

## 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DS50%「タカタ」

レベチラセタムドライシロップ

レベチラセタム錠250mg「タカタ」

レベチラセタム錠500mg「タカタ」

レベチラセタム錠

LEVETIRACETAM

|                               |                                                                                                                                             |
|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 剤形                            | DS50%：ドライシロップ剤<br>錠 250mg・500mg：錠剤（フィルムコーティング錠）                                                                                             |
| 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                         | DS50%：1g 中 レベチラセタム 500mg<br>錠 250mg：1 錠中 レベチラセタム 250.00mg<br>錠 500mg：1 錠中 レベチラセタム 500.00mg                                                  |
| 一般名                           | 和 名：レベチラセタム（JAN）<br>洋 名：Levetiracetam（JAN、INN）                                                                                              |
| 製造販売承認年月日<br>薬価基準収載・<br>発売年月日 | 製造販売承認年月日：2021 年 8 月 16 日<br>薬価基準収載年月日：2021 年 12 月 10 日<br>発売年月日：2021 年 12 月 10 日                                                           |
| 開発・製造販売（輸入）<br>・提携販売会社名       | 製造販売元：高田製薬株式会社                                                                                                                              |
| 医薬情報担当者の連絡先                   |                                                                                                                                             |
| 問い合わせ窓口                       | 高田製薬株式会社 TEL:0120-989-813 FAX:048-816-4183<br>医療関係者向けホームページ <a href="https://www.takata-seiyaku.co.jp">https://www.takata-seiyaku.co.jp</a> |

## 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 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料であり、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

|                              |           |                                              |           |
|------------------------------|-----------|----------------------------------------------|-----------|
| <b>I. 概要に関する項目</b> .....     | <b>1</b>  | <b>VII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....         | <b>39</b> |
| 1. 開発の経緯 .....               | 1         | 1. 警告内容とその理由 .....                           | 39        |
| 2. 製品の治療学的・製剤学的特性 .....      | 1         | 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） .....                  | 39        |
| <b>II. 名称に関する項目</b> .....    | <b>2</b>  | 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 ..                 | 39        |
| 1. 販売名 .....                 | 2         | 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 ..                 | 39        |
| 2. 一般名 .....                 | 2         | 5. 慎重投与内容とその理由 .....                         | 39        |
| 3. 構造式又は示性式 .....            | 2         | 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 .....                 | 39        |
| 4. 分子式及び分子量 .....            | 2         | 7. 相互作用 .....                                | 40        |
| 5. 化学名（命名法） .....            | 2         | 8. 副作用 .....                                 | 40        |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 .....      | 3         | 9. 高齢者への投与 .....                             | 42        |
| 7. CAS 登録番号 .....            | 3         | 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 .....                     | 42        |
| <b>III. 有効成分に関する項目</b> ..... | <b>4</b>  | 11. 小児等への投与 .....                            | 43        |
| 1. 物理化学的性質 .....             | 4         | 12. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....                       | 43        |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性 .....   | 4         | 13. 過量投与 .....                               | 43        |
| 3. 有効成分の確認試験法 .....          | 4         | 14. 適用上の注意 .....                             | 43        |
| 4. 有効成分の定量法 .....            | 4         | 15. その他の注意 .....                             | 43        |
| <b>IV. 製剤に関する項目</b> .....    | <b>5</b>  | 16. その他 .....                                | 43        |
| 1. 剤形 .....                  | 5         | <b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....                 | <b>44</b> |
| 2. 製剤の組成 .....               | 5         | 1. 薬理試験 .....                                | 44        |
| 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 .....    | 6         | 2. 毒性試験 .....                                | 44        |
| 4. 製剤の各種条件下における安定性 .....     | 6         | <b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....                  | <b>45</b> |
| 5. 調製法及び溶解後の安定性 .....        | 18        | 1. 規制区分 .....                                | 45        |
| 6. 他剤との配合変化（物理化学的变化） .....   | 19        | 2. 有効期間又は使用期限 .....                          | 45        |
| 7. 溶出性 .....                 | 24        | 3. 貯法・保存条件 .....                             | 45        |
| 8. 生物学的試験法 .....             | 29        | 4. 薬剤取扱い上の注意点 .....                          | 45        |
| 9. 製剤中の有効成分の確認試験法 .....      | 29        | 5. 承認条件等 .....                               | 45        |
| 10. 製剤中の有効成分の定量法 .....       | 29        | 6. 包装 .....                                  | 45        |
| 11. 力価 .....                 | 29        | 7. 容器の材質 .....                               | 46        |
| 12. 混入する可能性のある夾雑物 .....      | 29        | 8. 同一成分・同効薬 .....                            | 46        |
| 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報  | 29        | 9. 国際誕生年月日 .....                             | 46        |
| 14. その他 .....                | 29        | 10. 製造販売承認年月日及び承認番号 .....                    | 46        |
| <b>V. 治療に関する項目</b> .....     | <b>30</b> | 11. 薬価基準収載年月日 .....                          | 46        |
| 1. 効能又は効果 .....              | 30        | 12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の<br>年月日及びその内容 ..... | 46        |
| 2. 用法及び用量 .....              | 30        | 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 ..                | 46        |
| 3. 臨床成績 .....                | 31        | 14. 再審査期間 .....                              | 46        |
| <b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....  | <b>33</b> | 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 .....                    | 46        |
| 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 .....  | 33        | 16. 各種コード .....                              | 47        |
| 2. 薬理作用 .....                | 33        | 17. 保険給付上の注意 .....                           | 47        |
| <b>VII. 薬物動態に関する項目</b> ..... | <b>34</b> | <b>XI. 文献</b> .....                          | <b>48</b> |
| 1. 血中濃度の推移・測定法 .....         | 34        | 1. 引用文献 .....                                | 48        |
| 2. 薬物速度論的パラメータ .....         | 36        | 2. その他の参考文献 .....                            | 48        |
| 3. 吸収 .....                  | 37        | <b>XII. 参考資料</b> .....                       | <b>49</b> |
| 4. 分布 .....                  | 37        | 1. 主な外国での発売状況 .....                          | 49        |
| 5. 代謝 .....                  | 37        | 2. 海外における臨床支援情報 .....                        | 49        |
| 6. 排泄 .....                  | 37        | <b>XIII. 備考</b> .....                        | <b>50</b> |
| 7. トランスポーターに関する情報 .....      | 38        | 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたって<br>の参考情報 .....    | 50        |
| 8. 透析等による除去率 .....           | 38        | 2. その他の関連資料 .....                            | 52        |

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

2021 年 8 月に、レベチラセタム DS50%/錠 250mg・500mg「タカタ」は高田製薬株式会社が後発医薬品として承認を得た。DS50%/錠 250mg・500mg は、高田製薬株式会社が開発を企画した。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) レベチラセタムは、各種受容体及び主要なイオンチャネルとは結合しないが<sup>1)</sup>、神経終末のシナプス小胞たん白質 2A (SV2A) との結合<sup>1,2)</sup>、N 型  $\text{Ca}^{2+}$ チャネル阻害<sup>3)</sup>、細胞内  $\text{Ca}^{2+}$ の遊離抑制<sup>4)</sup>、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<sup>5)</sup>、神経細胞間の過剰な同期化の抑制<sup>6)</sup>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<sup>7)</sup>。
- (2) グレープフルーツ風味の製剤である。(DS)
- (3) 重大な副作用として、中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、薬剤性過敏症症候群、重篤な血液障害、肝不全、肝炎、膵炎、攻撃性、自殺企図、横紋筋融解症、急性腎障害、悪性症候群があらわれることがある。(「Ⅷ. 8. (2) 重大な副作用と初期症状」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 DS50% 「タカタ」  
レベチラセタム錠 250mg 「タカタ」  
レベチラセタム錠 500mg 「タカタ」

#### (2) 洋名

Levetiracetam DS50% “TAKATA”  
Levetiracetam Tablets 250mg “TAKATA”  
Levetiracetam Tablets 500mg “TAKATA”

#### (3) 名称の由来

一般名による

### 2. 一般名

#### (1) 和名（命名法）

レベチラセタム（JAN）

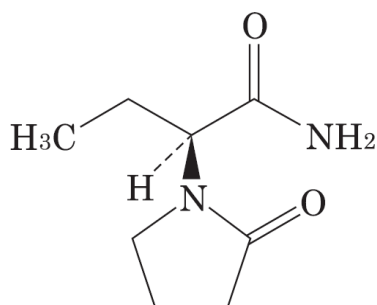
#### (2) 洋名（命名法）

Levetiracetam（JAN、INN）

#### (3) ステム

アミド型向知性薬、ピラセタム誘導体：- racetam

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

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**

該当資料なし

**7. CAS 登録番号**

102767-28-2 (Levetiracetam)

### 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、エタノール（99.5）又はジメチルスルホキシドに溶けやすい。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

#### 3. 有効成分の確認試験法

(1) 赤外吸収スペクトル測定法

(2) 液体クロマトグラフィー

#### 4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

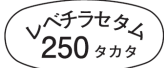
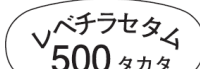
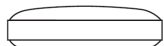
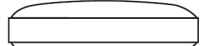


## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、外観及び性状

| 品 名 | レベチラセタム DS50%「タカタ」                          |
|-----|---------------------------------------------|
| 性 状 | 白色～微黄白色の粉末又は粒である。<br>用時溶解するとき、わずかに白濁した液になる。 |

| 品 名 |            | レベチラセタム錠 250mg<br>「タカタ」                                                                                        | レベチラセタム錠 500mg<br>「タカタ」                                                                                         |
|-----|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 性 状 |            | 青色楕円形の<br>フィルムコーティング錠                                                                                          | 黄色楕円形の<br>フィルムコーティング錠                                                                                           |
| 外形  | 表 面<br>直 径 | <br>長径：約 12.6mm<br>短径：約 5.9mm | <br>長径：約 16.5mm<br>短径：約 7.7mm |
|     | 裏 面<br>重 さ | <br>約 0.279 g                | <br>約 0.554 g                |
|     | 側 面<br>厚 さ | <br>約 4.8mm                 | <br>約 5.7mm                 |

#### (2) 製剤の物性

該当資料なし

#### (3) 識別コード

該当資料なし

#### (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

レベチラセタム DS50%「タカタ」：1g 中 レベチラセタム 500mg

レベチラセタム錠 250mg「タカタ」：1錠中 レベチラセタム 250.00mg

レベチラセタム錠 500mg「タカタ」：1錠中 レベチラセタム 500.00mg

## (2) 添加物

|                          |                                                                                                             |
|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| レベチラセタム DS50%<br>「タカタ」   | D-マンニトール、ポビドン、アスパルテーム (L-フェニルアラニン化合物)、アセスルファムカリウム、精製ステビア抽出物、軽質無水ケイ酸、香料                                      |
| レベチラセタム 錠<br>250mg 「タカタ」 | デンプングリコール酸ナトリウム、ポビドン、結晶セルロース、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、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 |
| レベチラセタム 錠<br>500mg 「タカタ」 | デンプングリコール酸ナトリウム、ポビドン、結晶セルロース、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、マクロゴール 4000、タルク、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ         |

## (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

### (1) 加速試験

下記の保存条件において全て規格内であった。

●レベチラセタム DS50% 「タカタ」<sup>8)</sup>

表

(3 ロット)

| 保存条件<br>/<br>保存形態                         | 保存期間 | 試験項目    | 結果           |             |
|-------------------------------------------|------|---------|--------------|-------------|
|                                           |      |         | 試験開始時        | 試験終了時       |
| 40℃<br>75%RH<br>/<br>バラ包装<br>(プラスチック瓶/紙箱) | 6 箇月 | 性状      | 白色の粉末を含む粒    | 白色の粉末を含む粒   |
|                                           |      | 確認試験    | 適            | 適           |
|                                           |      | pH      | 5.17-5.19    | 4.33-4.38   |
|                                           |      | 水分 (%)  | 0.28-0.29    | 0.45-0.46   |
|                                           |      | 溶出性 (%) | 99.7-103.6   | 97.4-101.8  |
|                                           |      | 定量法 (%) | 98.51-100.01 | 98.26-99.84 |
|                                           |      | 純度試験    | 適            | 適           |

