

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
処方箋医薬品

レベチラセタム錠 250mg「トーフ」
レベチラセタム錠 500mg「トーフ」

《レベチラセタム錠》

レベチラセタム DS50%「トーフ」

《レベチラセタムドライシロップ》

LEVETIRACETAM
Tab. 250mg・500mg “TOWA” /DS50% “TOWA”

剤形	レベチラセタム錠 250mg「トーフ」：フィルムコーティング錠 レベチラセタム錠 500mg「トーフ」：フィルムコーティング錠 レベチラセタム DS50%「トーフ」：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（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	レベチラセタム錠 250mg「トーフ」： 1錠中レベチラセタム 250mg を含有 レベチラセタム錠 500mg「トーフ」： 1錠中レベチラセタム 500mg を含有 レベチラセタム DS50%「トーフ」： 1g 中レベチラセタム 500mg を含有
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 発売年月日：2021年 12月 10日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：東和薬品株式会社 販売元：株式会社三和化学研究所
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	株式会社三和化学研究所 コンタクトセンター TEL 0120-19-8130 FAX (052) 950-1305 医療関係者向けウェブサイト https://med.skk-net.com/

本 IF は 2021 年 12 月作成の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の電子添文情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ
<https://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

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、I F と略す）の位置付け並びに I F 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 I F 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 I F 記載要領 2008 が策定された。

I F 記載要領 2008 では、I F 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-I F）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-I F が提供されることとなった。

最新版の e-I F は、（独）医薬品医療機器総合機構ホームページ（<https://www.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-I F を掲載する医薬品医療機器総合機構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-I F の情報を検討する組織を設置して、個々の I F 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、I F 記載要領の一部改訂を行い I F 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. I F とは

I F 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 I F 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 I F 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。

[I F の様式]

①規格は A 4 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。

② I F 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「I F 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。

[I F の作成]

① I F 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。

② I F に記載する項目及び配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠する。

③添付文書の内容を補完するとの I F 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、「I F 記載要領 2013」と略す）により作成された I F 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（P D F）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[I F の発行]

①「I F 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、「I F 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 I F が改訂される。

3. I F の利用にあたって

「I F 記載要領 2013」においては、P D F 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 I F については、医薬品医療機器総合機構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、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 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、I F 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、I F 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、I F の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器総合機構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

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

目 次

I. 概要に関する項目	
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1
II. 名称に関する項目	
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名（命名法）	2
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	2
7. CAS 登録番号	2
III. 有効成分に関する項目	
1. 物理化学的性質	3
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3
3. 有効成分の確認試験法	3
4. 有効成分の定量法	3
IV. 製剤に関する項目	
1. 剤形	4
2. 製剤の組成	4
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意	5
4. 製剤の各種条件下における安定性	5
5. 調製法及び溶解後の安定性	6
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7
7. 溶出性	14
8. 生物学的試験法	16
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	16
10. 製剤中の有効成分の定量法	16
11. 力価	16
12. 混入する可能性のある夾雑物	16
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	16
14. その他	16
V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	17
2. 用法及び用量	17
3. 臨床成績	18
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	19
2. 薬理作用	19
VII. 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移・測定法	20
2. 薬物速度論的パラメータ	22

3.	吸収	23
4.	分布	23
5.	代謝	23
6.	排泄	23
7.	トランスポーターに関する情報	23
8.	透析等による除去率	23
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	24
2.	禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	24
3.	効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	24
4.	用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	24
5.	慎重投与内容とその理由	24
6.	重要な基本的注意とその理由及び処置方法	24
7.	相互作用	24
8.	副作用	25
9.	高齢者への投与	27
10.	妊婦，産婦，授乳婦等への投与	27
11.	小児等への投与	27
12.	臨床検査結果に及ぼす影響	27
13.	過量投与	27
14.	適用上の注意	27
15.	その他の注意	28
16.	その他	28
IX.	非臨床試験に関する項目	
1.	薬理試験	29
2.	毒性試験	29
X.	管理的事項に関する項目	
1.	規制区分	30
2.	有効期間又は使用期限	30
3.	貯法・保存条件	30
4.	薬剤取扱い上の注意点	30
5.	承認条件等	30
6.	包装	30
7.	容器の材質	30
8.	同一成分・同効薬	31
9.	国際誕生年月日	31
10.	製造販売承認年月日及び承認番号	31
11.	薬価基準収載年月日	31
12.	効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	31
13.	再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容	31
14.	再審査期間	31
15.	投薬期間制限医薬品に関する情報	31

