

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2013 に準拠して作成

抗てんかん剤

**レベチラセタム錠**  
**250mg/500mg 「トーフ」**  
 LEVETIRACETAM TABLETS 250mg “TOWA” /  
 TABLETS 500mg “TOWA”  
 ≪レベチラセタム錠≫

**レベチラセタム DS**  
**50% 「トーフ」**  
 LEVETIRACETAM DS 50% “TOWA”  
 ≪レベチラセタムドライシロップ≫

製 品 名	レベチラセタム錠 250mg 「トーフ」	レベチラセタム錠 500mg 「トーフ」	レベチラセタム DS50% 「トーフ」
剤 形	フィルムコーティング錠		シロップ用剤 (ドライシロップ)
製 剤 の 規 制 区 分	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		
規 格 ・ 含 量	1錠中 レベチラセ タム 250mg 含有	1錠中 レベチラセ タム 500mg 含有	1g 中 レベチラセ タム 500mg 含有
一 般 名	和 名：レベチラセタム(JAN) 洋 名：Levetiracetam (JAN)		
製 造 販 売 承 認 年 月 日 薬 価 基 準 収 載 ・ 発 売 年 月 日	製造販売承認年月日：2021年 8月 16日 薬価基準収載年月日：2021年 12月 10日 販売開始年月日：2021年 12月 10日		
開 発 ・ 製 造 販 売 ( 輸 入 ) ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売元：東和薬品株式会社		
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先	電話番号： FAX：		
問 い 合 わ せ 窓 口	東和薬品株式会社 学術部 DIセンター  0120-108-932 FAX 06-7177-7379 <a href="https://med.towayakuhin.co.jp/medical/">https://med.towayakuhin.co.jp/medical/</a>		

本IFは2021年12月作成〔第1版(普通錠)〕及び2021年12月作成〔第1版(DS)〕の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は医薬品医療機器情報提供ホームページ

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

# IF 利用の手引きの概要 — 日本病院薬剤師会 —

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書(以下、添付文書と略す)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

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

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

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

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

最新版の e-IF は、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp/>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を保管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、添付文書で赤字・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

#### [IFの作成]

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

#### [IFの発行]

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

### 3. IFの利用にあたって

「IF記載要領 2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月)

# 目 次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	29
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	29
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)	29
II. 名称に関する項目	3	3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	29
1. 販売名	3	4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	29
2. 一般名	3	5. 慎重投与内容とその理由	30
3. 構造式又は示性式	3	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	30
4. 分子式及び分子量	4	7. 相互作用	30
5. 化学名(命名法)	4	8. 副作用	30
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	9. 高齢者への投与	33
7. CAS登録番号	4	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	33
III. 有効成分に関する項目	5	11. 小児等への投与	33
1. 物理化学的性質	5	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	33
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	13. 過量投与	33
3. 有効成分の確認試験法	5	14. 適用上の注意	34
4. 有効成分の定量法	5	15. その他の注意	34
IV. 製剤に関する項目	6	16. その他	34
1. 剤形	6	IX. 非臨床試験に関する項目	35
2. 製剤の組成	7	1. 薬理試験	35
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	2. 毒性試験	35
4. 製剤の各種条件下における安定性	8	X. 管理的事項に関する項目	36
5. 調製法及び溶解後の安定性	14	1. 規制区分	36
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	14	2. 有効期間又は使用期限	36
7. 溶出性	16	3. 貯法・保存条件	36
8. 生物学的試験法	20	4. 薬剤取扱い上の注意点	36
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	20	5. 承認条件等	36
10. 製剤中の有効成分の定量法	20	6. 包装	37
11. 力価	20	7. 容器の材質	37
12. 混入する可能性のある夾雑物	20	8. 同一成分・同効薬	37
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	20	9. 国際誕生年月日	37
14. その他	20	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	37
V. 治療に関する項目	21	11. 薬価基準収載年月日	38
1. 効能・効果	21	12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	38
2. 用法・用量	21	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	38
3. 臨床成績	22	14. 再審査期間	38
VI. 薬効薬理に関する項目	23	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	38
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	23	16. 各種コード	38
2. 薬理作用	23	17. 保険給付上の注意	38
VII. 薬物動態に関する項目	24	XI. 文 献	39
1. 血中濃度の推移・測定法	24	1. 引用文献	39
2. 薬物速度論的パラメータ	26	2. その他の参考文献	39
3. 吸収	27	XII. 参考資料	39
4. 分布	27	1. 主な外国での発売状況	39
5. 代謝	27	2. 海外における臨床支援情報	39
6. 排泄	28	XIII. 備 考	40
7. トランスポーターに関する情報	28	その他の関連資料	40
8. 透析等による除去率	28		

---

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

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

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

#### 臨床的特性

**有用性：**レベチラセタム錠 250mg「トーワ」及びレベチラセタム錠 500mg「トーワ」は、てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）及び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に対して、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ことにより、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ことにより、有用性が認められている。

レベチラセタム DS50%「トーワ」は、てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）及び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に対して、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ことにより、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ことにより、有用性が認められている。

**安全性：**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。

副作用として、浮動性めまい、頭痛、不眠症、傾眠、好中球数減少、腹痛、便秘、下痢、胃腸炎、悪心、口内炎、嘔吐、齲歯、鼻咽頭炎、咽喉頭疼痛、上気道の炎症、鼻炎、食欲不振、湿疹、背部痛、倦怠感、発熱、体重減少等が報告されている。〔VIII. 8. (3) その他の副作用の項を参照〕  
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の項を参照〕

---

## 製剤学的特性

### レベチラセタム錠 250mg/500mg 「トーワ」

- ・ 錠剤両面に製品名と含量を印刷
- ・ 錠 500mg に分割性を考慮した両面割線を付与。分割後の錠剤に「500 レベチラセタム」の表示が残る

(IV. 1. (1) 剤形の区別、外観及び性状の項参照)

- ・ PTP シートに服用時の注意点「指示通りにお飲みください」を表示

### レベチラセタム DS50% 「トーワ」

- ・ オレンジ風味のドライシロップ
- ・ 分包に服用時の注意点「指示通りにお飲みください」を表示

---

## Ⅱ. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

レベチラセタム錠 250mg 「トーワ」

レベチラセタム錠 500mg 「トーワ」

レベチラセタム DS50% 「トーワ」

#### (2) 洋名

LEVETIRACETAM TABLETS 250mg “TOWA”

LEVETIRACETAM TABLETS 500mg “TOWA”

LEVETIRACETAM DS 50% “TOWA”

#### (3) 名称の由来

一般名+剤形+規格(含量)+「トーワ」

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

### 2. 一般名

#### (1) 和名(命名法)

レベチラセタム(JAN)

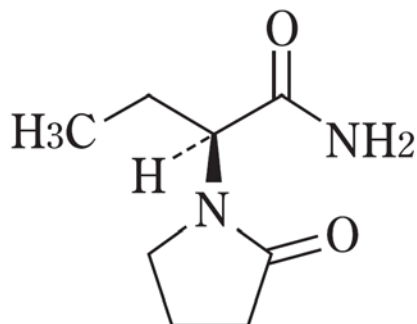
#### (2) 洋名(命名法)