●レベチラセタム錠 250mg 「タカタ」<sup>9)</sup>

表

(3 ロット)

| 保存条件<br>/<br>保存形態                                      | 保存期間 | 試験項目   | 結果                        |                           |
|--------------------------------------------------------|------|--------|---------------------------|---------------------------|
|                                                        |      |        | 試験開始時                     | 試験終了時                     |
| 40℃<br>75%RH<br>/<br>PTP 包装<br>(PTP/アルミ<br>ピロー/紙<br>箱) | 6 箇月 | 性状     | 青色楕円形の<br>フィルム<br>コーティング錠 | 青色楕円形の<br>フィルム<br>コーティング錠 |
|                                                        |      | 確認試験   | 適                         | 適                         |
|                                                        |      | 水分(%)  | 0.64-0.68                 | 0.66-0.68                 |
|                                                        |      | 製剤均一性  | 適                         | 適                         |
|                                                        |      | 溶出性(%) | 95.5-102.3                | 95.5-102.5                |
|                                                        |      | 定量法(%) | 99.50-99.89               | 99.80-100.33              |
|                                                        |      | 純度試験   | 適                         | 適                         |

●レベチラセタム錠 500mg 「タカタ」<sup>10)</sup>

表

(3 ロット)

| 保存条件<br>/<br>保存形態                                      | 保存期間 | 試験項目   | 結果                        |                           |
|--------------------------------------------------------|------|--------|---------------------------|---------------------------|
|                                                        |      |        | 試験開始時                     | 試験終了時                     |
| 40℃<br>75%RH<br>/<br>PTP 包装<br>(PTP/アルミ<br>ピロー/紙<br>箱) | 6 箇月 | 性状     | 黄色楕円形の<br>フィルム<br>コーティング錠 | 黄色楕円形の<br>フィルム<br>コーティング錠 |
|                                                        |      | 確認試験   | 適                         | 適                         |
|                                                        |      | 水分(%)  | 0.73-0.77                 | 0.53-0.54                 |
|                                                        |      | 製剤均一性  | 適                         | 適                         |
|                                                        |      | 溶出性(%) | 89.8-102.3                | 90.1-101.6                |
|                                                        |      | 定量法(%) | 99.65-100.09              | 99.25-99.84               |
|                                                        |      | 純度試験   | 適                         | 適                         |

## (2) 苛酷試験（製造販売後の試験結果）

本試験は、苛酷条件における安定性の結果（製造販売後）です。  
最終包装形態以外の保存につきましては、医療機関様にてご判断いただきますよう、お願い致します。

### 評価基準

#### 【外観】

| 分類        | 評価基準                                                | 判定 |
|-----------|-----------------------------------------------------|----|
| 変化なし      | 外観上の変化を、ほとんど認めない場合                                  | ◎  |
| 変化あり（規格内） | わずかな色調変化（退色等）等を認めるが、品質上、問題とならない程度の変化であり、規格を満たしている場合 | ○  |
| 変化あり（規格外） | 形状変化や著しい色調変化を認め、規格を逸脱している場合                         | △  |

#### 【溶出性】

| 分類        | 評価基準    | 判定 |
|-----------|---------|----|
| 変化なし      | 規格値内の場合 | ◎  |
| 変化あり（規格外） | 規格値外の場合 | △  |

#### 【含量】

| 分類        | 評価基準                | 判定 |
|-----------|---------------------|----|
| 変化なし      | 含量低下が 3%未満の場合       | ◎  |
| 変化あり（規格内） | 含量低下が 3%以上で、規格値内の場合 | ○  |
| 変化あり（規格外） | 規格値外の場合             | △  |

#### 【硬度】

| 分類        | 評価基準                          | 判定 |
|-----------|-------------------------------|----|
| 変化なし      | 硬度変化が 30%未満の場合                | ◎  |
| 変化あり（規格内） | 硬度変化が 30%以上で、硬度が 2.0kg 重以上の場合 | ○  |
| 変化あり（規格外） | 硬度変化が 30%以上で、硬度が 2.0kg 重未満の場合 | △  |

#### 【その他の試験項目】

| 分類        | 評価基準    | 判定 |
|-----------|---------|----|
| 変化なし      | 規格値内の場合 | ◎  |
| 変化あり（規格外） | 規格値外の場合 | △  |

平成 11 年 8 月 20 日付「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について（答申）」（日本病薬剤師会）一部改変

## (2)-1 無包装状態の安定性試験

●レベチラセタム DS50%「タカタ」<sup>8)</sup>

本剤は、下記の保存条件において全て規格内であった。

表 1

(1 ロット)

| 保存条件<br>/<br>保存形態             | 測定時期         | 結果          |             |             |             |
|-------------------------------|--------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|                               |              | 試験開始時       | 1 箇月        | 2 箇月        | 3 箇月        |
| 40℃<br>遮光<br>/<br>気密          | 外観           | 白色の粉末       | 白色の粉末       |             |             |
|                               | 判定           | —           | ◎           |             |             |
|                               | 溶状           | 白濁した液       | 白濁した液       |             |             |
|                               | 判定           | —           | ◎           |             |             |
|                               | 溶出性(%)       | 100.8-101.8 | 102.5-103.6 | 100.6-102.0 | 100.9-103.1 |
|                               | 判定           | —           | ◎           | ◎           | ◎           |
|                               | 含量(%)        | 98.87       | 99.34       | 98.95       | 100.22      |
|                               | 判定           | —           | ◎           | ◎           | ◎           |
|                               | 純度試験<br>(判定) | —           | ◎           |             |             |
| 25℃<br>75%RH<br>遮光<br>/<br>開放 | 外観           | 白色の粉末       | 白色の粉末       |             |             |
|                               | 判定           | —           | ◎           |             |             |
|                               | 溶状           | 白濁した液       | 白濁した液       |             |             |
|                               | 判定           | —           | ◎           |             |             |
|                               | 溶出性(%)       | 100.8-101.8 | 97.4-104.4  | 95.3-100.7  | 100.3-102.7 |
|                               | 判定           | —           | ◎           | ◎           | ◎           |
|                               | 含量(%)        | 98.87       | 99.11       | 98.01       | 99.24       |
|                               | 判定           | —           | ◎           | ◎           | ◎           |
|                               | 純度試験<br>(判定) | —           | ◎           |             |             |

「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成 11 年 8 月 20 日 日本病院薬剤師会)に準じて判定した。

—：実施せず

表 2

(1 ロット)

| 保存条件<br>/<br>保存形態                  | 測定時期         | 結果          |             |             |
|------------------------------------|--------------|-------------|-------------|-------------|
|                                    |              | 試験開始時       | 60 万 lx・hr  | 120 万 lx・hr |
| 25℃<br>45%RH<br>3000 lx<br>/<br>気密 | 外観           | 白色の粉末       | 白色の粉末       |             |
|                                    | 判定           | —           | ◎           |             |
|                                    | 溶状           | 白濁した液       | 白濁した液       |             |
|                                    | 判定           | —           | ◎           |             |
|                                    | 溶出性(%)       | 100.8-101.8 | 100.3-101.5 | 99.6-101.9  |
|                                    | 判定           | —           | ◎           | ◎           |
|                                    | 含量(%)        | 98.87       | 99.16       | 99.13       |
|                                    | 判定           | —           | ◎           | ◎           |
|                                    | 純度試験<br>(判定) | —           | ◎           |             |

「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成 11 年 8 月 20 日 日本病院薬剤師会)に準じて判定した。

—：実施せず

●レベチラセタム錠 250mg 「タカタ」<sup>9)</sup>

本剤は、下記の保存条件において全て規格内であった。

表 1

(1 ロット)

| 保存条件<br>/<br>保存形態    | 測定時期         | 結果                        |                   |             |            |
|----------------------|--------------|---------------------------|-------------------|-------------|------------|
|                      |              | 試験開始時                     | 1 箇月              | 2 箇月        | 3 箇月       |
| 40℃<br>遮光<br>/<br>気密 | 外観           | 青色楕円形の<br>フィルム<br>コーティング錠 | 青色楕円形のフィルムコーティング錠 |             |            |
|                      | 判定           | —                         | ◎                 |             |            |
|                      | 溶出性(%)       | 100.6-102.7               | 100.8-102.6       | 100.4-102.4 | 98.9-101.5 |
|                      | 判定           | —                         | ◎                 | ◎           | ◎          |
|                      | 含量(%)        | 99.58                     | 99.19             | 99.25       | 99.90      |
|                      | 判定           | —                         | ◎                 | ◎           | ◎          |
|                      | 純度試験<br>(判定) | —                         | ◎                 |             |            |
|                      | 硬度(kg 重)     | 13.7                      | 13.8              | 13.8        | 13.9       |
|                      | 判定           | —                         | ◎                 | ◎           | ◎          |

「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成 11 年 8 月 20 日 日本病院薬剤師会)に準じて判定した。

—：実施せず

表 2

(1 ロット)

| 保存条件<br>/<br>保存形態             | 測定時期         | 結果                        |                   |            |            |            |
|-------------------------------|--------------|---------------------------|-------------------|------------|------------|------------|
|                               |              | 試験開始時                     | 14 日              | 1 箇月       | 2 箇月       | 3 箇月       |
| 25℃<br>60%RH<br>遮光<br>/<br>開放 | 外観           | 青色楕円形の<br>フィルム<br>コーティング錠 | 青色楕円形のフィルムコーティング錠 |            |            |            |
|                               | 判定           | —                         | ◎                 |            |            |            |
|                               | 水分(%)        | 0.34                      | 0.92              | 0.88       | 1.03       | 0.92       |
|                               | 判定           | —                         | ◎                 | ◎          | ◎          | ◎          |
|                               | 溶出性(%)       | 100.6-102.7               | 90.1-101.5        | 95.1-103.6 | 95.0-101.0 | 97.9-101.5 |
|                               | 判定           | —                         | ◎                 | ◎          | ◎          | ◎          |
|                               | 含量(%)        | 99.58                     | 99.36             | 99.35      | 99.58      | 99.73      |
|                               | 判定           | —                         | ◎                 | ◎          | ◎          | ◎          |
|                               | 純度試験<br>(判定) | —                         | ◎                 |            |            |            |
|                               | 硬度(kg 重)     | 13.7                      | 14.3              | 14.6       | 15.6       | 15.8       |
|                               | 判定           | —                         | ◎                 | ◎          | ◎          | ◎          |

「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成 11 年 8 月 20 日日本病院薬剤師会)に準じて判定した。

—：実施せず

表 3

(1 ロット)

| 保存条件<br>/<br>保存形態                  | 測定時期         | 結果                        |                       |             |
|------------------------------------|--------------|---------------------------|-----------------------|-------------|
|                                    |              | 試験開始時                     | 60 万 lx・hr            | 120 万 lx・hr |
| 25℃<br>45%RH<br>3000 lx<br>/<br>気密 | 外観           | 青色楕円形の<br>フィルム<br>コーティング錠 | 青色楕円形のフィルム<br>コーティング錠 |             |
|                                    | 判定           | —                         | ◎                     |             |
|                                    | 溶出性(%)       | 100.6-102.7               | 100.4-101.9           | 97.4-100.8  |
|                                    | 判定           | —                         | ◎                     | ◎           |
|                                    | 含量(%)        | 99.58                     | 99.73                 | 99.35       |
|                                    | 判定           | —                         | ◎                     | ◎           |
|                                    | 純度試験<br>(判定) | —                         | ◎                     |             |
|                                    | 硬度(kg 重)     | 13.7                      | 14.0                  | 14.1        |
|                                    | 判定           | —                         | ◎                     | ◎           |

「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成 11 年 8 月 20 日 日本病院薬剤師会)に準じて判定した。

—：実施せず

●レベチラセタム錠 500mg 「タカタ」<sup>10)</sup>

本剤は、「40℃、遮光、気密」及び「25℃、60%RH、遮光、開放」で3箇月間、「25℃、45%RH、3000 lx、気密」で120 万 lx・hr の保存条件では規格内であった。

【参考】

本剤は、「25℃、75%RH、遮光、PTP」で3箇月間の保存条件の同試験項目では溶出性が規格外であったため、湿度に注意が必要である。

表 1

(1 ロット)

| 保存条件<br>/<br>保存形態    | 測定時期         | 結果                        |                   |            |            |
|----------------------|--------------|---------------------------|-------------------|------------|------------|
|                      |              | 試験開始時                     | 1 箇月              | 2 箇月       | 3 箇月       |
| 40℃<br>遮光<br>/<br>気密 | 外観           | 黄色楕円形の<br>フィルム<br>コーティング錠 | 黄色楕円形のフィルムコーティング錠 |            |            |
|                      | 判定           | —                         | ◎                 |            |            |
|                      | 溶出性(%)       | 94.9-101.2                | 97.2-102.8        | 93.0-101.0 | 93.1-101.1 |
|                      | 判定           | —                         | ◎                 | ◎          | ◎          |
|                      | 含量(%)        | 100.33                    | 98.91             | 99.22      | 99.54      |
|                      | 判定           | —                         | ◎                 | ◎          | ◎          |
|                      | 純度試験<br>(判定) | —                         | ◎                 |            |            |
|                      | 硬度(kg 重)     | 17.7                      | 17.9              | 17.9       | 17.8       |
|                      | 判定           | —                         | ◎                 | ◎          | ◎          |