16. 各種コード	32
17. 保険給付上の注意	32
X I. 文献	
1. 引用文献	33
2. その他の参考文献	33
X II. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	34
2. 海外における臨床支援情報	34
X III. 備考	
その他の関連資料	35

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

レベチラセタム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。

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」は、東和薬品株式会社が後発医薬品として開発を企画し、平成 26 年 11 月 21 日付薬食発 1121 第 2 号厚生労働省医薬食品局長通知「医薬品の承認申請について」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 16 日にそれぞれ承認を取得し、2021 年 12 月 10 日に販売を開始した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1)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、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する効能・効果を有している。
- (2)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」の項参照）

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和名：レベチラセタム錠 250mg 「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 Tab. 250mg “TOWA”

LEVETIRACETAM Tab. 500mg “TOWA”

LEVETIRACETAM DS 50% “TOWA”

(3)名称の由来：有効成分名に基づき命名

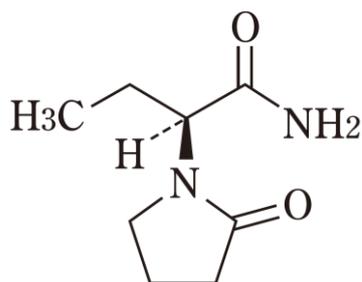
2. 一般名

(1)和名(命名法)：レベチラセタム (JAN)

(2)洋名(命名法)：Levetiracetam (JAN, INN)

(3)ステム：-racetam：Amide type nootrope agents, piracetam 誘導体

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₈H₁₄N₂O₂

分子量：170.21

5. 化学名(命名法)

(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

溶媒名	本品 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(95)	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

1) 区別:

レベチラセタム錠 250mg 「トーワ」: フィルムコーティング錠

レベチラセタム錠 500mg 「トーワ」: フィルムコーティング錠

レベチラセタム DS50% 「トーワ」: シロップ用剤(ドライシロップ)

2) 外観:

		レベチラセタム錠250mg 「トーワ」	レベチラセタム錠500mg 「トーワ」
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

3) 性状:

レベチラセタム錠 250mg 「トーワ」は青色の楕円形のフィルムコーティング錠

レベチラセタム錠 500mg 「トーワ」は黄色の楕円形の割線入りのフィルムコーティング錠

レベチラセタム DS50% 「トーワ」は白色～微黄白色の粉末及び粒状のドライシロップである。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

硬度 レベチラセタム錠 250mg 「トーワ」: 155N(15.8kg 重)

レベチラセタム錠 500mg 「トーワ」: 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、ステアリン酸マグネシウム、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）、アセスルファミウム、香料

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意

該当資料なし

4. 製剤の各種条件下における安定性

(1) レベチラセタム錠 250mg・500mg 「トーワ」

1) 加速試験^{1,2)}

試験項目	保存条件	保存期間	保存形態	試験結果	
				250mg	500mg
加速試験	40℃、75%RH	6 ヶ月	PTP 包装 ^{※1}	規格内	規格内
			バラ包装 ^{※2}	規格内	規格内

測定項目：性状、確認試験、純度試験、水分、製剤均一性、溶出性、定量

※1：PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品

※2：ポリエチレン瓶に入れた製品

最終包装製品を用いた加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月）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」は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

2) 無包装安定性試験^{3,4)}

試験項目	保存条件	保存期間	保存形態	試験結果	
				250mg	500mg
無包装 安定性試験	温度 40℃	3 ヶ月	遮光、気密容器	規格内	規格内
	湿度 25℃、75%RH		遮光、開放シャーレ	規格内 ^{※1}	規格内
	光 25℃、60%RH、 3000lx 散光下（総 照射量 120 万 lx・h）		シャーレに入れ、ラ ップで蓋をしたもの	規格内 ^{※2}	規格内

測定項目：外観、定量、硬度（参考）、溶出性、類縁物質

※1：青色（開始時）→ごくわずかに退色（規格内、1 ヶ月、3 ヶ月）

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

3) 分割後の安定性試験⁵⁾

試験項目		保存条件	保存期間	保存形態	試験結果
					500mg
分割後の安定性試験	室温	25℃、60%RH、遮光保存	90 日間	開放 PP 遠沈管に入れたもの	規格内
	光	25℃、60%RH、4000lx散光下（総照射量120万lx・h）		シャーレに入れ、ラップで蓋をしたもの	規格内

