*2	*2
				溶出率（%）*3	100.0～101.9*2	97.2～98.8*2
				定量法（対表示量%）	99.34*2	100.19*2
	1000 lux (D65ランプ) 温度、湿度なりゆき	シャーレ 開放	60万 lux･hr (約25日)	純度試験 類縁物質	*2	*2
				溶出率（%）*3	100.0～101.9*2	100.1～101.5*2
				定量法（対表示量%）	99.34*2	100.42*2

*1：黄色のフィルムコーティング錠であった。
*2：本剤の「規格及び試験方法」に適合した。
*3：試験条件：パドル法、水、毎分50回転、30分。
*4：参考値
※：承認上の性状は、黄色の楕円形の割線入りのフィルムコーティング錠である。

包装製品を用いた加速試験（40℃、75%RH、6ヵ月）の結果、**レベチラセタム錠 500mg「明治」**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。

レベチラセタムドライシロップ 50%「明治」[10～12)]

安定性試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果	
					試験開始時	試験終了時
加速試験	40℃ 75%RH	ポリエチレン製容器（乾燥剤入）/紙箱	6ヵ月	性状	*1、2	*1、2
				確認試験 純度試験 類縁物質 純度試験 光学異性体 微生物限度[*3]	*2	*2
				pH[*4]	5.41～5.63[*2]	5.25～5.87[*2]
				定量法（対表示量%）	99.52～100.33[*2]	99.09～101.25[*2]
苛酷試験	60℃ 湿度なりゆき	褐色ガラス瓶 密栓	3ヵ月	性状	*1、2	*1、2
				純度試験 類縁物質	*2	*2
				pH[*4]	5.41[*2]	5.22[*2]
				定量法（対表示量%）	99.68～100.33[*2]	99.22[*2]
	40℃ 湿度なりゆき			性状	*1、2	*1、2
				純度試験 類縁物質	*2	*2
				pH[*4]	5.41[*2]	5.31[*2]
				定量法（対表示量%）	99.68～100.33[*2]	99.90[*2]
	30℃ 75%RH	褐色ガラス瓶 開栓	6ヵ月	性状	*1、2	*1、2
				純度試験 類縁物質	*2	*2
				pH[*4]	5.41[*2]	5.65[*2]
				定量法（対表示量%）	99.68～100.33[*2]	99.97[*2]
	1000 lux (D65ランプ) 温度、湿度なりゆき	シャーレ 開放	120万 lux･hr (約50日)	性状	*1、2	*1、2
				純度試験 類縁物質	*2	*2
				pH[*4]	5.41[*2]	5.58[*2]
				定量法（対表示量%）	99.68～100.33[*2]	98.72[*2]
	30℃ 75%RH	バラ包装 ポリエチレン容器（乾燥剤入り） 100 g	6ヵ月	性状	*1、2	*1、2
				純度試験 類縁物質	*2	*2
				pH[*4]	5.41[*2]	5.33[*2]
				定量法（対表示量%）	99.68～100.33[*2]	99.59[*2]
	1000 lux (D65ランプ) 温度、湿度なりゆき	バラ包装 ポリエチレン容器（乾燥剤入り） 100 g	120万 lux･hr (約50日)	性状	*1、2	*1、2
				純度試験 類縁物質	*2	*2
				pH[*4]	5.41[*2]	5.42[*2]
				定量法（対表示量%）	99.68～100.33[*2]	99.31[*2]

*1：白色の粉末及び粒であった。また、用時溶解するとき、わずかに白濁した液であった。
*2：本剤の「規格及び試験方法」に適合した。
*3：日局一般試験法 微生物限度試験法を実施した。
*4：日局一般試験法 pH 測定法を実施した。

包装製品を用いた加速試験（40℃、75%RH、6 ヵ月）の結果、**レベチラセタムドライシロップ 50%「明治」**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。

５．調製法及び溶解後の安定性

レベチラセタムドライシロップ 50%「明治」:

本剤 0.5 g を水 50 mL に溶解した後の安定性試験結果は以下のとおりであった[13]。

溶解後の安定性

保存条件	試験項目	時間（時間後）			
		0	1	4	24
温度、湿度なりゆき*1 室内散光下*2	定量法:含量 (%) (残存率 (%) *3)	99.30 (100.0)	99.38 (100.1)	99.30 (100.0)	99.30 (100.0)
	外観	わずかに白濁した液	変化なし	変化なし	変化なし

*1：19.0～22.0℃、27.0～30.0%R.H.

*2：298～306 lux

*3：レベチラセタムの残存率（%）

＝n 時間後のレベチラセタムの含量（%）／開始時のレベチラセタムの含量（%）×100

６．他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

７．溶出性

＜溶出挙動における同等性＞

レベチラセタム錠 250mg「明治」[14]

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（令和 2 年 3 月 19 日付薬生薬審発 0319 第 1 号 一部改正・別紙 1）及び「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」（令和 2 年 3 月 19 日付薬生薬審発 0319 第 1 号 一部改正・別紙 2）

試験条件及び方法

試験製剤：**レベチラセタム錠 250mg「明治」**
標準製剤：**レベチラセタム錠 500mg「明治」**

試験方法：日本薬局方 溶出試験法（パドル法）
試験液量：900 mL
温度：37±0.5℃
試験液：①pH1.2（日局溶出試験第 1 液）
②pH4.0（薄めた McIlvaine の緩衝液）
③pH6.8（日局溶出試験第 2 液）
④水
回転数※1：毎分 50 回転
試験回数：12 ベッセル

※1：全ての試験液において、パドル法 毎分 50 回転で 30 分以内に標準製剤及び試験製剤ともに平均溶出率が 85%を越えているものであった為、パドル法 毎分 100 回転の試験は省略することとした。

判定基準

試験法/回転数	試験液	判定基準	
		(1) 平均溶出率	(2) 個々の溶出率
パドル法/毎分50回転	① pH1.2 ② pH4.0 ③ pH6.8 ④ 水	標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合 試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。	標準製剤の平均溶出率が 85%以上に達するとき、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。

試験結果

「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」に基づき 4 種の試験条件で両製剤の溶出挙動の同等性を判定した結果、試験製剤と標準製剤の溶出挙動は、すべての試験条件で判定基準に適合し、溶出挙動が等しく、生物学的に同等であると判断された。