「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成 11 年 8 月 20 日 日本病院薬剤師会)に準じて判定した。

—：実施せず



表 2

(1 ロット)

| 保存条件<br>/<br>保存形態             | 測定時期         | 結果                        |                   |            |            |            |
|-------------------------------|--------------|---------------------------|-------------------|------------|------------|------------|
|                               |              | 試験開始時                     | 14 日              | 1 箇月       | 2 箇月       | 3 箇月       |
| 25℃<br>60%RH<br>遮光<br>/<br>開放 | 外観           | 黄色楕円形の<br>フィルム<br>コーティング錠 | 黄色楕円形のフィルムコーティング錠 |            |            |            |
|                               | 判定           | —                         | ◎                 |            |            |            |
|                               | 水分(%)        | 0.30                      | 0.89              | 0.81       | 0.96       | 0.81       |
|                               | 判定           | —                         | ◎                 | ◎          | ◎          | ◎          |
|                               | 溶出性(%)       | 94.9-101.2                | 85.4-100.6        | 88.6-101.6 | 89.4-100.5 | 88.3-100.3 |
|                               | 判定           | —                         | ◎                 | ◎          | ◎          | ◎          |
|                               | 含量(%)        | 100.33                    | 99.51             | 99.98      | 99.62      | 99.95      |
|                               | 判定           | —                         | ◎                 | ◎          | ◎          | ◎          |
|                               | 純度試験<br>(判定) | —                         | ◎                 |            |            |            |
|                               | 硬度(kg 重)     | 17.7                      | 17.5              | 17.6       | 19.4       | 19.0       |
|                               | 判定           | —                         | ◎                 | ◎          | ◎          | ◎          |

「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成 11 年 8 月 20 日日本病院薬剤師会)に準じて判定した。

—:実施せず

表 3

(1 ロット)

| 保存条件<br>/<br>保存形態                  | 測定時期         | 結果                        |                       |             |
|------------------------------------|--------------|---------------------------|-----------------------|-------------|
|                                    |              | 試験開始時                     | 60 万 lx・hr            | 120 万 lx・hr |
| 25℃<br>45%RH<br>3000 lx<br>/<br>気密 | 外観           | 黄色楕円形の<br>フィルム<br>コーティング錠 | 黄色楕円形のフィルム<br>コーティング錠 |             |
|                                    | 判定           | —                         | ◎                     |             |
|                                    | 溶出性(%)       | 94.9-101.2                | 93.3-100.8            | 94.4-101.4  |
|                                    | 判定           | —                         | ◎                     | ◎           |
|                                    | 含量(%)        | 100.33                    | 100.72                | 99.27       |
|                                    | 判定           | —                         | ◎                     | ◎           |
|                                    | 純度試験<br>(判定) | —                         | ◎                     |             |
|                                    | 硬度(kg 重)     | 17.7                      | 17.2                  | 17.5        |
|                                    | 判定           | —                         | ◎                     | ◎           |

「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成 11 年 8 月 20 日 日本病院薬剤師会)に準じて判定した。

—:実施せず

## (2)-2 : PTP 状態の安定性試験

●レベチラセタム錠 250mg 「タカタ」<sup>9)</sup>

本剤は、下記の保存条件において全て規格内であった。

表 1

(1 ロット)

| 保存条件<br>/<br>保存形態     | 測定時期         | 結果                        |                   |            |            |
|-----------------------|--------------|---------------------------|-------------------|------------|------------|
|                       |              | 試験開始時                     | 1 箇月              | 2 箇月       | 3 箇月       |
| 40℃<br>遮光<br>/<br>PTP | 外観           | 青色楕円形の<br>フィルム<br>コーティング錠 | 青色楕円形のフィルムコーティング錠 |            |            |
|                       | 判定           | —                         | ◎                 |            |            |
|                       | 溶出性(%)       | 100.6-102.7               | 98.7-103.0        | 99.8-101.3 | 98.5-100.5 |
|                       | 判定           | —                         | ◎                 | ◎          | ◎          |
|                       | 含量(%)        | 99.58                     | 99.32             | 99.39      | 99.65      |
|                       | 判定           | —                         | ◎                 | ◎          | ◎          |
|                       | 純度試験<br>(判定) | —                         | ◎                 |            |            |
|                       | 硬度(kg 重)     | 13.7                      | 14.0              | 14.3       | 14.4       |
|                       | 判定           | —                         | ◎                 | ◎          | ◎          |

「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成 11 年 8 月 20 日 日本病院薬剤師会)に準じて判定した。

— : 実施せず

表 2

(1 ロット)

| 保存条件<br>/<br>保存形態              | 測定時期         | 結果                        |                   |            |           |            |
|--------------------------------|--------------|---------------------------|-------------------|------------|-----------|------------|
|                                |              | 試験開始時                     | 14 日              | 1 箇月       | 2 箇月      | 3 箇月       |
| 25℃<br>75%RH<br>遮光<br>/<br>PTP | 外観           | 青色楕円形の<br>フィルム<br>コーティング錠 | 青色楕円形のフィルムコーティング錠 |            |           |            |
|                                | 判定           | —                         | ◎                 |            |           |            |
|                                | 水分(%)        | 0.34                      | 1.06              | 1.00       | 1.15      | 1.32       |
|                                | 判定           | —                         | ◎                 | ◎          | ◎         | ◎          |
|                                | 溶出性(%)       | 100.6-102.7               | 91.7-100.7        | 91.5-102.6 | 86.8-97.4 | 84.7-100.7 |
|                                | 判定           | —                         | ◎                 | ◎          | ◎         | ◎          |
|                                | 含量(%)        | 99.58                     | 99.68             | 100.10     | 99.20     | 99.65      |
|                                | 判定           | —                         | ◎                 | ◎          | ◎         | ◎          |
|                                | 純度試験<br>(判定) | —                         | ◎                 |            |           |            |
|                                | 硬度(kg 重)     | 13.7                      | 10.6              | 7.8        | 7.3       | 7.4        |
|                                | 判定           | —                         | ◎                 | ○          | ○         | ○          |

「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成 11 年 8 月 20 日 日本病院薬剤師会)に準じて判定した。

— : 実施せず

表 3

(1 ロット)

| 保存条件<br>/<br>保存形態                   | 測定時期         | 結果                        |                       |             |
|-------------------------------------|--------------|---------------------------|-----------------------|-------------|
|                                     |              | 試験開始時                     | 60 万 lx・hr            | 120 万 lx・hr |
| 25℃<br>45%RH<br>3000 lx<br>/<br>PTP | 外観           | 青色楕円形の<br>フィルム<br>コーティング錠 | 青色楕円形のフィルム<br>コーティング錠 |             |
|                                     | 判定           | —                         | ◎                     |             |
|                                     | 溶出性(%)       | 100.6-102.7               | 98.0-101.1            | 98.9-100.6  |
|                                     | 判定           | —                         | ◎                     | ◎           |
|                                     | 含量(%)        | 99.58                     | 99.37                 | 99.63       |
|                                     | 判定           | —                         | ◎                     | ◎           |
|                                     | 純度試験<br>(判定) | —                         | ◎                     |             |
|                                     | 硬度(kg 重)     | 13.7                      | 13.9                  | 14.6        |
|                                     | 判定           | —                         | ◎                     | ◎           |

「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成 11 年 8 月 20 日 日本病院薬剤師会)に準じて判定した。

—：実施せず

●レベチラセタム錠 500mg 「タカタ」<sup>10)</sup>

本剤は、「40℃、遮光、PTP」で 3 箇月間及び「25℃、45%RH、3000 lx、PTP」で 120 万 lx・hr の保存条件では規格内であった。しかし、「25℃、75%RH、遮光、PTP」で 3 箇月間の保存条件では溶出性が規格外であったため、湿度に注意が必要である。

表 1

(1 ロット)

| 保存条件<br>/<br>保存形態     | 測定時期         | 結果                        |                   |            |            |
|-----------------------|--------------|---------------------------|-------------------|------------|------------|
|                       |              | 試験開始時                     | 1 箇月              | 2 箇月       | 3 箇月       |
| 40℃<br>遮光<br>/<br>PTP | 外観           | 黄色楕円形の<br>フィルム<br>コーティング錠 | 黄色楕円形のフィルムコーティング錠 |            |            |
|                       | 判定           | —                         | ◎                 |            |            |
|                       | 溶出性(%)       | 94.9-101.2                | 101.6-102.2       | 94.8-100.9 | 96.8-101.6 |
|                       | 判定           | —                         | ◎                 | ◎          | ◎          |
|                       | 含量(%)        | 100.33                    | 99.10             | 99.71      | 99.66      |
|                       | 判定           | —                         | ◎                 | ◎          | ◎          |
|                       | 純度試験<br>(判定) | —                         | ◎                 |            |            |
|                       | 硬度(kg 重)     | 17.7                      | 18.0              | 18.0       | 18.1       |
|                       | 判定           | —                         | ◎                 | ◎          | ◎          |

「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成 11 年 8 月 20 日 日本病院薬剤師会)に準じて判定した。

—：実施せず

表 2

(1 ロット)

| 保存条件<br>/<br>保存形態              | 測定時期         | 結果                        |                   |            |           |           |
|--------------------------------|--------------|---------------------------|-------------------|------------|-----------|-----------|
|                                |              | 試験開始時                     | 14 日              | 1 箇月       | 2 箇月      | 3 箇月      |
| 25℃<br>75%RH<br>遮光<br>/<br>PTP | 外観           | 黄色楕円形の<br>フィルム<br>コーティング錠 | 黄色楕円形のフィルムコーティング錠 |            |           |           |
|                                | 判定           | —                         | ◎                 |            |           |           |
|                                | 水分(%)        | 0.30                      | 1.04              | 1.08       | 1.14      | 1.43      |
|                                | 判定           | —                         | ◎                 | ◎          | ◎         | ◎         |
|                                | 溶出性(%)       | 94.9-101.2                | 90.8-99.9         | 95.8-102.6 | 76.9-99.1 | 69.3-98.3 |
|                                | 判定           | —                         | ◎                 | ◎          | ◎         | △         |
|                                | 含量(%)        | 100.33                    | 99.61             | 99.61      | 99.67     | 99.88     |
|                                | 判定           | —                         | ◎                 | ◎          | ◎         | ◎         |
|                                | 純度試験<br>(判定) | —                         | ◎                 |            |           |           |
|                                | 硬度(kg 重)     | 17.7                      | 12.9              | 9.3        | 8.6       | 8.4       |
|                                | 判定           | —                         | ◎                 | ○          | ○         | ○         |

「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成 11 年 8 月 20 日日本病院薬剤師会)に準じて判定した。

—:実施せず

表 3

(1 ロット)

| 保存条件<br>/<br>保存形態                   | 測定時期         | 結果                        |                       |             |
|-------------------------------------|--------------|---------------------------|-----------------------|-------------|
|                                     |              | 試験開始時                     | 60 万 lx・hr            | 120 万 lx・hr |
| 25℃<br>45%RH<br>3000 lx<br>/<br>PTP | 外観           | 黄色楕円形の<br>フィルム<br>コーティング錠 | 黄色楕円形のフィルム<br>コーティング錠 |             |
|                                     | 判定           | —                         | ◎                     |             |
|                                     | 溶出性(%)       | 94.9-101.2                | 93.7-101.1            | 93.8-101.2  |
|                                     | 判定           | —                         | ◎                     | ◎           |
|                                     | 含量(%)        | 100.33                    | 100.00                | 99.49       |
|                                     | 判定           | —                         | ◎                     | ◎           |
|                                     | 純度試験<br>(判定) | —                         | ◎                     |             |
|                                     | 硬度(kg 重)     | 17.7                      | 17.3                  | 18.0        |
|                                     | 判定           | —                         | ◎                     | ◎           |

「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成 11 年 8 月 20 日 日本病院薬剤師会)に準じて判定した。