測定項目：性状、類縁物質、溶出性、定量

(2) レベチラセタム DS50% 「トーワ」

1) 加速試験⁶⁾

試験項目	保存条件	保存期間	保存形態	試験結果
加速試験	40℃、75%RH	6 ヶ月	バラ包装 ^{※1}	規格内

※1：ポリエチレン瓶に入れた製品（乾燥剤入り）

測定項目：性状、確認試験、pH、純度試験、水分、微生物限度試験、定量

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

2) 無包装安定性試験⁷⁾

試験項目		保存条件	保存期間	保存形態	試験結果
無包装安定性試験	温度	40℃	3 ヶ月	遮光、気密容器	規格内
	湿度	25℃、75%RH		遮光、シャーレに入れたもの	規格内
	光	25℃、60%RH、3000lx散光下（総照射量120万lx・h）		シャーレに入れ、ラップで蓋をしたもの	規格内

測定項目：外観、定量、類縁物質

5. 調製法及び溶解後の安定性⁸⁾

溶解後の安定性

レベチラセタム DS50% 「トーワ」：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。

保存条件	保存期間	保存形態	試験結果
25℃、60%RH、1000lx	24 時間	ガラス栓をした無色透明ガラス製容器	規格内

測定項目：性状、定量、残存率

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

(1) 薬剤との配合変化⁹⁾

この配合変化試験は、限られた条件下で試験を実施し、レベチラセタム DS50%「トローワ」の安定性を確認したものであり、配合した他剤の安定性は確認していません。

また、配合後の有効性、安全性の評価も行っていないため、配合した他剤との併用を推奨するものではありません。

他剤と配合する際には、各製品の電子添文をご参照ください。

■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

・薬剤との配合

散光：25℃、60%RH、1000lx

・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

・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）

・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

・外観

外観（色調、形状、懸濁、沈殿の有無等）の確認

・におい

においを確認

・pH

日本薬局方に準じた pH 測定

・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。

・再分散性

目視にて確認

<再分散性の評価方法及び基準>

50mL の透明ガラス遠沈管に全量が約 10mL 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。

- ・ 定量
液体クロマトグラフィー

5) 測定時点

- ・ 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
- ・ 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

< 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
	アレピアチン散 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
	エクセグラン散 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	برانل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。

<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%「トロー」	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	100.3	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
パンホーテン 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	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	同左
		におい	オレンジ のにおい	同左	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	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	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 (ハーゲンダツ 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	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	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	同左
		におい	ヨーグルト のにおい	同左	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	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	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。

(2) 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

- ・外観：目視にて確認（色調、形状、懸濁、沈殿の有無等）
- ・におい：においを確認
- ・pH：日本薬局方に準じ、配合検体の pH を測定
- ・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：大さじ 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：大さじ 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
レベチラセ タム DS50% 「トーワ」	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 スティック タイプ 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

7. 溶出性

(1) レベチラセタム錠 250mg 「トーワ」¹⁰⁾

○溶出挙動の同等性

平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「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」における「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づき、レベチラセタム錠 500mg 「トーワ」を標準製剤として実施。