Levetiracetam(JAN, INN)

#### (3) ステム

Amide type nootrope agents, piracetam 誘導体: -racetam

### 3. 構造式又は示性式



---

4. 分子式及び分子量

分子式 :  $C_8H_{14}N_2O_2$

分子量 : 170.21

5. 化学名(命名法)

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当資料なし

7. CAS登録番号

102767-28-2

---

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色～淡灰白色の結晶性の粉末である。

##### (2) 溶解性

溶 媒	1g を溶かすのに要する溶媒量	溶 解 性
水	1mL 未満	極めて溶けやすい
エタノール (99.5)	1mL 以上 10mL 未満	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 (臭化カリウム錠剤法)

(2) 旋光度


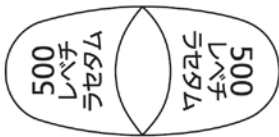



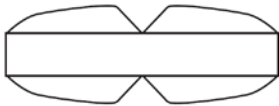
#### 4. 有効成分の定量法

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

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

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

#### (2) 製剤の物性

製品名	レベチラセタム錠 250mg 「トーワ」	レベチラセタム錠 500mg 「トーワ」
硬度	155N(15.8kg 重)	222N(22.7kg 重)

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

---

## 2. 製剤の組成

### (1) 有効成分(活性成分)の含量

レベチラセタム錠 250mg 「トーワ」

1錠中 レベチラセタム 250mg を含有する。

レベチラセタム錠 500mg 「トーワ」

1錠中 レベチラセタム 500mg を含有する。

レベチラセタム DS50% 「トーワ」

1g 中 レベチラセタム 500mg を含有する。

### (2) 添加物

レベチラセタム錠 250mg/500mg 「トーワ」

結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ポビドン、ステアリン酸 Mg、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、マクロゴール 4000、酸化チタン、タルク、青色 2 号アルミニウムレーキ（錠 250mg のみ）、黄色三二酸化鉄（錠 500mg のみ）

レベチラセタム DS50% 「トーワ」

D-マンニトール、ポビドン、軽質無水ケイ酸、アスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物）、アセスルファム K、香料

### (3) その他

該当資料なし

## 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

#### 4. 製剤の各種条件下における安定性

##### (1) 加速試験

レベチラセタム錠 250mg 「トーワ」<sup>1)</sup>

包装形態：PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品

試験条件：40℃、75%RH、3ロット(n=3)

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

包装形態：ポリエチレン瓶に入れた製品

試験条件：40℃、75%RH、3ロット(n=3)

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

レベチラセタム錠 500mg 「トーワ」<sup>2)</sup>

包装形態：PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品

試験条件：40℃、75%RH、3 ロット(n=3)

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

包装形態：ポリエチレン瓶に入れた製品

試験条件：40℃、75%RH、3 ロット(n=3)

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

レベチラセタム DS50%「トーワ」<sup>3)</sup>

包装形態：セロニウム分包包装した製品

試験条件：40℃、75%RH、3ロット(n=3)

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

包装形態：ポリエチレン瓶に入れた製品(乾燥剤入り)

試験条件：40℃、75%RH、3ロット(n=3)

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

最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度 75%、6 箇月)の結果、レベチラセタム錠 250mg「トーワ」、レベチラセタム錠 500mg「トーワ」及びレベチラセタム DS50%「トーワ」は通常の市場流通下においてそれぞれ 3 年間安定であることが推測された。

(2) 無包装状態における安定性

レベチラセタム錠 250mg 「トーワ」<sup>4)</sup>

《試験条件》

温度：40℃、遮光、気密容器

湿度：25℃、75%RH、遮光、開放シャーレに入れたもの

光：25℃、60%RH、3000lx、シャーレに入れラップで蓋をしたもの

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

\*1：青色(開始時)→ごくわずかに退色(規格内、1 箇月、3 箇月)

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

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

レベチラセタム錠 500mg 「トーワ」<sup>5)</sup>

《試験条件》

温度：40℃、遮光、気密容器

湿度：25℃、75%RH、遮光、開放シャーレに入れたもの

光：25℃、60%RH、3000lx、シャーレに入れラップで蓋をしたもの

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

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

レベチラセタム DS50%「トーワ」<sup>6)</sup>

《試験条件》

温度：40℃、遮光、気密容器

湿度：25℃、75%RH、遮光、シャーレに入れたもの

光：25℃、60%RH、3000lx、シャーレに入れラップで蓋をしたもの

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

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

【評価基準】

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

(3) 分割後の安定性

レベチラセタム錠 500mg 「トーワ」<sup>7)</sup>

包装形態：開放 PP 遠沈管に入れたもの\*<sup>1</sup>

試験条件：25℃、60%RH、遮光保存、1ロット(n=3\*<sup>2</sup>)

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

\*1：溶出率のみ開放プレートに入れたもの

\*2：溶出率のみ n=2 で実施したデータ

包装形態：シャーレに入れ、ラップで蓋をしたもの\*<sup>3</sup>

試験条件：25℃、60%RH、4000lx、1ロット(n=3\*<sup>4</sup>)

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

\*3：溶出率のみプレートに入れ、ラップで蓋をしたもの

\*4：溶出率のみ n=2 で実施したデータ

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

## 5. 調製法及び溶解後の安定性

### 溶解後の安定性

レベチラセタム DS50%「トーワ」<sup>8)</sup>

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

保存容器：ガラス栓をした無色透明ガラス製容器

試験条件：25℃、60%RH、1000lx、1ロット(n=1)

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

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

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

## 6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

### 服薬補助ゼリーとの配合変化

レベチラセタム錠 500mg/DS50%「トーワ」

#### ■目的

レベチラセタム錠 500mg「トーワ」及びレベチラセタム DS50%「トーワ」と服薬補助ゼリーの配合時における安定性を確認するため、配合変化試験を実施した。

#### ■方法

##### (1) 試験概要

レベチラセタム錠 500mg「トーワ」及びレベチラセタム DS50%「トーワ」と服薬補助ゼリーを配合した検体を指定した以下の条件下で保存した後、各試験項目について、配合直後からの変化の有無を確認した。

##### (2) 保存条件

保存条件：成り行き温湿度、室内散光下

保存容器：ガラス栓をした無色透明ガラス製容器

##### (3) 試験項目

レベチラセタム錠 500mg「トーワ」：外観、におい及び定量

レベチラセタム DS50%「トーワ」：外観、におい、pH 及び定量

#### (4) 試験方法

- 1) 外観：目視にて確認（色調、形状、懸濁、沈殿の有無等）
- 2) におい：においを確認
- 3) pH：日本薬局方に準じ、配合検体の pH を測定
- 4) 定量：液体クロマトグラフィー