—:実施せず

(2)-3：ポリエチレン製チャック付き袋に入れた PTP 状態の安定性

●レベチラセタム錠 250mg 「タカタ」<sup>9)</sup>

本剤は、下記の保存条件において全て規格内であった。

表

(1 ロット)

| 保存条件<br>/<br>保存形態                                     | 測定時期      | 結果                |                   |            |            |
|-------------------------------------------------------|-----------|-------------------|-------------------|------------|------------|
|                                                       |           | 試験開始時             | 1 箇月              | 2 箇月       | 3 箇月       |
| 25℃<br>75%RH<br>遮光<br>/<br>PTP<br>+<br>ポリエチレン製チャック付き袋 | 外観        | 青色楕円形のフィルムコーティング錠 | 青色楕円形のフィルムコーティング錠 |            |            |
|                                                       | 判定        | —                 | ◎                 |            |            |
|                                                       | 水分 (%)    | 0.74              | 1.01              | 1.02       | 1.22       |
|                                                       | 判定        | —                 | ◎                 | ◎          | ◎          |
|                                                       | 溶出性 (%)   | 98.5-101.3        | 95.9-101.1        | 96.4-101.4 | 97.7-100.6 |
|                                                       | 判定        | —                 | ◎                 | ◎          | ◎          |
|                                                       | 含量 (%)    | 99.45             | 100.13            | 100.09     | 100.11     |
|                                                       | 判定        | —                 | ◎                 | ◎          | ◎          |
|                                                       | 純度試験 (判定) | —                 | ◎                 |            |            |
|                                                       | 硬度 (kg 重) | 13.7              | 17.8              | 16.3       | 10.2       |
|                                                       | 判定        | —                 | ◎                 | ◎          | ◎          |

「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成 11 年 8 月 20 日 日本病院薬剤師会)に準じて判定した。

—:実施せず

●レベチラセタム錠 500mg 「タカタ」<sup>10)</sup>

本剤は、下記の保存条件において全て規格内であった。

【参考】

本剤は、「25℃、75%RH、遮光、PTP」で3箇月間の保存条件の同試験項目では溶出性が規格外であったため、湿度に注意が必要である。

表

(1ロット)

| 保存条件<br>/<br>保存形態                                     | 測定時期     | 結果                |                   |           |            |
|-------------------------------------------------------|----------|-------------------|-------------------|-----------|------------|
|                                                       |          | 試験開始時             | 1 箇月              | 2 箇月      | 3 箇月       |
| 25℃<br>75%RH<br>遮光<br>/<br>PTP<br>+<br>ポリエチレン製チャック付き袋 | 外観       | 黄色楕円形のフィルムコーティング錠 | 黄色楕円形のフィルムコーティング錠 |           |            |
|                                                       | 判定       | —                 | ◎                 |           |            |
|                                                       | 水分(%)    | 0.51              | 0.84              | 0.96      | 1.15       |
|                                                       | 判定       | —                 | ◎                 | ◎         | ◎          |
|                                                       | 溶出性(%)   | 93.2-100.8        | 83.1-100.3        | 89.9-99.2 | 92.1-100.4 |
|                                                       | 判定       | —                 | ◎                 | ◎         | ◎          |
|                                                       | 含量(%)    | 99.71             | 99.76             | 99.81     | 99.49      |
|                                                       | 判定       | —                 | ◎                 | ◎         | ◎          |
|                                                       | 純度試験(判定) | —                 | ◎                 |           |            |
|                                                       | 硬度(kg 重) | 17.7              | 23.0              | 19.7      | 12.3       |
|                                                       | 判定       | —                 | ◎                 | ◎         | ○          |

「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日日本病院薬剤師会)に準じて判定した。

—:実施せず

## 5. 調製法及び溶解後の安定性

### 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。

### 「V.2. 用法及び用量」参照

#### ●レベチラセタム DS50% 「タカタ」

検体の調製方法: レベチラセタム DS50% 「タカタ」1g を精密に量り、水 50mL を加え、振り混ぜる。

表

(1 ロット)

| 保存条件<br>/<br>保存形態           | 試験項目   | 結果            |               |
|-----------------------------|--------|---------------|---------------|
|                             |        | 試験開始時         | 24 時間         |
| 室温<br>室内散光下<br>/<br>透明ガラス容器 | 溶状     | わずかに<br>白濁した液 | わずかに<br>白濁した液 |
|                             | 含量 (%) | 98.37         | 99.27         |

## 6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

### 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。

### ●レベチラセタム DS50%「タカタ」<sup>11)</sup>

#### 1. 試料の調製

固形：レベチラセタム DS50%「タカタ」と配合薬剤について配合薬剤一覧表（固形）に従って配合した。

液状：レベチラセタム DS50%「タカタ」と配合薬剤について配合薬剤一覧表（液状）に従って配合し、水を加えて正確に 50mL とした後、定量、外観および再分散性用として各 10mL に分けた。

#### 2. 試験方法

##### (1) 保存条件

25℃、60%RH、遮光

##### (2) 保存方法

固形：プラスチックシャーレ（外観）及びメスフラスコ（含量）、開放

液状：透明ガラス容器（外観及び再分散性）及びメスフラスコ（含量）、密栓

##### (3) 測定時期

固形：配合直後、30、60 及び 90 日後

液状：配合直後、6 時間後、1 及び 3 日後

##### (4) 測定方法

##### 1) 外 観：

固形：目視にて色調、凝集、湿潤などの変化を観察した。

液状：目視にて色調及び澄明性を観察した。

##### 2) 再分散性：

液状：容器を 5 秒間倒立させ、次いで 5 秒間正立させる操作を 1 回とし、懸濁液が均質に分散するまでの回数を測定した。

均質に分散するまでの回数が 9 回までは良好、10 回以上は不良とした。

##### 3) 含 量：レベチラセタム DS50%「タカタ」の定量試験法を準用した。

製剤の規格値を用いて判定した。

## レベチラセタム DS50%「タカタ」配合変化試験 配合薬剤一覧表

(固形)

| 薬効分類                      | No. | 配合薬剤               | 本剤 1g<br>に対する<br>配合量<br>(mg) | 組成          |
|---------------------------|-----|--------------------|------------------------------|-------------|
| 抗てんかん剤、<br>精神神経用剤         | 1   | デパケン細粒 40%         | 340                          | バルプロ酸ナトリウム  |
|                           | 2   | テグレトール細粒 50%       | 200                          | カルバマゼピン     |
| 抗てんかん剤                    | 3   | フィコンパ細粒 1%         | 1600                         | ペランパネル水和物   |
|                           | 4   | エクセグラン散 20%        | 340                          | ゾニサミド       |
|                           | 5   | アレビアチン散 10%        | 660                          | フェニトイン      |
|                           | 6   | トピナ細粒 10%          | 4000                         | トピラマート      |
|                           | 7   | リボトリール細粒 0.5%      | 140                          | クロナゼパム      |
|                           | 8   | マイスタン細粒 1%         | 340                          | クロバザム       |
| 精神神経用剤                    | 9   | セロクエル細粒 50%        | 900                          | クエチアピンプマル酸塩 |
|                           | 10  | クエチアピン細粒 50%「EE」   | 900                          | クエチアピンプマル酸塩 |
|                           | 11  | グラマリール細粒 10%       | 750                          | チアプリド塩酸塩    |
|                           | 12  | エビリファイ散 1%         | 300                          | アリピプラゾール    |
|                           | 13  | アリピプラゾール細粒 1%「タカタ」 | 300                          | アリピプラゾール    |
|                           | 14  | リスパダール細粒 1%        | 100                          | リスペリドン      |
|                           | 15  | リスペリドン細粒 1%「タカタ」   | 100                          | リスペリドン      |
| 精神神経用剤、<br>その他の消化器<br>官用薬 | 16  | ジプレキサ細粒 1%         | 3000                         | オランザピン      |
| 催眠鎮静剤、<br>抗不安剤、<br>抗てんかん剤 | 17  | フェノバル散 10%         | 2300                         | フェノバルビタール   |



レベチラセタム DS50%「タカタ」配合変化試験 配合薬剤一覧表

(固形)

| 薬効分類           | No. | 配合薬剤     | 本剤 1g<br>に対する<br>配合量<br>(mg) | 組成    |
|----------------|-----|----------|------------------------------|-------|
| 催眠鎮静剤、<br>抗不安剤 | 18  | セルシン散 1% | 60                           | ジアゼパム |

レベチラセタム DS50%「タカタ」配合変化試験結果

(固形)

| No. | 配合薬剤            | 試験項目   |    | 試験時期  |       |       |       |
|-----|-----------------|--------|----|-------|-------|-------|-------|
|     |                 |        |    | 配合直後  | 30 日後 | 60 日後 | 90 日後 |
| 1   | デパケン<br>細粒 40%  | 性状     | 色調 | 白色    | 白色    | 白色    | 白色    |
|     |                 |        | 凝集 | 無し    | 無し    | 無し    | 無し    |
|     |                 |        | 湿潤 | 無し    | 無し    | 無し    | 無し    |
|     |                 | 含量(%)  |    | 100.5 | 99.3  | 100.1 | 98.7  |
|     |                 | 残存率(%) |    | 100.0 | 98.8  | 99.6  | 98.2  |
| 2   | テグレート<br>細粒 50% | 性状     | 色調 | 白色    | 白色    | 白色    | 白色    |
|     |                 |        | 凝集 | 無し    | 無し    | 無し    | 無し    |
|     |                 |        | 湿潤 | 無し    | 無し    | 無し    | 無し    |
|     |                 | 含量(%)  |    | 99.4  | 99.4  | 99.6  | 99.0  |
|     |                 | 残存率(%) |    | 100.0 | 100.0 | 100.2 | 99.6  |
| 3   | フィコンパ<br>細粒 1%  | 性状     | 色調 | 黄白色   | 黄白色   | 黄白色   | 黄白色   |
|     |                 |        | 凝集 | 無し    | 無し    | 無し    | 無し    |
|     |                 |        | 湿潤 | 無し    | 無し    | 無し    | 無し    |
|     |                 | 含量(%)  |    | 98.9  | 99.0  | 99.5  | 99.6  |
|     |                 | 残存率(%) |    | 100.0 | 100.1 | 100.6 | 100.7 |
| 4   | エクセグラン<br>散 20% | 性状     | 色調 | 白色    | 白色    | 白色    | 白色    |
|     |                 |        | 凝集 | 無し    | 無し    | 無し    | 無し    |
|     |                 |        | 湿潤 | 無し    | 無し    | 無し    | 無し    |
|     |                 | 含量(%)  |    | 98.7  | 99.9  | 100.0 | 99.2  |
|     |                 | 残存率(%) |    | 100.0 | 101.2 | 101.3 | 100.5 |
| 5   | アレビアチン<br>散 10% | 性状     | 色調 | 白色    | 白色    | 白色    | 白色    |
|     |                 |        | 凝集 | 無し    | 無し    | 無し    | 無し    |
|     |                 |        | 湿潤 | 無し    | 無し    | 無し    | 無し    |
|     |                 | 含量(%)  |    | 99.7  | 100.2 | 100.4 | 99.2  |
|     |                 | 残存率(%) |    | 100.0 | 100.5 | 100.7 | 99.5  |
| 6   | トピナ細粒 10%       | 性状     | 色調 | 白色    | 白色    | 白色    | 白色    |
|     |                 |        | 凝集 | 無し    | 無し    | 無し    | 無し    |
|     |                 |        | 湿潤 | 無し    | 無し    | 無し    | 無し    |
|     |                 | 含量(%)  |    | 99.8  | 100.0 | 100.6 | 101.8 |
|     |                 | 残存率(%) |    | 100.0 | 100.2 | 100.8 | 102.0 |