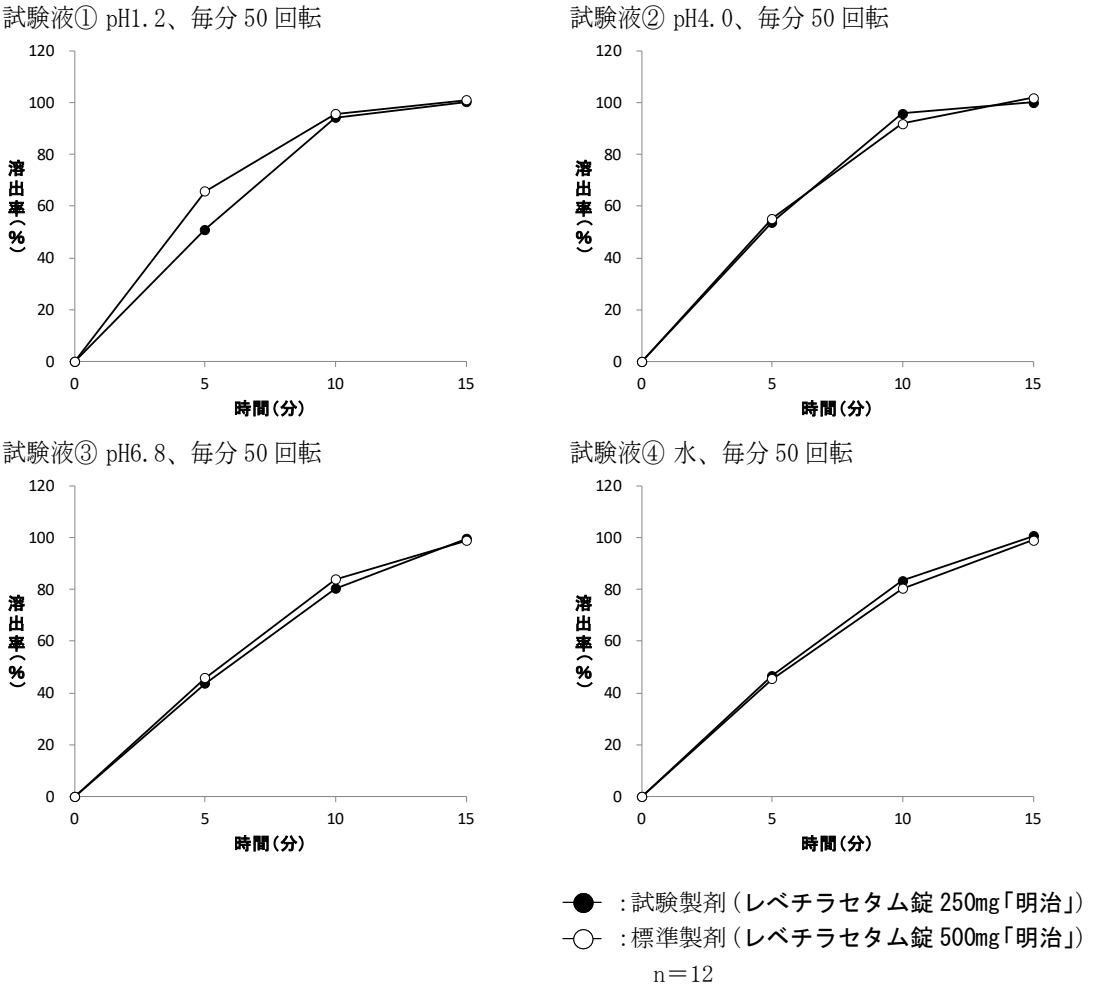


図　レベチラセタム錠 250mg「明治」の溶出挙動における同等性
(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

表　レベチラセタム錠 250mg「明治」の溶出挙動における同等性
（試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較）

試験条件		判定時点	平均溶出率(%)		判定
試験法/回転数	試験液		試験製剤 (レベチラセタム錠 250mg「明治」)	標準製剤 (レベチラセタム錠 500mg「明治」)	
パドル法/ 毎分 50 回転	① pH1.2	15 分	100.3	101.0	適合
	② pH4.0	15 分	100.1	101.8	適合
	③ pH6.8	15 分	99.5	98.9	適合
	④ 水	15 分	100.7	99.1	適合

(n=12)

（試験製剤の個々の溶出率）

試験条件			レベチラセタム錠 250mg「明治」		判定
試験法/回転数	試験液	判定時点	個々の溶出率(%)	平均溶出率(%) ±S.D.	
パドル法/ 毎分 50 回転	① pH1.2	15 分	100.6、101.5、101.4、100.4、100.6、100.9、99.7、100.3、99.7、100.2、99.1、99.2	100.3±0.773	適合
	② pH4.0	15 分	100.4、99.5、99.8、99.8、99.7、99.1、100.3、100.7、100.4、101.3、100.2、100.4	100.1±0.588	適合
	③ pH6.8	15 分	98.2、99.6、101.1、96.9、102.7、100.9、98.6、99.5、99.0、99.3、98.8、98.9	99.5±1.512	適合
	④ 水	15 分	99.6、100.3、99.6、100.0、100.3、98.8、101.5、102.2、101.7、102.9、100.4、100.8	100.7±1.193	適合

(n=12)

＜溶出挙動における類似性＞

レベチラセタム錠 500mg「明治」[15)]

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（令和 2 年 3 月 19 日付薬生薬審発 0319 第 1 号 一部改正・別紙 1）

試験条件及び方法

試験方法：日本薬局方 溶出試験法（パドル法）
試験液量：900 mL
温度：37±0.5℃
試験液：①pH1.2（日局溶出試験第 1 液）
②pH4.0（薄めた McIlvaine の緩衝液）
③pH6.8（日局溶出試験第 2 液）
④水
回転数※1：毎分 50 回転
試験回数：12 ベッセル

※1：全ての試験液において、パドル法 毎分 50 回転で 30 分以内に標準製剤及び試験製剤ともに平均溶出率が 85%を越えているものであった為、パドル法 毎分 100 回転の試験は省略することとした。

判定基準

試験法/ 回転数	試験液	判定基準
パドル法/ 毎分50回転	① pH1.2 ② pH4.0 ③ pH6.8 ④ 水	標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合 試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

試験結果

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づき 4 種の試験条件で両製剤の溶出挙動の類似性を判定した結果、試験製剤と標準製剤の溶出挙動は、すべての試験条件で判定基準に適合し、溶出挙動が類似していると判断された。

