

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

レベチラセタム点滴静注500mg「明治」**LEVETIRACETAM for I.V. infusion 500mg「MEIJI」**

レベチラセタム注射液

剤形	注射剤
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	1プラスチックアンプル5 mL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、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) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等 …………… 4
 - (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類 …………… 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) 電解質の濃度 …………… 4
 - (4) 添付溶解液の組成及び容量 …………… 4
 - (5) その他 …………… 4
3. 注射剤の調製法 …………… 4
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 …… 5
5. 製剤の各種条件下における安定性 …… 5
6. 溶解後の安定性 …………… 6
7. 他剤との配合変化 (物理化学的変化) …… 6
8. 生物学的試験法 …………… 6
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 …… 6
10. 製剤中の有効成分の定量法 …………… 6

11. 力価 …………… 6
12. 混入する可能性のある夾雑物 …………… 6
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 …………… 7
14. その他 …………… 7

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 …………… 8
2. 用法及び用量 …………… 8
3. 臨床成績 …………… 9
 - (1) 臨床データパッケージ …………… 9
 - (2) 臨床効果 …………… 9
 - (3) 臨床薬理試験 …………… 9
 - (4) 探索的試験 …………… 9
 - (5) 検証的試験 …………… 9
 - 1) 無作為化並行用量反応試験 …… 9
 - 2) 比較試験 …………… 9
 - 3) 安全性試験 …………… 9
 - 4) 患者・病態別試験 …………… 9
 - (6) 治療の使用 …………… 9
 - 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) …………… 9
 - 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 …… 9

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 …………… 10
2. 薬理作用 …………… 10
 - (1) 作用部位・作用機序 …………… 10
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績 …… 10
 - (3) 作用発現時間・持続時間 …… 10

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 …………… 11
 - (1) 治療上有効な血中濃度 …… 11
 - (2) 最高血中濃度到達時間 …… 11
 - (3) 臨床試験で確認された血中濃度 …… 11
 - (4) 中毒域 …………… 11
 - (5) 食事・併用薬の影響 …… 11
 - (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 …… 11
2. 薬物速度論的パラメータ …………… 11
 - (1) 解析方法 …………… 11
 - (2) 吸収速度定数 …………… 11
 - (3) バイオアベイラビリティ …… 11
 - (4) 消失速度定数 …………… 11
 - (5) クリアランス …………… 11
 - (6) 分布容積 …………… 11
 - (7) 血漿蛋白結合率 …… 11
3. 吸収 …………… 11
4. 分布 …………… 12

(1) 血液－脳関門通過性	12
(2) 血液－胎盤関門通過性	12
(3) 乳汁への移行性	12
(4) 髄液への移行性	12
(5) その他の組織への移行性	12
5. 代謝	12
(1) 代謝部位及び代謝経路	12
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	12
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	12
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	12
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	12
6. 排泄	12
(1) 排泄部位及び経路	12
(2) 排泄率	13
(3) 排泄速度	13
7. トランスポーターに関する情報	13
8. 透析等による除去率	13

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	14
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	14
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	14
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	14
5. 慎重投与内容とその理由	14
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	14
7. 相互作用	14
(1) 併用禁忌とその理由	14
(2) 併用注意とその理由	14
8. 副作用	15
(1) 副作用の概要	15
(2) 重大な副作用と初期症状	15
(3) その他の副作用	15
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	16
(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	16
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	16
9. 高齢者への投与	17
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	17
11. 小児等への投与	17
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	17
13. 過量投与	17
14. 適用上の注意	17
15. その他の注意	18
16. その他	18

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	19
(1) 薬効薬理試験	19
(2) 副次的薬理試験	19
(3) 安全性薬理試験	19

(4) その他の薬理試験	19
2. 毒性試験	19
(1) 単回投与毒性試験	19
(2) 反復投与毒性試験	19
(3) 生殖発生毒性試験	19
(4) その他の特殊毒性	19

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	20
2. 有効期間又は使用期限	20
3. 貯法・保存条件	20
4. 薬剤取扱い上の注意点	20
(1) 薬局での取扱い上の留意点について	20
(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)	20
(3) 調剤時の留意点について	20
5. 承認条件等	20
6. 包装	20
7. 容器の材質	20
8. 同一成分・同効薬	20
9. 国際誕生年月日	20
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	20
11. 薬価基準収載年月日	20
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	21
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	21
14. 再審査期間	21
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	21
16. 各種コード	21
17. 保険給付上の注意	21