#### (5) 測定時点

配合直後、3 時間後

#### (6) 測定回数

各試験 1 回(n=1)とした（定量のみ 1 回(n=3)）。

#### (7) 配合割合

レベチラセタム錠 500mg 「トーワ」：1 錠

服薬補助ゼリー：大きじ 1（およそ 15mL）

レベチラセタム DS50% 「トーワ」：約 1000mg

服薬補助ゼリー：大きじ 1（およそ 15mL・チョコ風味はスティック 1 本）

### ■ 結果

試験製剤	服薬補助ゼリー (メーカー名)	測定項目	測定時点		
			配合前	配合直後	3 時間後
レベチラセタム錠 500mg 「トーワ」	らくらく服薬ゼリー (龍角散)	外観	試験製剤： 黄色の楕円形の割線入りのフィルムコーティング錠	微黄白色のゼリーに錠剤が包まれていた	微黄白色のゼリーに一部崩壊した錠剤が包まれていた
		におい		レモン様のにおいであった	同左
		含量 (%)	試験製剤：100.9	99.1	99.1
		残存率 (%)		100.0	100.0
レベチラセタム DS50% 「トーワ」	らくらく服薬ゼリー (龍角散)	外観	試験製剤： 白色の粉末及び粒状のドライシロップ	粒状の製剤と微黄白色のゼリーの混合物	微黄白色のゼリー
		におい	無臭	レモン様のにおい	同左
		pH		3.76	3.75
		含量 (%)	試験製剤：100.9	100.0	98.3
		残存率 (%)		100.0	98.3

試験製剤	服薬補助ゼリー (メーカー名)	測定項目	測定時点		
			配合前	配合直後	3時間後
レベチラセタム DS50% 「トーフ」	おくすり 飲めたね いちご味 (龍角散)	外観	試験製剤： 白色の粉末及び粒状の ドライシロップ	粒状の製剤と紫みの赤 色を帯びたゼリーの混 合物	紫みの赤色を帯びたゼ リー
		におい	無臭	イチゴ様のにおい	同左
		pH		3.80	3.79
		含量 (%)	試験製剤：100.9	98.9	98.1
		残存率 (%)		100.0	99.2
	おくすり 飲めたね チョコ風味 (龍角散)	外観	試験製剤： 白色の粉末及び粒状の ドライシロップ	粒状の製剤と濃褐色の ゼリーの混合物	濃褐色のゼリー
		におい	無臭	チョコレート様のにお い	同左
		pH		6.49	6.46
		含量 (%)	試験製剤：100.9	99.7	99.4
		残存率 (%)		100.0	99.7

### レベチラセタム DS50% 「トーフ」

※各薬剤・飲食物との配合変化試験成績は巻末を参照

## 7. 溶出性

### (1) 規格及び試験方法

レベチラセタム錠 250mg/500mg 「トーフ」<sup>9)10)</sup>

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

方 法：日局溶出試験法(パドル法)

試験液：水 900mL

回転数：50rpm

測定法：液体クロマトグラフィー

規 格：15 分間の溶出率が 85%以上のときは適合とする。

## (2) 生物学的同等性試験

### レベチラセタム錠 250mg「トーワ」<sup>11)</sup>

レベチラセタム錠 250mg「トーワ」について、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）（以下、ガイドライン）に従い、ヒトでの生物学的同等性が確認されたレベチラセタム錠 500mg「トーワ」を標準製剤として溶出試験を行い、生物学的同等性試験とした。なお、試験製剤の処方変更水準は、ガイドラインにより B 水準に該当した。

#### <測定条件>

試験液 : pH1.2、pH4.0、pH6.8、水

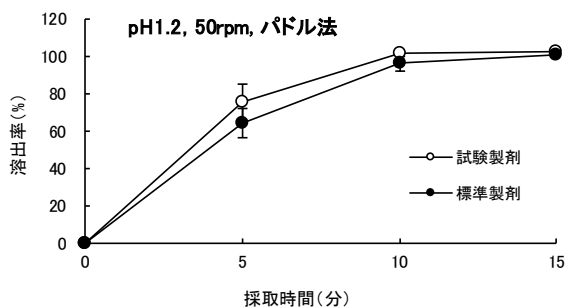
回転数 : 50rpm

試験製剤 : レベチラセタム錠250mg「トーワ」

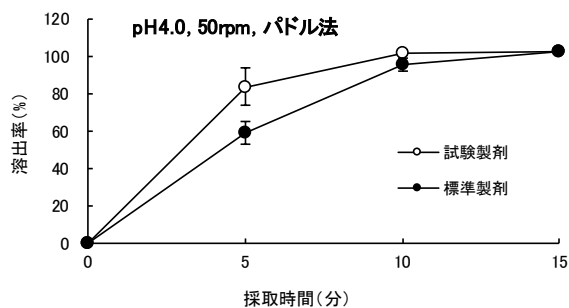
検体数 : n=12

試験法 : パドル法

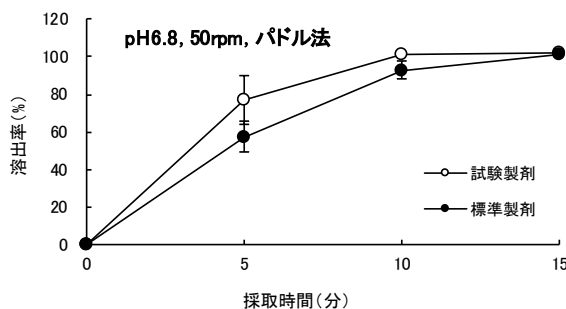
標準製剤 : レベチラセタム錠500mg「トーワ」



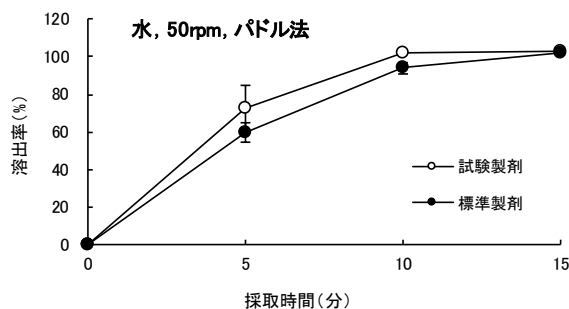
時間(分)	0	5	10	15
試験製剤	0	75.6	101.6	102.5
標準偏差	0	9.7	0.8	0.6
標準製剤	0	64.7	96.4	101.2
標準偏差	0	7.7	3.9	0.6



時間(分)	0	5	10	15
試験製剤	0	83.9	102.3	103.1
標準偏差	0	10.1	1.0	1.0
標準製剤	0	59.5	95.8	103.0
標準偏差	0	6.3	3.2	0.7



時間(分)	0	5	10	15
試験製剤	0	77.1	101.6	102.0
標準偏差	0	12.6	0.8	0.4
標準製剤	0	57.6	92.9	101.5
標準偏差	0	8.1	4.6	1.1



時間(分)	0	5	10	15
試験製剤	0	72.6	102.4	103.1
標準偏差	0	12.2	0.5	0.6
標準製剤	0	59.8	94.1	101.9
標準偏差	0	5.3	3.2	0.6