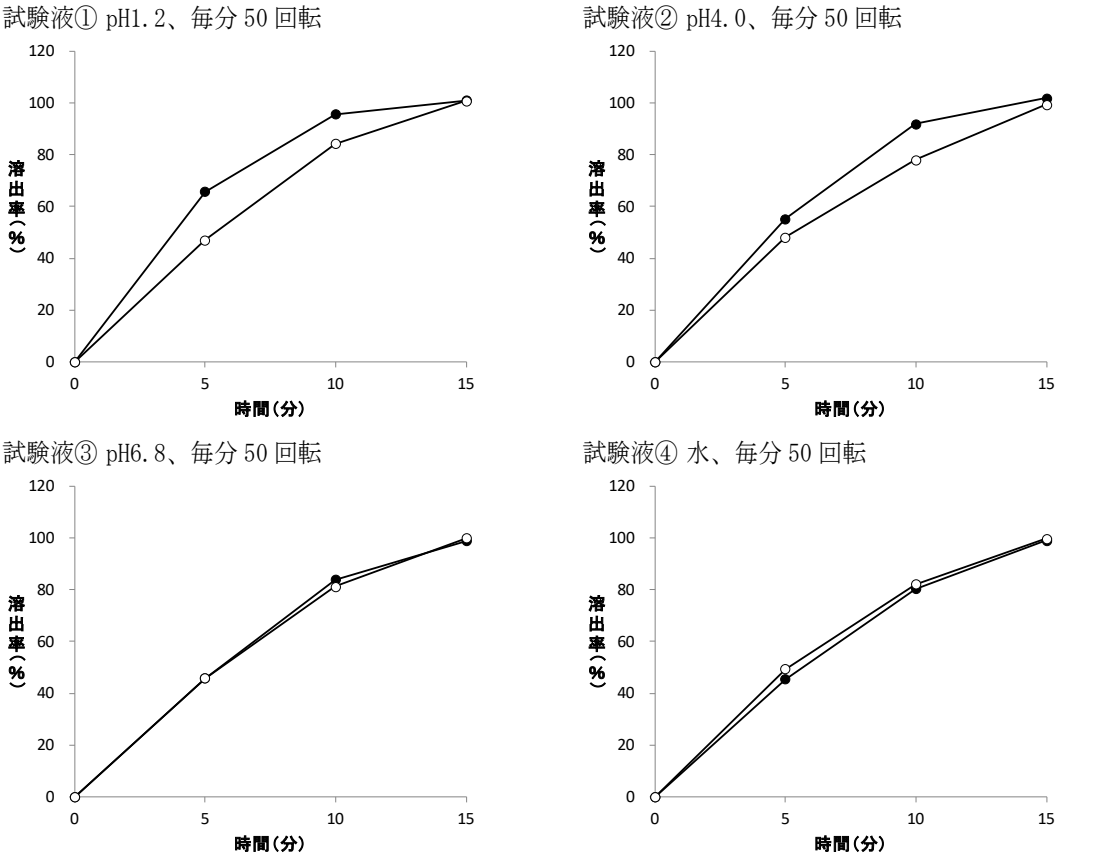


図　レベチラセタム錠 500mg「明治」の溶出挙動における類似性
（試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較）

表　レベチラセタム錠 500mg「明治」の溶出挙動における類似性
（試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較）

試験条件		判定時点	平均溶出率(%)		判定
試験法/回転数	試験液		試験製剤（レベチラセタム錠 500mg「明治」）	標準製剤（錠剤、500 mg）	
パドル法/毎分 50 回転	① pH1.2	15 分	101.0	100.8	適合
	② pH4.0	15 分	101.8	99.3	適合
	③ pH6.8	15 分	98.9	99.9	適合
	④ 水	15 分	99.1	99.8	適合

(n=12)

レベチラセタムドライシロップ 50%「明治」[16)]

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（令和 2 年 3 月 19 日付薬生薬審発 0319 第 1 号 一部改正・別紙 1）

試験条件及び方法

試験方法：日本薬局方 一般試験法 溶出試験法（パドル法）
試験液量：900 mL
温度：37±0.5℃
試験液：①pH1.2（日局溶出試験第 1 液）
②pH4.0（薄めた McIlvaine の緩衝液）

③pH6.8（日局溶出試験第2液）
④水

回転数※1：毎分50回転
試験回数：12ベッセル
※1：全ての試験液において、パドル法 毎分50回転で30分以内に標準製剤及び試験製剤ともに平均溶出率が85%を越えているものであった為、パドル法 毎分100回転の試験は省略することとした。

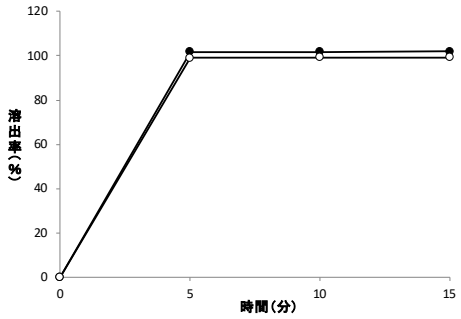
判定基準

試験法/回転数	試験液	判定基準
パドル法/毎分50回転	① pH1.2 ② pH4.0 ③ pH6.8 ④ 水	標準製剤が15分以内に平均85%以上溶出する場合 試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出するか、又は15分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

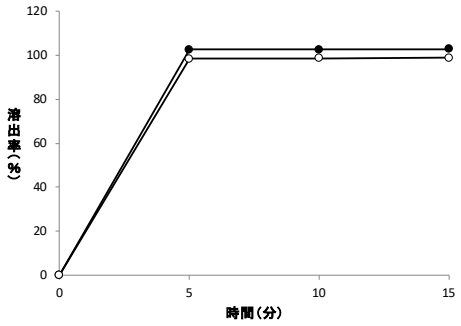
試験結果

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づき4種の試験条件で両製剤の溶出挙動の類似性を判定した結果、試験製剤と標準製剤の溶出挙動は、すべての試験条件で判定基準に適合し、溶出挙動が類似していると判断された。

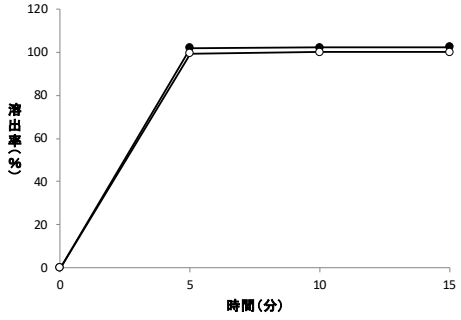
試験液① pH1.2、毎分50回転



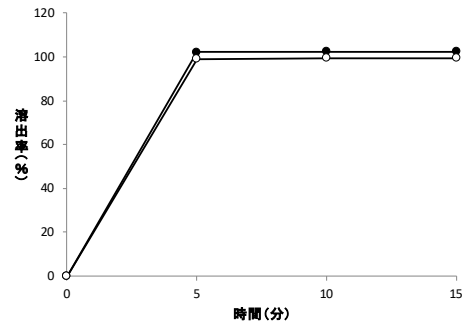
試験液② pH4.0、毎分50回転



試験液③ pH6.8、毎分50回転



試験液④ 水、毎分50回転



●：試験製剤（**レベチラセタムドライシロップ50%「明治」**）
○：標準製剤（ドライシロップ、50%）

n＝12

図　レベチラセタムドライシロップ50%「明治」の溶出挙動における類似性
（試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較）

表　レベチラセタムドライシロップ 50%「明治」の溶出挙動における類似性
（試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較）

試験条件		判定時点	平均溶出率(%)		判定
試験法/回転数	試験液		試験製剤 (レベチラセタムドライシロップ50%「明治」)	標準製剤 (ドライシロップ、50%)	
パドル法/ 毎分 50 回転	① pH1.2	15 分	102.0	99.2	適合
	② pH4.0	15 分	102.8	98.9	適合
	③ pH6.8	15 分	102.4	100.0	適合
	④ 水	15 分	102.4	99.4	適合

(n=12)

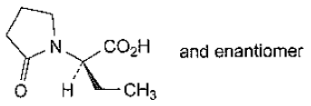
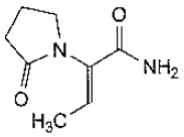
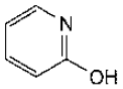
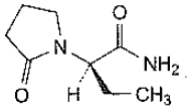
８．生物学的試験法
該当しない

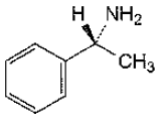
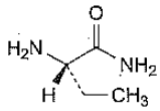
９．製剤中の有効成分の確認試験法
液体クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法
液体クロマトグラフィー

11. 力価
該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物
欧州薬局方（EP）及び米国薬局方（USP）ではそれぞれ下記の類縁物質が知られている。
EP 類縁物質[17]：

名称	構造式	化学名
EP 類縁物質 A		(2*RS*)-2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)butanoic acd
EP 類縁物質 B		(2*Z*)-2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)but-2-enamide
EP 類縁物質 C		pyridin-2-ol
EP 類縁物質 D		(2*R*)-2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)butanamide ((*R*)-etiracetam)