XI. 文献

1. 引用文献	22
2. その他の参考文献	22

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	23
2. 海外における臨床支援情報	23

XIII. 備考

その他の関連資料	27
----------	----

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⁾。

レベチラセタム点滴静注 500mg「明治」は、後発医薬品として Meiji Seika ファルマ株式会社、共和薬品工業株式会社、日新製薬株式会社の 3 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 月に承認を取得し、同年 12 月に発売した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1) 一時的に経口投与ができないてんかん患者における、下記の治療に対するレベチラセタム経口製剤の代替療法薬である。(8 頁参照)

○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) プラスチックアンプル製剤である。(4、7、20 頁参照)

(3) 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)

経口投与が可能になった場合は速やかにレベチラセタム経口製剤に切り替えること。(「V. 2. 用法及び用量」の項参照)
--

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

レベチラセタム点滴静注 500mg「明治」

(2) 洋名

LEVETIRACETAM for I.V. Infusion 500mg「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）

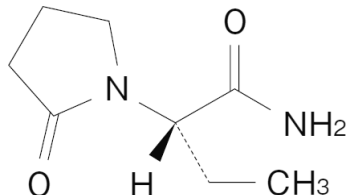
Levetiracetam（JAN、INN）

(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：C₈H₁₄N₂O₂

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

形状	色
注射液	無色澄明

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

pH	浸透圧比
5.0~6.0	約 3

(浸透圧比：日局生理食塩液対比)

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1 プラスチックアンプル 5 mL 中に下記の成分を含有する。

有効成分	レベチラセタム	500 mg
添加物	塩化ナトリウム	45 mg
	酢酸ナトリウム水和物	8 mg
	氷酢酸	0.5 mg

(2) 添加物

「IV. 2. (1) 有効成分（活性成分）の含量」の項参照

(3) 電解質の濃度

添加物として塩化ナトリウム 45 mg (Na:154 mEq/L、Cl:154 mEq/L)、酢酸ナトリウム水和物 8 mg (Na:11 mEq/L) を含有する。

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当資料なし

3. 注射剤の調製法

本剤は、希釈してから使用すること。

適用上の注意

2) 調製方法

- ① 本剤の1回投与量 (500~1500 mg) を100 mLの生理食塩液、乳酸リンゲル液又は5%ブドウ糖注射液で希釈すること。小児では、成人での希釈濃度を目安に希釈液量の減量を考慮すること。
- ② 希釈後は、速やかに使用すること。
- ③ 希釈後、変色又は溶液中に異物を認める場合は使用しないこと。

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性³⁻⁵⁾

本剤の安定性試験結果は以下のとおりであった。

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	
長期保存試験 ^{a)}	25℃ 60%RH	ポリエチレン製 容器	30ヵ月	性状	*1、*2	*1、*2	
				確認試験 純度試験 (1) 類縁物質 純度試験 (2) 光学異性体	*2	*2	
				pH	*3、*2	*3、*2	
				エンドトキシン	*4、*2	*4、*2	
				採取容量 (mL)	*5、*2	*5、*2	
				不溶性異物試験	*6、*2	*6、*2	
				不溶性 微粒子試験	10 μm以上(個)	*7、*2	*7、*2
				25 μm以上(個)	*7、*2	*7、*2	
				無菌試験	*8、*2	*8、*2	
				含量 (対表示量%)	*9、*2	*9、*2	
加速試験	40℃ 75%RH	ポリエチレン製 容器	6ヵ月	性状	*1、*2	*1、*2	
				確認試験 純度試験 (1) 類縁物質 純度試験 (2) 光学異性体	*2	*2	
				pH	*3、*2	*3、*2	
				エンドトキシン	*4、*2	*4、*2	
				採取容量 (mL)	*5、*2	*5、*2	
				不溶性異物試験	*6、*2	*6、*2	
				不溶性 微粒子試験	10 μm以上(個)	*7、*2	*7、*2
				25 μm以上(個)	*7、*2	*7、*2	
				無菌試験	*8、*2	*8、*2	
				含量 (対表示量%)	*9、*2	*9、*2	
苛酷試験	40℃ 25%RH	ポリエチレン製 容器	6ヵ月	性状	*1、*2	*1、*2	
	1000 lux (D65ランプ) 温度湿度なりゆき 容器横転			pH	*3、*2	*3、*2	
				含量 (対表示量%)	*9、*2	*9、*2	
			120万 lux・hr (約50日)	性状	*1、*2	*1、*2	
				純度試験 (1) 類縁物質	*2	*2	
				pH	*3、*2	*3、*2	
				不溶性異物試験	*6、*2	*6、*2	
			不溶性 微粒子試験	10 μm以上(個)	*7、*2	*7、*2	
	25 μm以上(個)		*7、*2	*7、*2			
	含量 (対表示量%)		*9、*2	*9、*2			