## レベチラセタム DS50%「タカタ」配合変化試験結果

(固形)

| No. | 配合薬剤                   | 試験項目   |    | 試験時期         |              |              |              |
|-----|------------------------|--------|----|--------------|--------------|--------------|--------------|
|     |                        |        |    | 配合直後         | 30 日後        | 60 日後        | 90 日後        |
| 7   | リボトリール<br>細粒 0.5%      | 性状     | 色調 | 白色及びうすいだいだい色 | 白色及びうすいだいだい色 | 白色及びうすいだいだい色 | 白色及びうすいだいだい色 |
|     |                        |        | 凝集 | 無し           | 無し           | 無し           | 無し           |
|     |                        |        | 湿潤 | 無し           | 無し           | 無し           | 無し           |
|     |                        | 含量(%)  |    | 99.4         | 99.8         | 99.9         | 99.4         |
|     |                        | 残存率(%) |    | 100.0        | 100.4        | 100.5        | 100.0        |
| 8   | マイスタン<br>細粒 1%         | 性状     | 色調 | 白色           | 白色           | 白色           | 白色           |
|     |                        |        | 凝集 | 無し           | 無し           | 無し           | 無し           |
|     |                        |        | 湿潤 | 無し           | 無し           | 無し           | 無し           |
|     |                        | 含量(%)  |    | 99.3         | 99.9         | 99.5         | 99.8         |
|     |                        | 残存率(%) |    | 100.0        | 100.6        | 100.2        | 100.5        |
| 9   | セロクエル<br>細粒 50%        | 性状     | 色調 | 白色           | 白色           | 白色           | 白色           |
|     |                        |        | 凝集 | 無し           | 無し           | 無し           | 無し           |
|     |                        |        | 湿潤 | 無し           | 無し           | 無し           | 無し           |
|     |                        | 含量(%)  |    | 99.9         | 100.3        | 100.7        | 99.9         |
|     |                        | 残存率(%) |    | 100.0        | 100.4        | 100.8        | 100.0        |
| 10  | クエチアピン<br>細粒 50%「EE」   | 性状     | 色調 | 白色           | 白色           | 白色           | 白色           |
|     |                        |        | 凝集 | 無し           | 無し           | 無し           | 無し           |
|     |                        |        | 湿潤 | 無し           | 無し           | 無し           | 無し           |
|     |                        | 含量(%)  |    | 99.9         | 99.7         | 100.6        | 99.2         |
|     |                        | 残存率(%) |    | 100.0        | 99.8         | 100.7        | 99.3         |
| 11  | グラマリール<br>細粒 10%       | 性状     | 色調 | 微帯黄白色        | 微帯黄白色        | 微帯黄白色        | 微帯黄白色        |
|     |                        |        | 凝集 | 無し           | 無し           | 無し           | 無し           |
|     |                        |        | 湿潤 | 無し           | 無し           | 無し           | 無し           |
|     |                        | 含量(%)  |    | 99.0         | 99.8         | 99.7         | 99.5         |
|     |                        | 残存率(%) |    | 100.0        | 100.8        | 100.7        | 100.5        |
| 12  | エビリファイ<br>散 1%         | 性状     | 色調 | 白色           | 白色           | 白色           | 白色           |
|     |                        |        | 凝集 | 無し           | 無し           | 無し           | 無し           |
|     |                        |        | 湿潤 | 無し           | 無し           | 無し           | 無し           |
|     |                        | 含量(%)  |    | 99.3         | 100.0        | 100.1        | 99.6         |
|     |                        | 残存率(%) |    | 100.0        | 100.7        | 100.8        | 100.3        |
| 13  | アリピプラゾール<br>細粒 1%「タカタ」 | 性状     | 色調 | 白色           | 白色           | 白色           | 白色           |
|     |                        |        | 凝集 | 無し           | 無し           | 無し           | 無し           |
|     |                        |        | 湿潤 | 無し           | 無し           | 無し           | 無し           |
|     |                        | 含量(%)  |    | 99.6         | 99.5         | 100.1        | 99.4         |
|     |                        | 残存率(%) |    | 100.0        | 99.9         | 100.5        | 99.8         |
| 14  | リスパダール<br>細粒 1%        | 性状     | 色調 | 白色           | 白色           | 白色           | 白色           |
|     |                        |        | 凝集 | 無し           | 無し           | 無し           | 無し           |
|     |                        |        | 湿潤 | 無し           | 無し           | 無し           | 無し           |
|     |                        | 含量(%)  |    | 99.8         | 100.0        | 100.2        | 99.5         |
|     |                        | 残存率(%) |    | 100.0        | 100.2        | 100.4        | 99.7         |

レベチラセタム DS50%「タカタ」配合変化試験結果

(固形)

| No. | 配合薬剤                 | 試験項目   |    | 試験時期  |       |       |       |
|-----|----------------------|--------|----|-------|-------|-------|-------|
|     |                      |        |    | 配合直後  | 30 日後 | 60 日後 | 90 日後 |
| 15  | リスペリドン<br>細粒 1%「タカタ」 | 性状     | 色調 | 白色    | 白色    | 白色    | 白色    |
|     |                      |        | 凝集 | 無し    | 無し    | 無し    | 無し    |
|     |                      |        | 湿潤 | 無し    | 無し    | 無し    | 無し    |
|     |                      | 含量(%)  |    | 98.9  | 99.8  | 99.5  | 99.3  |
|     |                      | 残存率(%) |    | 100.0 | 100.9 | 100.6 | 100.4 |
| 16  | ジプレキサ<br>細粒 1%       | 性状     | 色調 | 微黄白色  | 微黄白色  | 微黄白色  | 微黄白色  |
|     |                      |        | 凝集 | 無し    | 無し    | 無し    | 無し    |
|     |                      |        | 湿潤 | 無し    | 無し    | 無し    | 無し    |
|     |                      | 含量(%)  |    | 99.6  | 100.0 | 99.7  | 99.4  |
|     |                      | 残存率(%) |    | 100.0 | 100.4 | 100.1 | 99.8  |
| 17  | フェノバル<br>散 10%       | 性状     | 色調 | 淡赤白色  | 淡赤白色  | 淡赤白色  | 淡赤白色  |
|     |                      |        | 凝集 | 無し    | 無し    | 無し    | 無し    |
|     |                      |        | 湿潤 | 無し    | 無し    | 無し    | 無し    |
|     |                      | 含量(%)  |    | 99.7  | 100.1 | 100.2 | 99.6  |
|     |                      | 残存率(%) |    | 100.0 | 100.4 | 100.5 | 99.9  |
| 18  | セルシン散 1%             | 性状     | 色調 | 白色    | 白色    | 白色    | 白色    |
|     |                      |        | 凝集 | 無し    | 無し    | 無し    | 無し    |
|     |                      |        | 湿潤 | 無し    | 無し    | 無し    | 無し    |
|     |                      | 含量(%)  |    | 99.5  | 99.7  | 100.3 | 99.9  |
|     |                      | 残存率(%) |    | 100.0 | 100.2 | 100.8 | 100.4 |

レベチラセタム DS50%「タカタ」配合変化試験 配合薬剤一覧表

(液状)

| 薬効分類                      | No. | 配合薬剤            | 本剤 1g<br>に対する<br>配合量<br>(mL) | 組成         |
|---------------------------|-----|-----------------|------------------------------|------------|
| 催眠鎮静剤、<br>抗不安剤            | 19  | セルシンシロップ 0.1%   | 0.5                          | ジアゼパム      |
| 抗てんかん剤、<br>精神神経用剤         | 20  | デパケンシロップ 5%     | 2.7                          | バルプロ酸ナトリウム |
| 催眠鎮静剤、<br>抗不安剤、<br>抗てんかん剤 | 21  | フェノバルエリキシル 0.4% | 1.9                          | フェノバルビタール  |

レベチラセタム DS50%「タカタ」配合変化試験結果

(液状)

| No. | 配合薬剤                | 試験項目   |     | 試験時期   |        |        |        |
|-----|---------------------|--------|-----|--------|--------|--------|--------|
|     |                     |        |     | 配合直後   | 6 時間後  | 1 日後   | 3 日後   |
| 19  | セルシン<br>シロップ 0.1%   | 性状     | 色調  | 無色     | 無色     | 無色     | 無色     |
|     |                     |        | 澄明性 | 澄明でない※ | 澄明でない※ | 澄明でない※ | 澄明でない※ |
|     |                     | 再分散性   |     | 良好     | 良好     | 良好     | 良好     |
|     |                     | 含量(%)  |     | 98.4   | 99.6   | 99.9   | 99.3   |
|     |                     | 残存率(%) |     | 100.0  | 101.2  | 101.5  | 100.9  |
| 20  | デパケン<br>シロップ 5%     | 性状     | 色調  | うすい赤色  | うすい赤色  | うすい赤色  | うすい赤色  |
|     |                     |        | 澄明性 | 澄明でない※ | 澄明でない※ | 澄明でない※ | 澄明でない※ |
|     |                     | 再分散性   |     | 良好     | 良好     | 良好     | 良好     |
|     |                     | 含量(%)  |     | 99.3   | 99.5   | 100.1  | 100.0  |
|     |                     | 残存率(%) |     | 100.0  | 100.2  | 100.8  | 100.7  |
| 21  | フェノバル<br>エリキシル 0.4% | 性状     | 色調  | うすい赤色  | うすい赤色  | うすい赤色  | うすい赤色  |
|     |                     |        | 澄明性 | 澄明でない※ | 澄明でない※ | 澄明でない※ | 澄明でない※ |
|     |                     | 再分散性   |     | 良好     | 良好     | 良好     | 良好     |
|     |                     | 含量(%)  |     | 99.6   | 99.5   | 99.8   | 100.0  |
|     |                     | 残存率(%) |     | 100.0  | 99.9   | 100.2  | 100.4  |

※ 懸濁、沈殿、固化、湿潤、配合直後と比べて変色

- レベチラセタム錠 250mg・500mg「タカタ」：該当しない

## 7. 溶出性

- レベチラセタム DS50%「タカタ」<sup>12)</sup>

「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 日付薬食審査発 0229 第 10 号）に従って試験を行ったところ、すべての試験条件においてガイドラインに示された基準に適合し、本剤と標準製剤の溶出挙動の類似性が確認された。溶出試験による類似性の判定は、生物学的に同等であることを意味するものではない。

### 1. 薬剤

- ・試験製剤：レベチラセタム DS50%「タカタ」
- ・標準製剤：ドライシロップ、50%

### 2. 試験方法

日局 一般試験法 溶出試験法（パドル法）

### 3. 試験条件

- ・試験液量：900mL
- ・試験液温：37±0.5℃
- ・試験液：水
  - pH1.2＝溶出試験第 1 液
  - pH4.0＝pH4.0 の薄めた McIlvaine の緩衝液
  - pH6.8＝溶出試験第 2 液
- ・回転数：50rpm  
(50rpm ですべての試験において、15 分以内に試験製剤、標準製剤ともに平均 85%以上溶出したため 100rpm での試験は実施しなかった。)
- ・試験回数：各 12 ベッセル