①試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較（パドル法）

試験条件			平均溶出率(%)		同等性の判定基準	判定
回転数 (rpm)	試験液	採取時間 (分)	試験 製剤	標準 製剤		
50	pH 1.2	15	102.5	101.2	15 分以内に平均 85%以上溶出	適
	pH 4.0	15	103.1	103.0		適
	pH 6.8	15	102.0	101.5		適
	水	15	103.1	101.9		適

(n=12)

②最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率（パドル法）

試験条件			(a) 最小値～ 最大値 (%)	(b) 平均溶出率 ±15%の範囲(%)	(a)が(b)を 超えた数	同等性の判定基準	判定
回転数 (rpm)	試験液	採取 時間 (分)					
50	pH1.2	15	101.4～104.0	87.5～117.5	0	最終比較時点におけ る個々の溶出率につ いて、試験製剤の平均 溶出率±15%の範囲を 超えるものが12個中 1個以下で、±25%の 範囲を超えるものが ない	適
	pH4.0	15	101.9～104.9	88.1～118.1	0		適
	pH6.8	15	101.3～102.9	87.0～117.0	0		適
	水	15	102.2～104.1	88.1～118.1	0		適

(n=12)

①②の結果より、試験条件それぞれについて、溶出挙動が同等と判定された。

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

## レベチラセタム錠 500mg 「トーワ」<sup>12)</sup>

レベチラセタム錠 500mg 「トーワ」について、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）（以下、ガイドライン）に従い溶出試験を行った。

### <測定条件>

試験液 : pH1.2、pH4.0、pH6.8、水

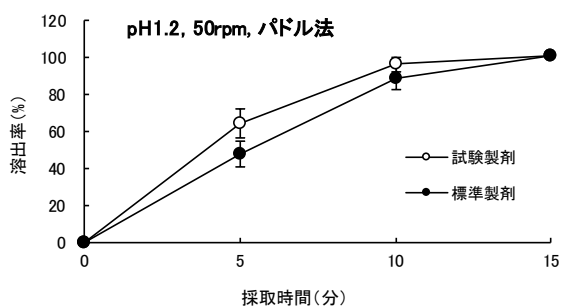
回転数 : 50rpm

試験製剤 : レベチラセタム錠500mg「トーワ」

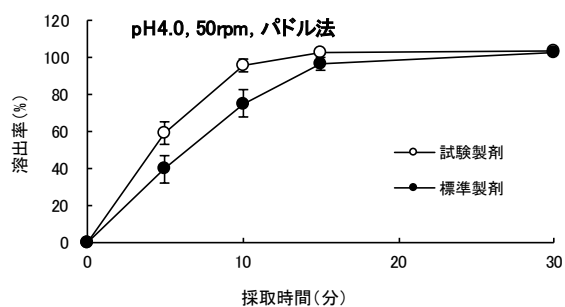
検体数 : n=12

試験法 : パドル法

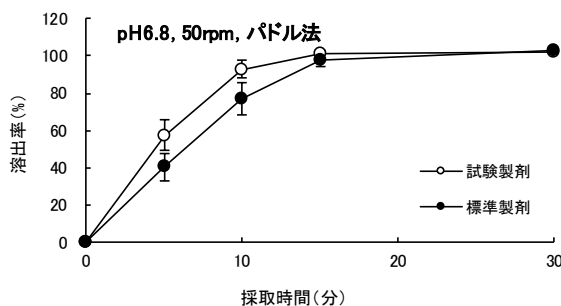
標準製剤 : 錠剤、500mg



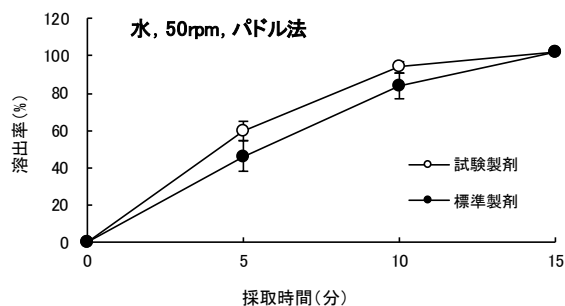
時間(分)	0	5	10	15
試験製剤	0	64.7	96.4	101.2
標準偏差	0	7.7	3.9	0.6
標準製剤	0	47.7	89.2	101.3
標準偏差	0	6.9	6.6	1.0



時間(分)	0	5	10	15	30
試験製剤	0	59.5	95.8	103.0	103.8
標準偏差	0	6.3	3.2	0.7	0.8
標準製剤	0	39.9	75.4	96.8	102.5
標準偏差	0	7.2	7.5	3.8	1.2



時間(分)	0	5	10	15	30
試験製剤	0	57.6	92.9	101.5	101.8
標準偏差	0	8.1	4.6	1.1	1.6
標準製剤	0	40.6	76.8	97.8	102.8
標準偏差	0	7.5	8.6	3.9	0.9



時間(分)	0	5	10	15
試験製剤	0	59.8	94.1	101.9
標準偏差	0	5.3	3.2	0.6
標準製剤	0	46.3	83.7	102.0
標準偏差	0	8.5	6.8	1.7

試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較（パドル法）

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

(n=12)

上記の結果より、試験条件それぞれについて、ガイドラインの溶出挙動の類似性の判定基準に適合した。

従って、レベチラセタム錠 500mg「トーワ」と標準製剤の溶出挙動は類似していると判断した。

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

(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

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能・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・用量

#### レベチラセタム錠 250mg/500mg 「トーワ」

成人：通常、成人にはレベチラセタムとして1日 1000 mgを1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により1日 3000 mg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1000 mg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 20 mg/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 60 mg/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20 mg/kg以下ずつ行うこと。ただし、体重 50 kg以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。

#### レベチラセタム DS50% 「トーワ」

成人：通常、成人にはレベチラセタムとして1日 1000 mg（ドライシロップとして2 g）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 3000 mg（ドライシロップとして6 g）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1000 mg（ドライシロップとして2 g）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 20 mg/kg（ドライシロップとして40 mg/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 60 mg/kg（ドライシロップとして120 mg/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20 mg/kg（ドライシロップとして40 mg/kg）以下ずつ行うこと。ただし、体重 50 kg以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。

#### 【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ンクリアランス値を参考として本剤の投与量及び投与間隔を調節すること。また、血液透析を受けている成人患者では、クレアチンクリアランス値に応じた1日用量に加えて、血液透析を実施した後に本剤の追加投与を行うこと。なお、ここで示している用法・用量はシミュレーション結果に基づくものであることから、各患者ごとに慎重に観察しながら、用法・用量を調節すること。

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

- 3) 重度の肝機能障害のある患者では、肝臓でのクレアチン産生が低下しており、クレアチンクリアランス値からでは腎機能障害の程度を過小評価する可能性があることから、より

---

低用量から開始するとともに、慎重に症状を観察しながら用法・用量を調節すること。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