EP 類縁物質 E		(1*R*)-1-phenylethan-1-amine
EP 類縁物質 G		(2*S*)-2-aminobutanamide

USP 類縁物質[18]：

名称	化学名
Pyridin-2-ol	Pyridin-2-ol
Levetiracetam acid	(*S*)-2-(2-Oxopyrrolidin-1-yl)butanoic acid
Levetiracetam Related compound A	(*S*)-*N*-(1-Amino-1-oxobutan-2-yl)-4-chlorobutanamide

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

レベチラセタムドライシロップ 50%「明治」の分散性[13]

本剤 1 g に対する水 5 mL 及び 50 mL の分散時間、1 時間後の分散状態及び各段階におけるの分散状態（外観）は以下の通りであった。

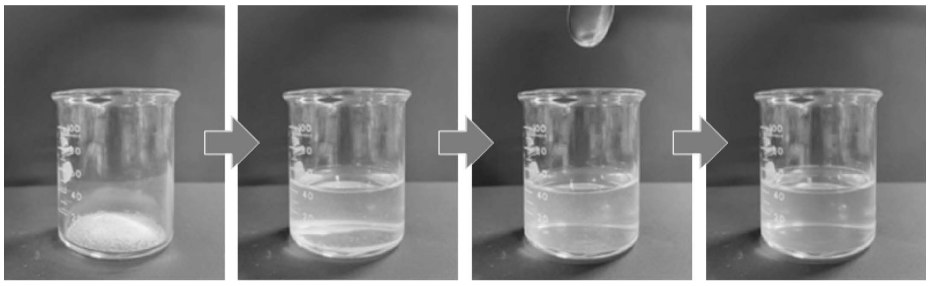
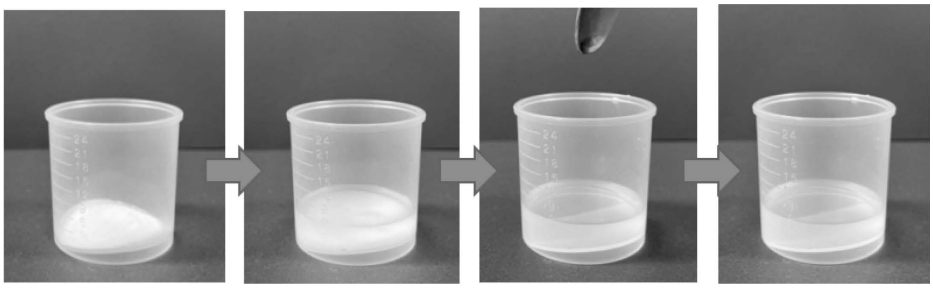
〈レベチラセタムドライシロップ 50%「明治」分散時間、1 時間後の分散状態〉

試験項目 / 溶解方法（本剤 1 g あたり）	評価結果	
	分散時間	1 時間後の分散状態
水道水 50 mL	10 秒*1	分散した時点から変化なく、沈殿は認められない
水道水 5 mL	20 秒*2	分散した時点から変化なく、沈殿は認められない

*1：本剤約 1 g を 100 mL ビーカーに投入し、水道水 50 mL を投入し、水道水投入後、スパーテルで撹拌しながら、粗大な粒子が細かく分散するまでの時間を測定した。

*2：本剤約 1 g を 25 mL カップに投入し、水道水 5 mL を投入し、水道水投入後、スパーテルで撹拌しながら、粗大な粒子が細かく分散するまでの時間を測定した。

＜レベチラセタムドライシロップ 50%「明治」分散の様子＞

	顆粒投入後	水投入後	撹拌後	1 時間後
水道水 50 mL				
水道水 5 mL				

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「明治」・錠 500mg「明治」

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%「明治」

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。

レベチラセタム錠 250mg「明治」・錠 500mg「明治」・ドライシロップ 50%「明治」

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。

クレアチニンクリアランス（mL/min）	≥80	≥50-<80	≥30-<50	<30	透析中の腎不全患者	血液透析後の補充用量
1 日投与量	1000～3000mg	1000～2000mg	500～1500mg	500～1000mg	500～1000mg	
通常投与量	1 回 500mg 1 日 2 回	1 回 500mg 1 日 2 回	1 回 250mg 1 日 2 回	1 回 250mg 1 日 2 回	1 回 500mg 1 日 1 回	250mg
最高投与量	1 回 1500mg 1 日 2 回	1 回 1000mg 1 日 2 回	1 回 750mg 1 日 2 回	1 回 500mg 1 日 2 回	1 回 1000mg 1 日 1 回	500mg

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

３．臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(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．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群[19)]

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、トピラマート及びラモトリギン　等

注）関連のある化合物の効能・効果は、最新の添付文書を参照すること。

２．薬理作用

(1) 作用部位・作用機序[20－25)]

レベチラセタムは、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、神経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。

(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

「Ⅶ.1.(3)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

＜生物学的同等性試験＞

レベチラセタム錠 250mg「明治」[14)]

レベチラセタム錠 250mg「明治」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」(令和 2 年 3 月 19 日付薬生審発 0319第 1 号・別紙 2)に基づき、**レベチラセタム錠 500mg「明治」**を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた(「Ⅳ.7.**溶出性**」の項 参照)。

レベチラセタム錠 500mg「明治」[26)]

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて(平成 9 年 12 月 22 日付医薬審第 487 号)」、「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 13 年 5 月 31 日付医薬審査第 786 号)」、「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ついて(平成 18 年 11 月 24 日付薬食審査発第 1124004 号)」、「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ついて(平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号)」

レベチラセタム錠 500mg「明治」と標準製剤を、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）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中（S）-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。

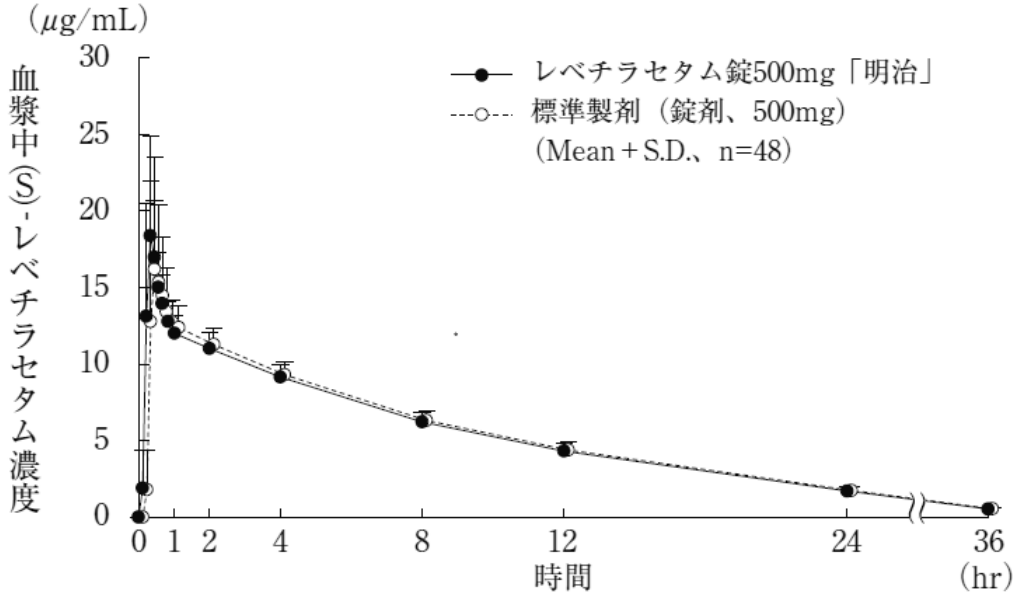


図　500 mg 錠投与時の血漿中(S)-レベチラセタム濃度推移

表　500 mg 錠投与時の血漿中(S)-レベチラセタムの薬物動態パラメータ

薬　剤	被験者数	判定パラメータ		参考パラメータ	
		AUCt (μg・hr/mL)	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
レベチラセタム錠500mg「明治」	48	145.8±15.11	20.89±4.25	0.64±0.54	7.88±0.55
標準製剤 (錠剤、500 mg)	48	147.2±14.85	19.86±5.00	0.67±0.36	7.91±0.56

Mean±S.D.