試験方法：「日局」一般試験法溶出試験法（パドル法）

試験液量：900mL

試験液の温度：37±0.5℃

回転数：50rpm

試験液：pH1.2＝「日局」溶出試験第1液

pH4.0＝薄めたMcIlvaineの緩衝液

pH6.8＝「日局」溶出試験第2液

水

判定基準：全ての溶出試験条件において、以下の(1)及び(2)の基準に適合するとき、溶出挙動が同等であると判定する。

(1) 平均溶出率

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±10%の範囲にある。

(2) 個々の溶出率

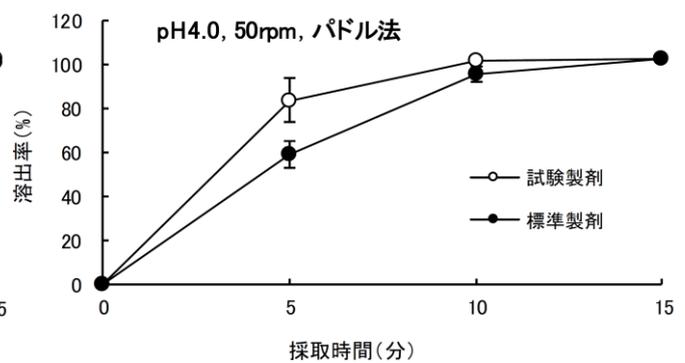
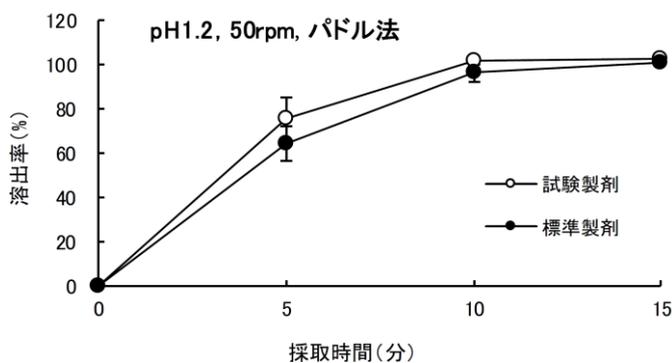
最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率について、以下の基準に適合する。

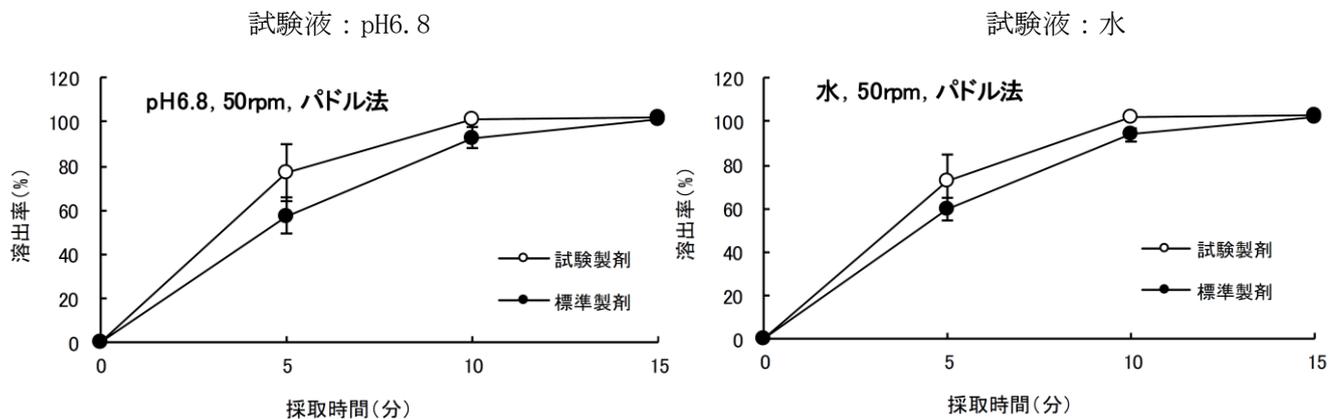
- a. 標準製剤の平均溶出率が85%（徐放性製剤では80%）以上に達するとき、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。

結果：溶出性は判定基準に適合した。

試験液：pH1.2

試験液：pH4.0





(2) レベチラセタム錠 500mg 「トーワ」¹¹⁾

○溶出挙動の類似性

平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「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」に基づき実施。