#### (2) 臨床効果

該当資料なし

#### (3) 臨床薬理試験

該当資料なし

#### (4) 探索的試験

該当資料なし

#### (5) 検証的試験

##### 1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

##### 2) 比較試験

該当資料なし

##### 3) 安全性試験

該当資料なし

##### 4) 患者・病態別試験

該当資料なし

#### (6) 治療的使用

##### 1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

該当資料なし

##### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

---

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

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

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序<sup>13)</sup>

神経終末のシナプス小胞たん白質 2A(SV2A)との結合などにより、薬効を示すと考えられる。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

#### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 最高血中濃度到達時間

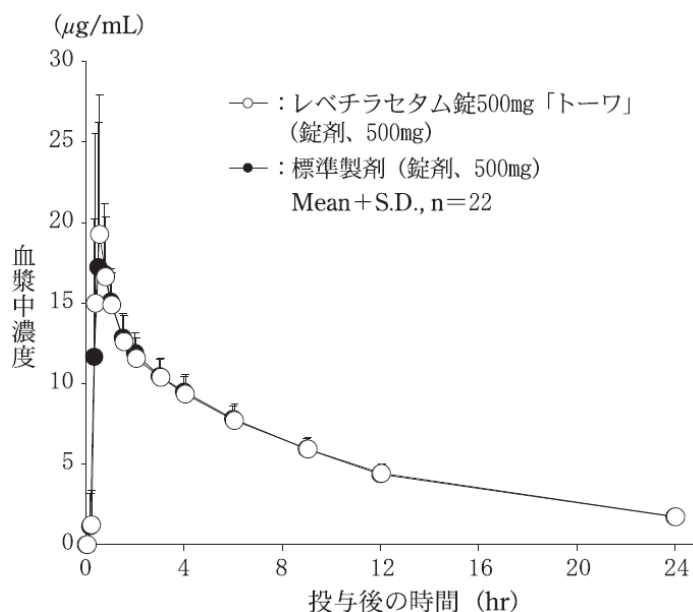
(3) 臨床試験で確認された血中濃度の項を参照

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 生物学的同等性試験

##### 1) レベチラセタム錠 500mg 「トーワ」<sup>14)</sup>

レベチラセタム錠 500mg 「トーワ」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（レベチラセタムとして 500mg）健康成人男子に絶食単回経口投与（n=22）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、いずれも  $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。



薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0-24</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ )	Cmax ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
レベチラセタム錠 500mg 「トーワ」 (錠剤, 500mg)	136.4 ± 16.7	22.88 ± 6.35	0.601 ± 0.300	8.479 ± 0.576
標準製剤 (錠剤, 500mg)	136.1 ± 14.6	21.04 ± 6.02	0.735 ± 0.399	8.425 ± 0.611

(Mean ± S. D., n=22)

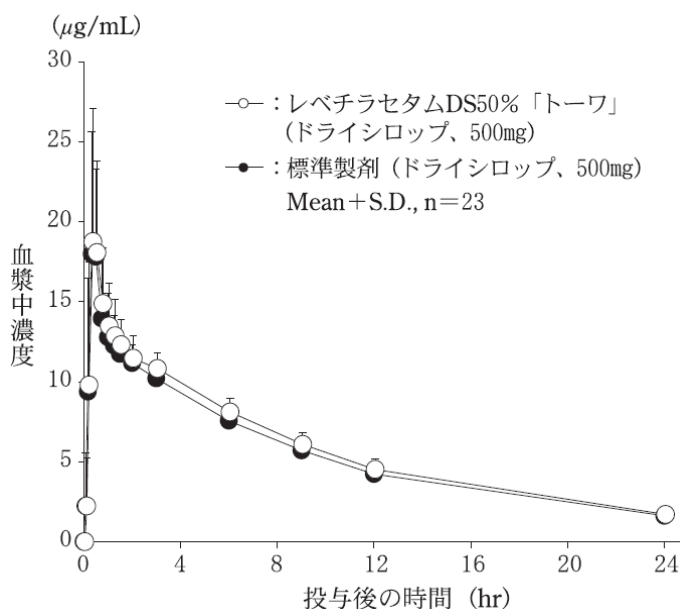
血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

両剤の判定パラメータの対数変換値の平均値の差及び 90%信頼区間

パラメータ	AUC <sub>0-24</sub>	Cmax
平均値の差	log(1.0002)	log(1.0864)
平均値の差の 90%信頼区間	log(0.9861)~log(1.0145)	log(1.0109)~log(1.1675)

2) レベチラセタム DS50%「トーワ」<sup>15)</sup>

レベチラセタム DS50%「トーワ」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1g (レベチラセタムとして 500mg) 健康成人男子に絶食単回経口投与 (n=23) 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、いずれも log(0.80)~log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。



薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0-24</sub> (µg·hr/mL)	Cmax (µg/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
レベチラセタムDS 50%「トーワ」 (ドライシロップ、500mg)	140.1 ± 13.9	21.13 ± 5.77	0.665 ± 0.654	8.215 ± 0.872
標準製剤 (ドライシロップ、500mg)	132.2 ± 14.7	20.93 ± 4.80	0.520 ± 0.370	8.302 ± 0.740

(Mean ± S. D., n=23)

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。

両製剤の判定パラメータの対数変換値の平均値の差及び90%信頼区間

パラメータ	AUC <sub>0-24</sub>	Cmax
平均値の差	log(1.0613)	log(1.0029)
平均値の差の90%信頼区間	log(1.0413)~log(1.0816)	log(0.9020)~log(1.1151)

(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

レベチラセタム錠 500mg 「トーワ」<sup>14)</sup>

kel : 0.0821 ± 0.0060hr<sup>-1</sup>(健康成人男子、絶食単回経口投与)

レベチラセタム DS50% 「トーワ」<sup>15)</sup>

kel : 0.0853 ± 0.0093hr<sup>-1</sup>(健康成人男子、絶食単回経口投与)

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

---

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸 収

該当資料なし

4. 分 布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

VIII. 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項 1) を参照

(3) 乳汁への移行性

VIII. 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項 2) を参照

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

5. 代 謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

---

## 6. 排 泄

### (1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

### (2) 排泄率

該当資料なし

### (3) 排泄速度

該当資料なし

## 7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 8. 透析等による除去率

VIII. 13. 過量投与の項を参照

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

**【禁忌（次の患者には投与しないこと）】**

本剤の成分又はピロリドン誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 効能・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・用量に関連する使用上の注意とその理由

**【用法・用量に関連する使用上の注意】**

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

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

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

## 5. 慎重投与内容とその理由

### 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 1) 腎機能障害のある患者（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）
- 2) 重度肝機能障害のある患者（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）
- 3) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

### レベチラセタム DS50%「トーワ」のみ

### 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 4) フェニルケトン尿症の患者 [本剤は1 g 中 30 mgのアスパルテーム (L-フェニルアラニン化合物) を含有する。]