#### 4. 試験時間

- ・ 5、10 及び 15 分

#### 5. 分析法

液体クロマトグラフィー

#### 6. 判定基準

ガイドラインの判定基準より該当部分を記載。溶出試験による類似性の判定は、生物学的に同等であることを意味するものではない。

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 $\pm$ 15%の範囲にある。

【本試験では、水、pH1.2、pH4.0、pH6.8 が該当】

#### 7. 結果

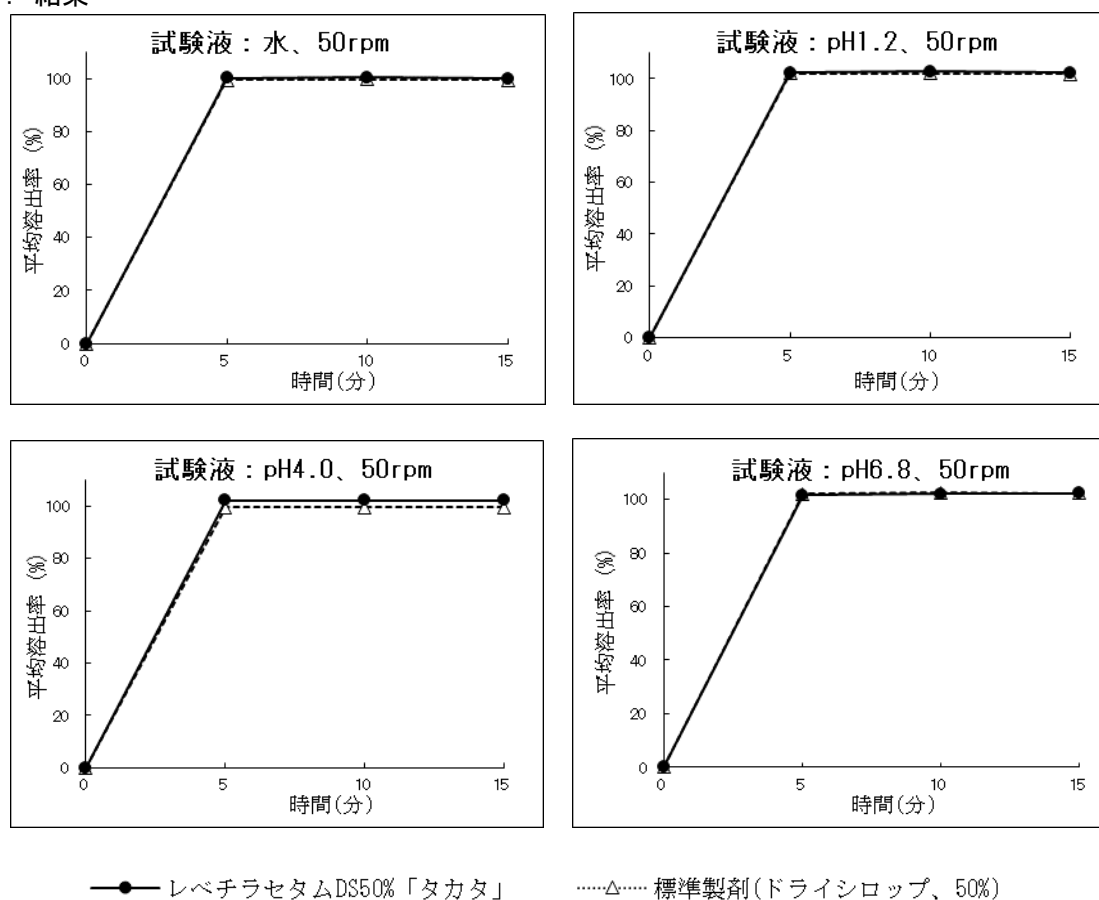


図 レベチラセタム DS50%「タカタ」と標準製剤の平均溶出曲線

表 溶出挙動の類似性の判定結果

| 試験条件  |       | 判定基準              |          | 平均溶出率 (%) |       | 両製剤の差 (%) | 判定 |
|-------|-------|-------------------|----------|-----------|-------|-----------|----|
| 回転数   | 試験液   | 溶出率               | 判定時間 (分) | 標準製剤      | 試験製剤  |           |    |
| 50rpm | 水     | 15 分以内に平均 85%以上溶出 | 15       | 99.5      | 100.0 | /         | 適  |
|       | pH1.2 |                   | 15       | 101.7     | 102.2 |           | 適  |
|       | pH4.0 |                   | 15       | 99.6      | 102.1 |           | 適  |
|       | pH6.8 |                   | 15       | 102.4     | 102.2 |           | 適  |

●レベチラセタム錠 250mg「タカタ」<sup>13)</sup>

本剤は、「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日薬生薬審発0319第1号）」に基づきレベチラセタム錠 500mg「タカタ」を標準製剤としたとき、溶出挙動に基づき生物学的に同等とみなされた。

1. 薬剤

- ・試験製剤：レベチラセタム錠 250mg「タカタ」
- ・標準製剤：レベチラセタム錠 500mg「タカタ」

2. 試験方法

日局 一般試験法 溶出試験法（パドル法）

3. 試験条件

- ・試験液量：900mL
- ・試験液温： $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$
- ・試験液：水
  - pH1.2＝溶出試験第1液
  - pH5.0＝pH5.0の薄めたMcIlvaineの緩衝液
  - pH6.8＝溶出試験第2液
- ・回転数：50rpm  
(50rpmですべての試験において、15分以内に試験製剤、標準製剤ともに平均85%以上溶出したため100rpmでの試験は実施しなかった。)
- ・試験回数：各12ベッセル

4. 試験時間

- ・5、10、15、30及び45分

5. 分析法

液体クロマトグラフィー

6. 判定基準

ガイドラインの判定基準より該当部分を記載。

I. 平均溶出率

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 $\pm 10\%$ の範囲にある。

【本試験では水、pH1.2、pH5.0、pH6.8が該当】

II. 個々の溶出率

最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率について、以下の基準に適合する。

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 $\pm 15\%$ の範囲を超えるものが12個中1個以下で、 $\pm 25\%$ の範囲を超えるものがない。

【本試験では水、pH1.2、pH5.0、pH6.8が該当】

## 7. 結果

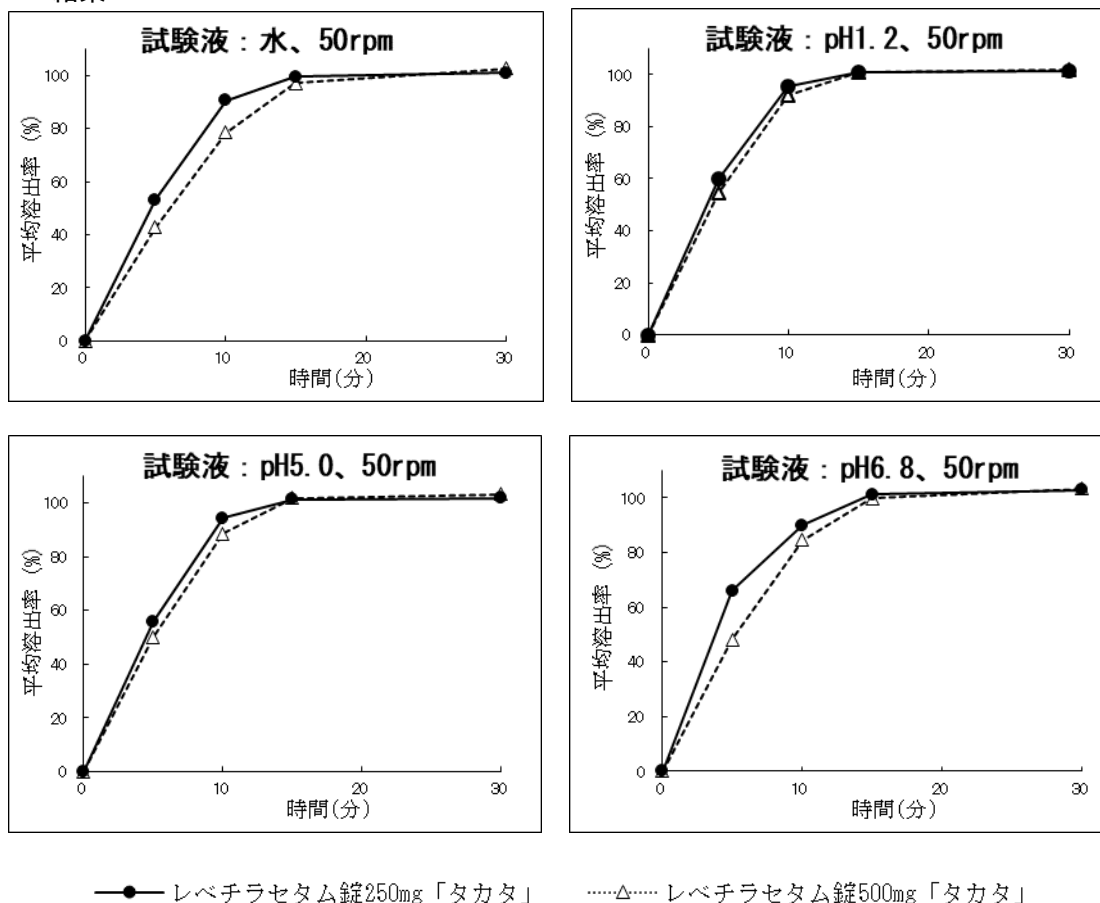


図 レベチラセタム錠 250mg「タカタ」とレベチラセタム錠 500mg「タカタ」の平均溶出曲線

表 溶出挙動の同等性の判定結果

| 試験条件  |       |         | 平均溶出率(%) |       | 判定    |        |
|-------|-------|---------|----------|-------|-------|--------|
| 回転数   | 試験液   | 判定時間(分) | 標準製剤     | 試験製剤  | 平均溶出率 | 個々の溶出率 |
| 50rpm | 水     | 15      | 97.2     | 99.5  | 適     | 適      |
|       | pH1.2 | 15      | 101.2    | 101.1 | 適     | 適      |
|       | pH5.0 | 15      | 101.7    | 101.4 | 適     | 適      |
|       | pH6.8 | 15      | 99.9     | 101.1 | 適     | 適      |

### ●レベチラセタム錠 500mg「タカタ」<sup>14)</sup>

「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 日付薬食審査発 0229 第 10 号)に従って試験を行ったところ、すべての試験条件においてガイドラインに示された基準に適合し、本剤と標準製剤の溶出挙動の類似性が確認された。溶出試験による類似性の判定は、生物学的に同等であることを意味するものではない。

### 1. 薬剤

- ・試験製剤 : レベチラセタム錠 500mg「タカタ」
- ・標準製剤 : 錠剤、500mg

### 2. 試験方法

日局 一般試験法 溶出試験法(パドル法)

### 3. 試験条件

- ・試験液量 : 900mL
- ・試験液温 : 37±0.5℃

・試験液：水

pH1.2＝溶出試験第1液

pH3.0＝pH3.0の薄めたMcIlvaineの緩衝液

pH6.8＝溶出試験第2液

・回転数：50rpm

(50rpmですべての試験において、15分以内に試験製剤、標準製剤ともに平均85%以上溶出したため100rpmでの試験は実施しなかった。)

・試験回数：各12ベッセル

#### 4. 試験時間

・5、10、15、30及び45分

#### 5. 分析法

液体クロマトグラフィー

#### 6. 判定基準

ガイドラインの判定基準より該当部分を記載。溶出試験による類似性の判定は、生物学的に同等であることを意味するものではない。

①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 $\pm 15\%$ の範囲にある。

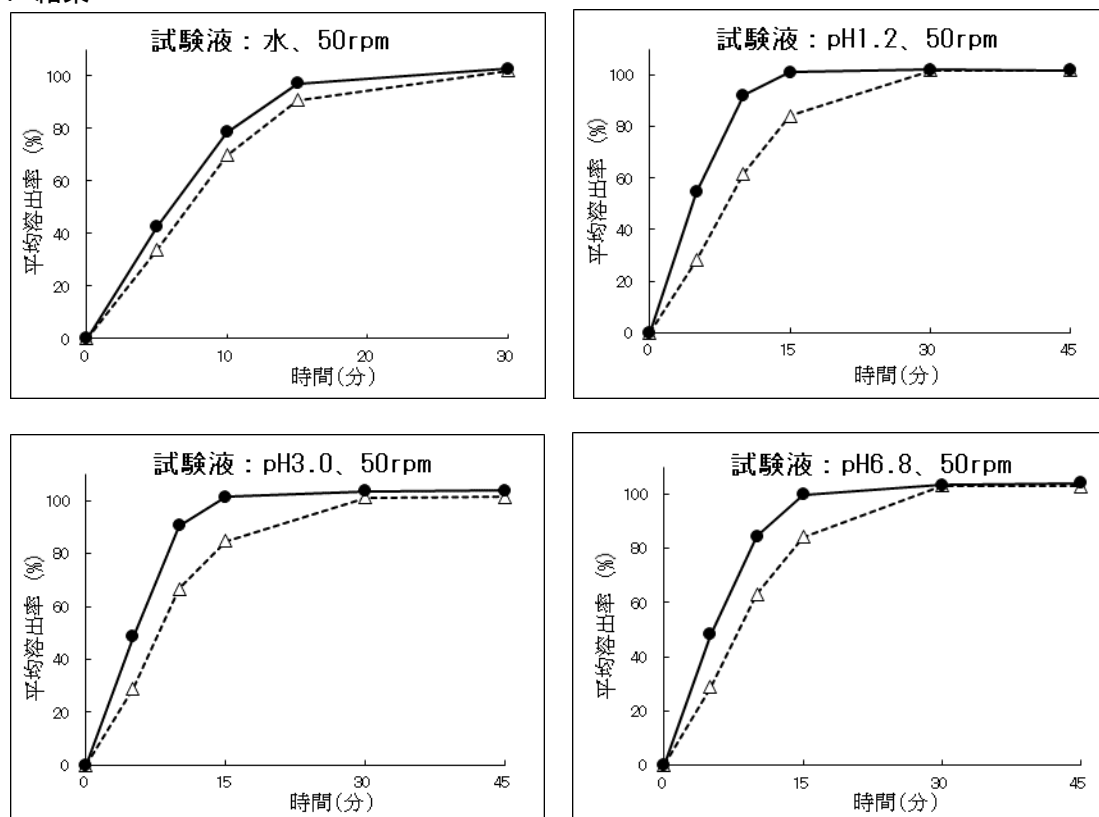
【本試験では、水が該当】

②標準製剤が15～30分に平均85%以上溶出する場合

標準製剤の平均溶出率が60%及び85%付近となる適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲にあるか、又はf2関数の値が42以上である。

【本試験では、pH1.2、pH3.0、pH6.8が該当】

#### 7. 結果



—●— レベチラセタム錠500mg「タカタ」      .....△..... 標準製剤 (錠剤、500mg)