試験方法：「日局」一般試験法溶出試験法（パドル法）

試験液量：900mL

試験液の温度：37±0.5℃

回転数：50rpm

試験液：pH1.2＝「日局」溶出試験第1液

pH4.0＝薄めたMcIlvaineの緩衝液

pH6.8＝「日局」溶出試験第2液

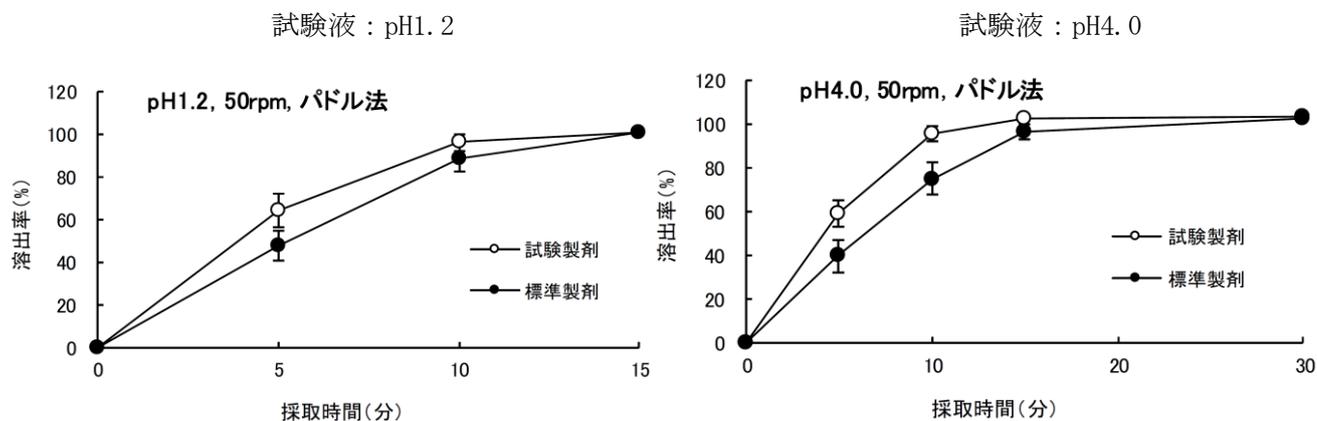
水

判定基準：以下の基準に適合するとき、溶出挙動が類似していると判定する。

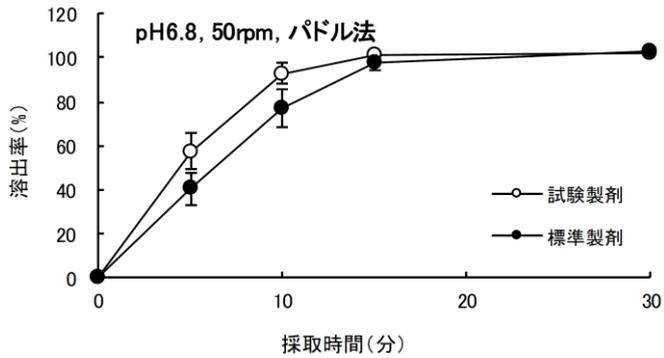
①標準製剤が15分以内に平均85%以上溶出する場合

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±15%の範囲にある。

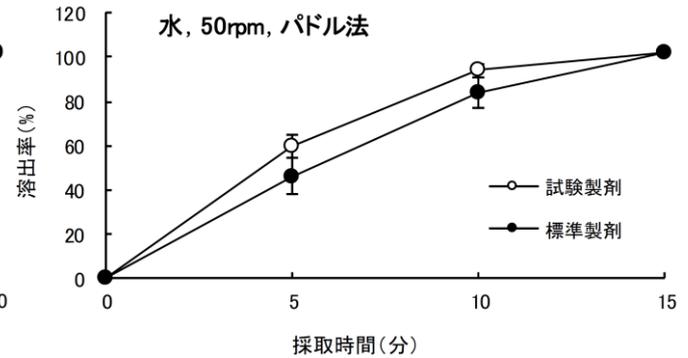
結果：溶出性は判定基準に適合した。



試験液：pH6.8



試験液：水



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. 効能又は効果

- てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）
- 他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法

2. 用法及び用量

レベチラセタム錠 250mg/500mg 「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 3000 mg（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1000 mg（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 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。

<用法及び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 2回	250mg
最高投与量	1回 1500mg 1日 2回	1回 1000mg 1日 2回	1回 750mg 1日 2回	1回 500mg 1日 2回	1回 1000mg 1日 1回	500mg

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

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

該当しない

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

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序¹²⁾

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^{13, 14)}

レベチラセタム錠 500mg 「トーワ」: 0.601 ± 0.300 (h) (Mean \pm S. D., n=22)

レベチラセタム DS50% 「トーワ」: 0.665 ± 0.654 (h) (Mean \pm S. D., n=23)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