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

### 重要な基本的注意

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

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

該当しない

### (2) 併用注意とその理由

該当しない

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

## (2) 重大な副作用と初期症状

### 重大な副作用（頻度不明）

- (1) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）：観察を十分に行い、発熱、紅斑、水疱・びらん、そう痒、咽頭痛、眼充血、口内炎等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (2) 薬剤性過敏症症候群<sup>16)</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) 悪性症候群：悪性症候群があらわれることがあるので、発熱、筋強剛、血清CK(CPK)上昇、頻脈、血圧の変動、意識障害、発汗過多、白血球の増加等があらわれた場合には、本剤の投与を中止し、体冷却、水分補給、呼吸管理等の適切な処置を行うこと。また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。

(3) その他の副作用

<b>その他の副作用</b>	
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
精神神経系	浮動性めまい、頭痛、不眠症、傾眠、痙攣、抑うつ、不安、体位性めまい、感覚鈍麻、気分変動、睡眠障害、緊張性頭痛、振戦、精神病性障害、易刺激性、激越、健忘、注意力障害、幻覚、運動過多、記憶障害、錯感覚、思考異常、平衡障害、感情不安定、異常行動、協調運動異常、怒り、ジスキネジー、錯乱状態、敵意、気分動揺、神経過敏、人格障害、精神運動亢進、舞踏アテトーゼ運動、パニック発作、嗜眠、譫妄、てんかん増悪
眼	複視、結膜炎、眼精疲労、眼そう痒症、麦粒腫、霧視
血液	白血球数減少、好中球数減少、貧血、血中鉄減少、鉄欠乏性貧血、血小板数減少、白血球数増加
循環器	高血圧、心電図 QT 延長
消化器	腹痛、便秘、下痢、胃腸炎、悪心、口内炎、嘔吐、齲歯、歯痛、口唇炎、歯肉腫脹、歯肉炎、痔核、歯周炎、胃不快感、消化不良
肝臓	肝機能異常、Al-P 増加
泌尿・生殖器	月経困難症、膀胱炎、頻尿、尿中ブドウ糖陽性、尿中血陽性、尿中蛋白陽性
呼吸器	鼻咽頭炎、咽頭炎、咽喉頭疼痛、上気道の炎症、インフルエンザ、鼻炎、気管支炎、咳嗽、鼻出血、肺炎、鼻漏
代謝及び栄養	食欲不振
皮膚	湿疹、発疹、ざ瘡、皮膚炎、単純ヘルペス、帯状疱疹、そう痒症、白癬感染、脱毛症、多形紅斑、血管性浮腫
筋骨格系	関節痛、背部痛、肩痛、筋肉痛、四肢痛、頸部痛、筋骨格硬直、筋力低下
感覚器	耳鳴、回転性めまい
その他	けん怠感、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

該当資料なし

## 9. 高齢者への投与

### 高齢者への投与

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

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

### 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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トリメスタ一期間に多く、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) 授乳中の女性には本剤投与中は授乳を避けさせること。[ヒト乳汁中へ移行することが報告されている。]

## 11. 小児等への投与

### 小児等への投与

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

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

## 13. 過量投与

### 過量投与

- 1) 症状  
外国の市販後報告において、レベチラセタムを一度に15～140g服用した例があり、傾眠、激越、攻撃性、意識レベルの低下、呼吸抑制及び昏睡が報告されている。
- 2) 処置  
必要に応じて胃洗浄等を行うこと。また、本剤は血液透析により除去可能であり、発現している症状の程度に応じて血液透析の実施を考慮すること。

#### 14. 適用上の注意

レベチラセタム錠 250mg/500mg「トーフ」のみ

##### 適用上の注意

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

#### 15. その他の注意

##### その他の注意

- 1) 海外で実施されたレベチラセタム製剤を含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1000人あたり1.9人多いと計算された（95%信頼区間：0.6-3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1000人あたり2.4人多いと計算されている。
- 2) 外国人成人てんかん患者1208例を対象としたプラセボ対照臨床試験の併合解析において、非精神病性行動症状の有害事象（攻撃性、激越、怒り、不安、無力感、離人症、抑うつ、情動不安定、敵意、運動過多、易刺激性、神経過敏、神経症、人格障害）の発現率はレベチラセタム製剤群で13.3%、プラセボ群で6.2%であった。同様に、外国人小児てんかん患者（4～16歳）198例を対象としたプラセボ対照臨床試験における当該有害事象の発現率はレベチラセタム製剤群で37.6%、プラセボ群で18.6%であった。  
また、外国人小児てんかん患者（4～16歳）98例を対象とした認知機能及び行動に対する影響を評価するプラセボ対照臨床試験において、探索的な検討であるが、プラセボ群と比較して攻撃的行動の悪化が示唆された。

#### 16. その他

該当しない

---

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

該当資料なし

#### (2) 副次的薬理試験

該当資料なし

#### (3) 安全性薬理試験

該当資料なし

#### (4) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

#### (2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

#### (3) 生殖発生毒性試験

VIII. 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項 1) を参照

#### (4) その他の特殊毒性

該当資料なし

---

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤：処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年(外箱、ラベルに記載)

### 3. 貯法・保存条件

貯法：室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取り扱い上の留意点について

レベチラセタム錠 250mg「トーワ」

湿度及び光の条件で、退色することがある。

(IV. 4. 製剤の各種条件下における安定性の項参照)

#### (2) 薬剤交付時の取扱いについて

患者向け医薬品ガイド：有

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：有

VIII. 14. 適用上の注意の項を参照

#### (3) 調剤時の留意点について

該当資料なし

### 5. 承認条件等

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 6. 包装

製品名	包装形態	内容量(重量、容量又は個数等)
レベチラセタム錠 250mg「トーワ」	PTP包装	100錠、500錠
	バラ包装	300錠
レベチラセタム錠 500mg「トーワ」	PTP包装	100錠、500錠
	バラ包装	300錠
レベチラセタム DS50%「トーワ」	分包包装	1g×100包
	バラ包装	100g

## 7. 容器の材質

製品名	包装形態	材質
レベチラセタム錠 250mg「トーワ」	PTP包装	PTP : ポリ塩化ビニル、アルミ箔
		ピロー : アルミニウム・ポリエチレンラミネート
	バラ包装	瓶、蓋 : ポリエチレン
レベチラセタム錠 500mg「トーワ」	PTP包装	PTP : ポリ塩化ビニル、アルミ箔
		ピロー : アルミニウム・ポリエチレンラミネート
	バラ包装	瓶、蓋 : ポリエチレン
レベチラセタム DS50%「トーワ」	分包包装	分包 : セロファン・ポリエチレン・アルミニウムラミネート
	バラ包装	瓶、蓋(乾燥剤入り) : ポリエチレン

## 8. 同一成分・同効薬

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

## 9. 国際誕生年月日

1999年11月30日(米国)

## 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製品名	製造販売承認年月日	承認番号	備考
レベチラセタム錠 250mg「トーワ」	2021年8月16日	30300AMX00417000	
レベチラセタム錠 500mg「トーワ」	2021年8月16日	30300AMX00418000	
レベチラセタム DS50%「トーワ」	2021年8月16日	30300AMX00416000	

11. 薬価基準収載年月日

製品名	薬価基準収載年月日	備考
レベチラセタム錠 250mg「トーワ」	2021年12月10日	
レベチラセタム錠 500mg「トーワ」	2021年12月10日	
レベチラセタム DS50%「トーワ」	2021年12月10日	