血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等の薬物動態パラメータは、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%「明治」[27)]

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて(平成 9 年 12 月 22 日付医薬審第 487 号)」、「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 13 年 5 月 31 日付医薬審査第 786 号)」、「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ついて(平成 18 年 11 月 24 日付薬食審査発第 1124004 号)」、「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ついて(平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号)」

レベチラセタムドライシロップ 50%「明治」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 g（レベチラセタムとして 500 mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中（S）-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。

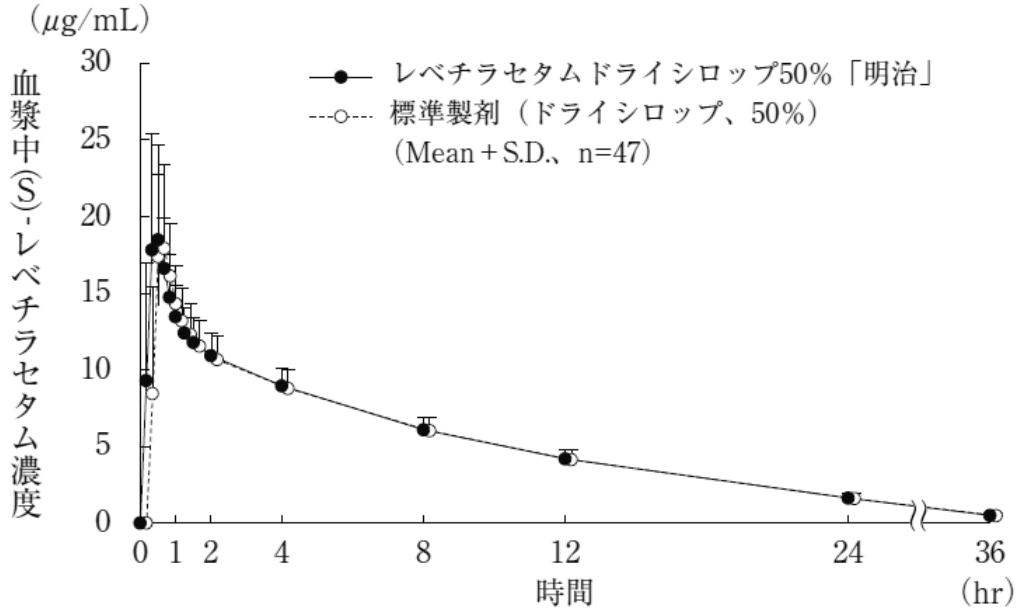


図　50%ドライシロップ投与時の血漿中(S)-レベチラセタム濃度推移

表　50%ドライシロップ投与時の血漿中(S)-レベチラセタムの薬物動態パラメータ

薬　剤	被験者数	判定パラメータ		参考パラメータ	
		AUCt (μg・hr/mL)	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
レベチラセタムドライシロップ50%「明治」	47	144.1±19.64	21.35±5.19	0.46±0.21	7.78±0.66
標準製剤 (ドライシロップ、50%)	47	141.4±19.92	20.71±4.56	0.49±0.23	7.77±0.70

Mean±S.D.

血漿中濃度並びにAUC、Cmax等の薬物動態パラメータは、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 [26、27)]
kel：0.08837±0.00627(hr^{-1})　(Mean±SD)（錠500mg、健康成人男子単回経口投与）
　　0.08979±0.00774(hr^{-1})（Mean±SD)（ドライシロップ50%、健康成人男子単回経口投与）

(5) クリアランス
該当資料なし

(6) 分布容積
該当資料なし
以下の報告がある[28)]
Vd/F＝0.6±0.03（L/kg）（Mean±SD）
（健康成人男性 非喫煙者 4例 ^{14}C-レベチラセタム500 mg 単回経口投与）（外国人データ）

(7) 血漿蛋白結合率
以下の報告がある[28)]。
血漿蛋白質への結合はほとんど認められなかった。
（健康成人男性 非喫煙者 4例 ^{14}C-レベチラセタム500 mg 単回経口投与）（外国人データ）

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

以下の報告がある[29]。

＜参考＞（ラット）

レベチラセタム（20、40、80 mg/kg）をラットに腹腔内投与後の血液と脳脊髄液（CSF）中のレベチラセタム濃度は、直線的かつ用量依存的に上昇した。

腹腔内投与後、レベチラセタムは血清およびCSF中に速やかに現れ、血液脳関門を通過することが示唆された。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

「Ⅷ.10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 1)」の項 参照

(3) 乳汁への移行性

ヒト乳汁中へ移行することが報告されている。

「Ⅷ.10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 2)」の項 参照

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

「Ⅶ.4.(1) 血液－脳関門通過性」の項 参照

(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

CYPアイソフォームやグルクロン酸抱合酵素を誘導することはなく、またその高親和性の基質ともならない[1]。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

以下の報告がある[28]。

肝初回通過効果を受けないことが示唆されている。

（健康成人男性 非喫煙者 4例 ^{14}C-レベチラセタム500 mg 単回経口投与）（外国人データ）

(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

以下の報告がある[28]。

主な排泄経路は尿であり、投与 4 日後までに投与量の平均 95%の放射能が尿中に排泄された。
また投与 4 日後において糞便中への排泄は投与量の 0.2～0.4%に過ぎなかった。
尿中には、2 つの主要な放射性成分として未変化体及び加水分解物が存在し、投与 48 時間後において累積排泄量はそれぞれ投与量の 66%及び 24%を占めた。
(健康成人男性 非喫煙者 4 例 ^{14}C-レベチラセタム 500 mg 単回経口投与) (外国人データ)

(2) **排泄率**

「**Ⅶ.6. (1) 排泄部位および経路**」の項 参照

(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

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。

「**Ⅷ.13.過量投与 2)**」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

該当しない

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

該当しない

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**」を参照すること。

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］

6．重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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

該当しない

(2) 併用注意とその理由

該当しない

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

重大な副作用（頻度不明）

①中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）

観察を十分に行い、発熱、紅斑、水疱・びらん、そう痒、咽頭痛、眼充血、口内炎等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

②薬剤性過敏症症候群[30]

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。

(3) その他の副作用

その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行

うこと。

種類＼頻度	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

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

重大な副作用（頻度不明）
②薬剤性過敏症症候群[21)]
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