*1：無色澄明の液で浸透圧比3.0～4.0（生理食塩液に対する比）であった。

*2：本剤の規格及び試験方法に適合した。

*3：pH5.0～6.0の範囲であった。

*4：1.0 EU/mL未満であった。

*5：5 mL以上であった。

*6：たやすく検出される不溶性異物を認めなかった。

*7：10 μm以上の不溶性微粒子数：6000個以下/容器、25 μm以上の不溶性微粒子数：600個以下/容器

*8：菌の発育を認めなかった。

*9：95.0～105.0%であった。

a)：継続中（36ヵ月まで実施予定）

包装製品を用いた長期保存試験（25℃、相対湿度 60%、30ヵ月）の試験結果を用い、「安定性データの評価に関するガイドライン」（平成 15 年 6 月 3 日付、医薬審発第 0603004 号）に基づく統計解析を実施した結果、レベチラセタム点滴静注 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。

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

pH 変動試験⁶⁾

試料名	試料 pH	試液	添加量	最終pHまたは変化点pH	移動指数*	変化所見
レベチラセタム点滴静注500mg「明治」	5.5	0.1 mol/L塩酸	10 mL	1.3	4.2	無色澄明の液 (変化なし)
	5.5	0.1 mol/L 水酸化ナトリウム	0.4 mL	11.8	6.3	結晶析出

※移動指数：調製後試料 pH と調製前試料 pH の差の絶対値

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

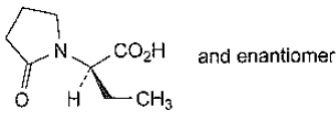
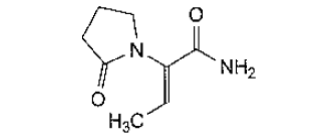
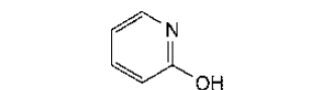
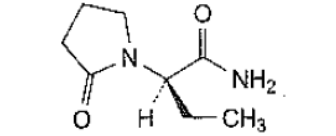
11. 力価

該当しない

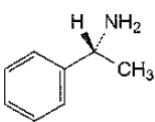
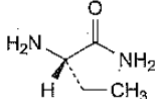
12. 混入する可能性のある夾雑物

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⁷⁾：

名称	構造式	化学名
EP 類縁物質 A		(2 <i>R</i>)-2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)butanoic acid
EP 類縁物質 B		(2 <i>Z</i>)-2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)but-2-enamide
EP 類縁物質 C		pyridin-2-ol
EP 類縁物質 D		(2 <i>R</i>)-2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)butanamide ((<i>R</i>)-etiracetam)

EP 類縁物質 (つづき) ⁷⁾ :

名称	構造式	化学名
EP 類縁物質 E		(1 <i>R</i>)-1-phenylethan-1-amine
EP 類縁物質 G		(2 <i>S</i>)-2-aminobutanamide

USP 類縁物質 ⁸⁾ :

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

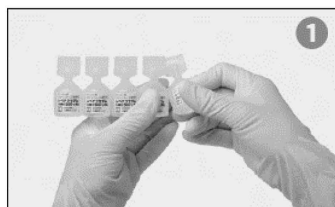
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

レベチラセタム点滴静注 500mg 「明治」 の使い方

注射筒先端部とアンプル開口部がフィットして、そのまま薬液を吸引できます。



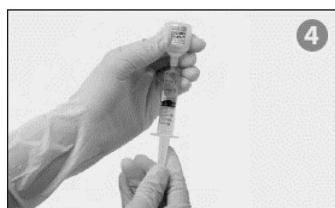
① 予め調製台を清拭消毒してください。本体を持って結合部を切り離します。



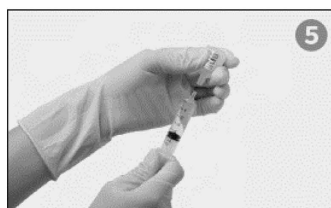
② 予めアンプル頭部の薬液を本体に落としておきます。プラスチックアンプルをアルコール綿で清拭してください。頭部を回転させて切ります。