12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

製品名	HOT 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
レベチラセタム錠 250mg「トーワ」	128733201	1139010F1091	622873301
レベチラセタム錠 500mg「トーワ」	128734901	1139010F2098	622873401
レベチラセタム DS50%「トーワ」	128735601	1139010R1080	622873501

17. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

---

## X I . 文 献

### 1. 引用文献

- 1) 東和薬品株式会社 社内資料：加速試験(錠 250mg)
- 2) 東和薬品株式会社 社内資料：加速試験(錠 500mg)
- 3) 東和薬品株式会社 社内資料：加速試験(DS50%)
- 4) 東和薬品株式会社 社内資料：無包装状態における安定性試験(錠 250mg)
- 5) 東和薬品株式会社 社内資料：無包装状態における安定性試験(錠 500mg)
- 6) 東和薬品株式会社 社内資料：無包装状態における安定性試験(DS50%)
- 7) 東和薬品株式会社 社内資料：分割後の安定性試験(錠 500mg)
- 8) 東和薬品株式会社 社内資料：溶解後の安定性試験(DS50%)
- 9) 東和薬品株式会社 社内資料：製品試験；溶出試験(錠 250mg)
- 10) 東和薬品株式会社 社内資料：製品試験；溶出試験(錠 500mg)
- 11) 東和薬品株式会社 社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験(錠 250mg)
- 12) 東和薬品株式会社 社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験(錠 500mg)
- 13) グッドマン・ギルマン薬理書 第 12 版, 759, 2013
- 14) 東和薬品株式会社 社内資料：生物学的同等性試験(錠 500mg)
- 15) 東和薬品株式会社 社内資料：生物学的同等性試験(DS50%)
- 16) 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
- 17) 東和薬品株式会社 社内資料：粉碎後の安定性試験
- 18) 東和薬品株式会社 社内資料：崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性試験

### 2. その他の参考文献

該当資料なし

## X II . 参 考 資 料

### 1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

## XIII. 備 考

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

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

掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する Q&A について（その3）」（令和元年9月6日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡）

#### (1) 粉碎<sup>17)</sup>

##### ■ 試験製剤

レベチラセタム錠 250mg 「トーワ」

レベチラセタム錠 500mg 「トーワ」

##### ■ 方法

##### ◇ 検体作製方法

レベチラセタム錠 250mg 「トーワ」

試験製剤 100 錠をとり、錠剤粉碎機（LAB MILL OML-2）で粉碎する。（n=1）

レベチラセタム錠 500mg 「トーワ」

試験製剤 50 錠をとり、錠剤粉碎機（LAB MILL OML-2）で粉碎した。（n=1）

##### ◇ 保存条件

##### ・ 散光

条件：25℃・60%RH，照度は1000lx（累計照度は1箇月時点で40万lx・hr以上、3箇月時点で120万lx・hr以上），検体の層の厚さは3mm以下とする。

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

##### ◇ 試験項目及び試験方法

・ 試験項目：外観(n=1)，含量(n=3)（残存率 [粉碎直後の含量を100%として算出]）

・ 試験方法：各検体の試験方法は医薬品製造販売承認書の製剤の規格及び試験方法に準じる。  
粉碎後の製剤に重量変動が認められたため、重量変動分補正した。

■ 結果

製品名	保存条件	試験項目	粉碎直後	1 箇月後	3 箇月後
レベチラセタム錠 250mg 「トーワ」	散光	外観	白色の粉末 に青色のフ ィルムコー ティング片 が混在して いた。	同左	白色の粉末 と白色の塊 の混合物に 青色のフ ィルムコー ティング片 が混在して いた。塊はス パーテルで 簡単につぶ れた。
		含量(% (残存率(%))	98.9 (100)	99.3 (100.4)	99.7 (100.8)
レベチラセタム錠 500mg 「トーワ」		外観	白色の粉末 に黄色のフ ィルムコー ティング片 が混在して いた。	同左	白色の粉末 と白色の塊 の混合物に 黄色のフ ィルムコー ティング片 が混在して いた。塊はス パーテルで 簡単につぶ れた。
		含量(% (残存率(%))	98.8 (100)	99.7 (100.9)	99.4 (100.6)

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性<sup>18)</sup>

■ 試験製剤

レベチラセタム錠 250mg 「トーワ」

レベチラセタム錠 500mg 「トーワ」

レベチラセタム DS50% 「トーワ」

■ 方法

<錠剤・カプセル剤>

- ① 注入器のピストン部を抜き取り、注入器内に製剤 1 個を入れてピストンを押し込む。
- ② 水浴を用いて 55±1℃に設定したお湯を注入器口から約 20mL 吸い取り、キャップで閉じ、注入器を横にした状態で 5 分間放置する。
- ③ 注入器を手で 180 度 15 往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察する。
- ④ 崩壊していることが確認されれば⑥の手順へ進む。崩壊不良の場合は再度 5 分間放置し③の手順を行い、崩壊が確認されれば⑥の手順へ進む。さらに崩壊しない場合は⑤の操作へ進む。
- ⑤ 崩壊しない場合は、別途新しい錠剤を乳棒で亀裂を入れたもの（乳棒でうまく亀裂が入らない場合にはペンチ等を使用）、またはカプセル剤は脱カプセルしたものについて①～③の作業を行う。崩壊不良の場合は再度 5 分間放置し③の手順を行う。この時点にて崩壊・懸濁し

ない場合、試験を中止する。

- ⑥ 注入器からキャップを取り外し、8Fr のチューブ（予め挿入口から 2/3 を水平にし、注入器装着部を高さ 30cm の位置にセットしておく）に取り付け、流速約 2~3mL/秒で懸濁液を押しこむ。
- ⑦ チューブを通過した懸濁液を回収し、室温まで冷ました後、pH を測定する。
- ⑧ 懸濁液をチューブ内に全て押し込んだ後、さらに水 20mL を注入器で注入し、洗いこむ。
- ⑨ 洗いこみ後の注入器、チューブ注入口、内部及び先端部について、詰まりや残留物の有無を目視にて確認する。
- ⑩ 通過性にて通過抵抗を感じた、あるいはチューブ閉塞が起きた場合、チューブ径を 12Fr に変更し、懸濁液を調製後、⑧~⑩の操作を行う。