高齢者への投与

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

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

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

該当資料なし

13. 過量投与

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

レベチラセタム錠250mg「明治」・錠500mg「明治」

適用上の注意

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

レベチラセタムドライシロップ50%「明治」

該当しない

15. その他の注意

その他の注意

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。

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。

16. その他

該当資料なし

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

「Ⅷ.10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項 参照

(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「明治」**　処方箋医薬品[注)]
レベチラセタム錠 500mg「明治」　処方箋医薬品[注)]
レベチラセタムドライシロップ 50%「明治」　処方箋医薬品[注)]
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：レベチラセタム　該当しない

２．有効期間又は使用期限

使用期限：3年（外箱等に最終年月表示）（安定性試験結果に基づく）

３．貯法・保存条件

貯法：室温保存

４．薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当資料なし

(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）

「Ⅷ.14.適用上の注意」の項 参照
・くすりのしおり：有
・患者向け医薬品ガイド：有
・患者向け資材：有（「**ⅩⅢ.備考 その他の関連資料**」の項参照）

(3) 調剤時の留意点について

該当資料なし

５．承認条件等

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

レベチラセタム錠250mg「明治」
PTP包装 100錠（10錠×10シート）
バラ包装（ボトル入）300錠
レベチラセタム錠500mg「明治」
PTP包装 100錠（10錠×10シート）
バラ包装（ボトル入）500錠
レベチラセタムドライシロップ50%「明治」
ボトル 100 g

７．容器の材質

レベチラセタム錠 250mg「明治」・錠 500mg「明治」

PTP 包装	バラ包装＜乾燥剤入＞
PTPシート：ポリ塩化ビニル、アルミニウム ピロー：ポリエチレン、アルミニウム バンド：ポリプロピレン 箱：紙	ボトル：ポリエチレン キャップ：ポリプロピレン パッキン：ポリエチレン 詰め物：ポリエチレン

	ラベル：ポリプロピレン 箱：紙

レベチラセタムドライシロップ 50%「明治」

ボトル＜乾燥剤入＞
ボトル：ポリエチレン キャップ：ポリプロピレン パッキン：ポリエチレン ラベル：ポリプロピレン 箱：紙

８．同一成分・同効薬 [20)]

同一成分薬：イーケプラ®錠 250 mg・錠 500 mg・ドライシロップ 50%・点滴静注 500 mg
同　効　薬：

９．国際誕生年月日

該当資料なし

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
レベチラセタム錠250mg「明治」	2021年8月16日	30300AMX00384000
レベチラセタム錠500mg「明治」		30300AMX00385000
レベチラセタムドライシロップ50%「明治」		30300AMX00386000

11. 薬価基準収載年月日

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（あるいは投与）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	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	レセプト電算コード
レベチラセタム錠250mg「明治」	128811701	1139010F1130	622881101
レベチラセタム錠500mg「明治」	128812401	1139010F2136	622881201
レベチラセタムドライシロップ50%「明治」	128813101	1139010R1110	622881301

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。

XI. 文　献

1. 引用文献

1)グッドマン・ギルマン薬理書＜上＞ 第12版 廣川書店：2013
2) The use of stems in the selection of International Nonproprietary Names(INN) for pharmaceutical substances 2018 (Stem Book 2018) (World Health Organization)
3)レベチラセタム錠250 mg「明治」の安定性に関する資料（加速試験）【D002852】
4)レベチラセタム錠 250 mg「明治」の安定性に関する資料（無包装における各種保存条件）【D002881】
5)レベチラセタム錠250 mg「明治」の安定性に関する資料（PTP包装及びバラ包装における各種保存条件）【D002882】
6)レベチラセタム錠500 mg「明治」の安定性に関する資料（加速試験）【D002853】
7)レベチラセタム錠 500 mg「明治」の安定性に関する資料（無包装における各種保存条件）【D002883】
8)レベチラセタム錠500 mg「明治」の安定性に関する資料（PTP包装及びバラ包装における各種保存条件）【D002884】
9)レベチラセタム錠 500 mg「明治」の安定性に関する資料（分割後における各種保存条件）【D002892】
10)レベチラセタムドライシロップ50%「明治」の安定性に関する資料（加速試験）【D002845】
11)レベチラセタムドライシロップ50%「明治」の安定性に関する資料（無包装における各種保存条件）【D002890】
12)レベチラセタムドライシロップ50%「明治」の安定性に関する資料（バラ包装における各種保存条件）【D002889】
13)レベチラセタムドライシロップ 50%「明治」の分散性および溶解後の安定性に関する資料【D002869】
14)レベチラセタム錠250 mg「明治」の溶出試験（生物学的同等性）に関する資料【D002850】
15)レベチラセタム錠500 mg「明治」の溶出試験（生物学的同等性）に関する資料【D002851】
16)レベチラセタムドライシロップ 50%「明治」の溶出試験（生物学的同等性）に関する資料【D002844】
17)欧州薬局方：European Pharmacopoeia 10.0 VolumeⅢ
18)米国薬局方：U.S. Pharmacopeia National Formulary 2019: UPS42-NF37
19)薬剤分類情報閲覧システム＜https://shinryohoshu.mhlw.go.jp/shinryohoshu/yakuzaiMenu/＞(2021/11/12 アクセス)
20) Kaminski,RM.et al.:Neuropharmacology,54 (4) ,715-720,2008 (PMID:18207204)
21) Angehagen,M.et al.:Neuroreport,14 (3) ,471-475,2003 (PMID:12634506)
22) Niespodziany,I.et al.:Neuroreport,14 (9) ,1273-1276,2003 (PMID:12824774)
23) Lynch,BA.et al.:Proc.Natl.Acad.Sci.USA,101 (26) ,9861-9866,2004 (PMID:15210974)
24) Lukyanetz,EA.et al.:Epilepsia,43 (1) ,9-18,2002 (PMID:11879381)
25) Rigo,JM.et al.:Br.J.Pharmacol.,136 (5) ,659-672,2002 (PMID:12086975)
26)レベチラセタム錠500 mg「明治」の生物学的同等性試験に関する資料【D002849】
27)レベチラセタムドライシロップ50%「明治」の生物学的同等性試験に関する資料【D002843】
28) Strolin,Benedetti,M.et al.:Eur.J.Clin.Pharmacol.,59 (8-9) ,621-630,2003 (PMID:14530892)
29) Doheny,HC.et al.:Epilepsy Res.,34 (2-3) ,161-168, 1999 (PMID:10210031)
30)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

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

海外での発売状況は以下のとおりである（2021年12月時点）

国名	販売名
米国	KEPPRA他
欧州	Keppra他

注）上記品目については、ライセンス関係のない企業が販売している。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下の通りであり、米FDA、オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】

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。]

FDA（米国添付文書の記載、2020年9月）

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Prolonged experience with KEPPRA in pregnant women has not identified a drug-associated risk of major birth defects or miscarriage, based on published literature, which includes data from pregnancy registries and reflects experience over two decades. In animal studies, levetiracetam produced developmental toxicity (increased embryofetal and offspring mortality, increased incidences of fetal structural abnormalities, decreased embryofetal and offspring growth, neurobehavioral alterations in offspring) at doses similar to human therapeutic doses.

In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown.

Clinical Considerations

Levetiracetam blood levels may decrease during pregnancy.