③ 注射筒を確実にセットします。(正しくセットしない場合、漏れの原因となります。)



④ プラスチックアンプルを軽く押しながら吸引します。



⑤ プラスチックアンプルを軽く押したまま注射筒をはずします。

※調製前に手指を消毒し、マスク・手袋を着用してください。

※使用時に、薬剤が漏れない様に注意してください。

調製後は必ず希釈して使用してください。詳細につきましては製品添付文書等をご参照ください。

アンプル頭部に薬液が残っていると垂れる事があります。必ずアンプル頭部の薬液を振るなどして本体に落としてください。

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

一時的に経口投与ができない患者における、下記の治療に対するレベチラセタム経口製剤の代替療法

- 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

レベチラセタムの経口投与から本剤に切り替える場合：

通常、レベチラセタム経口投与と同じ1日用量及び投与回数にて、1回量を15分かけて点滴静脈内投与する。

レベチラセタムの経口投与に先立ち本剤を投与する場合：

成人：通常、成人にはレベチラセタムとして1日1000 mgを1日2回に分け、1回量を15分かけて点滴静脈内投与する。

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20 mg/kgを1日2回に分け、1回量を15分かけて点滴静脈内投与する。ただし、体重50 kg以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。

いずれの場合においても、症状により適宜増減できるが、1日最高投与量及び増量方法は以下のとおりとすること。

成人：成人では1日最高投与量は3000 mgを超えないこととし、増量は2週間以上の間隔をあけて1日用量として1000 mg以下ずつ行う。

小児：4歳以上の小児では1日最高投与量は60 mg/kgを超えないこととし、増量は2週間以上の間隔をあけて1日用量として20 mg/kg以下ずつ行う。ただし、体重50 kg以上の小児では、成人と同じ投与量を用いること。

用法・用量に関連する使用上の注意

- (1) 本剤は、希釈してから投与すること〔「適用上の注意」の項参照〕。
- (2) 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。〕
- (3) 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～ 3000 mg	1000～ 2000 mg	500～ 1500 mg	500～ 1000 mg	500～ 1000 mg	
通常投与量	1回500 mg 1日2回	1回500 mg 1日2回	1回250 mg 1日2回	1回250 mg 1日2回	1回500 mg 1日1回	250 mg
最高投与量	1回1500 mg 1日2回	1回1000 mg 1日2回	1回750 mg 1日2回	1回500 mg 1日2回	1回1000 mg 1日1回	500 mg

- (4) 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。
- (5) 点滴静脈内投与から経口投与に切り替える際の経口投与の用法・用量は、点滴静脈内投与と同じ1日用量及び投与回数とすること。
- (6) 経口投与が可能になった場合は速やかにレベチラセタム経口製剤に切り替えること。〔国内外の臨床試験において、5日間以上の点滴静脈内投与の使用経験はない。〕

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

【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。

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⁹⁾

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

注) 関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序¹⁰⁻¹⁵⁾

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
該当資料なし
- (3) 臨床試験で確認された血中濃度
該当資料なし
- (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
以下の報告がある¹⁶⁾
 $V_d/F = 0.6 \pm 0.03 \text{ L/kg}$ (Mean \pm SD)
(健康成人男性 非喫煙者 4例 ¹⁴C-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¹⁶⁾。
血漿蛋白への結合は、ほとんど認められなかった。
(健康成人男性 非喫煙者 4例 ¹⁴C-レベチラセタム 500 mg 単回投与) (外国人データ)

3. 吸収

該当しない(静脈内適用のため)

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¹⁷⁾。

<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

「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

ヒト乳汁中に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」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¹⁶⁾。

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 ¹⁴C-レベチラセタム 500 mg 単回投与) (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

該当資料なし

以下の報告がある¹⁶⁾。

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 ¹⁴C-レベチラセタム 500 mg 単回投与) (外国人データ)

(2) 排泄率

「VII. 6. (1) 排泄部位及び経路」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、レベチラセタムの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に注意すること。
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¹⁸⁾

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、齦歯、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、注射部位炎症 ^{注)} 、注射部位疼痛 ^{注)} 、注射部位腫脹 ^{注)} 、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）

注) 国内臨床試験（経口剤から注射剤への切り替え試験）で認められた副作用

(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¹⁸⁾

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、4歳未満の幼児に対する安全性は確立していない [国内では、4歳未満での使用経験がなく、4~16歳未満での使用経験は経口剤に限られる]。
- 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