図 レベチラセタム錠 500mg「タカタ」と標準製剤の平均溶出曲線



表 溶出挙動の類似性の判定結果

| 試験条件  |       | 判定基準                      |             | 平均溶出率(%) |          | 両製剤の<br>差又は<br>f2 値 | 判定 |
|-------|-------|---------------------------|-------------|----------|----------|---------------------|----|
| 回転数   | 試験液   | 溶出率又は<br>f2 値             | 判定時間<br>(分) | 標準<br>製剤 | 試験<br>製剤 |                     |    |
| 50rpm | 水     | 15 分以内<br>に平均 85%<br>以上溶出 | 15          | 90.8     | 97.2     |                     | 適  |
|       | pH1.2 | f2 値<br>42 以上             | 15          | 84.2     | 101.2    | f2 値<br>50          | 適  |
|       |       |                           | 30          | 101.9    | 102.2    |                     |    |
|       |       |                           | 45          | 102.0    | 101.9    |                     |    |
|       | pH3.0 |                           | 15          | 84.7     | 101.4    | f2 値<br>50          | 適  |
|       |       |                           | 30          | 101.2    | 103.7    |                     |    |
|       |       |                           | 45          | 101.4    | 104.0    |                     |    |
|       | pH6.8 |                           | 15          | 84.2     | 99.9     | f2 値<br>52          | 適  |
|       |       |                           | 30          | 103.1    | 103.3    |                     |    |
|       |       |                           | 45          | 103.0    | 104.0    |                     |    |

## 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

- (1) 薄層クロマトグラフィー
- (2) 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

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

該当資料なし

## 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 DS50%「タカタ」

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・500mg「タカタ」

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。

#### <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<br>ニンクリア<br>ランス<br>(mL/min) | ≥ 80                     | ≥ 50-＜80                 | ≥ 30-＜50                | ＜30                     | 透析中の<br>腎不全<br>患者        | 血液透析<br>後の補充<br>用量 |
|----------------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------|
| 1 日<br>投与量                       | 1000～<br>3000mg          | 1000～<br>2000mg          | 500～<br>1500mg          | 500～<br>1000mg          | 500～<br>1000mg           |                    |
| 通常<br>投与量                        | 1 回<br>500mg<br>1 日 2 回  | 1 回<br>500mg<br>1 日 2 回  | 1 回<br>250mg<br>1 日 2 回 | 1 回<br>250mg<br>1 日 2 回 | 1 回<br>500mg<br>1 日 1 回  | 250mg              |
| 最高<br>投与量                        | 1 回<br>1500mg<br>1 日 2 回 | 1 回<br>1000mg<br>1 日 2 回 | 1 回<br>750mg<br>1 日 2 回 | 1 回<br>500mg<br>1 日 2 回 | 1 回<br>1000mg<br>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

該当資料なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

フェニトイン、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

レベチラセタムは、各種受容体及び主要なイオンチャネルとは結合しないが<sup>1)</sup>、神経終末のシナプス小胞たん白質 2A (SV2A) との結合<sup>1,2)</sup>、N 型  $\text{Ca}^{2+}$ チャネル阻害<sup>3)</sup>、細胞内  $\text{Ca}^{2+}$ の遊離抑制<sup>4)</sup>、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<sup>5)</sup>、神経細胞間の過剰な同期化の抑制<sup>6)</sup> 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<sup>7)</sup>。

#### (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<sup>15, 16)</sup>

|                      | 最高血中濃度到達時間 (hr)    |
|----------------------|--------------------|
| レベチラセタム DS50% 「タカタ」  | 0.54 ± 0.36 (n=26) |
| レベチラセタム錠 500mg 「タカタ」 | 0.56 ± 0.22 (n=32) |

#### (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 DS50% 「タカタ」<sup>15)</sup>

本剤と標準製剤（ドライシロップ、50%）を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1g（レベチラセタムとして 500mg）、健康成人男性に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、C<sub>max</sub>）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) の範囲であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

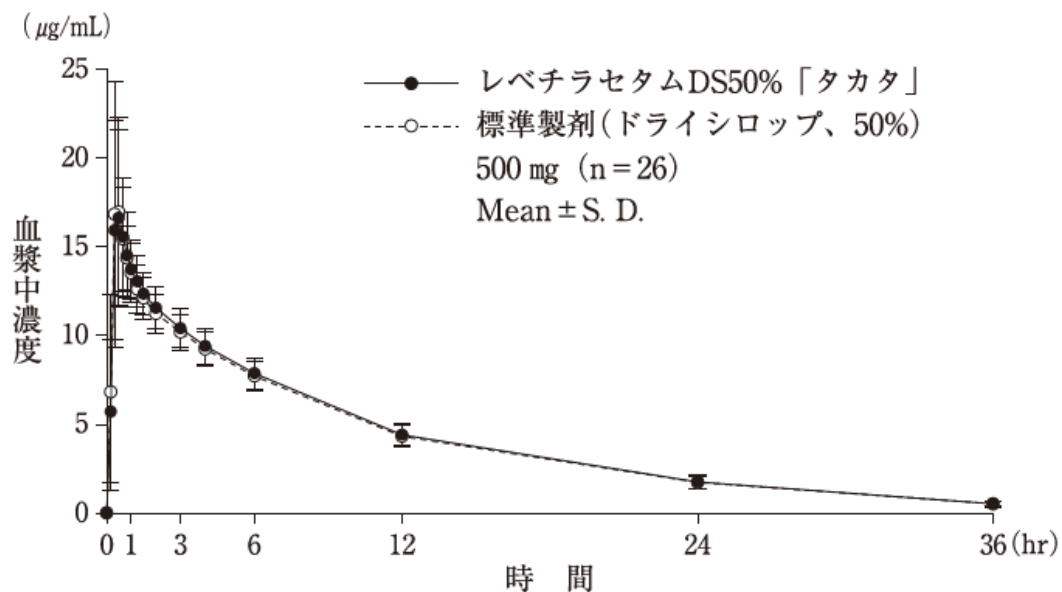


図 レベチラセタム DS50% 「タカタ」と標準製剤の平均血漿中濃度推移

表 薬物動態パラメータ

| 製剤                     | 評価パラメータ                                           |                                     | 参考パラメータ         |                          |
|------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------|--------------------------|
|                        | AUCt<br>( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ ) | Cmax<br>( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) | tmax<br>(hr)    | t <sub>1/2</sub><br>(hr) |
| レベチラセタム DS50%<br>「タカタ」 | 150.731 $\pm$ 18.191                              | 18.836 $\pm$ 4.237                  | 0.54 $\pm$ 0.36 | 7.76 $\pm$ 0.63          |
| 標準製剤<br>(ドライシロップ、50%)  | 148.413 $\pm$ 18.151                              | 19.734 $\pm$ 4.628                  | 0.50 $\pm$ 0.23 | 7.76 $\pm$ 0.65          |

(Mean $\pm$ S. D., n=26)

※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。

●レベチラセタム錠 250mg 「タカタ」<sup>13)</sup>

本剤は、「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 日薬生薬審発 0319 第 1 号）」に基づきレベチラセタム錠 500mg 「タカタ」を標準製剤としたとき、溶出挙動に基づき生物学的に同等とみなされた。（「VI. 7. 溶出性」参照）

●レベチラセタム錠 500mg 「タカタ」<sup>16)</sup>

本剤と標準製剤（錠剤、500mg）を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（レベチラセタムとして 500mg）、健康成人男性に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、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) の範囲であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

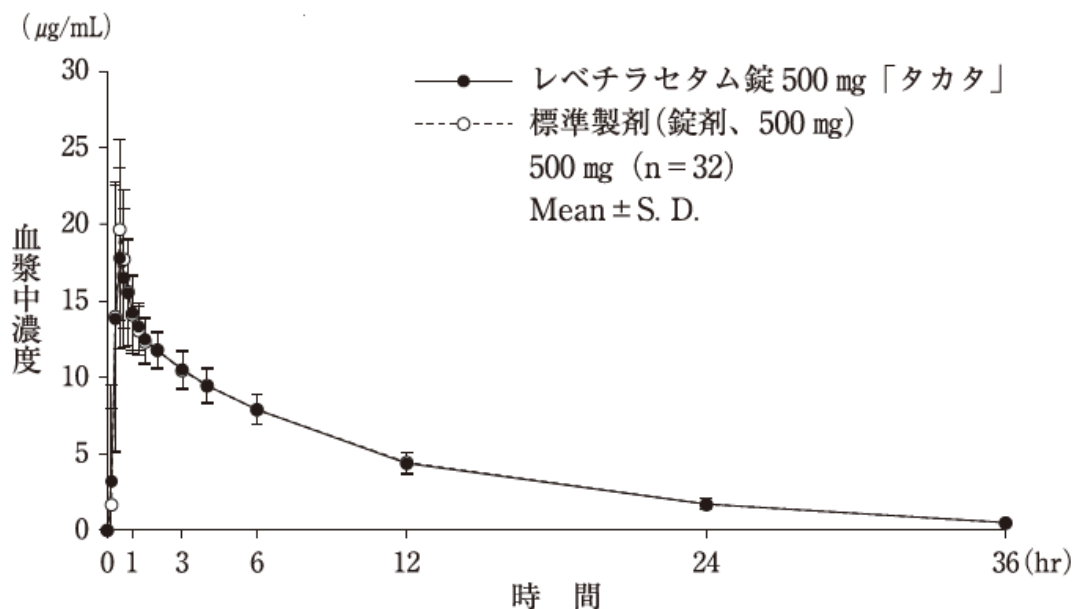


図 レベチラセタム錠 500mg 「タカタ」と標準製剤の平均血漿中濃度推移

表 薬物動態パラメータ

| 製剤                     | 評価パラメータ                                           |                                     | 参考パラメータ         |                          |
|------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------|--------------------------|
|                        | AUCt<br>( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ ) | Cmax<br>( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) | tmax<br>(hr)    | t <sub>1/2</sub><br>(hr) |
| レベチラセタム錠<br>500mg「タカタ」 | 149.979 $\pm$ 19.844                              | 21.208 $\pm$ 5.180                  | 0.56 $\pm$ 0.22 | 7.62 $\pm$ 0.63          |
| 標準製剤<br>(錠剤、500mg)     | 151.003 $\pm$ 22.802                              | 21.876 $\pm$ 5.304                  | 0.57 $\pm$ 0.29 | 7.63 $\pm$ 0.67          |

(Mean $\pm$ S. D., n=32)

※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<sup>15, 16)</sup>

|                     | 消失速度定数 [kel (hr <sup>-1</sup> )] |
|---------------------|----------------------------------|
| レベチラセタム DS50%「タカタ」  | 0.0899 $\pm$ 0.0076              |
| レベチラセタム錠 500mg「タカタ」 | 0.0916 $\pm$ 0.0080              |

## (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」参照

#### (3) 乳汁への移行性

「Ⅷ. 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」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**

該当資料なし

## 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

添付文書に記載なし

### 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（「V. 2. 用法及び用量」〈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（「V. 2. 用法及び用量」〈用法・用量に関連する使用上の注意〉の項参照）
- (3) 高齢者（「VIII. 9. 高齢者への投与」の項参照）
- (4) 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。〕（DS）

### 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

添付文書に記載なし

### (2) 併用注意とその理由

添付文書に記載なし

## 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

#### 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<sup>17)</sup>** 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) <b>悪性症候群</b> | 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

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。

|               | 頻度不明                                                                                                                                                                                                 |
|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>精神神経系</b>  | 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 |
| <b>眼</b>      | 複視、結膜炎、眼精疲労、眼そう痒症、麦粒腫、霧視                                                                                                                                                                             |
| <b>血液</b>     | 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                                                                                                                                                          |
| <b>循環器</b>    | 高血圧、心電図 QT 延長                                                                                                                                                                                        |
| <b>消化器</b>    | 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                                                                                                                                           |
| <b>肝臓</b>     | 肝機能異常、ALP 増加                                                                                                                                                                                         |
| <b>泌尿・生殖器</b> | 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                                                                                                                                                                   |
| <b>呼吸器</b>    | 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                                                                                                                                                   |
| <b>代謝及び栄養</b> | 食欲不振                                                                                                                                                                                                 |
| <b>皮膚</b>     | 湿疹、発疹、ざ瘡、皮膚炎、単純ヘルペス、带状疱疹、そう痒症、白癬感染、脱毛症、多形紅斑、血管性浮腫                                                                                                                                                    |
| <b>筋骨格系</b>   | 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                                                                                                                                                                    |
| <b>感覚器</b>    | 耳鳴、回転性めまい                                                                                                                                                                                            |
| <b>その他</b>    | 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