Physiological changes during pregnancy may affect levetiracetam concentration. Decrease in levetiracetam plasma concentrations has been observed during pregnancy. This decrease is more pronounced during the third trimester. Dose adjustments may be necessary to

maintain clinical response.

Data

Human Data

While available studies cannot definitively establish the absence of risk, data from the published literature and pregnancy registries have not established an association with levetiracetam use during pregnancy and major birth defects or miscarriage.

Animal Data

When levetiracetam (0, 400, 1200, or 3600 mg/kg/day) was administered orally to pregnant rats during the period of organogenesis, reduced fetal weights and increased incidence of fetal skeletal variations were observed at the highest dose tested. There was no evidence of maternal toxicity. The no-effect dose for adverse effects on embryofetal developmental in rats (1200 mg/kg/day) is approximately 4 times the maximum recommended human dose (MRHD) of 3000 mg on a body surface area (mg/m^2) basis.

Oral administration of levetiracetam (0, 200, 600, or 1800 mg/kg/day) to pregnant rabbits during the period of organogenesis resulted in increased embryofetal mortality and incidence of fetal skeletal variations at the mid and high dose and decreased fetal weights and increased incidence of fetal malformations at the high dose, which was associated with maternal toxicity. The no-effect dose for adverse effects on embryofetal development in rabbits (200 mg/kg/day) is approximately equivalent to the MRHD on a mg/m^2 basis.

Oral administration of levetiracetam (0, 70, 350, or 1800 mg/kg/day) to female rats throughout pregnancy and lactation led to an increased incidence of fetal skeletal variations, reduced fetal body weight, and decreased growth in offspring at the mid and high doses and increased pup mortality and neurobehavioral alterations in offspring at the highest dose tested. There was no evidence of maternal toxicity. The no-effect dose for adverse effects on pre-and postnatal development in rats (70 mg/kg/day) is less than the MRHD on a mg/m^2 basis.

Oral administration of levetiracetam to rats during the latter part of gestation and throughout lactation produced no adverse developmental or maternal effects at doses of up to 1800 mg/kg/day (6 times the MRHD on a mg/m^2 basis).

8.2 Lactation

Risk Summary

Levetiracetam is excreted in human milk. There are no data on the effects of KEPPRA on the breastfed infant, or the effects on milk production.

The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother’s clinical need for KEPPRA and any potential adverse effects on the breastfed infant from KEPPRA or from the underlying maternal condition.

オーストラリアの分類	分類
(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B3 (2021年4月)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類（The Australian categories for prescribing medicines in pregnancy）

B3：Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

(2) 小児等への投与に関する情報

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国の SmPC とは異なる。

【使用上の注意】

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。

出典	記載内容
米国の添付文書 (KEPPRA： 2020 年 9 月)	8.4 Pediatric Use The safety and effectiveness of KEPPRA for the treatment of partial-onset seizures in patients 1 month to 16 years of age have been established. The dosing recommendation in these pediatric patients varies according to age group and is weight-based. The safety and effectiveness of KEPPRA as adjunctive therapy for the treatment of myoclonic seizures in adolescents 12 years of age and older with juvenile myoclonic epilepsy have been established. The safety and effectiveness of KEPPRA as adjunctive therapy for the treatment of primary generalized tonic-clonic seizures in pediatric patients 6 years of age and older with idiopathic generalized epilepsy have been established. Safety and effectiveness for the treatment of partial-onset seizures in pediatric patients below the age of 1 month; adjunctive therapy for the treatment of myoclonic seizures in pediatric patients below the age of 12 years; and adjunctive therapy for the treatment of primary generalized tonic-clonic seizures in pediatric patients below the age of 6 years have not been established. A 3-month, randomized, double-blind, placebo-controlled study was performed to assess the neurocognitive and behavioral effects of KEPPRA as adjunctive therapy in 98 (KEPPRA N=64, placebo N=34) pediatric patients, ages 4 to 16 years old, with partial seizures that were inadequately controlled. The target dose was 60 mg/kg/day. Neurocognitive effects were measured by the Leiter-R Attention and Memory (AM) Battery, which measures various aspects of a child's memory and attention. Although no substantive differences were observed between the placebo and drug treated groups in the median change from baseline

	in this battery, the study was not adequate to assess formal statistical non-inferiority of the drug and placebo. The Achenbach Child Behavior Checklist (CBCL/6-18), a standardized validated tool used to assess a child's competencies and behavioral/emotional problems, was also assessed in this study. An analysis of the CBCL/6-18 indicated on average a worsening in KEPPRA-treated patients in aggressive behavior, one of the eight syndrome scores.
英国のSmPC (Keppra： 2021年1月)	4.2 Posology and method of administration Paediatric population The physician should prescribe the most appropriate pharmaceutical form, presentation and strength according to age, weight and dose. The tablet formulation is not adapted for use in infants and children under the age of 6 years. Keppra oral solution is the preferred formulation for use in this population. In addition, the available dose strengths of the tablets are not appropriate for initial treatment in children weighing less than 25kg, for patients unable to swallow tablets or for the administration of doses below 250mg. In all of the above cases Keppra oral solution should be used. Monotherapy The safety and efficacy of Keppra in children and adolescents below 16 years as monotherapy treatment have not been established. No data are available. Adolescents (16 and 17 years of age) weighing 50kg or more with partial onset seizures with or without secondary generalisation with newly diagnosed epilepsy. Please refer to the above section on Adults (≥18 years) and adolescents (12 to 17 years) weighing 50kg or more. Add-on therapy for infants aged from 6 to 23 months, children (2 to 11 years) and adolescents (12 to 17 years) weighing less than 50kg Keppra oral solution is the preferred formulation for use in infants and children under the age of 6 years. For children 6 years and above, Keppra oral solution should be used for doses under 250mg, for doses not multiple of 250mg when dosing recommendation is not achievable by taking multiple tablets and for patients unable to swallow tablets The lowest effective dose should be used for all indications. The starting dose for a child or adolescent of 25kg should be 250mg twice daily with a maximum dose of 750mg twice daily. Dose in children 50kg or greater is the same as in adults for all indications.

	Please refer to the above section on Adults (≥18 years) and adolescents (12 to 17 years) weighing 50kg or more for all indications. Add-on therapy for infants aged from 1 month to less than 6 months The oral solution is the formulation to use in infants. 4.4 Special warnings and precautions for use Paediatric population The tablet formulation is not adapted for use in infants and children under the age of 6 years. Available data in children did not suggest impact on growth and puberty. However, long term effects on learning, intelligence, growth, endocrine function, puberty and childbearing potential in children remain unknown.