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

適用上の注意

- 1) 本剤は点滴静脈内投与のみとすること。
- 2) 調製方法
 - ① 本剤の1回投与量(500~1500mg)を100mLの生理食塩液、乳酸リンゲル液又は5%ブドウ糖注射液で希釈すること。小児では、成人での希釈濃度を目安に希釈液量の減量を考慮すること。
 - ② 希釈後は、速やかに使用すること。
 - ③ 希釈後、変色又は溶液中に異物を認める場合は使用しないこと。

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

「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：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

該当しない

(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：有り

患者向け医薬品ガイド：有り

(3) 調剤時の留意点について

「Ⅷ. 14. 適用上の注意」の項参照

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

10 プラスチックアンプル

7. 容器の材質

アンプル：ポリプロピレン（PP）

箱：紙

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：イーケプラ錠 250mg・500mg、ドライシロップ 50%、点滴静注 500mg

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

製造販売承認年月日：2021年8月16日

承認番号：30300AMX00387000

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
レベチラセタム点滴静注 500mg「明治」	128814801	1139402A2048	622881401

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) レベチラセタム点滴静注 500mg 「明治」の安定性に関する資料（長期保存試験）【D002847】
- 4) レベチラセタム点滴静注 500mg 「明治」の安定性に関する資料（加速試験）【D002859】
- 5) レベチラセタム点滴静注 500mg 「明治」の安定性に関する資料（プラスチックアンプルにおける各種保存条件）【D002879】
- 6) レベチラセタム点滴静注 500mg 「明治」の pH 変動試験に関する資料【D002880】
- 7) European Pharmacopoeia 10.0 Volume III
- 8) U. S. Pharmacopoeia National Formulary 2019: UPS42-NF37
- 9) 薬剤分類情報閲覧システム<<https://shinryohoshu.mhlw.go.jp/shinryohoshu/yakuzaiMenu/>> (2021/11/11 アクセス)
- 10) Kaminski, RM. et al.:Neuropharmacology, 54 (4) , 715-720, 2008 (PMID:18207204)
- 11) Angehagen, M. et al.:Neuroreport, 14 (3) , 471-475, 2003 (PMID:12634506)
- 12) Niespodziany, I. et al.:Neuroreport, 14 (9) , 1273-1276, 2003 (PMID:12824774)
- 13) Lynch, BA. et al.:Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 101(26) , 9861-9866, 2004 (PMID:15210974)
- 14) Lukyanetz, EA. et al.:Epilepsia, 43 (1) , 9-18, 2002 (PMID:11879381)
- 15) Rigo, JM. et al.:Br. J. Pharmacol., 136 (5) , 659-672, 2002 (PMID:12086975)
- 16) Strolin, Benedetti, M. et al.:Eur. J. Clin. Pharmacol., 59 (8-9) , 621-630, 2003 (PMID:14530892)
- 17) Doheny, HC. et al. : Epilepsy Res., 34 (2-3) , 161-168, 1999 (PMID : 10210031)
- 18) 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 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

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/m²) 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/m² 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/m² 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/m² 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 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

B3 (2021年4月)