「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）」に以下の記載あり。

### 【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

「Ⅷ. 8. (2) 重大な副作用と初期症状」に以下の記載あり。

#### 重大な副作用（頻度不明）

- 2) **薬剤性過敏症症候群**<sup>17)</sup> 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。

「Ⅷ. 8. (3) その他の副作用」に以下の記載あり。

皮膚：湿疹、発疹、そう痒症

## 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。（「Ⅴ. 2. 用法及び用量」〈用法・用量に関連する使用上の注意〉、「Ⅷ. 5. 慎重投与内容とその理由」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

添付文書に記載なし

## 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)  
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

添付文書に記載なし

## **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

(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 DS50%「タカタ」：処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
レベチラセタム錠 250mg「タカタ」：処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
レベチラセタム錠 500mg「タカタ」：処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
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：外箱等に表示(3 年)

### 3. 貯法・保存条件

気密容器・室温保存

### 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

- レベチラセタム錠 250mg・500mg「タカタ」  
本剤は高温高湿を避けて保存すること。

#### (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」参照

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

#### (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 DS50%「タカタ」  | バラ包装：100g（プラスチック瓶）    |
| レベチラセタム錠 250mg「タカタ」 | PTP 包装：100 錠（10 錠×10） |
| レベチラセタム錠 500mg「タカタ」 | PTP 包装：100 錠（10 錠×10） |

## 7. 容器の材質

表 レベチラセタム DS50%「タカタ」

|      |                                               |
|------|-----------------------------------------------|
| バラ包装 | 瓶：ポリエチレン<br>キャップ：ポリプロピレン（シリカゲル乾燥剤入り）<br>個装箱：紙 |
|------|-----------------------------------------------|

表 レベチラセタム錠 250mg・500mg「タカタ」

|        |                                                                |
|--------|----------------------------------------------------------------|
| PTP 包装 | PTP：ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔<br>ピロー：アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム<br>個装箱：紙 |
|--------|----------------------------------------------------------------|

## 8. 同一成分・同効薬

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

## 9. 国際誕生年月日

1999 年 11 月 30 日

## 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 DS50%<br>「タカタ」  | 2021 年 8 月 16 日 | 30300AMX00373 |
| レベチラセタム錠 250mg<br>「タカタ」 | 2021 年 8 月 16 日 | 30300AMX00371 |
| レベチラセタム錠 500mg<br>「タカタ」 | 2021 年 8 月 16 日 | 30300AMX00372 |

## 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

本剤は投与期間制限医薬品に該当しない。

## 16. 各種コード

| 販売名                     | HOT コード(9 桁) | 厚生労働省薬価基準<br>収載医薬品コード | レセプト電算コード |
|-------------------------|--------------|-----------------------|-----------|
| レベチラセタム DS50%<br>「タカタ」  | 128746201    | 1139010R1071          | 622874601 |
| レベチラセタム錠 250mg<br>「タカタ」 | 128744801    | 1139010F1083          | 622874401 |
| レベチラセタム錠 500mg<br>「タカタ」 | 128745501    | 1139010F2080          | 622874501 |

## 17. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

## XI. 文献

### 1. 引用文献

- 1) Noyer, M., et al. : Eur. J. Pharmacol., **286** (2) : 137, 1995.
- 2) Lynch, B. A., et al. : Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A., **101** (26) : 9861, 2004.
- 3) Lukyanetz, E. A., et al. : Epilepsia, **43** (1) : 9, 2002.
- 4) Pisani, A., et al. : Epilepsia, **45** (7) : 719, 2004.
- 5) Rigo, J. M., et al. : Br. J. Pharmacol., **136** (5) : 659, 2002.
- 6) Margineanu, D. G., et al. : Pharmacol. Res., **42** (4) : 281, 2000.
- 7) Kaminski, R. M., et al. : Neuropharmacology, **54** (4) : 715, 2008.
- 8) 高田製薬(株)社内資料 (DS50% : 安定性)
- 9) 高田製薬(株)社内資料 (錠 250mg : 安定性)
- 10) 高田製薬(株)社内資料 (錠 500mg : 安定性)
- 11) 高田製薬(株)社内資料 (DS50% : 配合変化)
- 12) 高田製薬(株)社内資料 (DS50% : 溶出性)
- 13) 高田製薬(株)社内資料 (錠 250mg : 生物学的同等性及び溶出性)
- 14) 高田製薬(株)社内資料 (錠 500mg : 溶出性)
- 15) 高田製薬(株)社内資料 (DS50% : 生物学的同等性)
- 16) 高田製薬(株)社内資料 (錠 500mg : 生物学的同等性)
- 17) 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
- 18) 高田製薬(株)社内資料 (錠 250mg・500mg : 粉碎後の安定性)
- 19) 高田製薬(株)社内資料 (DS50% : 崩壊・懸濁性及び経管チューブ通過性)
- 20) 高田製薬(株)社内資料 (錠 250mg・500mg : 崩壊・懸濁性及び経管チューブ通過性)

### 2. その他の参考文献

該当資料なし

## **XII. 参考資料**

### **1. 主な外国での発売状況**

該当資料なし

### **2. 海外における臨床支援情報**

該当資料なし

## 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

#### 情報に関する注意

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

#### (1) 粉砕<sup>18)</sup>

##### 1. 概要

「25℃、45%RH、3000 lx、気密」の保存条件では、本剤 250mg・500mg の製剤の規格値を用いて判定した項目は 120 万 lx・hr 規格内であった。(表 2、4 参照)

「25℃、75%RH、遮光、開放」の保存条件では、本剤 250mg の製剤の規格値を用いて判定した項目は水分が 2 及び 3 箇月で規格外であった。また、外観に変化があった。(表 1 参照) 本剤 500mg の製剤の規格値を用いて判定した項目は水分が 14 日、1、2 及び 3 箇月で規格外であった。また、外観に変化があった。(表 3 参照)

#### 《参考》

- ・製剤の規格値を用いて判定した項目：水分、含量、純度試験
- ・規格値を設定していない項目：外観

##### 2. 結果

●レベチラセタム錠 250mg 「タカタ」

表 1

(1 ロット)

| 保存条件                          | 試験項目  | 試験開始時                       | 14日                           | 1箇月   | 2箇月    | 3箇月    |
|-------------------------------|-------|-----------------------------|-------------------------------|-------|--------|--------|
| 25℃<br>75%RH<br>遮光<br>/<br>開放 | 外観    | 青色のフィルムコーティング錠片を含む<br>白色の粉末 | 青色のフィルムコーティング錠片を含む<br>白色の粉末※1 |       |        |        |
|                               | 水分(%) | 0.31                        | 1.23                          | 1.54  | 1.61※2 | 1.68※2 |
|                               | 含量(%) | 100.11                      | 98.53                         | 97.79 | 97.97  | 98.73  |
|                               | 純度試験  | 適                           | 適                             |       |        |        |

※1 14 日以降は吸湿による塊が認められ、塊は容易に崩れた。

※2 規格外

#### 《参考》

- ・製剤の規格値を用いて判定した項目：水分、含量、純度試験
- ・規格値を設定していない項目：外観

表 2

(1 ロット)

| 保存条件                               | 試験項目   | 試験開始時                   | 30万lx・hr                | 60万lx・hr | 120万lx・hr |
|------------------------------------|--------|-------------------------|-------------------------|----------|-----------|
| 25℃<br>45%RH<br>3000 lx<br>/<br>気密 | 外観     | 青色のフィルムコーティング錠片を含む白色の粉末 | 青色のフィルムコーティング錠片を含む白色の粉末 |          |           |
|                                    | 水分 (%) | 0.31                    | 0.71                    | 0.83     | 0.89      |
|                                    | 含量 (%) | 100.11                  | 99.19                   | 99.55    | 98.66     |
|                                    | 純度試験   | 適                       | 適                       |          |           |

《参考》

- ・製剤の規格値を用いて判定した項目：水分、含量、純度試験
- ・規格値を設定していない項目：外観

## ●レベチラセタム錠 500mg 「タカタ」

表 3

(1 ロット)

| 保存条件                          | 試験項目   | 試験開始時                   | 14日                                   | 1箇月                | 2箇月                | 3箇月                |
|-------------------------------|--------|-------------------------|---------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| 25℃<br>75%RH<br>遮光<br>/<br>開放 | 外観     | 黄色のフィルムコーティング錠片を含む白色の粉末 | 黄色のフィルムコーティング錠片を含む白色の粉末 <sup>※1</sup> |                    |                    |                    |
|                               | 水分 (%) | 0.33                    | 1.80 <sup>※2</sup>                    | 1.61 <sup>※2</sup> | 1.57 <sup>※2</sup> | 1.71 <sup>※2</sup> |
|                               | 含量 (%) | 99.61                   | 98.40                                 | 98.57              | 98.15              | 98.52              |
|                               | 純度試験   | 適                       | 適                                     |                    |                    |                    |

※1 14 日以降は吸湿による塊が認められ、塊は容易に崩れた。

※2 規格外

《参考》

- ・製剤の規格値を用いて判定した項目：水分、含量、純度試験
- ・規格値を設定していない項目：外観

表 4

(1 ロット)

| 保存条件                               | 試験項目   | 試験開始時                   | 30万lx・hr                | 60万lx・hr | 120万lx・hr |
|------------------------------------|--------|-------------------------|-------------------------|----------|-----------|
| 25℃<br>45%RH<br>3000 lx<br>/<br>気密 | 外観     | 黄色のフィルムコーティング錠片を含む白色の粉末 | 黄色のフィルムコーティング錠片を含む白色の粉末 |          |           |
|                                    | 水分 (%) | 0.33                    | 0.72                    | 0.84     | 0.87      |
|                                    | 含量 (%) | 99.61                   | 98.81                   | 98.88    | 98.77     |
|                                    | 純度試験   | 適                       | 適                       |          |           |

《参考》

- ・製剤の規格値を用いて判定した項目：水分、含量、純度試験
- ・規格値を設定していない項目：外観

## (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性<sup>19, 20)</sup>

### 1. 試験方法

#### (1) 崩壊懸濁試験

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、ディスペンサー内に本剤（1錠をそのまま又は1回量の粉末製剤）を入れてピストンを戻しディスペンサーに55℃の温湯20mLを吸い取り、筒先の蓋をして5分間自然放置後、崩壊・懸濁の状況を観察した。その後、ディスペンサーを手で90度15往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察した。5分後に崩壊しない場合、さらに5分間放置後、同様の操作を行うこととした。10分間放置しても崩壊・懸濁しない場合、この方法を中止することとした。中止した場合、錠剤は粉砕又はコーティングを破壊してから、ディスペンサー内に入れて同様に実験を行うこととした。錠剤の粉砕又はコーティングの破壊は薬包紙の上から錠剤を乳棒で数回叩いて行うこととした。

#### (2) チューブ通過性試験

崩壊懸濁試験で得られた懸濁液を、経管栄養チューブの注入端より約2～3mL/秒の速度で注入した。チューブは、ベッド上の患者様を想定し、体内挿入端から2/3を水平に、他端（注入端）を30cmの高さにセットした。サイズは8Fr.（フレンチ）を用いて通過性を観察した。8Fr.のチューブ通過性に問題がある場合、チューブのサイズを12、14、16Fr.の順に替えて注入し、通過性を観察することとした。実施後、ディスペンサー内の状況を観察した。懸濁液を注入した後に適量の水を注入してチューブ内を洗う時、ディスペンサー内・チューブ内に薬剤が残存していなければ通過性に問題なしとした。

### 2. 試験製剤

レベチラセタム DS50%「タカタ」（製剤として1g）

レベチラセタム錠 250mg「タカタ」（1錠）

レベチラセタム錠 500mg「タカタ」（1錠）

### 3. 試験時期

2021年8月25日

### 4. 試験結果

#### (1) 崩壊懸濁試験

DS50%は、10分以内に崩壊・懸濁した。

錠 250mg・500mg は、乳棒で数回叩いて破壊したところ、5分以内に崩壊・懸濁した。

#### (2) チューブ通過性試験

DS50%は、8Fr.のチューブを通過した。

錠 250mg・500mg は、乳棒で数回叩いて破壊したところ、8Fr.のチューブを通過した。

## 2. その他の関連資料

該当資料なし



MEMO

MEMO

MEMO

製造販売

**高田製薬株式会社**

さいたま市西区宮前町203番地1