#### < 散剤・ドライシロップ剤 >

- ① 注入器のピストン部を抜き取り、注入器内に用法・用量に記載されている 1 回最大量を入れてピストンを押し込む。
- ② 水浴を用いて 55±1℃ に設定したお湯あるいは室温水を注入器口から約 20mL 吸い取り、キャップで閉じ、注入器を横にした状態で 5 分間放置する。
- ③ 注入器を手で 180 度 15 往復横転し、溶解・懸濁の状況を観察する。
- ④ 溶解・懸濁していることが確認できれば⑤の手順へ進む。溶解・懸濁不良の場合は再度 5 分間放置し③の手順を行い、溶解・懸濁が確認できれば⑤の手順へ進む。
- ⑤ 注入器からキャップを取り外し、8Fr のチューブ（予め挿入口から 2/3 を水平にし、注入器装着部を高さ 30cm の位置にセットしておく）に取り付け、流速約 2~3mL/秒で懸濁液を押しこむ。
- ⑥ チューブを通過した懸濁液を回収し、室温まで冷ました後、pH を測定する。
- ⑦ 懸濁液をチューブ内に全て押し込んだ後、さらに水 20mL を注入器で注入し、洗いこむ。
- ⑧ 洗いこみ後の注入器、チューブ注入口、内部及び先端部について、詰まりや残留物の有無を目視にて確認する。
- ⑨ 通過性にて通過抵抗を感じた、あるいはチューブ閉塞が起きた場合、チューブ径を 12Fr に変更し、懸濁液を調製後、⑦~⑨の操作を行う。

#### ■ 試験器具・機器

チューブ：（株）TOP 製 トップ栄養カテーテル（8 及び 12 フレンチ(Fr)長さ：120cm)

注入器：（株）TOP 製 ネオフィードシリンジ 30mL サイズ

pH メーター：堀場製作所製 pH メーター LAQUA F72

■ 結果

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

\*1：小さな欠片が残っていたがピストンを押し込むことで崩壊した

\*2：大きな欠片が残っていたがピストンを押し込むことで崩壊した

製品名	試験項目	結果	
		水(約 55℃)*3	室温水*4
レベチラセタム DS50% 「トーワ」	崩壊性	溶解またはすぐに懸濁した	
	通過性	8Fr チューブ：抵抗なくチューブを通過する (全量を押し出せる)	
	残存	ほとんどなし	
	崩壊後 pH	pH 6.29	pH 6.16

\*3：採取量：3002.7mg

\*4：採取量：3000.0mg

## 2. その他の関連資料

東和薬品株式会社 製品情報ホームページ

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

## レベチラセタム DS50%「トーフ」分包品の排出性

### 試験方法

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

### 結 果

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

## レベチラセタム DS50%「トーフ」配合変化試験成績

### ■目的

レベチラセタム DS50%「トーフ」と薬剤及び飲食物との配合時における安定性を確認するため、配合変化試験を実施した。

### ■方法

#### (1) 配合方法

本剤 1000mg に薬剤または飲食物を加えて混合し、検体とした。

#### (2) 保存条件

##### 1) 薬剤との配合

散光：25℃、60%RH、1000lx

##### 2) 飲食物との配合

散光：25℃、60%RH、1000lx

遮光：冷蔵（5℃）

#### (3) 試験項目及び試験回数

##### 1) 薬剤との配合

固形製剤との配合

外観、流動性及び定量：1回（n=1）

液体製剤との配合

外観、におい、再分散性、pH 及び定量：1回（n=1）

##### 2) 飲食物との配合

水、乳酸菌飲料、スポーツ飲料、ココア、麦茶、オレンジジュース及び牛乳

外観、におい、再分散性、pH 及び定量：1回（n=1）

アイスクリーム、ヨーグルト及びプリン

外観、におい及び定量：1回（n=1）

#### (4) 試験方法

##### 1) 外観

外観（色調、形状、懸濁、沈殿の有無等）の確認

##### 2) におい

においを確認

##### 3) pH

日本薬局方に準じた pH 測定

##### 4) 流動性

目視にて確認

<流動性の評価方法及び基準>

配合直後については、流動性の有無を確認し、ある場合は良好、ない場合にはその状態を記載する。以降の時点においては、前の時点と変化がない場合には「変化なし」と記載する。変化が認められた場合には「変化あり」に加えてその状態について記載する。

##### 5) 再分散性

目視にて確認

<再分散性の評価方法及び基準>

50 mL の透明ガラス遠沈管に全量が約 10 mL になるように配合して配合検体を調製する。なお、各保存条件で保存後の配合検体の遠沈管について、5 秒間倒立させ、次いで 5 秒間正立した。この操作を 1 回として、懸濁液が均質に分散するまでの回数を測定し、測定回数が 9 回までは良、10 回以上は悪とした。

##### 6) 定量

液体クロマトグラフィー

(5) 測定時点

1) 薬剤との配合

固形製剤との配合

配合直後、保存 3、7、14 及び 30 日後

液体製剤との配合

配合直後、保存 3 及び 6 時間後、1、3 及び 7 日後

2) 飲食物との配合

配合前（外観及びにおいのみ）、配合直後、保存 1 及び 24 時間後

■結果

(1) 薬剤との配合試験結果

試験日：2021年9～10月

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

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

残存率：配合直後の含量を100%として、各時点の残存率を算出した。

分類	配合薬剤 (メーカー名)	配合 薬量	試験項目	測定時点				
				配合直後	3日後	7日後	14日後	30日後
呼吸器 官 用 薬	カルボシステイン DS50%「トーワ」 (東和薬品)	500mg	外観	白色の粒状 の混合物	同左	同左	同左	同左
			流動性	良好	同左	同左	同左	同左
			残存率 (%)	100.0	100.5	100.6	100.3	97.3
	ムコサールドライ シロップ 1.5% (サノフィ)	500mg	外観	白色の粒状 の混合物	同左	同左	同左	同左
			流動性	良好	同左	同左	同左	同左
			残存率 (%)	100.0	100.6	100.5	100.7	96.6
	アスピリン散 10% (ニプロ ES)	300mg	外観	白色と橙色 の粒状の 混合物	同左	同左	同左	同左
			流動性	良好	同左	同左	同左	同左
			残存率 (%)	100.0	100.0	99.7	100.1	97.2
消化器 官 用 薬	ビオフェルミン R 散 (ビオフェルミン =大正製薬)	1000mg	外観	白色の粒状 の混合物	同左	同左	同左	白色の塊と 粒状の混合 物
			流動性	良好	同左	同左	同左	やや固化 (振とうす ると塊が崩 れた)
			残存率 (%)	100.0	99.9	99.6	100.0	100.9
ア レ ル ギ ー 用 薬	プラナルカスト DS10%「トーワ」 (東和薬品)	1000mg	外観	白色の粒状 の混合物	同左	同左	同左	同左
			流動性	良好	同左	同左	同左	同左
			残存率 (%)	100.0	104.0	102.3	101.9	103.5
抗 生 物 質 製 剤	ワイドシリン細粒 20% (Meiji Seika)	800mg	外観	白色と桃色 の粒状の混 合物	同左	同左	同左	同左
			流動性	良好	同左	同左	同左	同左
			残存率 (%)	100.0	100.3	100.7	99.8	101.1

残存率：配合直後の含量を 100%として、各時点の残存率を算出した。

試験日：2021年10月

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

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

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

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

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

## (2) 飲食物との配合試験結果

試験日：2021年11月

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

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

残存率：配合直後の含量を100%として、各時点の残存率を算出した。

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

残存率：配合直後の含量を100%として、各時点の残存率を算出した。

製造販売元

**東和薬品株式会社**

大阪府門真市新橋町2番11号