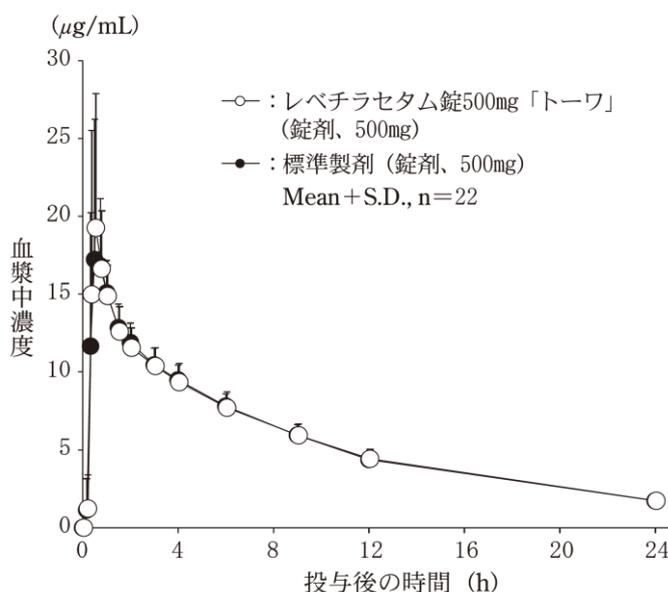
1) レベチラセタム錠 500mg 「トーワ」¹³⁾

平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「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」に基づき実施。

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) 健康成人男子に水 150mL とともに絶食単回経口投与して LC-MS/MS 法に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、 $\log(0.9861) \sim \log(1.0145)$ 及び $\log(1.0109) \sim \log(1.1675)$ であり、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であることから、両剤の生物学的同等性が確認された。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₂₄ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	Tmax (h)	T _{1/2} (h)
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 \pm 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。

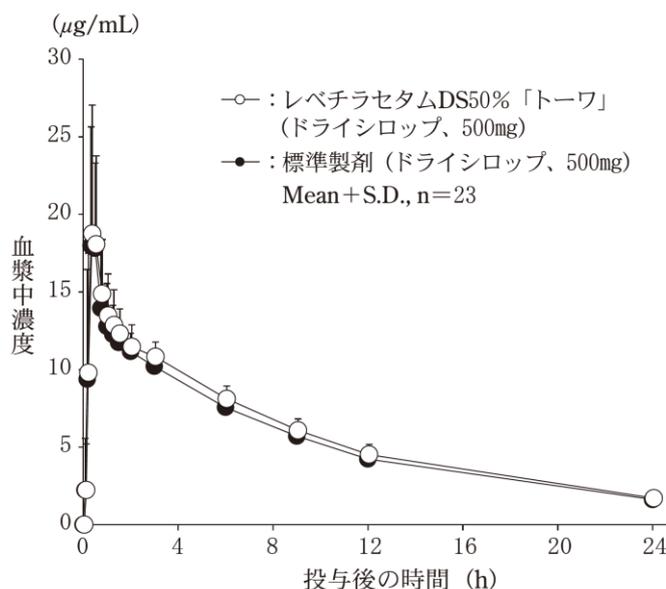
2) レベチラセタム DS50% 「トーワ」¹⁴⁾

平成24年2月29日付薬食審査発0229第10号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「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」に基づき実施。

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)健康成人男子に水150mLとともに絶食単回経口投与してLC-MS/MS法に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_{max}) について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(1.0413)～log(1.0816)及びlog(0.9020)～log(1.1151)であり、log(0.80)～log(1.25)の範囲内であることから、両剤の生物学的同等性が確認された。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₂₄ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)
レベチラセタム DS50% 「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、C_{max}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。

3) レベチラセタム錠 250 mg 「トーワ」¹⁵⁾

レベチラセタム錠250mg「トーワ」は、平成24年2月29日付薬食審査発0229第10号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づき、レベチラセタム錠500mg「トーワ」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判断され、生物学的に同等とみなされた。

(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」: 0.0821 ± 0.0060 (h^{-1}) (Mean \pm S. D., n=22)

レベチラセタム DS50% 「トーワ」: 0.0853 ± 0.0093 (h^{-1}) (Mean \pm S. D., n=23)

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液—胎盤関門通過性

「Ⅷ. 10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」の項参照

(3) 乳汁への移行性

「Ⅷ. 10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」の項参照

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

「VIII. 13. 過量投与(2)」の項参照

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

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」の項参照

5. 慎重投与内容とその理由

- (1)腎機能障害のある患者（「Ⅷ. 4. 用法及び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（「Ⅷ. 4. 用法及び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]

レベチラセタム DS50%「トーワ」のみ

- (4)フェニルケトン尿症の患者 [本剤は1g 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

- (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（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¹⁶⁾**：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

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、齦歯、歯痛、口唇炎、歯肉腫脹、歯肉炎、痔核、歯周炎、胃不快感、消化不良
肝臓	肝機能異常、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	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）」、「Ⅷ. 5. 慎重投与内容とその理由」、「Ⅷ. 8. (2) 重大な副作用と初期症状」及び「Ⅷ. 8. (3) その他の副作用」の項参照