分類の概要

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通りであり、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、4歳未満の幼児に対する安全性は確立していない [国内では、4歳未満での使用経験がなく、4～16歳未満での使用経験は経口剤に限られる]。
- 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 (2020年9月)	<p><u>Pediatric Patients</u></p> <p><i>1 Month to < 6 Months</i></p> <p>Initiate treatment with a daily dose of 14 mg/kg in 2 divided doses (7 mg/kg twice daily). Increase the daily dose every 2 weeks by increments of 14 mg/kg to the recommended daily dose of 42 mg/kg (21 mg/kg twice daily). In the clinical trial, the mean daily dose was 35 mg/kg in this age group.</p> <p><i>6 Months to < 4 Years</i></p> <p>Initiate treatment with a daily dose of 20 mg/kg in 2 divided doses (10 mg/kg twice daily). Increase the daily dose in 2 weeks by an increment of 20 mg/kg to the recommended daily dose of 50 mg/kg (25 mg/kg twice daily). If a patient cannot tolerate a daily dose of 50 mg/kg, the daily dose may be reduced. In the clinical trial, the mean daily dose was 47 mg/kg in this age group.</p> <p><i>4 Years to < 16 Years</i></p> <p>Initiate treatment with a daily dose of 20 mg/kg in 2 divided doses (10 mg/kg twice daily). Increase the daily dose every 2 weeks by increments of 20 mg/kg to the recommended daily dose of 60 mg/kg (30 mg/kg twice daily). If a patient cannot tolerate a daily dose of 60 mg/kg, the daily dose may be reduced. In the clinical trial, the mean daily dose was 44 mg/kg. The maximum daily dose was 3000 mg/day.</p>																		
英国のSmPC (2021年7月)	<p>4.2 Posology and method of administration</p> <p><u>Paediatric population</u></p> <p>The physician should prescribe the most appropriate pharmaceutical form, presentation and strength according to age, weight and dose.</p> <p><i>Monotherapy</i></p> <p>The safety and efficacy of Keppra in children and adolescents 16 years as monotherapy treatment have not been established.</p> <p>No data are available.</p> <p><i>Adolescents (16 and 17 years of age) weighing 50 kg or more with partial onset seizures with or without secondary generalisation with newly diagnosed epilepsy</i></p> <p>Please refer to the above section on <i>Adults (≥18 years) and adolescents (12 to 17 years) weighing 50 kg or more.</i></p> <p><i>Add-on therapy for children aged 4 to 11 years and adolescents (12 to 17 years) weighing less than 50 kg</i></p> <p>The initial therapeutic dose is 10 mg/kg twice daily.</p> <p>Depending upon the clinical response and tolerability, the dose can be increased up to 30 mg/kg twice daily. Dose changes should not exceed increases or decreases of 10 mg/kg twice daily every two weeks. The lowest effective dose should be used for all indications.</p> <p>Dose in children 50 kg or greater is the same as in adults for all indications.</p> <p>Please refer to the above section on <i>Adults (≥18 years) and adolescents (12 to 17 years) weighing 50 kg or more</i> for all indications.</p> <p>Dose recommendations for children and adolescents:</p> <table border="1" data-bbox="472 1675 1422 1895"> <thead> <tr> <th>Weight</th> <th>Starting dose:</th> <th>Maximum dose:</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>10 mg/kg twice daily</td> <td>30 mg/kg twice daily</td> </tr> <tr> <td>15 kg ⁽¹⁾</td> <td>150 mg twice daily</td> <td>450 mg twice daily</td> </tr> <tr> <td>20 kg ⁽¹⁾</td> <td>200 mg twice daily</td> <td>600 mg twice daily</td> </tr> <tr> <td>25 kg</td> <td>250 mg twice daily</td> <td>750 mg twice daily</td> </tr> <tr> <td>From 50 kg ⁽²⁾</td> <td>500 mg twice daily</td> <td>1500 mg twice daily</td> </tr> </tbody> </table> <p>⁽¹⁾ Children 25 kg or less should preferably start the treatment with Keppra 100 mg/ml oral solution.</p> <p>⁽²⁾ Dose in children and adolescents 50 kg or more is the same as in adults.</p> <p><i>Add-on therapy for infants and children less than 4 years</i></p>	Weight	Starting dose:	Maximum dose:		10 mg/kg twice daily	30 mg/kg twice daily	15 kg ⁽¹⁾	150 mg twice daily	450 mg twice daily	20 kg ⁽¹⁾	200 mg twice daily	600 mg twice daily	25 kg	250 mg twice daily	750 mg twice daily	From 50 kg ⁽²⁾	500 mg twice daily	1500 mg twice daily
Weight	Starting dose:	Maximum dose:																	
	10 mg/kg twice daily	30 mg/kg twice daily																	
15 kg ⁽¹⁾	150 mg twice daily	450 mg twice daily																	
20 kg ⁽¹⁾	200 mg twice daily	600 mg twice daily																	
25 kg	250 mg twice daily	750 mg twice daily																	
From 50 kg ⁽²⁾	500 mg twice daily	1500 mg twice daily																	

	<p>The safety and efficacy of Keppra concentrate for solution for infusion in infants and children less than 4 years have not been established. Currently available data are described in sections 4.8, 5.1, and 5.2 but no recommendation on a posology can be made.</p> <p><u>Method of administration</u></p> <p>Keppra concentrate is for intravenous use only and the recommended dose must be diluted in at least 100 ml of a compatible diluent and administered intravenously as a 15-minute intravenous infusion.</p>
--	--

XIII. 備 考

その他の関連資料

MEMO

MEMO

MEMO

製造販売元

Meiji Seika ファルマ株式会社

東京都中央区京橋 2 - 4 - 16

IFLV022702