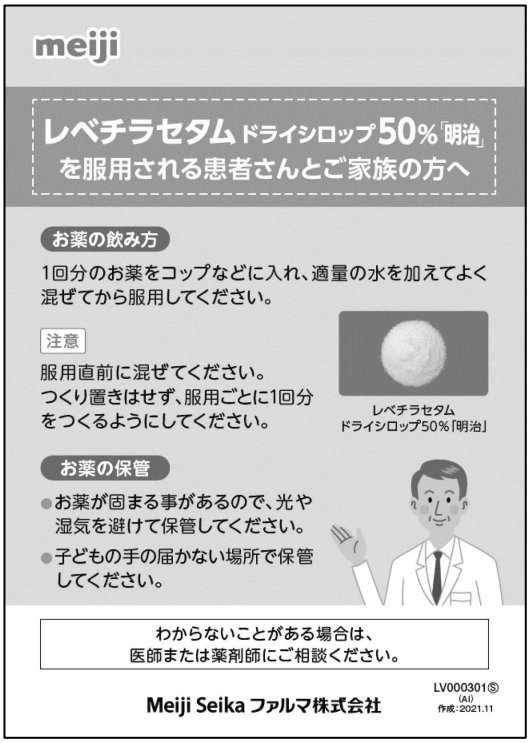
XIII. 備　考

その他の関連資料

患者向け資材：服薬指導箋

・レベチラセタムドライシロップ 50%「明治」を服用される患者さんとご家族の方へ

（表面）



meiji

レベチラセタム ドライシロップ50%「明治」
を服用される患者さんとご家族の方へ

お薬の飲み方

1回分のお薬をコップなどに入れ、適量の水を加えてよく混ぜてから服用してください。

注意

服用直前に混ぜてください。
つくり置きはせず、服用ごとに1回分をつくるようにしてください。

レベチラセタム
ドライシロップ50%「明治」

お薬の保管

- お薬が固まる事があるので、光や湿気を避けて保管してください。
- 子どもの手の届かない場所で保管してください。

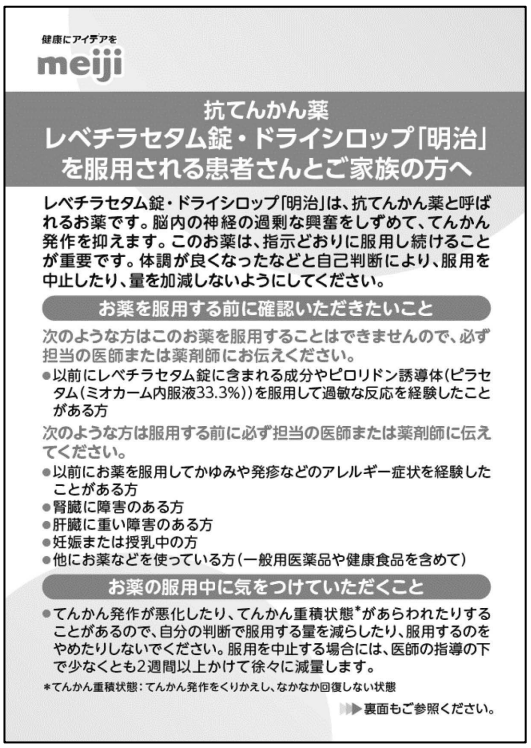
わからないことがある場合は、
医師または薬剤師にご相談ください。

Meiji Seika ファルマ株式会社

LV000301Ⓢ
(A)
作成:2021.11

・レベチラセタム錠・ドライシロップ「明治」を服用される患者さんとご家族の方へ

（表面）　　（裏面）



健康にアイデアを
meiji

抗てんかん薬
レベチラセタム錠・ドライシロップ「明治」
を服用される患者さんとご家族の方へ

レベチラセタム錠・ドライシロップ「明治」は、抗てんかん薬と呼ばれるお薬です。脳内の神経の過剰な興奮をしずめて、てんかん発作を抑えます。このお薬は、指示どおりに服用し続けることが重要です。体調が良くなったなどと自己判断により、服用を中止したり、量を加減しないようにしてください。

お薬を服用する前に確認いただきたいこと

次のような方はこのお薬を服用することはできませんので、必ず担当の医師または薬剤師にお伝えください。

- 以前にレベチラセタム錠に含まれる成分やピロリドン誘導体(ピラセタム(ミオカーム内服液33.3%))を服用して過敏な反応を経験したことがある方

次のような方は服用する前に必ず担当の医師または薬剤師に伝えてください。

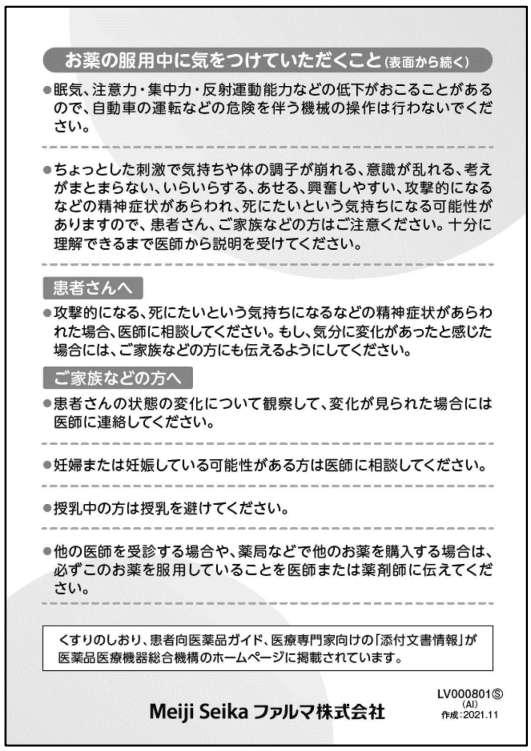
- 以前にお薬を服用してかゆみや発疹などのアレルギー症状を経験したことがある方
- 腎臓に障害のある方
- 肝臓に重い障害のある方
- 妊娠または授乳中の方
- 他にお薬などを使っている方(一般用医薬品や健康食品を含めて)

お薬の服用中に気をつけていただくこと

- てんかん発作が悪化したり、てんかん重積状態*があらわれたりすることがあるので、自分の判断で服用する量を減らしたり、服用するのをやめたりしないでください。服用を中止する場合には、医師の指導の下で少なくとも2週間以上かけて徐々に減量します。

*てんかん重積状態：てんかん発作をくりかえし、なかなか回復しない状態

▶▶裏面もご参照ください。



お薬の服用中に気をつけていただくこと(表面から続く)

- 眠気、注意力・集中力・反射運動能力などの低下がおこることがあるので、自動車の運転などの危険を伴う機械の操作は行わないでください。
- ちょっとした刺激で気持ちや体の調子が崩れる、意識が乱れる、考えがまとまらない、いらいらする、あせる、興奮しやすい、攻撃的になるなどの精神症状があらわれ、死にたいという気持ちになる可能性がありますので、患者さん、ご家族などの方はご注意ください。十分に理解できるまで医師から説明を受けてください。

患者さんへ

- 攻撃的になる、死にたいという気持ちになるなどの精神症状があらわれた場合、医師に相談してください。もし、気分に変化があったと感じた場合には、ご家族などの方にも伝えるようにしてください。

ご家族などの方へ

- 患者さんの状態の変化について観察して、変化が見られた場合には医師に連絡してください。
- 妊婦または妊娠している可能性がある方は医師に相談してください。
- 授乳中の方は授乳を避けてください。
- 他の医師を受診する場合や、薬局などで他のお薬を購入する場合は、必ずこのお薬を服用していることを医師または薬剤師に伝えてください。

くすりのしおり、患者向医薬品ガイド、医療専門家向けの「添付文書情報」が医薬品医療機器総合機構のホームページに掲載されています。

Meiji Seika ファルマ株式会社

LV000801Ⓢ
(A)
作成:2021.11

MEMO

MEMO

製造販売元（資料請求先）
Meiji Seika ファルマ株式会社
東 京 都 中 央 区 京 橋 2 - 4 - 16

IFLV022602