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。（「VIII. 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意」及び「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

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

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

- (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

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、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

15. その他の注意

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

16. その他

該当資料なし

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験 (「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験

「VIII. 10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」の項参照

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：レベチラセタム錠 250mg・500mg「トーワ」、レベチラセタム DS50%「トーワ」
処方箋医薬品（注意-医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：レベチラセタム 該当しない

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

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

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（患者等に留意すべき必須事項等）

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、更には穿孔をお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。]

患者向け医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

6. 包装

レベチラセタム錠 250mg「トーワ」：100錠（PTP10錠×10）、300錠（バラ）

レベチラセタム錠 500mg「トーワ」：100錠（PTP10錠×10）、300錠（バラ）

レベチラセタム DS50%「トーワ」：100g（バラ）

7. 容器の材質

レベチラセタム錠 250mg・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

個装箱：紙

<バラ包装>

瓶：ポリエチレン

蓋：ポリエチレン

個装箱：紙

レベチラセタム DS50% 「トーワ」

<バラ包装>

瓶：ポリエチレン

蓋：ポリエチレン（乾燥剤入り）

個装箱：紙

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：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

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
レベチラセタム錠250mg「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

販売名	薬価基準収載年月日
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. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
レベチラセタム錠 250mg「トーワ」	128733202	1139010F1091	622873301
レベチラセタム錠 500mg「トーワ」	128734902	1139010F2098	622873401
レベチラセタムDS50% 「トーワ」	128735602	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 (レベチラセタム錠 250mg 「トーワ」 加速試験)
- 2) 東和薬品株式会社 社内資料 (レベチラセタム錠 500mg 「トーワ」 加速試験)
- 3) 東和薬品株式会社 社内資料 (レベチラセタム錠 250mg 「トーワ」 無包装安定性試験)
- 4) 東和薬品株式会社 社内資料 (レベチラセタム錠 500mg 「トーワ」 無包装安定性試験)
- 5) 東和薬品株式会社 社内資料 (レベチラセタム錠 500mg 「トーワ」 分割後の安定性試験)
- 6) 東和薬品株式会社 社内資料 (レベチラセタム DS50% 「トーワ」 加速試験)
- 7) 東和薬品株式会社 社内資料 (レベチラセタム DS50% 「トーワ」 無包装安定性試験)
- 8) 東和薬品株式会社 社内資料 (レベチラセタム DS50% 「トーワ」 懸濁後の安定性試験)
- 9) 東和薬品株式会社 社内資料 (レベチラセタム DS50% 「トーワ」 配合変化)
- 1 0) 東和薬品株式会社 社内資料 (レベチラセタム錠 250mg 「トーワ」 溶出試験)
- 1 1) 東和薬品株式会社 社内資料 (レベチラセタム錠 500mg 「トーワ」 溶出試験)
- 1 2) グッドマン・ギルマン薬理書 第 12 版, 759, 2013
- 1 3) 東和薬品株式会社 社内資料 (レベチラセタム錠 500mg 「トーワ」 生物学的同等性試験)
- 1 4) 東和薬品株式会社 社内資料 (レベチラセタム DS50% 「トーワ」 生物学的同等性試験)
- 1 5) 東和薬品株式会社 社内資料 (レベチラセタム錠 250mg 「トーワ」 生物学的同等性試験)
- 1 6) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性過敏症症候群
- 1 7) Therapeutic Goods Administration, Prescribing medicines in pregnancy database
<<http://www.tga.gov.au/prescribing-medicines-pregnancy-database>> (2021/12/01 アクセス)

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

- (1) 本剤と同一製剤は外国で発売されていない。
- (2) レベチラセタム製剤としては、各国で販売されている。

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリアの分類）¹⁷⁾

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

<使用上の注意> 「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。]

	分類
オーストラリアの分類： An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy	B3 (2021年12月現在)

参考：分類の概要

<オーストラリアの分類：An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy>

B3: Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

[妊婦および妊娠可能年齢の女性への使用経験はまだ限られているが、この薬による奇形やヒト胎児への直接・間接的有害作用の発生頻度増加は観察されていない。

動物を用いた研究では、胎児への障害の発生が増えるという証拠は得られている。しかし、このことがヒトに関してもつ意義ははっきりしていない。]

XⅢ. 備考

その他の関連資料

該当資料なし